

# РОССИЙСКИЙ ВЕСТНИК ПЕРИНАТОЛОГИИ И ПЕДИАТРИИ

18+

Том 60

(ВОПРОСЫ ОХРАНЫ МАТЕРИНСТВА И ДЕТСТВА)

2.2015

## 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)  
Л.А. Балыкова (Саранск)  
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.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.Д. Савенкова (Санкт-Петербург)  
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.А. Анохин (Казань)  
Т.Н. Васина (Орел)  
С.М. Гавалов (Новосибирск)  
С.Ф. Гнусаев (Тверь)

Т.В. Заболотских (Благовещенск)  
М.С. Игнатова (Москва)  
В.К. Козлов (Хабаровск)  
Л.В. Козлова (Москва)

М.Ю. Никанорова (Дания)  
Л.М. Огородова (Томск)  
П. Переновска (Болгария)  
А.Н. Узунова (Челябинск)

### АДРЕС РЕДАКЦИИ:

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

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

### Каталог «Роспечать»:

Индекс 73065  
для индивидуальных подписчиков  
Индекс 73066  
для предприятий и организаций

### Каталог «Пресса России»:

Индекс 43516  
для индивидуальных подписчиков  
Индекс 43519  
для предприятий и организаций

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

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

Формат 60×84/8 Усл. печ. л. 12.  
Тираж 3000 экз. Заказ № 155  
Отпечатано в типографии «Оверлей»



# ROSSIYSKIY VESTNIK PERINATOLOGII I PEDIATRII RUSSIAN BULLETIN OF PERINATOLOGY AND PEDIATRICS

Vol. 60

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

2.2015

## SCIENTIFIC AND PRACTICAL REFEREED JOURNAL

Included in the list of publications recommended by the Higher Attestation Commission (HAC)  
Included in the database Ulrich's Periodicals Directory and Google Scholar

### Founders and publishers:

OOO "Nacionalnaja pediatricheskaja akademija nauki i innovacij" /  
Ltd. "The National Academy of Pediatric Science and Innovation"  
Nekommercheskaja organizacija "Rossijskaja asociacija pediatricheskih centrov" /  
Non-profit organization "Russian Association of pediatric centers"

## EDITORIAL BOARD

**Editor-in-Chief** A.D. Tsaregorodtsev

**Deputy Editor-in-Chief** V.V. Dlin

**Executive Secretary** V.S. Sukhorukov

**Scientific Editor** E.A. Nikolayeva

**Editorial Director** T.V. Pantelyushina

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

A.M. Zaprudnov (Moscow)  
D.I. Zelinskaya (Moscow)  
E.S. Keshishyan (Moscow)  
B.A. Kobrinsky (Moscow)  
Ju.I. Kucherov (Moscow)  
I.V. Leontyeva (Moscow)  
L.N. Mazankova (Moscow)  
S.I. Malyavskaya (Arkhangelsk)  
Ju.L. Mizernitsky (Moscow)  
P.V. Novikov (Moscow)  
I.M. Osmanov (Moscow)

A.N. Pampura (Moscow)  
N.D. Savenkova (Saint Petersburg)  
N.V. Skripchenko (Saint Petersburg)  
E.V. Uvarova (Moscow)  
M.A. Shkolnikova (Moscow)  
P.V. Shumilov (Moscow)  
P.L. Shherbakov (Moscow)  
M.Ju. Shherbakova (Moscow)  
Anna Gardner (Sweden)  
Richard G. Boles (USA)  
Christer Holmberg (Finland)

## EDITORIAL COUNCIL

V.A. Anohin (Kazan)  
T.N. Vasina (Orel)  
S.M. Gavalov (Novosibirsk)  
S.F. Gnusaev (Tver)

T.V. Zabolotskih (Blagoveshchensk)  
M.S. Ignatova (Moscow)  
V.K. Kozlov (Khabarovsk)  
L.V. Kozlova (Moscow)

M.Ju. Nikanorova (Denmark)  
L.M. Ogorodova (Tomsk)  
P. Perenovska (Bulgaria)  
A.N. Uzunova (Chelyabinsk)

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

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

«Rospechat» catalogue:  
Index 73065 is for individual subscribers  
Index 73066 is for institutional subscribers

«Pressa Rossii» catalogue:  
Index 43516 is for individual subscribers  
Index 43519 is for institutional subscribers

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

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

Format 60x84 /8  
3000 copies of the edition. Order № 155  
Printed in "Overlay"

## ЮБИЛЕИ

Николаева Т.Н.

5 Nikolaeva T.N.

## ПЕРЕДОВАЯ

Запруднов А.М., Харитонов Л.А., Григорьев К.И.,  
Богомаз Л.В.  
Современное состояние детской гастроэнтерологии

6 Zaprudnov A.M., Kharitonova L.A., Grigoryev K.I.,  
Bogomaz L.V.  
Pediatric gastroenterology: State-of-the-art

## ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

Заваденко Н.Н., Печатникова Н.Л., Симашкова Н.В.,  
Заваденко А.Н., Орлова К.А.  
Неврологические нарушения у детей с аутизмом

14 Zavadenko N.N., Pechatnikova N.L., Semashkova N.V.,  
Zavadenko A.N., Orlova K.A.  
Neurological disorders in children with autism

Аксенова М.Е.  
Патология сердечно-сосудистой системы у детей с хро-  
ническими болезнями почек: эпидемиология, факторы  
риска, патогенез

22 Aksenova M.E.  
Cardiovascular system diseases in children with chronic  
kidney diseases: Epidemiology, risk factors, pathogenesis

Ружницкая Е.А., Виноградова Т.В., Семенов А.В.,  
Пампура А.Н., Тренева М.С., Сухоруков В.С.  
Секреция цитокинов при эозинофилии у детей

29 Ruzhitskaya E.A., Vinogradova T.V., Semyonov A.V.,  
Pampura A.N., Treneva M.S., Sukhorukov V.S.  
Cytokine secretion in children with eosinophilia

## ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

## ORIGINAL ARTICLES

## ПЕРИНАТОЛОГИЯ И НЕОНАТОЛОГИЯ

## PERINATOLOGY AND NEONATOLOGY

Кушнарева М.В., Юрьева Э.А., Кешишян Е.С.  
Содержание химических элементов в моче у здоровых  
новорожденных и детей с перинатальной патологией

37 Kushnareva M.V., Yuryeva E.A., Keshishyan E.S.  
The content of chemical elements in the urine of neonatal  
infants in health and perinatal diseases

Чистякова Г.Н., Ремизова И.И., Газиева И.А.,  
Ляпунов В.А., Устьянцева Л.С.  
Особенности иммунной системы детей, родившихся  
у женщин с гестационным сахарным диабетом

42 Chistyakova G.N., Remizova I.I., Gazieva I.A.,  
Lyapunov V.A., Ustyantseva L.S.  
Features of the immune system of children born to women  
with gestational diabetes mellitus

Костюсова Е.В., Захарова С.Ю.  
Прогнозирование постгипоксической кардиопатии  
у новорожденных от матерей с врожденными порока-  
ми сердца

49 Kostousova E.V., Zakharova S.Yu.  
Prediction of posthypoxic cardiopathy of newborns of  
mothers with congenital heart disease

Кильдиярова Р.Р., Углова Д.Ф.  
Ассоциированная с дисплазией соединительной ткани  
кардиальная патология у женщин и их новорожденных  
детей

54 Kildiyarova R.R., Uglova D.F.  
Connective tissue dysplasia-associated cardiac pathology in  
women and their newborns

Фарейтор Е.В., Литвинова А.М., Захарова С.Ю.,  
Пестряева Л.А.  
Состояние газового гомеостаза и кислородтранспортной  
функции крови у детей первого года жизни с очень низ-  
кой и экстремально низкой массой тела при рождении

57 Fareitor E.V., Litvinova A.M., Zakharova S.Yu.,  
Pestryaeva L.A.  
Blood gas homeostasis and oxygen-transport function in  
very low and extremely low birth weight infants during the  
first year of life

## НАСЛЕДСТВЕННЫЕ БОЛЕЗНИ

## HEREDITARY DISEASES

Николаева Е.А., Яблонская М.И., Харабадзе М.Н.,  
Давыдова Ю.И., Комарова О.Н., Новиков П.В.  
Диагностика и лечение биоптериндефицитной гипер-  
фенилаланиемии

66 Nikolaeva E.A., Yablonskaya M.I., Kharabadze M.N.,  
Davydova Yu.I., Komarova O.N., Novikov P.V.  
Bioppterin-deficient hyperphenylalaninemia: Diagnosis and  
treatment

Демикова Н.С., Лапина А.С., Подольная М.А.,  
Кобринский Б.А.  
Динамика частоты врожденных пороков развития  
в РФ (по данным федеральной базы мониторинга ВПР  
за 2006—2012 гг.)

72 Demikova N.S., Lapina A.S., Podol'naya M.A.,  
Kobrinsky B.A.  
Trends in the incidence of congenital malformations in  
the Russian Federation (according to the 2006—2012  
Congenital Malformations Monitoring Base data)

**ИНФЕКЦИОННЫЕ БОЛЕЗНИ**

*Окольшиева Н.В., Кистенева Л.Б., Выжлова Е.Н.,  
Малиновская В.В., Чешик С.Г., Парфенов В.В.,  
Ружицкая Е.А., Семенов А.В., Фисенко А.П.*  
Эффективность виферонотерапии у детей раннего воз-  
раста с острой респираторной вирусной инфекцией

**АЛЛЕРГОЛОГИЯ**

*Варламов Е.Е., Тагирова М.К., Комова Е.Г.,  
Прасолова М.А., Иванов М.К., Сухоруков В.С.,  
Пампура А.Н.*  
Клиническое значение мутаций гена *FLG* у детей с ато-  
пическим дерматитом

**КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ**

*Артамонов Р.Г., Паунова С.С., Глазунова Л.В.,  
Поляков М.В., Кириллина С.А., Бусова Е.С.,  
Гаммель Е.Н., Тимина Я.Д.*  
Геморрагический васкулит, осложненный тонко-тол-  
стокишечной инвагинацией, у ребенка 5 лет

*Грознова О.С., Калачанова Е.П., Леонтьева И.В.,  
Ржевская П.Е.*  
Тяжелое поражение сердечно-сосудистой системы  
у больного с синдромом Марфана

**В ПОМОЩЬ ПРАКТИЧЕСКОМУ ВРАЧУ**

*Баедилова М.Т., Лебедькова С.Е., Трусова О.Ю.,  
Суменко В.В., Игнатова Т.Н.*  
Энерготропная терапия при синдроме хронической  
усталости

*Биктимирова А.А., Рылова Н.В., Золкина И.В.,  
Кулагина Т.Е., Сухоруков В.С.*  
Особенности карнитинового обмена у юных спортсме-  
нов

*Комарова О.Н., Хавкин А.И.*  
Психогенно обусловленные расстройства приема пищи  
у детей раннего возраста и способы их коррекции

**РЕЦЕНЗИИ**

*Скоромец А.А.*  
Рецензия на монографию «Нейроинфекции у детей»  
под ред. Н.В. Скрипченко

**INFECTIOUS DISEASES**

78 *Okolyshcheva N.V., Kisteneva L.B., Vyzhlova E.N.,  
Malinovskaya V.V., Cheshik S.G., Parfenov V.V.,  
Ruzhitskaya E.A., Semenov A.V., Fisenko A.P.*  
Efficiency of viferon therapy in infants with acute respira-  
tory virus infection

**ALLERGOLOGY**

87 *Varlamov E.E., Tagirova M.K., Komova E.G.,  
Prasolova M.A., Ivanov M.K., Sukhorukov V.S.,  
Pampura A.N.*  
Clinical significance of *FLG* gene mutations in children with  
atopic dermatitis

**CLINICAL OBSERVATIONS**

92 *Artamonov R.G., Paunova S.S., Glazunova L.V.,  
Polyakov M.V., Kirillina S.A., Busova E.S.,  
Gammel E.N., Timina Ya.D.*  
Henoch's disease complicated by intestinal intussusception  
in a 5-year-old child

95 *Groznova O.S., Kalachanova E.P., Leontyeva I.V.,  
Rzhevskaya P.E.*  
Severe cardiovascular system involvement in a patient with  
Marfan's syndrome

**GUIDELINES FOR THE PRACTITIONER**

100 *Baedilova M.T., Lebed'kova S.E., Trusova O.Yu.,  
Sumenko V.V., Ignatova T.N.*  
Energy-rich therapy for chronic fatigue syndrome

105 *Biktimirova A.A., Rylova N.V., Zolkina I.V., Kulagina T.E.,  
Sukhorukov V.S.*  
Carnitine metabolic features in young athletes

108 *Komarova O.N., Khavkin A.I.*  
Psychogenic eating disorders in infants and ways of their  
correction

**BOOK REVIEWS**

114 *Skoromets A.A.*  
Review of the monograph «Neuroinfections in Children»  
edited by N.V. Skripchenko

## НИКОЛАЕВА ТАТЬЯНА НИКИТИЧНА

Николаева Татьяна Никитична родилась 16 января 1940 г. в Ташкенте. В 1962 г. с отличием окончила лечебный факультет Ярославского медицинского института (ныне Ярославский государственный медицинский университет). В течение двух лет работала врачом-педиатром в доме ребенка (село Карабиха Ярославской области), затем в детской поликлинике №1 Ленинского района Ярославля. После окончания аспирантуры на кафедре детских болезней Ярославского медицинского института в 1967 г. избрана по конкурсу на должность ассистента. С 1972 г. начала работать на вновь создаваемых курсах и кафедрах педиатрического факультета. С 1977 г. до настоящего времени Татьяна Никитична заведует кафедрой факультетской педиатрии с пропедевтикой детских болезней.

Профессор Т.Н. Николаева является высококвалифицированным преподавателем курсов пропедевтической и клинической педиатрии, большое внимание уделяет учебно-методической работе. Ежегодно привлекается к работе государственной аттестационной комиссии, в том числе в качестве председателя.

Направление научных исследований и специализация врачебной деятельности были определены при поступлении в аспирантуру научным руководителем д.м.н., проф., заслуженным деятелем науки РСФСР Александрой Ивановной Титовой – детская кардиология и, в частности, врожденные пороки сердца. Кандидатская диссертация «Распространенность и некоторые вопросы клиники врожденных пороков сердца у детей» защищена в 1967 г., докторская диссертация «Состояние микрогемодиализации при врожденных пороках сердца с артериовенозным сбросом крови у детей» – в 1987 г. В 1989 г. утверждена в ученном звании профессора. Под руководством проф. Т.Н. Николаевой защищены 4 докторские и 11 кандидатских диссертаций. Татьяной Никитичной опубликовано более 140 научных и учебно-методических работ, в том числе 6 монографий и 3 научных сборника. Т.Н. Николаева является председателем проблемной комиссии «Актуальные проблемы охраны здоровья матери и ребенка» и членом этического комитета Ярославского государственного медицинского университета. Она в течение многих лет была членом специализированных советов в Ярославской и Ивановской медицинских академиях, является действительным членом Российской академии естественных наук (общероссийское объединение ученых) с 1995 г.

Практическая медицинская деятельность проф. Т.Н. Николаевой также сконцентрирована в основном на детской кардиологии. Татьяна Никитична организовала первичное выявление, диспансеризацию, своевременное хирургическое лечение детей с врожденными пороками сердца и другой кардио-



логической патологией, принимала активное участие в создании детской кардиоревматологической службы в Ярославском регионе, воспитала школу детских кардиологов. В настоящее время – главный детский кардиолог Департамента здравоохранения и фармации Ярославской области. Уже более 20 лет Татьяна Никитична является председателем правления Ярославского регионального отделения Союза педиатров России. Она награждена Дипломом победителя всероссийского конкурса «Детский врач 2010 года» в номинации «За верность профессии».

Татьяна Никитична награждена Почетным знаком губернатора Ярославской области «За заслуги в науке», знаком «Отличнику здравоохранения», медалью ордена «За заслуги перед Отечеством» II степени. Имеет почетное звание «Заслуженный врач Российской Федерации».

Татьяна Никитична – ученый и организатор, талантливый педагог, но прежде всего – доброжелательный, отзывчивый и высокопорядочный человек, который пользуется заслуженным авторитетом у студентов, учеников и коллег.

Сотрудники кафедры факультетской педиатрии с пропедевтикой детских болезней Ярославского государственного медицинского университета сердечно поздравляют юбиляра и желают крепкого здоровья и новых научных достижений.

*Редколлегия журнала «Российский вестник перинатологии и педиатрии» присоединяется к этим теплым пожеланиям.*



## Современное состояние детской гастроэнтерологии

А.М. Запруднов, Л.А. Харитонова, К.И. Григорьев, Л.В. Богомаз

ГБОУ ВПО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

### Pediatric gastroenterology: State-of-the-art

A.M. Zaprudnov, L.A. Kharitonova, K.I. Grigoryev, L.V. Bogomaz

N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow

Рассмотрены актуальные вопросы детской гастроэнтерологии в плане как научных достижений, так и возможности практического применения современных инструментальных и лабораторных методов диагностики. Подчеркивается значение эволюции гастроэнтерологических заболеваний, связь детской заболеваемости и хронических болезней органов пищеварения у взрослых. Обращено внимание на необходимость применения имеющихся протоколов лечения и создания новых протоколов по наиболее распространенным нозологическим формам; подчеркнута роль профилактических мероприятий в работе врача-педиатра и детского гастроэнтеролога.

*Ключевые слова:* дети, болезни органов пищеварения, диагностика, лечение, профилактика.

The paper considers the topical issues of pediatric gastroenterology both in the context of research advances and the possibility of practically applying current instrumental and laboratory methods for diagnosis. It underlines the importance of evolution of gastroenterological diseases, and a relationship between infant morbidity and chronic digestive diseases in adults. Attention is drawn to the need to use existing treatment protocols and to create new protocols for the most common nosological entities; emphasis is laid on the role of preventive measures in the work of a pediatrician and a pediatric gastroenterologist.

*Key words:* children, digestive diseases, diagnosis, treatment, prevention.

Детская гастроэнтерология стала обособляться лишь последние 40 лет, т.е. позже по сравнению с другими педиатрическими специальностями: пульмонологией, кардиологией, нефрологией, гематологией, неврологией и др. Во многом это было обусловлено техническими возможностями. Применявшиеся в детской практике биохимические, рентгенологические, некоторые инструментальные (желудочное и дуоденальное зондирование, ректороманоскопия) методы не позволяли с высокой степенью достоверности распознавать на ранних стадиях как часто, так и редко встречающиеся заболевания органов пищеварения.

Положение коренным образом изменилось, когда в начале 70-х годов прошлого столетия в педиатрической практике стала применяться эзофагогастро-дуоденоскопия — методика, ставшая своеобразным триггером развития детской гастроэнтерологии. В дальнейшем у детей стали использоваться и другие методы диагностики: колоноскопия, ультрасонография, динамическая гепатобилисцинтиграфия, компьютерная томография, магнитно-резонансная томография. Однов-

ременно в детскую практику внедрялись современные биохимические, иммунологические, морфологические, микробиологические, вирусологические, генетические и иные методы исследования органов пищеварения. Все это в совокупности с методами медицинской интраскопии и лучевой диагностики не только способствовало значительному совершенствованию топической диагностики болезней органов пищеварения, но и привело к уточнению и пересмотру их структуры в детском возрасте. Среди неинфекционных заболеваний органов пищеварения у детей приоритет получили болезни верхних отделов пищеварительного тракта, а не болезни желчевыводящих путей, как ранее считалось [1].

В номенклатуре заболеваний органов пищеварения у детей появились «новые» болезни, в том числе свойственные взрослым:

- пищевода — гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, пищевод Барретта, дивертикул Ценкера;
- желудка и двенадцатиперстной кишки — гастродуоденит, язвенная болезнь, полипы, эктопия поджелудочной железы в стенку желудка;
- кишечника — еунит, болезнь Крона, целиакия, синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке;
- билиарного тракта — желчнокаменная болезнь, холестероз желчного пузыря, аномалии развития билиарного тракта;
- поджелудочной железы — острый и хронический панкреатит, кольцевидная поджелудочная железа [2]. Установлен ряд особенностей гастроэнтерологи-

© Коллектив авторов, 2015

*Ros Vestn Perinatol Pediat* 2015; 2:6—13

**Адрес для корреспонденции:** Запруднов Анатолий Михайлович — д.м.н., проф. кафедры педиатрии с инфекционными болезнями у детей факультета дополнительного профессионального образования Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова  
Григорьев Константин Иванович — д.м.н., проф. указанной кафедры  
Харитонова Любовь Алексеевна — д.м.н., проф., зав. указанной кафедры  
Богомаз Людмила Васильевна — к.м.н., доц. указанной кафедры  
117997 Москва, ул. Островитянова, д. 1

ческих заболеваний у детей: частый аллергический фон; высокий уровень нейровегетативных и психоэмоциональных расстройств; полиморбидность или синтропия поражения органов системы пищеварения; высокий риск инвалидизации.

Важно подчеркнуть медико-социальное значение гастроэнтерологической патологии в детском возрасте. Как аксиома воспринимается мнение, что истоки многих болезней органов пищеварения у взрослых лежат в детстве. Ранняя манифестация таких заболеваний, как язвенная болезнь, глютеновая энтеропатия, болезнь Крона и др., существенным образом снижает качество жизни больных детей. Подчеркнем высокую стоимость лечения и профилактики (третичной) с использованием новейших генераций лекарственных средств. Все это обуславливает проблемы в детской гастроэнтерологии как прикладного, так и научного характера.

Клинические проявления и течение гастроэнтерологических заболеваний у детей по сравнению со взрослыми имеют свои особенности. Примером может быть гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь. Лежащий в основе заболевания гастроэзофагеальный рефлюкс долгое время считался вариантом нормального развития. Для детей с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью на первом году жизни и в раннем возрасте (до 3 лет) характерны синдромы срыгивания либо упорной («привычной») рвоты. У них часто имеются различные бронхолегочные и оториноларингологические заболевания. В более старшем возрасте доминирует гастроэнтерологическая симптоматика, однако такой кардинальный признак болезни, как изжога, наблюдается лишь у 1/3 больных детей. При обострении язвенной болезни гастроэзофагеальный рефлюкс определяется у каждого второго–третьего ребенка, при обострении гастродуоденита – у каждого четвертого–пятого больного.

При патогистологическом исследовании биоптатов слизистой оболочки пищевода нередко выявляется метаплазия эпителия. В случае обнаружения ее по интестинальному типу возникает обоснованное предположение о наличии пищевода Барретта. В подавляющем большинстве случаев пищевод Барретта обнаруживается у мальчиков в пубертатном периоде. Причиной его развития выступает хроническое воздействие рефлюктанта, главным образом щелочного. Имеет значение воздействие химических агентов, длительное лечение цитостатиками, врожденная патология и реконструктивные операции, выполненные по поводу атрезии пищевода [3].

Одним из факторов риска формирования гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей, как и у взрослых, является ожирение. Другим серьезным фактором риска заболеваний желудочно-кишечного тракта у детей служит наличие недифференцированной дисплазии соединительной ткани,

которая рассматривается как генетически детерминированное состояние с формированием в эмбриональном и постэмбриональном периодах аномальной структуры компонентов экстрацеллюлярного матрикса (волокон и основного вещества) и прогрессирующим течением морфофункциональных изменений различных органов и систем [4]. Предложен термин «гастроинтестинальная форма недифференцированной дисплазии соединительной ткани» [5]. Согласно другой классификации выделяется висцеральный синдром, представленный в виде гастроэзофагеальных и дуоденогастральных рефлюксов, несостоятельности сфинктеров кишечника, билиарного тракта, дивертикулов пищевода, желудка, кишечника, грыж пищеводного отверстия диафрагмы, птоза органов желудочно-кишечного тракта [6]. Подтверждением органных дисфункций при дисплазии соединительной ткани являются нарушения синтеза коллагена [7].

Многие научно-практические аспекты гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей требуют дальнейшего изучения. Перспективным является внедрение в педиатрическую практику современных терапевтических методов, а в содружестве с детскими хирургами – трансэндоскопических методов лечения заболевания, в том числе пищевода Барретта: эндоскопической электрокоагуляции, криотерапии, лазерной и ультразвуковой деструкции, аргон-плазменной коагуляции и др.

Занимая в структуре органов пищеварения первое место, болезни желудка и двенадцатиперстной кишки у детей нередко приобретают прогрессирующее течение, а их осложнения приводят к ранней инвалидизации больных детей и подростков. Примером служит язвенная болезнь с преимущественной локализацией язвенных дефектов слизистой оболочки в двенадцатиперстной кишке.

Проблема желудочно-кишечных кровотечений остается одной из актуальных в детской гастроэнтерологии. До середины 90-х годов прошлого века, т.е. до внедрения современных антисекреторных препаратов и схем эрадикационной терапии, у каждого десятого ребенка язвенная болезнь, эрозивный гастрит (дуоденит) осложнялись кровотечением. Оказалось, что такие кровотечения в 40% случаев возникают на фоне геморрагических заболеваний – тромбоастении, болезни Виллебранда, гемофилии и др. Установлено, что применение у детей некоторых медикаментозных препаратов, в первую очередь нестероидных противовоспалительных средств (НПВС), может не только спровоцировать развитие «НПВС-гастропатии», но и привести к изъязвлению слизистой оболочки пищевода и кишечника с высоким риском возникновения кровотечений.

Распознавание источника желудочно-кишечных кровотечений у детей представляет сложности,

вынуждая выполнять экстренные диагностические приемы, включая эзофагогастродуоденоскопию, колоноскопию, лапароскопию, ангиографию, что в свою очередь приводит к выявлению таких редких состояний, как синдромы Пейтца—Джи—Егерса—Турена, Рандю—Вебера—Ослера, сосудистых эктазий кишечника, ювенильного полипоза кишечника и др. Являясь наследственно обусловленными, эти заболевания манифестируют в различные периоды детства, сложны в диагностике и требуют специальных методов лечения.

Благодаря эзофагогастродуоденоскопии появилась возможность прицельной биопсии с последующим патогистологическим исследованием «пострадавших» участков слизистой оболочки. Получил права гражданства диагноз «гастродуоденит» — отличительная особенность детской гастроэнтерологии, хотя дискуссия о соотношении хронического гастродуоденита и функциональной диспепсии у детей с позиций доказательной медицины только разворачивается [8].

Установление этиологической и патогенетической роли инфекции *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) в развитии гастрита и язвенной болезни свидетельствовало об условности разделения гастроэнтерологии на инфекционную и неинфекционную. За последние 15 лет произошла существенная трансформация в клинической и эндоскопической картине язвенной болезни, а также в характере ее течения в детском возрасте: уменьшились сроки репарации язвенных дефектов, снизилось число случаев рецидивирования и формирования осложнений. Разработаны и внедрены стандарты диагностики и лечения, заболеваний, ассоциированных с *H. pylori*, расширены возможности амбулаторной диагностики [9].

Отдавая приоритет инфекции *H. pylori*, было бы неправильно игнорировать другие этиологические факторы и иные механизмы формирования заболеваний верхних отделов пищеварительного тракта применительно к детскому возрасту. Не случайно одной из характерных особенностей болезней органов пищеварения у детей является высокая частота нейровегетативных и психоэмоциональных отклонений, метеотропно-адаптационных нарушений, особенно выраженных в критические периоды детства [10]. Нельзя игнорировать побочные эффекты проведения «тройных» и «квадро-» схем эрадикации. Входящие в них препараты не только «агрессивны», широкое их применение в последние годы нарушило «экологическую нишу», в которой существовали *H. pylori*, резко возросло распространение антибиотико-резистентных штаммов; антихеликобактерная терапия увеличивает частоту хромосомных aberrаций и дисбаланс антиоксидантной системы защиты в крови детей с гастродуоденальной патологией. Перспективным следует признать результаты исследований, позволивших показать что полиморфизм -11 T/C гена

интерлейкина-1 $\beta$  оказывает влияние не только на особенности течения хронических заболеваний, ассоциированных с *H. pylori*, но и на характер поражения слизистой оболочки гастродуоденальной области у детей [11].

Тем не менее, в поражении желудка и двенадцатиперстной кишки инфекционному фактору отводится исключительная роль. Накоплены данные о возможной роли цитомегаловирусной инфекции, вирусов простого герпеса 1-го и 2-го типов, Эпштейна—Барр в развитии аутоиммунного гастрита у детей.

Полипы и полипоз желудка и двенадцатиперстной кишки, папиллит, болезнь (синдром) Менетрие, добавочная (и aberrантная) поджелудочная железа в теле желудка и другие заболевания, являвшиеся исключительным раритетом у детей, поставили перед педиатрами задачи совершенствования их диагностики. Потребовалось пересмотреть всю систему вторичной профилактики, начиная с первого года жизни ребенка. Подчеркнем значимость такого подхода с медико-социальных позиций [12].

Особого внимания заслуживает рост количества детей с заболеваниями желудка и двенадцатиперстной кишки с возрастом. Язвенную болезнь, эрозивный гастродуоденит нередко диагностируют у дошкольников. Родители таких больных также имеют гастродуоденальные заболевания. Помимо инфекции *H. pylori*, по нашему мнению, здесь присутствует так называемый феномен «упреждения», когда заболевание ребенка формируется в более ранние сроки, чем у его родителей. Перспективным является изучение функциональных расстройств желудочно-кишечного тракта, в том числе функциональной диспепсии, функционального запора, функциональной абдоминальной боли, синдрома раздраженного кишечника, дисфункции сфинктера Одди и т.д. с оценкой их влияния на рост хронических заболеваний органов пищеварения [13].

Использование колоноскопии, двухбаллонной энтероскопии, а в последние годы видокапсульной эндоскопии дало возможность уточнить характер поражения толстой кишки, а также проксимальных (еюнит) и дистальных (илеит) отделов тонкой кишки. Очевиден рост хронических поражений кишечника у детей. Особенно это касается неспецифического язвенного колита и болезни Крона, которые в доэндоскопический период педиатрами рассматривались как казуистика. Возможность осуществления прицельной биопсии с последующим морфологическим исследованием — основа диагностики хронических неспецифических воспалительных заболеваний кишечника на ранних этапах и, безусловно, правильной и целенаправленной терапии. Продолжается поиск причин развития заболеваний, прежде всего болезни Крона в плане роли генетических и инфекционных факторов [14].



Определенные успехи достигнуты в лечении детей с целиакией, лактазной недостаточностью и др. Тем не менее, детская колопроктология и энтерология — перспективные направления детской гастроэнтерологии, требующие оценки и применения современных методик исследования, постепенно получающих доступ к применению у детей. Так, использование сфинктеро- и манометрии показало, что ведущую роль в патогенезе хронического запора у детей играют кинетические расстройства в виде гипо-, атонических, гипермоторных нарушений толстой кишки. Определенная роль в возникновении запоров принадлежит врожденным аномалиям развития, перенесенным кишечным инфекциям, нарушениям питания, психологическим факторам.

Одной из актуальных проблем гастроэнтерологии считается дисбиоз (нарушения микробиоты) кишечника, обнаруживаемый как при гастроэнтерологических заболеваниях, так и при заболеваниях других органов и систем ребенка. Нарушения микробиоты в детском возрасте характеризуются большим разнообразием, в немалой степени зависят от вида пищи, приема лекарственных средств, факторов экосреды и др. Следует подчеркнуть, что дисбиоз кишечника относится к состояниям, не входящим в состав канонизированных нозологических кластеров. Тем не менее, приходится учитывать его опосредованное с другими заболеваниями клиническое значение.

В детском возрасте встречаются заболевания и состояния, не свойственные взрослым, например некротический энтероколит новорожденных или врожденная хлоридная диарея. Частота некротического энтероколита новорожденных составляет 1:1000 родившихся детей. Заболевание протекает крайне тяжело, обуславливает поведение экстренных терапевтических мероприятий (дезинтоксикационная терапия, антибиотикотерапия, парентеральное питание и др.), а при катастрофическом течении требует выполнения хирургических вмешательств с резекцией части тонкой кишки. При удалении участка кишки размером более 20 см у ребенка развиваются анемия, рахит, синдром мальдигестии и др.

Врожденная хлоридная диарея относится к орфанным заболеваниям, а диагноз определяется типичной клинической картиной: водянистая диарея, гипокалиемия, гипохлоремия, метаболический алкалоз; высокая концентрация хлора в кале; расширение петель толстой кишки по данным ультразвукового исследования; обнаружение мутации в гене SLC26A3 (DRA). Эта когорта детей нуждается в оформлении инвалидности и выполнении индивидуальной программы реабилитации под наблюдением ряда специалистов.

Рассматриваемый ранее как редкий синдром Пайра в настоящее время трактуется как болезнь Пайра. Заболевание связано с застоем газа и кала в области flexura lienalis, проявляется приступами болей с punc-

tum maximum в селезеночном углу, неприятными ощущениями в области сердца, плечевом поясе, межлопаточной области. Известно, что угол flexura lienalis, особенно при длинной поперечной ободочной кишке, часто бывает острым. При близком расположении обеих сторон флексуры, а также при соответствующем состоянии (гипертонусе) клапанов толстой кишки создаются благоприятные условия для застоя газа и каловых масс. Частота болезни Пайра у детей с хроническим абдоминальным болевым синдромом и хроническим толстокишечным стазом составляет 3—8% [15].

Хронические запоры и диареи, нередкие в детском возрасте, существенным образом сказываются на качестве жизни детей и их родителей. Причинно-значимые факторы как запоров, так и диареи у детей многочисленны и часто требуют значительного объема клинико-параклинических (лабораторных, инструментальных) исследований. Установление причин запоров — достаточно сложная задача. Большое значение придается функциональным нарушениям кишечника. В меньшей мере врачи-педиатры осведомлены о дисшизии, при которой имеет место дисфункция (нарушение координации) мышечного аппарата тазового дна и/или сфинктеров прямой кишки, возникают трудности при дефекации. К причинно-значимым факторам дисшизии относят малоподвижный образ жизни, недостаточное употребление пищевых волокон, наличие стрессовых ситуаций и др. Игнорирование либо недостаточное внимание к нарушению деятельности кишечника может в дальнейшем обусловить развитие различных заболеваний толстой кишки, а также мочеполовой системы.

Употребляемый педиатрами термин «неустойчивый стул», по нашему мнению, является неопределенным и малоинформативным. Термин «хроническая диарея», применяемый в зарубежной практике, имеет право на существование. Под хронической диареей следует понимать: 1) учащение стула в течение суток в 2—3 раза по сравнению с возрастными нормативами в течение 3 нед и более; 2) полифекалию, т.е. выделение большего, чем обычно, количества фекалий; 3) наличие жидких по консистенции фекалий; 4) появление в фекалиях патологических примесей в виде полупереваренных частиц пищи, мышечных волокон, жира, крови. Наличие у ребенка трех признаков позволяет с уверенностью предполагать хроническую диарею [16].

Под маской хронической диареи могут скрываться многие заболевания: 1) протозойные (лямблиоз, амебиаз); 2) опухолевые (поликистоз кишечника); 3) иммунопатологические (болезнь Крона, непереносимость белков коровьего молока, неспецифический язвенный колит); 4) наследственно обусловленные (целиакия и др.); 5) хирургические (синдром «приводящей» кишки); 6) антибиотикассоциированная диа-

рея. Так, латентная форма целиакии, или глютеневой энтеропатии, в детском, подростковом и юношеском возрасте на протяжении многих лет может проявляться периодическим расстройством стула с последующей его нормализацией спонтанно или при соблюдении диеты, приближенной к безглютеновой. Развернутая клиническая картина целиакии у таких больных может появиться в старшем возрасте – после 45–50 лет. Проблему представляет рефрактерная целиакия, для решения этой проблемы активно изучаются микробиологические и гистоморфологические особенности ее течения.

Внедрение с 2006 г. неонатального скрининга на муковисцидоз способствовало ранней диагностике заболевания, при этом увеличилось с 45 до 70% количество больных, которым диагноз был установлен в возрасте до года. Генетические исследования выявили гетерогенность мутаций гена *CFTR* в популяции. Высока значимость поражения печени и гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у данной категории детей. Создан национальный регистр больных и консенсус по муковисцидозу.

Одной из задач детской гастроэнтерологии является снижение уровня заболеваемости острыми кишечными инфекциями, соблюдение основ сбалансированного питания для каждого возрастного периода детства, обеспечение вскармливания малышей женским молоком, рациональное использование лекарственных средств, прежде всего антибиотиков, и др.

Благодаря широкому применению ультразвукового исследования органов брюшной полости у детей стали часто определяться единичные и множественные конкременты в желчном пузыре. Холелитиаз, ранее считавшийся крайне редким в детском возрасте, выявляется не только у школьников и дошкольников, но даже и у детей раннего возраста. Дополнительные исследования, в частности использование эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии и магнитно-резонансной томографии, позволили диагностировать камни в желчных протоках, одновременное наличие конкрементов в желчном пузыре и желчных протоках. Рост заболеваемости желчнокаменной болезнью в детском возрасте очевиден, но причины не ясны. Среди вероятных причинно-значимых факторов, обуславливающих увеличение числа случаев заболевания в детской популяции, нельзя не отметить нарушение питания качественного и количественного характера, экологическое неблагополучие, в том числе употребление несоответствующей стандартам питьевой воды, изменение образа жизни, когда ребенок подвергается стрессам, испытывает физические перегрузки, приобщается к ранней производственной деятельности и др.

В отличие от взрослых у детей значительно чаще (40%) встречаются билирубиновые по составу камни. Механизмы формирования билирубиновых конкре-

ментов в детском возрасте требуют дальнейшего изучения, однако важно подчеркнуть, что в организме у больных определяется дефицит эссенциальных микроэлементов, таких как селен и цинк. У каждого второго ребенка с желчнокаменной болезнью имеются аномалии развития желчного пузыря и желчных протоков.

Новым заболеванием для педиатрии остается холестероз желчного пузыря, который относится к холестерозам и свидетельствует о серьезных метаболических нарушениях в организме ребенка [17].

Сложна диагностика хронического бескаменного холестероза. Тем не менее, сомневаться в отсутствии такого заболевания у детей вряд ли необходимо. Морфологические исследования желчных пузырей, удаленных у детей с желчнокаменной болезнью, показали различной степени выраженности изменения, свидетельствующие о длительном хроническом процессе. Исключительно важным является своевременное распознавание врожденных и приобретенных заболеваний, в частности болезни (синдрома) Кароли, кисты общего желчного протока и др. Подчеркнем риск морфофункциональных изменений билиарного тракта, в том числе желчных протоков, вследствие гельминтозов: аскаридоза, описторхоза, фасциолеза, клонорхоза. Особенно это относится к детям, проживающим в эндемичных районах.

Наряду с вирусами, причинами заболевания печени у детей могут быть наследственные метаболические нарушения: болезнь Вильсона—Коновалова, дефицит  $\alpha_1$ -антитрипсина, муковисцидоз, синдром Алажиля, галактоземия и др. Поздняя диагностика этих заболеваний предопределяет их неудовлетворительный прогноз. Единственным методом лечения нередко является ортотопическая трансплантация печени. В нашей стране накоплен серьезный опыт пересадки печени у детей [18]. Существенным дополнением к ранее известным фактам было открытие приобретения тропности у герпетических вирусов к гепатоцитам, в результате чего появились острые и хронические герпесвирусные гепатиты, не отличимые по клиническим проявлениям от острых и хронических гепатитов В и С [19].

Важным достижением последних лет явилась возможность расшифровки синдрома холестаза у детей первых месяцев жизни, в том числе сочетающегося с синдромом цитолиза, нарушением синтетической функции печени, портальной гипертензией [20].

Трудно диагностировать медикаментозные поражения печени у детей. Как и у взрослых, нередко они протекают латентно, без достаточно выраженных клинических проявлений. Подчас непредсказуемы исходы поражения печени после приема различных в фармакологическом отношении лекарственных средств. Клинико-лабораторным подтверждением функционального нарушения печени является синдром холестаза. Однако возможны и более серьезные

последствия: фиброз, активный хронический гепатит, жировая дистрофия, цирроз печени. Медикаментозным поражениям печени, пищеварительного тракта в целом у детей до настоящего времени уделяется мало внимания. Между тем лекарственным средствам принадлежит ведущая роль в поражении практически всех органов пищеварения, включая поджелудочную железу.

Неалкогольная жировая болезнь печени у детей встречается значительно реже, чем у взрослых. Внимание к этому заболеванию в последнее время связано с ростом в детской популяции таких факторов, как ожирение и метаболический синдром. Поскольку ожирение наблюдается у 10—12% детей и подростков, то весьма перспективным является разработка лечебно-профилактических программ с учетом генетических факторов риска трансформации неалкогольной жировой болезни печени в цирроз и гепатоцеллюлярную карциному.

Панкреатология — один из сложных и менее изученных разделов детской гастроэнтерологии. Диагностика острого панкреатита, как правило, не представляет трудностей: данные анамнеза, результаты клинических, лабораторных, инструментальных исследований позволяют своевременно поставить диагноз и оперативно осуществить лечение. При отечно-индуративной форме панкреатита проводят консервативные мероприятия, при панкреонекрозе — хирургическое вмешательство.

Хронический панкреатит у детей встречается в 2 раза реже по сравнению со взрослыми. Ранняя диагностика хронического панкреатита в детском возрасте весьма затруднительна. К тому же отсутствуют единые и общепринятые в детской гастроэнтерологии диагностические критерии заболевания. Тем не менее, привлекает внимание классификация хронического панкреатита (TIGAR-U), учитывающая этиологический фактор повреждения: токсический, идиопатический, генетический, алкогольный, врожденный и обструктивный [21].

Интерпретация результатов исследования в детском возрасте неоднозначна и подчас противоречива. Это порождает терминологическое разнообразие в случае выявления тех или иных клинико-лабораторных и инструментальных признаков: реактивный панкреатит, латентный панкреатит, диспанкреатизм и др. Нередко при ультрасонографии или компьютерной томографии, когда определяются увеличение размеров поджелудочной железы (чаще хвостовой части), изменения эхогенности паренхимы, нечеткости контуров и др., делается предположение о возможности хронического панкреатита.

Несмотря на многочисленность определений, существующих в литературе, морфогенез хронического панкреатита включает воспаление, фиброз, деструкцию ацинарной ткани и протоковой системы органа. Именно эти изменения, на наш взгляд, могут быть ба-

зисом для идентификации заболевания, с учетом клинических проявлений, динамического наблюдения.

Согласно данным литературы, морфофункциональные изменения поджелудочной железы наблюдаются при многих заболеваниях органов пищеварения, а также других систем: бронхолегочной, мочевыделительной и др. Среди множества этиологических факторов хронического панкреатита у детей ведущую роль играют болезни двенадцатиперстной кишки, желчевыводящих путей, аномалии развития поджелудочной железы, травмы живота, инфекционные заболевания, в первую очередь паротитная инфекция, листериоз [22]. Рассматривается роль  $\alpha_1$ -антитрипсина, дефицит которого у детей в условиях экологического неблагополучия может быть значительным. Обсуждается возможность существования аутоиммунного панкреатита, как отдельной формы хронического панкреатита, основу формирования которого составляет инфильтрация тканей IgG<sub>4</sub>-позитивными плазматическими клетками [23].

Нутрициология и гастроэнтерология взаимосвязаны между собой. С одной стороны, количественно-качественные нарушения питания являются существенным фактором развития гастроэнтерологических заболеваний, с другой — морфофункциональные изменения органов пищеварения достаточно быстро отражаются на состоянии здоровья детей.

Рациональное питание — базис жизнедеятельности ребенка, его гармоничного развития, начиная с первого прикладывания новорожденного к груди матери. Не случайно поддержка естественного вскармливания, его оптимальное сохранение служат залогом предупреждения острых кишечных инфекций.

Исключительное значение для полноценного развития детей имеет сбалансированное питание, предусматривающее: определение каждого пищевого фактора; их строгое соответствие между собой; учет физиологической зрелости человека; особенности метаболического статуса индивидуума. Эти положения, сформулированные и рекомендованные в практику акад. А.А. Покровским, выдающимся биохимиком и нутрициологом отечественной медицины, в настоящее время получили поддержку с позиции нутригенетики — нового направления в нутрициологии в постгеномный период. Нутригеномика изучает влияние употребляемой пищи на обмен веществ, а нутригенетика — влияние генотипа на развитие заболеваний, связанных с метаболизмом [24]. Подчеркивается роль метаболического программирования в антенатальном периоде [25], прямое или косвенное влияние химических компонентов пищи на геном человека [26]. При определенных условиях и определенном генотипе питание может стать важным фактором риска болезни, а с помощью диеты можно активно влиять на работу генов (персонифицированная нутрициология для профилактики и лечения хронических болезней).

В немалой мере эти положения касаются лечебного питания при заболеваниях желудочно-кишечного тракта у детей. Концепция оптимального питания предусматривает необходимость и обязательность полного обеспечения потребностей здорового и больного человека в энергии, эссенциальных макро- и микро-нутриентах и ряде минорных биологически активных компонентах пищи (флавоноиды, индолы, фитостеролы и др.), оказывающих многостороннее действие на организм. Велика роль витаминов и антиоксидантов природного происхождения [27, 28]. Разработаны и внедрены в практику программы лечебного питания при фенилкетонурии, целиакии и т.д.

Большую озабоченность вызывает качество употребляемой воды, потребность в которой у ребенка выше, чем у взрослого человека. Обращает внимание рост загрязнения природных вод химическими соединениями, обладающими биологической активностью, проявление которой зависит от биологической мишени, способа введения, дозы и некоторых других факторов [29].

Слабым звеном в детской гастроэнтерологии является реабилитация детей с хроническими заболе-

ваниями. Необходимо восстанавливать существовавшую в свое время, доказавшую эффективность и являющуюся отечественным приоритетом схему организации лечебно-профилактической работы: поликлиника—стационар—санаторий. Это тем более важно, что набор средств физического воздействия постоянно совершенствуется и обновляется [9, 30]. Хотя стратегически созданная в нашей стране система диспансеризации и профилактики детей и подростков с патологией пищеварительной системы выглядит весьма солидно [11, 31].

Продолжается дискуссия о необходимости выделения детской гастроэнтерологии как отдельной дисциплины [32]. Хотя гастроэнтерология по своей сути едина, но деление ее на две части — детскую и взрослую — себя полностью оправдывает и с научной, и с практической точки зрения. В настоящее время благодаря фундаментальным исследованиям в области современной медицинской науки и практики появилась возможность более детального изучения заболеваний органов пищеварения, в том числе в раннем детском возрасте.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Баранов А.А., Дзюбич Л.И., Домбровская В.А., Грехова И.П. Распространенность неинфекционных заболеваний органов пищеварения и перспектива развития гастроэнтерологической помощи детям. Педиатрия 1972; 12; 49—52. (Baranov A. A., Dzyubich L. I., Dombrovskaya V. A., Grekhova I. P. Prevalence of non-communicable diseases of the digestive system and the future development of gastroenterological care. *Pediatrics* 1972; 12; 49—52.)
2. Запруднов А.М. Современные клинико-диагностические аспекты детской гастроэнтерологии. Рос вестн перинатол и педиат 2012; 3; 4—13. (Zuprudnov A. M. Modern clinical and diagnostic aspects of pediatric gastroenterology. *Ros vestn perinatol i pediat* 2012; 3; 4—13.)
3. Разумовский А.Ю., Алхасов А.Б. Хирургическое лечение гастроэзофагеального рефлюкса. М: ГЭОТАР-Медиа 2010; 200. (Razumovsky A. Y., Alhasov A. B. Surgical treatment of gastro-esophageal reflux. Moscow: GEOTAR-Media 2010; 200.)
4. Кадурина Т.И., Горбунова В.М. Дисплазия соединительной ткани. Ст-Петербург: Элби 2009; 704. (Cadurina T. I., Gorbunova V. M. Connective tissue Dysplasia. St-Petersburg: Elbi 2009; 704.)
5. Кильдиярова Р.Р. Предложение термина «гастроинтестинальная форма» недифференцированной дисплазии соединительной ткани. Материалы XVI Конгресса детских гастроэнтерологов России и стран СНГ 2009; 180—181. (Kildiyarova R. R. The Proposal of the term «gastrointestinal form» of undifferentiated connective tissue dysplasia. The materials of the XVI Congress of pediatric gastroenterology Russia and CIS countries. 2009; 180—181.)
6. Тимофеева Е.П., Карцева Т.В., Рябиченко Т.И., Скосырева Г.А. Современные представления о синдроме недифференцированной дисплазии соединительной ткани. Рос вестн перинатол и педиат 2012; 4; 112—116. (Timofeeva, E. P., Kartseva T. S., Babichenko T. I., Kozyreva, A. Modern understanding of the syndrome, undifferentiated connective tissue dysplasia. *Ros vestn perinatol i pediat* 2012; 4; 112—116.)
7. Буторина Н.В., Запруднов А.М., Вахрушев Я.М., Шараев П.М. Клинико-патогенетическое значение нарушения метаболизма коллагена у детей с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью. Эксперимен и клин гастроэнтерол 2013; 1; 20—24. (Butorina N. V., Zuprudnov A. M., Vakhruшев J. M., Sharayev P. M. Clinical and pathogenetic significance of the metabolism of collagen in children with gastroesophageal reflux disease. *Jekspеримен i klin gastrojenterol* 2013; 1; 20—24.)
8. Арсентьев В.Г., Сергеев Ю.С., Староверов Ю.И. Хронический гастродуоденит и функциональная диспепсия у детей с позиций доказательной медицины: мифы и реальность. Педиатрия 2014; 6; 9—74. (Arsentyev V.G., Sergeev Yu.S., Staroverov Yu.I. Chronic gastroduodenitis and functional dyspepsia in children from the point of evidence based medicine: myths and reality. *Pediatrics* 2014; 6; 9—74.)
9. Цветкова Л.Н., Полунина Н.В., Горячева О.А. и др. О качестве медицинской помощи детям, страдающим язвенной болезнью двенадцатиперстной кишки. Рос вестн перинатол и педиат 2010; 1; 55-58. (Tsvetkova L.N., Polunina N.V., Goryacheva O.A. et al. The quality of medical care to children with duodenal peptic ulcer. *Ros vestn perinatol i pediat* 2010; 1; 55—58.)
10. Григорьев К.И., Поважная Е.Л. Методике медицинских прогнозов погоды 50 лет. Вопр курортот физиотер и лечебной физической культуры 2014; 1; 57—62. (Grigoriev, K. I., Povazhnaya E. L. Methodology of medical weather forecasts 50 years. *Voпр kurortot fizioter i lechebnoj fizicheskoj kul'tury* 2014; 1; 57—62.)
11. Файзуллина Р.А., Ахметов И.И., Абдуллина Е.В., Архипова А.А. Влияние полиморфизма-11 Т/С гена интерлейкина-1β на развитие и течение хронической НР-ассоциированной патологии гастродуоденальной области у детей. Вопр детск диетологии 2012; 2; 5—9. (Fayzullina R.A., Akhmetov I.I., Abdullina E.V., Arkhipova A.A. An effect of the polymorphism of interleukin-1β T/C gene on the development and course of chronic H.pylori-associated pathology of the gastroduodenal area in children. *Voпр detsk dietologii* 2012; 2; 5—9.)



12. Запруднов А.М., Григорьев К.И., Харитонов Л.А., Богомаз Л.В. Современные аспекты профилактики заболеваний органов пищеварения у детей. Эксперимен и клин гастроэнтерол 2013; 1; 3—14. (Zuprudnov A. M., Grigoriev K. I., Kharitonova L. A., Bogomaz L. V. Recent developments in the prevention of diseases of the digestive system in children. Jekspеримен i klin gastrojnterol 2013; 1; 3—14.)
13. Хавкин А.И., Гуреев А.Н. Функциональные расстройства моторной деятельности верхних отделов желудочно-кишечного тракта у детей. М 2012; 85. (Khavkin A. I., Gureev A. N. Functional disorders of motor activity of the upper parts of the gastrointestinal tract in children. М 2012; 85.)
14. Мазанкова Л.Н., Халиф И.Л., Водилова О.В. Болезнь Крона у детей. М: МЕДпресс-информ 2008; 96. (Mazankova L. N., Haliph I. L., Vodilova O. V. Crohn's Disease in children. М: Medpress-inform 2008; 96.)
15. Дорофеева Е.И. Болезнь Пайра у детей (клиника, диагностика, хирургическое лечение и реабилитация): Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М 2008; 24. (Dorofeeva E. I. The Pira Disease in children (clinics, diagnosis, surgical treatment and rehabilitation): Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. М 2008; 24.)
16. Запруднов А.М., Харитонов Л.А. Хроническая диарея у детей. Рос вестн перинатол и педиат 2005; 4; 23—27. (Zuprudnov A. M., Kharitonova L.A. Chronic diarrhoea in children. Ros vestn perinatol i pediat 2005; 4; 23—27.)
17. Косарева Т.М. Холестероз желчного пузыря у детей (клинико-диагностические особенности). Автореф. дисс. .... к.м.н. М., 2010; 28. (Kosareva T. M. Gallbladder Cholesterosis in children (diagnostic features). Avtoref. Diss. ... k.m.n. М, 2010; 28.)
18. Чекелицова Е.В., Дегтярева А.В., Готье С.В. и др. Показания к трансплантации печени у детей раннего возраста и выбор оптимального срока выполнения операции. Вопр практ педиат 2007; 4; 40—45. (Chekletsova E. V., Degtyareva A. V., Gauthier S. V. et al. Indications for liver transplantation in children of early age and the choice of the optimal period of the operation. Voпр prakt pediat 2007; 4; 40—45.)
19. Учайкин В.Ф. Современная концепция патогенеза инфекционного заболевания. Детские инфекции 2013; 4; 4—7. (Uchaykin V.F. The modern concept of the pathogenesis of infections disease. Detskie infekcii 2013; 4; 4—7.)
20. Мухина Ю.Г., Дегтярева А.В. Синдром холестаза у детей первых месяцев жизни. Часть 1—2. «Доктор.Ру». Педиатрия Гастроэнтерология 2010; 1; 22—27; 2010; 5; 5—11. (Mukhina Y. G., Degtyareva A. V. Cholestasis Syndrome in children during the first months of life. Part 1-2. «Doctor.Ru» Peditrija Gastrojnterologija 2010; 1; 22—27; 2010; 5; 5—11.)
21. Schneider A., Lohr J.M., Singer M.V. Новая международная классификация хронического панкреатита (2007) М-Annheim. Эксперимен и клин гастроэнтерол 2010; 8; 3—16. (Schneider A., Lohr J. M., Singer M. V. New international classification of chronic pancreatitis (2007) M-Annheim. Jekspеримен i klin gastrojnterol 2010; 8; 3—16.)
22. Полещук Л.А. Панкреатиты у детей: современные аспекты этиологии, патогенеза и диагностики. Рос вестн перинатол и педиат 2010; 4; 58—64. (Poleshchuk L. A. Pancreatitis in children: modern aspects of etiology, pathogenesis and diagnosis. Ros vestn perinatol i pediat 2010; 4; 58—64.)
23. Ильченко А.А. Иммуноглобулин G4-ассоциированные заболевания органов пищеварения — новые проблемы в гастроэнтерологии. Эксперимен и клин гастроэнтерол 2009; 4; 58—69. (Ilchenko A. A. Immunoglobulin G4-associated diseases of the digestive system — new problems in gastroenterology. Jekspеримен i klin gastrojnterol 2009; 4; 58—69.)
24. Новиков П.В. Нутригенетика и нутригеномика — новые направления в нутрициологии в постгеномный период. Вопр дет диетол 2012; 1; 44—52. (Novikov P.V. Nutrigenetics and nutrigenomics — new trends in nutrition in the postgenomic period. Voпр detsk dietologii 2012; 1; 44—52.)
25. Нетребенко О.К. Метаболическое программирование в антенатальном периоде. Вопр гин акуш и перинатол 2012; 6; 58—64. (Netrebenko O. K. Metabolic programming in the antenatal period. Voпр gin akush i perinatol 2012; 6; 58—64.)
26. Kaput J., Rodriquez R.L. Nutritional genomics: The next frontier in the postgenomic era. Physiol genomics 2004; 16; 166—177.
27. Каганов Б.С., Павловская Е.В., Строчкова Т.В. Лечебное питание при заболеваниях желудочно-кишечного тракта у детей. Вопр дет диетол 2011; 4; 51—60. (Kaganov B. S., Pavlovskaya E.V., Strokova T. V. Clinical nutrition in diseases of the gastrointestinal tract in children. Voпр det dietol 2011; 4; 51—60.)
28. Харитонов Л.А., Запруднов А.М., Богомаз Л.В. Современные аспекты диетотерапии при желчекаменной болезни у детей. Вопр дет диетол 2013; 1; 51—57. (Kharitonova L. A., Zuprudnov A. M., Bogomaz L.V. Century Modern aspects of diet cholelithiasis in children. Voпр det dietol 2013; 1; 51—57.)
29. Баренбойм Г.М., Чиганова М.А. Ксенобиотики с лекарственной активностью — новая угроза для окружающей среды. Труды XIX Рос национального конгр «Человек и лекарство». М. 2013; 12—27. (Barenboim G. M., Shiganova M. A. Xenobiotics with medicinal activity is a new threat to the environment. Works of XIX Rus national Congress «Man and medicine». М 2013; 12—27.)
30. Хан М.А., Петрова А.В., Попов В.В. и др. Физические факторы в комплексном лечении хронических запоров у детей. Педиатрия 2011; 2; 96—98. (Khan M.A., Petrova A.V., Popov V.V. et al. Physical factors in complex treatment of chronic pediatric constipation. Peditriya 2011; 2; 96—98.)
31. Мельникова И.Ю., Новикова В.П. Диспансеризация детей и подростков с патологией пищеварительной системы. Ст-Петербург: СпецЛит 2011; 215. (Melnikova I.Y., Novikova V.P. Prophylactic medical examination of children and adolescents with disorders of the digestive system. St-Peterburg: Spec Lit 2011; 215.)
32. Бельмер С.В. Гастроэнтерология детская и взрослая: точка зрения педиатра. Рос вестн перинатол и педиат 2011; 4; 6—9. (Belmer S.V. Pediatric and adult gastroenterology: a pediatrician's point of view. Ros vestn perinatol i pediat 2011; 4; 6—9.)

Поступила 28.01.15



## Неврологические нарушения у детей с аутизмом

Н.Н. Заваденко, Н.Л. Печатникова, Н.В. Симашкова, А.Н. Заваденко, К.А. Орлова

ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России; ФГБУ «Научный центр психического здоровья», Москва

## Neurological disorders in children with autism

N.N. Zavadenko, N.L. Pechatnikova, N.V. Semashkova, A.N. Zavadenko, K.A. Orlova

N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia; Mental Health Research Center, Moscow

В ходе клинического обследования детей с расстройствами аутистического спектра следует обращать внимание не только на основные клинические проявления, но и на сопутствующие неврологические нарушения. Рассмотрены механизмы формирования неврологических расстройств при аутизме, спектр которых может включать такие проявления, как замедленное и дисгармоничное раннее психомоторное развитие; особенности сенсорного восприятия/обработки; ригидность и монотонность двигательных и психических реакций; двигательная расторможенность и повышенная возбудимость; двигательные стереотипии; нарушения координации движений; нарушения формирования праксиса (диспраксия); нарушения экспрессивных двигательных навыков; расстройства развития речи и нарушения артикуляции; тики; эпилепсия. Описываются особенности неврологических симптомов при синдроме Аспергера, в частности семантико-прагматические нарушения речи, повышенная частота встречаемости гиперлексии, моторных и голосовых тиков. Подчеркивается, что частота встречаемости эпилепсии при расстройствах аутистического спектра превышает среднепопуляционную. При этом вероятность развития эпилепсии выше у пациентов с аутизмом, имеющих умственную отсталость. Выявление неврологических нарушений имеет большое значение при определении тактики оказания комплексной помощи пациентам с расстройствами аутистического спектра.

*Ключевые слова:* дети, расстройства аутистического спектра, синдром Аспергера, неврологические нарушения, эпилепсия.

During a clinical examination of children with autistic spectrum disorders, attention should be drawn to both their major clinical manifestations and neurological comorbidities. The paper considers the mechanisms of autism-induced neurological disorders, the spectrum of which may include manifestations, such as retarded and disharmonic early psychomotor development; the specific features of sensory perception/processing; rigidity and monotony of motor and psychic reactions; motor disinhibition and hyperexcitability; motor stereotypies; uncoordinated movements; developmental coordination disorders (dyspraxia); impaired expressive motor skills; speech and articulation disorders; tics; epilepsy. It describes the specific features of neurological symptoms in Asperger's syndrome, particularly in semantic-pragmatic language disorders, higher incidence rates of hyperlexia, motor and vocal tics. The incidence rate of epilepsy in autistic spectrum disorders is emphasized to be greater than the average population one. At the same time, the risk of epilepsy is higher in mentally retarded patients with autism. Identification of neurological disorders is of great importance in determining the tactics of complex care for patients with autistic spectrum disorders.

*Key words:* children, autistic spectrum disorders, Asperger's syndrome, neurological disorders, epilepsy.

**Р**аспространенность расстройств аутистического спектра за последние 30—40 лет в большинстве стран имеет тенденцию к росту от 4—5 до 50—116 случаев на 10 000 детского населения, что определяет высокую актуальность этой проблемы [1, 2]. В ходе клинического обследования детей с расстройствами аутистического спектра следует обращать внимание

не только на основные клинические проявления, но и на сопутствующие неврологические нарушения. Во многих случаях именно неврологические симптомы делают характерным облик пациента с аутизмом. При этом одни и те же мозговые механизмы могут выступать в качестве причин как основных проявлений расстройств аутистического спектра, так и сопутствующих неврологических нарушений [1, 3]. Спектр неврологических расстройств у этих детей довольно широк и может включать: замедленное и дисгармоничное раннее психомоторное развитие; особенности сенсорного восприятия/обработки; ригидность и монотонность двигательную и психических реакций; двигательная расторможенность и повышенную возбудимость; двигательные стереотипии; нарушения координации движений; нарушения формирования праксиса (диспраксия); нарушения экспрессивных двигательных навыков; расстройства развития речи и нарушения артикуляции; тики; эпилепсию.

**Чувствительная сфера** пациентов с аутизмом отличается рядом особенностей [1, 3, 4]. Описана ги-

© Коллектив авторов, 2015

Ros Vestn Perinatol Pediat 2015; 2:14—21

**Адрес для корреспонденции:** Заваденко Николай Николаевич — д.м.н., проф., зав. кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики педиатрического факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Печатникова Наталья Леонидовна — асс. той же кафедры

Орлова Ксения Алексеевна — асп. той же кафедры

Заваденко Александра Николаевна — к.м.н., асс. кафедры неонатологии факультета дополнительного профессионального образования того же учреждения

117997 Москва, ул. Островитянова, д. 1

Симашкова Наталья Валентиновна — д.м.н., зав. отделом по изучению проблем детской психиатрии с группой исследования детского аутизма

Научного центра психического здоровья

115522 Москва, Каширское шоссе, д. 34

персенситивность к запахам, вкусовым раздражителям и свету. Дети закрывают уши, чтобы защититься от определенных звуков (сонофобия), и пугаются шума самолета или пылесоса. Кроме того, встречается избегание тактильных раздражителей. С другой стороны, у них наблюдается сенсорная невосприимчивость. Дети не реагируют на свое имя и могут оставаться «глухими» по отношению к громким звукам. Они не реагируют на боль и могут наносить себе увечья. Данные симптомы имеют сходство с признаками поражения таламуса, характеризующимися нарушениями прослеживания, синестезиями и избеганием сенсорных раздражителей. Эти расстройства чувствительности также встречаются при дисфункции теменно-височной коры, включающей нарушения схемы тела. Сенсорное своеобразие, помимо тактильной и слуховой сфер, встречается и в зрительной сфере, что сопровождается трудностями распознавания выражений лиц других людей. Непереносимость тактильных стимулов может встречаться изолированно или в рамках общей сенсорной непереносимости, в этом случае она сопоставима, например, с повышенной чувствительностью к свету и звукам. Такой тип повышенной чувствительности часто встречается при аутизме и указывает на то, что у детей имеется общее расстройство обработки сенсорных стимулов. Это согласуется с представлениями о том, что стереотипное поведение помогает им избегать неприятных ощущений.

**Моторика детей** с расстройствами аутистического спектра отличается несовершенством и дисгармонией движений. Неслучайно в детской психиатрии для обозначения подобных отклонений ранее применялись такие необычные для неврологии термины, как «моторная дебильность», «двигательный инфантилизм», «лобная моторная недостаточность» [1, 3]. В публикациях по двигательным нарушениям при аутизме постоянно отмечаются такие симптомы, как мышечная дистония, необычность походки (в том числе ходьба на носках), трудности с контролем равновесия, координации и выполнением сложных движений, но все эти проявления не рассматриваются в качестве ключевых клинических признаков расстройств аутистического спектра [4]. Моторные «маннеризмы», стереотипные или повторяющиеся механические действия (размахивание или вращение пальцами, руками или комплекс движений телом) включены в диагностические критерии расстройств аутистического спектра [4].

В нескольких исследованиях прослежена ассоциация аутизма с проблемами моторики, в том числе с задержкой двигательного развития, мышечной гипотонией, трудностями планирования и организации движений (диспраксия) и ходьбой на цыпочках; при этом не выявлено ассоциации расстройств аутистического спектра с тяжелым двигательным дефицитом [5]. Для детей с аутизмом типичны отставленное и нерав-

номерное становление крупных и мелких моторных актов (замедленное или дисгармоничное моторное развитие), нарушение координации движений, неадекватные постуральные реакции [6, 7]. У них нарушены соразмерность движений, статическая и динамическая координация, расстроены ритм и темп в сложных движениях. Походка бывает неуклюжей, замедленной, отмечается неравномерность шага, «шаг вприпрыжку». При ходьбе голова наклонена вперед, отсутствуют содружественные движения рук (они согнуты в локтях, либо провисают «как плети», либо двигаются нескорординированно). Нередко у больных имеет место отталкивание, как на ранних этапах онтогенеза, от опоры кончиками пальцев стоп при ходьбе, наряду с опорой на всю ступню, но не на пятку; некоторые дети ходят только на носках. Отмечаются затруднения при поворотах и перешагивании препятствий, малая устойчивость при стоянии и ходьбе, неловкость, застывание на месте, склонность к формированию двигательных стереотипий. Длительно сохраняются ранние атетозоподобные движения в пальцах и кистях рук наряду с более высоко сформированными тонкими моторными актами. Отмечается переменный мышечный тонус в группах синергистов и агонистов мышц.

Характерные для детей с аутизмом двигательные стереотипии включают размахивание руками, раскачивание назад-вперед, бесконечное рассматривание маятника часов, повторяющиеся слова и предложения, а также повторяющиеся странные движения в виде потрясывания головой или телом, хождения по кругу, прыжков или открывания и закрывания дверей. Некоторые дети постоянно надавливают на свои глазные яблоки. Такие действия иногда обозначают более нейтральным термином «повторяющееся поведение» [1].

Стереотипии разграничивают со **стереотипным поведением**: обычные движения и разглядывание заменяются сверхструктурированной активностью, которая иногда расценивается как ритуалы, но совершаемые без определенного намерения [1]. Манерность, повторяющиеся и вычурные движения могут быть интерпретированы как поведение, которое невозможно остановить (повторяющееся и «лобное» поведение, обусловленное нарушениями управляющих функций), или как поведение, имеющее какое-то назначение. Стереотипии и персеверации (например, вращение предметов) можно интерпретировать как ригидное сохранение константности восприятия. При этом различают: 1) внешне бессмысленные повторяющиеся действия; 2) навязчивое поведение, за которым стоит цель и которое подчиняется правилам; 3) поведение, направленное на получение определенных ощущений (например, в результате надавливания на глаза); 4) самоповреждения.

Наряду с ригидностью и монотонностью двигательных и психических реакций, особенностями сенсорного восприятия и стереотипными формами

поведения, часто отмечаются двигательная расторможенность, повышенная возбудимость, хореоформные движения конечностей, нарушения мелкой моторики и артикуляции, изменения мышечного тонуса (легкое или умеренное снижение, повышение или его дистонический характер), угнетение или оживление сухожильных рефлексов, рефлексы орального автоматизма, бедность мимики и жестикуляции.

**Ранние нарушения психомоторного развития** при аутизме тесно связаны с отклонениями в развитии контакта и взаимодействия между ребенком и матерью [1, 3]. В норме формирование контакта начинается вскоре после рождения. Уже в первые месяцы жизни ребенок начинает реагировать на лицо и голос матери, узнавать ее и выделять среди лиц и голосов других людей. Он начинает смотреть в глаза матери, и это означает появление одной из первых форм социального поведения в виде способности к главному контакту. То же самое относится к его улыбке: когда мать и ребенок смотрят друг на друга и улыбаются, возможно, это первое проявление эмпатического ощущения взаимосвязи. Такая взаимосвязь, которая также имеет место на уровне других модальностей, например восприятия запахов и объятий, представляет собой физическую основу процесса развития привязанности. В дальнейшем ребенок учится замечать разницу в выражениях лица, различать речевые интонации и понимать, какие чувства выражает голос матери. Эмоциональная окраска интонации соответствует выражению лица матери. Установление такого соответствия называется «центральным связыванием». Ребенок также наблюдает за тем, куда смотрит мать, и видит, как она реагирует (прослеживание взглядом).

По современным представлениям, церебральной основой взаимосвязи между матерью и ребенком служит **система зеркальных нейронов**. Данная система позволяет распознавать действия других людей и то, какое значение они имеют для социальных контактов и взаимодействия. Впервые эти нейроны были обнаружены в 1980-х годах итальянским нейробиологом и психологом G. Rizzolatti и его сотрудниками в экспериментах на макаках с введением микроэлектродов в зону F5 коры лобной доли — аналога центра Брока (поля 44, моторного центра речи) у человека: нейроны активировались не только при выполнении определенных действий, таких как подбирание ореха, но и во время наблюдения за тем, как это делают другие обезьяны [8]. По данным этих исследований, к активации центра Брока приводили также движения пальцев, дотягивавшихся до объекта и захватывавших его, оральные движения, наблюдение за этими движениями и прослушивание соответствующих звуков — т.е. данный процесс имеет межмодальный характер. Затем аналогичные нейроны были найдены и в других областях коры — ассоциативной теменной (нижняя теменная) и височной (верхняя височная). В результате

сформировалась точка зрения, согласно которой активация зеркальных нейронов происходит не за счет какого-либо одного нейрона, а как синергетический результат работы нейронной сети. В дальнейшем было показано, что у человека зеркальные нейроны лобной и теменной коры имеют соматотопическую организацию. Все это означает, что у маленького ребенка зеркальные нейроны могут играть существенную роль в подражании, овладении действиями, а также в речевом развитии. Зеркальные нейроны области Брока опознают оральные движения, связанные с речью, и активируются, когда маленький ребенок слышит звуки речи, сопровождаемые движениями [9].

Функция, которую выполняют зеркальные нейроны, до конца не выяснена и остается предметом научных исследований. Зеркальные нейроны можно рассматривать как переключатели поведения, находящиеся в ассоциативных зонах коры больших полушарий и связывающие сенсорные и моторные отделы. При восприятии действия, совершаемого другим индивидуумом, группа нейронов сенсорных отделов, активированных по определенному контуру, свойственному именно этому действию, возбуждает определенные зеркальные нейроны, которые в свою очередь возбуждают определенную группу моторных нейронов коры, результатом чего является подражание. Этот механизм рассматривается в гипотезе о минимальной нейронной архитектуре подражания [10].

Зеркальные нейроны могут быть задействованы в эмпатии, понимании действий других людей и освоении новых навыков путем имитации. Некоторые исследователи утверждают, что зеркальные нейроны могут строить модель наблюдаемых событий и действий, в то время как другие относят их функции к навыкам, связанным с речью. Зеркальные нейроны, найденные в центре Брока, позволяют посредством процесса подражания научиться говорить и понимать речь, а нарушения их работы могут приводить к различным расстройствам развития, в том числе к аутизму. Можно предположить, что недостаточное развитие речевых функций при аутизме является следствием нарушения системы зеркальных нейронов и неспособности учиться речи посредством подражания [11]. Что касается анализа механизмов двигательных нарушений у детей с аутизмом, то представляется существенным, что центр Брока не только выполняет речевую функцию, но как филогенетически, так и онтогенетически связана с двигательной функцией — выполнением жестов. Зеркальные нейроны зоны Брока левого полушария не только реагируют на звуки речи, но и активируются при движениях рук и кистей, совершении коммуникативных жестов, а также при зрительном представлении движений рук и мысленном чередовании положений руки [9]. Зеркальные нейроны играют роль в развитии идеомоторного праксиса и речи, и обе эти функции включают

способность к подражанию. У более старших детей и взрослых обе функции выполняются левым большим полушарием головного мозга. G. Rizzolatti утверждает, что «распознавание действий является основой для речевого развития».

Итак, по G. Rizzolatti и соавт. [12] система зеркальных нейронов выполняет ряд функций. Во-первых, она играет роль в понимании смысла действий. Если действия, за которыми наблюдает ребенок, имеются в его моторном репертуаре, то они вызывают резонанс и распознаются его двигательной системой. Когда же с такими действиями он сталкивается впервые, то сначала они анализируются исключительно посредством механизмов зрения. Во-вторых, эта система участвует в имитации. И первое, и второе имеют непосредственное отношение к обеспечению функций праксиса. Кроме того, система зеркальных нейронов важна для коммуникации и формирования привязанности в раннем возрасте [3]. Связь между дисфункцией зеркальных нейронов и аутизмом продолжает оставаться предметом исследований.

Точно так же, как существует хорошо известная левополушарная функциональная система речи, имеется мозговая система, отвечающая за социальный контакт. Она более полимодальна и осуществляет гештальтную переработку информации. Отчасти в филогенетическом отношении она является более древней. Структуры, которые обеспечивают социальный контакт, рано формируются в онтогенезе и имеют гораздо более обширные связи с различными системами мозга [3]. Из анализа процессов раннего психомоторного развития следует, что в основе межличностного контакта лежит ряд перцептивных, когнитивных и моторных компонентов [3]:

1. Рецептивный компонент: восприятие и понимание того, какое намерение или эмоцию выражают язык тела, жесты, взгляд и голос другого человека; в частности, интеграция полимодальных эмоциональных сигналов (способность к центральному связыванию). Восприятию также способствует понимание того, что говорит другой человек.

2. Восприятие и понимание того, что чувствует и о чем думает другой человек (эмпатия и модель психического).

3. Экспрессивный компонент: выражение себя через различные модальности. Этот компонент подразумевает также, что существует стремление к самостоятельному и, следовательно, активному взаимодействию с другими людьми. Экспрессия – это не только реакция на другого человека, но и способность выражать свои эмоции.

Часто наблюдаемые у пациентов с расстройствами аутистического спектра симптомы нарушений мимической экспрессии и интонирования, восприятия эмоциональной мимики, прозопагнозия (неспособность узнавать знакомые лица, обусловленная дис-

функцией медиальных отделов височно-теменной коры), а также сочетания этих симптомов, проявляющихся в различных модальностях в менее широких и более развернутых сочетаниях, или, иными словами, – нарушение целостного восприятия социальных сигналов, являются признаками, указывающими на дисфункцию правого полушария.

Нарушение развития праксиса (диспраксия) характерно для детей с расстройствами аутистического спектра и главным образом относится к проявлениям левополушарной дисфункции. Праксис – выполнение (контроль) сложных действий, включает в себя такие компоненты, как планирование и реализацию последовательности выполнения на основе зрительных и зрительно-пространственных представлений, представления о простых действиях и ориентации в пространстве тела.

Для детей с аутизмом характерна диспраксия – расстройство формирования целенаправленных действий. При этом разграничивают диспраксию замысла (идеаторную), программирования действия (идеомоторную), выполнения действия (кинетическую) и конструктивную (трудности составления целого предмета из его частей, конструирования) [3]. Помимо диспраксии в качестве причины неспособности обращения с предметами может выступать то, что несет определенное социальное значение, которое аутисты не могут понять.

Многие аутисты испытывают трудности при обращении с предметами и инструментами (идеомоторная диспраксия), что сопровождается у них нарушениями символической игры [3]. Для высокофункционального аутизма и синдрома Аспергера характерна конструктивная диспраксия, которая часто рассматривается как постоянная составляющая невербальных (правополушарных) расстройств обучения.

К проявлениям диспраксии относятся и **нарушения экспрессивных двигательных навыков**, в том числе мимической экспрессии. Вступая в контакт, дети с расстройствами аутистического спектра оказываются несостоятельными в отношении экспрессивных двигательных навыков и в результате производят неблагоприятное впечатление в социальном плане. У них отсутствует тонкий язык тела (обозначаемый как психомоторные способности или кинезии), который обладает культурной специфичностью и определяется средой. Мимические и телесные выражения эмоций у таких детей бедны, нечетки и неадекватны по своему характеру [3]. Таким образом, помимо общих нарушений взаимодействия, проявления диспраксии и отклонения со стороны психомоторных способностей у детей с расстройствами аутистического спектра выступают в качестве дополнительных причин и частных проявлений нарушения контакта.

У многих детей с расстройствами аутистического спектра отмечаются признаки **дисфазии развития**



**(алалии)**, поэтому не вызывает удивления недостаточно развитая вербализация, которая усугубляет у них аутистическое поведение. Нарушения устной речи у детей с аутизмом, как правило, носят иной характер, чем при классической дисфазии развития [1, 3]. Нарушения касаются понимания речи и, в том числе, слишком буквального ее понимания. Это преимущественно нарушения прагматической стороны речи, затрагивающие и другие элементы коммуникации, такие как язык тела, интонация, очередность и взаимодействие с другим человеком, которые оказываются нарушенными.

Во время контакта с говорящим интеллектуально сохранным аутистом часто поражает, что его речь не служит для взаимодействия и является эгоцентрической. Его речь не направлена на поддержание контакта, не говоря уже о развитии отношений. При этом она часто производит впечатление педантичной и слишком взрослой. У этих детей отмечается псевдовзрослая речь без достаточного понимания того, что же они сказали. Они не реагируют на других говорящих, не ждут своей очереди. Хотя сама по себе речь беглая, по своему семантическому составу она не соответствует той обстановке, в которой происходит беседа. Это вполне можно назвать нарушением прагматической стороны речи, поскольку очевидно, что ребенок не принимает в расчет партнера по общению. В норме у маленьких детей в течение непродолжительного периода наблюдаются «речь попугая» (эхолалии), а также отсроченные эхолалии, обычно в виде предложений, замены местоимений «я–ты» или они продолжают говорить о себе во втором или третьем лице. У детей-аутистов эхо-речь задерживается на длительный период. Они практически не применяют указательные жесты и не склонны использовать такие слова, как там, тот, тогда или вчера по отношению к чему бы то ни было. По-видимому, можно обсуждать вопрос о том, что семантико-прагматические нарушения речи являются не причиной аутизма, а следствием дефицита социальных способностей.

Интонирование является неправильным, что делает речь механической и неестественной. Голос может быть высоким и иметь причудливый ритм и акцент. При высокофункциональном аутизме и синдроме Аспергера страдают как прагматическая сторона речи, так и эмоциональное интонирование. В двух этих группах примерно у 30% пациентов также встречаются нарушения артикуляции. Однако в отличие от высокофункционального аутизма речь у пациентов с синдромом Аспергера более беглая [13, 14].

В определении синдрома Аспергера говорится о неизменно хорошем уровне речевого развития. Н. Asperger описывал случаи, когда дети начинали говорить прежде, чем ходить. То же самое может наблюдаться при невербальных расстройствах обучения [13, 14]. Речь при синдроме Аспергера часто характе-

ризуется семантико-прагматическими нарушениями. Монотонность речи, нарушения прагматического компонента, просодики и голоса являются значительно выраженными, как и алекситимия, беглость речи снижается при беседах на чувствительные темы; нередко имеются трудности поиска слова. Дети с синдромом Аспергера воспринимают речь поверхностно, совсем не понимают пословиц или шуток, а их собственная речь является слишком правильной, как у людей старшего возраста, и изобилует знанием большого количества фактов. Даже в юношеском возрасте у них часто отмечается эхолалия.

Что касается успешности школьного обучения, то, по данным исследований, большинство детей с синдромом Аспергера достигают таких же результатов в чтении и математике, что и их ровесники [15, 16]. Однако при этом существуют широкие стандартные вариации и многие дети с синдромом Аспергера демонстрируют исключительные способности или, наоборот, трудности в чтении и математике. Обзор 74 клинических случаев синдрома Аспергера показал, что 23% пациентов проявляли исключительные способности в математике, 12% обладали исключительными художественными способностями, но у 17% были значительные проблемы с чтением и письмом, т.е. дислексия и дисграфия [17]. По данным другого исследования результатов в учебе, у одного из пяти детей с синдромом Аспергера имелись серьезные проблемы с чтением и почти у половины детей – трудности с математикой [15].

По-видимому, проблемы с чтением и письмом, отмечающиеся у некоторых детей с синдромом Аспергера, связаны со специфическими перцептивными проблемами и нарушениями развития устной речи. Так, ребенок с синдромом Аспергера может запомнить, как читается конкретное слово, но затем, если он встречает то же самое слово, напечатанное другим шрифтом, то воспринимает его как новое. Одна из интересных особенностей синдрома Аспергера заключается в том, что некоторые дети, у которых наблюдается значительное отставание в обучении чтению, могут неожиданно научиться читать буквально за несколько дней и тут же переходят на уровень чтения, соответствующий возрасту.

Встречаются дети с синдромом Аспергера, которые в целом овладели способностью читать, но испытывают специфические проблемы с чтением про себя и независимым чтением, т.е. с тем уровнем чтения, когда ребенок может комфортно читать про себя без помощи посторонних [18]. Интересно отметить, что одно исследование показало, что дети с синдромом Аспергера, у которых есть задержка способности читать про себя, могут повысить уровень понимания текста, если будут читать вслух. Действительно, если люди проговаривают то, что они читают, это повышает понимание, но ожидается, что дети научатся читать



про себя по мере взросления. Точно так же вокализация своих мыслей и чтение вслух могут помочь некоторым пациентам с решением задач и обучением.

С другой стороны, известно, что у детей с синдромом Аспергера часто встречается гиперлексия — гипертрофированная способность к развитию навыков чтения и письма при одновременном отставании в развитии устной речи и серьезных трудностях в общении. При гиперлексии повышена способность к распознаванию отдельных слов при относительно плохом понимании слов или сюжета. В целом к гиперлексии склонны от 5 до 10% детей с расстройствами аутистического спектра, а у многих детей-гиперлексиков может быть поставлен тот или иной диагноз из группы расстройств аутистического спектра [19]. Маленьких детей, страдающих гиперлексией, очаровывают буквы и цифры. Они обладают феноменальной памятью, легко распознают элементы текста и, как правило, учатся читать и писать в раннем детстве. Некоторые из них способны безошибочно произносить по буквам длинные слова, не достигнув двухлетнего возраста, и читать целые предложения до того как им исполнится 3 года. При этом у них имеются проблемы с восприятием речи, и иногда может казаться, что они глухи. В исследовании с применением функциональной магнитно-резонансной томографии было показано, что гиперлексия может являться неврологическим антиподом дислексии, при которой, наоборот, нарушается способность к овладению навыками чтения и письма при сохранении способности к пониманию разговорной речи [20].

У многих детей с синдромом Аспергера наблюдаются **моторные и голосовые тики**, стереотипии и компульсивное поведение, что часто соответствует критериям синдрома Туретта [13]. Хотя диагностические критерии синдрома Туретта не включают в качестве ключевых признаков расстройства социальных контактов и речи, синдромы Аспергера и Туретта нередко выступают в виде коморбидных расстройств и характеризуются рядом сходных клинических проявлений. Среди последних — стереотипные движения, усиливающиеся на фоне сильных эмоций (тики при синдроме Туретта и стереотипии при синдроме Аспергера), импульсивность, повторяющиеся поведенческие реакции, эхолалии, тревожность, вспышки гнева и др. При синдроме Аспергера с высокой частотой наблюдаются такие сопутствующие расстройства, как гиперкинетический синдром, обсессивно-компульсивное расстройство и трудности обучения. Кроме того, предполагается определенное сходство патогенетических механизмов, в частности дисфункции дофаминергической и серотонинергической нейромедиаторных систем.

**Частота встречаемости эпилепсии** среди детей с аутизмом гораздо выше, чем в популяции в целом; эпилепсия отмечается у 30% детей с атипичным аутизмом

[1, 14, 21, 22]. При этом существуют два пика частоты встречаемости: один приходится на дошкольный возраст, другой — на подростковый. Несмотря на то что дебют эпилептических приступов чаще всего наблюдается в первые годы жизни, в некоторых случаях они могут начинаться и у взрослых пациентов. Считается, что у детей с расстройствами аутистического спектра и эпилепсией отмечаются как генерализованные, так и парциальные типы приступов, а также их комбинации, тогда как для пациентов взрослого возраста более характерны парциальные приступы. Эпилепсия часто встречается в структуре определенных наследственных синдромов и крайне редко — при синдроме Аспергера.

По данным метаанализа 24 публикаций по эпилепсии при аутизме, опубликованных с 1963 по 2006 г., общая частота встречаемости эпилепсии составила 21,4% среди 1485 пациентов с аутизмом, сопровождающимся умственной отсталостью, в противоположность 8% среди 627 пациентов с аутизмом без умственной отсталости [23]. Таким образом, вероятность развития эпилепсии выше у пациентов с расстройствами аутистического спектра, имеющих умственную отсталость.

По данным R. Tuchman и I. Rapin [24], из 585 детей с расстройствами аутистического спектра у 176 (30%) детей наблюдался регресс речи (в среднем на 21-м месяце жизни), при этом у 66 из них имела место эпилепсия. У этих 66 детей нарушения на ЭЭГ сна были выявлены в 59% случаев, в то время как из 155 детей с регрессом речи без эпилепсии нарушения на ЭЭГ сна имелись только у 14%, а среди детей, у которых не было ни регресса, ни эпилепсии, — только в 6% случаев.

По данным литературы, встречаемость эпилептиформных изменений на ЭЭГ у детей с аутизмом без эпилепсии варьирует в широком диапазоне — 6—61%, при этом самые низкие показатели выявлены при проведении рутинной ЭЭГ, а наиболее высокие — при проведении 24-часового амбулаторного ЭЭГ-мониторинга [25]. Указания в анамнезе на наличие аутистического регресса, как и отсутствие его проявлений, не имеют прогностического значения в отношении появления эпилептиформной активности на ЭЭГ [24—26]. Хотя при назначении детям с расстройствами аутистического спектра препаратов вальпроевой кислоты достигалось улучшение картины ЭЭГ [25], исследования не подтвердили ее эффективности в предупреждении развития эпилепсии, а также значительного влияния на ключевые симптомы и прогноз расстройств аутистического спектра. Также не получено убедительных данных о том, что назначение противозепилептической терапии пациентам с расстройствами аутистического спектра и субклинической эпилептиформной активностью на ЭЭГ приводит к улучшению их клинического состояния и поведения [24].

Аутистический регресс в раннем возрасте (при атипичном детском психозе) следует отличать от синдрома Ландау—Клеффнера — «эпилептической афазии», при котором происходит быстрый распад понимания речи (слуховая вербальная агнозия) [27, 28]. Изменения на ЭЭГ характеризуются выраженной пароксизмальной активностью: выявляются, как правило, комплексы спайк-волна, множественные острые волны с преобладанием в височных отделах, с одной или двух сторон, обычно асимметричные. В большинстве случаев развиваются когнитивные и поведенческие нарушения. У многих детей с синдромом Ландау—Клеффнера во время медленного сна выявляются электрический эпилептический статус (ESESS) или продолжительные комплексы пик—волна (CSWSS). Примерно у 80% пациентов периодически возникают эпилептические приступы (средний возраст 5—7 лет, но их начало также описано в более старшем и младшем возрастах): генерализованные тонико-клонические, фокальные моторные, атипичные абсансы и атонические приступы, а также эпилептический статус. Приступы чаще отмечаются в ночное время. Синдром Ландау—Клеффнера характеризуется значительной гетерогенностью. В большинстве случаев эпилептические приступы и изменения на ЭЭГ исчезают до 15-летнего возраста.

Другой редкий эпилептический синдром, с которым проводится дифференциальный диагноз, — элек-

трический эпилептический статус во время медленного сна (ESESS) или продолжительные комплексы пик—волна во время медленного сна (CSWSS) — являются ЭЭГ-паттернами, которые выявляются у детей 4—5 лет и более старшего возраста, иногда при наличии в анамнезе поражений ЦНС и различных неврологических нарушений [27—29]. Изменения на ЭЭГ примерно в 70% случаев сопровождаются эпилептическими приступами, чаще всего — парциальными приступами во время ночного сна. Эпилептиформная активность на ЭЭГ сохраняется на протяжении нескольких месяцев или лет. Данный синдром часто сопровождается когнитивными и поведенческими нарушениями и/или регрессом в развитии, затрагивающим функции речи. После исчезновения пароксизмальной активности на ЭЭГ отмечается некоторое улучшение когнитивных функций.

Таким образом, неврологические нарушения относятся к характерным сопутствующим расстройствам при аутизме. Вслед за замедленным и дисгармоничным ранним психомоторным развитием у детей с аутизмом формируется своеобразный спектр выраженных в разной степени двигательных расстройств и нарушений формирования высших психических функций. Их выявление имеет большое значение при определении тактики оказания комплексной помощи пациентам с расстройствами аутистического спектра.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Симашкова Н.В. Расстройства аутистического спектра. Научно-практическое руководство. М: Авторская Академия 2013; 264. (Simashkova N.V. Autism spectrum disorders. Scientific-practical guide. Moscow: Avtorskaya Academia 2013; 264.)
2. Новоселова О.Г., Каркашадзе Г.А., Журкова Н.В., Маслова О.И. Перспективы диагностики расстройств аутистического спектра у детей. *Вопр соврем педиат* 2014; 13: 3: 61—68. (Novosyolova O.G., Karkashadze G.A., Zhurkova N.V., Maslova O.I. Prospects of diagnostics of autism spectrum disorders in children. *Vopr sovrem pediat* 2014; 13: 3: 61—68.)
3. Ньокиктjen Ч. Детская поведенческая неврология. Том 2. М.: Теревинф 2010; 336. (Njokiktjen Ch. *Pediatric behavioural neurology*. Vol. 2. Moscow: Terevinf 2010; 336.)
4. Tuchman R.F., Rapin I. Autism: a neurological disorder of early brain development. London: Mac Keith Press 2006; 354.
5. Ming X., Brimacombe M., Wagner G.C. Prevalence of motor impairment in autism spectrum disorders. *Brain Dev* 2007; 29: 9: 565—570.
6. Горюнова А.В. Неврологические предшественники и маркеры предрасположенности к шизофрении (проспективное исследование детей раннего возраста из группы высокого риска по шизофрении): Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М 1995; 45. (Goriunova A.V. Neurological precursors and markers of schizophrenia predisposition. Prospective study of infants of schizophrenia high risk group: Avtoref. dis. ... d-ra med. nauk. Moscow 1995; 45.)
7. Meyer-Lindenberg A. *Autismusspektrumstorungen*. *Der Nervenarzt* 2011; 82: 5: 551—552.
8. Rizzolatti G., Luppino G., Matelli M. The organization of the cortical motor system: new concepts. *EEG Clin Neurophysiol* 1998; 106: 283—296.
9. Rizzolatti G., Fogassi L., Gallese V. Neurophysiological mechanisms underlying action understanding and imitation. *Nat Rev Neurosci* 2001; 2: 661—670.
10. Iacoboni M. Understanding others: imitation, language, empathy. In: S. Hurley, N. Chater (eds). *Perspectives on imitation: from cognitive neuroscience to social science*. Cambridge, MA: MIT Press 2005; 77—99.
11. Williams J.H.G., Whiten A., Suddendorf T., Perrett D.I. Imitation, mirror neurons and autism. *Neuroscience and Biobehavioural Rev* 2001; 25: 287—295.
12. Rizzolatti G., Craighero L. The mirror-neuron system. *Annu Rev Neurosci* 2004; 27: 169—192.
13. Gillberg C. *A Guide to Asperger Syndrome*. Cambridge University Press 2002; 190.
14. Gillberg C. Autism and Autistic-like Conditions. In: J. Aicardi. *Diseases of the Nervous System in Childhood*. 3-rd ed. London: Mac Keith Press 2009; 902—921.
15. Reitzel J., Szatmari P. Cognitive and academic problems. In M. Prior (ed.), *Learning and Behaviour Problems in Asperger Syndrome*. New York: Guilford Press 2003; 35—55.
16. Mayes S., Calhoun S.L. WISC-IV and WIAT-II profiles in children with high functioning autism. *J Autism Dev Disord* 2008; 38: 428—439.
17. Hippler K., Klicpera C. A retrospective analysis of the clinical case records of 'autistic psychopaths' diagnosed by Hans Asperger and his teach at the University Children's Hospital, Vienna. In: U. Frith, E. Hill (eds). *Autism: Mind and Brain*. Oxford: Oxford University Press 2004; 21—42.

18. *Attwood T.* The Complete Guide to Asperger's syndrome. Philadelphia, PA: Jessica Kingsley Publishers 2007; 397.
19. *Grigorenko E.L., Klin A., Volkmar F.* Annotation: Hyperlexia: disability or superability? *J Child Psychol Psychiat* 2003; 44: 8: 1079—1091.
20. *Nation K.* Reading Skills in Hyperlexia: A Developmental Perspective. *Psychological Bull* 1999; 125: 3: 338—353.
21. *Симашкова Н.В.* Атипичный аутизм в детском возрасте: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М 2006; 44. (*Simashkova N.V.* Atypical autism in childhood: Autoref. dis. ... d-ra med. nauk. Moscow 1996; 44.)
22. *Гиллберг К., Хеллгрен Л.* Психиатрия детского и подросткового возраста. Пер. со швед. М: ГЭОТАР-Мед 2004; 544. (*Gillberg C., Hellgren L.* Psychiatry of childhood and adolescence. Moscow: GEOTAR-Med 2004; 544.)
23. *Amiet C., Gourfinkel-An I., Bouzamondo A.* et al. Epilepsy in autism is associated with intellectual disability and gender: evidence from a meta-analysis. *Biol Psychiat* 2008; 64: 577—582.
24. *Tuchman R.F., Rapin I.* Regression in pervasive developmental disorders: seizures and epileptiform electroencephalogram correlates. *Pediatrics* 1997; 99: 560—566.
25. *Chez G., Chang M., Krasne V.* et al. Frequency of epileptiform EEG abnormalities in a sequential screening of autistic patients with no known clinical epilepsy from 1996 to 2005. *Epilepsy Behav* 2006; 8: 267—271.
26. *Hrdlicka M., Komarek V., Propper L.* et al. Not EEG abnormalities but epilepsy is associated with autistic regression and mental functioning in childhood autism. *Eur Child Adolesc Psychiat* 2004; 13: 209—213.
27. *Карлов В.А.* Эпилепсия у детей и взрослых женщин и мужчин: Руководство для врачей. М: Медицина 2010; 720. (*Karlov V.A.* Epilepsy in children and adult women and men. Handbook for physicians. Moscow: Meditsina 2010; 720.)
28. *Айкарди Ж., Бакс М., Гиллберг К.* Заболевания нервной системы у детей. Пер. с англ. М: Издательство Панфилова, БИНОМ 2013; 1036. (*Aicardi J., Vax M., Gillberg C.* Diseases of the Nervous System in Childhood. Moscow: Izdatelstvo Panfilova, BINOM 2013; 1036.)
29. *Белуsoва Е.Д., Ермаков А.Ю.* Эпилептическая энцефалопатия с продолженной спайк-волновой активностью во сне: обзор литературы. *Журн неврол и психиат* 2014; 114: 4: 2: 52—58. (*Belousova E.D., Ermakov A.Yu.* Epileptic encephalopathy with continuous spikes and waves during sleep (CSWS): a review. *Zhurn nevrolog i psikiat* 2014; 114: 4: 2: 52—58).

Поступила 28.01.15

## Патология сердечно-сосудистой системы у детей с хроническими болезнями почек: эпидемиология, факторы риска, патогенез

М.Е. Аксенова

Научно-исследовательский клинический институт педиатрии ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова», Москва

## Cardiovascular system diseases in children with chronic kidney diseases: Epidemiology, risk factors, pathogenesis

M.E. Aksenova

N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health of Russia, Moscow

Кардиоваскулярные болезни – частое осложнение хронических заболеваний почек и лидирующая причина смертности больных с терминальной почечной недостаточностью. Поражение сердечно-сосудистой системы при хронических болезнях почек обусловлено ранним формированием традиционных факторов (артериальная гипертензия, дислипидемия) и наличием нефрогенных факторов кардиоваскулярного риска (анемия, диспротеинемия, нарушение фосфорно-кальциевого обмена). Нефрогенные факторы риска определяются характером патологии почек и степенью нарушения почечных функций. Кардиоваскулярные изменения включают ремоделирование сосудистой стенки и миокарда, приводя со временем к нарушению их функции. В статье рассмотрены современные представления о патогенезе развития сердечно-сосудистой патологии у больных с хроническими болезнями почек.

*Ключевые слова:* дети, хроническая болезнь почек, артериальная гипертензия, атеросклероз, гипертрофия миокарда левого желудочка.

Cardiovascular disease is a common complication of chronic kidney diseases and a leading cause of death in patients with end-stage renal failure. Involvement of the cardiovascular system in chronic kidney disease is due to the early formation of traditional factors (hypertension, dyslipidemia) and the presence of kidney disease-related cardiovascular risk factors (anemia, dysproteinemia, and calcium and phosphorus metabolic disturbances). The kidney disease-related risk factors are determined by the nature of kidney disease and the degree of renal dysfunction. The cardiovascular changes include remodeling of the vascular wall and myocardium, leading to their dysfunctions with time. The article considers the current views on the pathogenesis of cardiovascular diseases in patients with chronic kidney disease.

*Key words:* children, chronic kidney disease, hypertension, atherosclerosis, left ventricular hypertrophy.

Связь между заболеваниями почек и развитием сердечно-сосудистых осложнений впервые была отмечена у больных с терминальной стадией хронической почечной недостаточности [1]. Продолжительность жизни в этой группе пациентов на 20–40 лет меньше, чем в общей популяции, при этом в 20–50% случаев летальный исход обусловлен кардиоваскулярными событиями [2, 3]. Смертность детей, получающих заместительную почечную терапию, в 10–100 раз превышает общепопуляционную детскую. Она составляет 35,6 на 1000 детей, получающих терапию диализом, и 3,5 на 1000 – у реципиентов почечного трансплантата по сравнению с 0,31/1000 в детской популяции в целом [4]. Как и у взрослых пациентов, лидирующей причиной смертности детей, получающих заместительную почечную терапию, являются кардиоваскулярные события, на их долю приходится более 20% летальных исходов [5, 6], в то время как об-

щепопуляционная кардиальная детская смертность не превышает 3% [4]. Отличие заключается в структуре сердечно-сосудистых болезней, приводящих к летальному исходу: у взрослых больных – это болезнь коронарных сосудов и сердечная недостаточность вследствие кардиомиопатии, смертность детей чаще связана с внезапной остановкой сердца и аритмией [5, 6].

Дети с терминальной стадией хронической почечной недостаточности имеют высокую, сопоставимую со взрослыми пациентами распространенность традиционных и нефрогенных факторов кардиоваскулярного риска: у 52–81% детей выявляется артериальная гипертензия [7–9], у 33–84% – гиперлипидемия [9–11], 40–64% имеют анемию [12, 13], около ½ пациентов – гипоальбуминемия и гиперпаратиреоз [9, 14–16]. Согласно CKiD (Chronic Kidney Disease in Children) исследованию [9], включившему 586 детей с хронической болезнью почек 3–4-й стадии, артериальную гипертензию при разовых измерениях артериального давления имели 46% детей, дислипидемию – 44%, нарушение углеводного обмена – 21% и ожирение – 15%; у ½ обследованных было выявлено сочетание нескольких неблагоприятных факторов. Только 26% детей не имели традиционных факторов

© М.Е. Аксенова, 2015

*Ros Vestn Perinatol Pediat* 2015; 2:22–28

Адрес для корреспонденции: Аксенова Марина Евгеньевна – в.н.с. отделения наследственных и приобретенных болезней почек Научно-исследовательского клинического института педиатрии РНИМУ им. Н.И. Пирогова 125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2



кардиоваскулярного риска. При этом у пациентов с ожирением (индекс массы тела  $>95\%$ ) и избыточной массой тела (индекс массы тела  $>85$  и  $\leq 95\%$ ) достоверно чаще выявлялись множественные факторы риска развития кардиоваскулярной патологии, артериальная гипертензия, дислипидемия, нарушения метаболизма глюкозы в отличие от больных с нормальной массой тела.

Роль избыточной массы тела в развитии патологии сердечно-сосудистой системы и кардиоваскулярной смертности наглядно продемонстрирована у взрослых пациентов с хроническими болезнями почек [17]. В настоящее время известно, что жировая ткань синтезирует адипокины (лептин, адипонектин, резистин, интерлейкин-6, трансформирующий фактор некроза опухоли- $\alpha$ , висфатин и др.), дающие разнонаправленными эффектами [17], способна активировать ренин-ангиотензин-альдостероновую систему [18]. С. О'Seaghdha и соавт. [18] показали связь между количеством подкожной жировой клетчатки и уровнем альдостерона крови у людей. Адипоцитсекретирующие факторы стимулируют освобождение альдостерона из коры надпочечников, уровень которого обратно пропорционален концентрации адипонектина в плазме крови [18, 19]. Установлено самостоятельное прогностическое значение некоторых адипокинов в формировании риска сердечно-сосудистой патологии и смертности больных с терминальной стадией хронической почечной недостаточности [17].

Несомненно, что характер почечного повреждения оказывает влияние на кардиоваскулярную систему. Гломерулярная патология и протеинурия нефротического уровня ассоциируются с наличием множественных факторов кардиоваскулярного риска [9]. Так, 44% (по сравнению с 37%), 24% (по сравнению с 22%) и 24% (по сравнению с 10%) детей с гломерулярными болезнями почек (в отличие от негломерулярных) имели один, два, три и более традиционных фактора сердечно-сосудистого риска. Приблизительно у  $\frac{2}{3}$  больных с нефротическим уровнем протеинурии выявлялись как минимум два фактора кардиоваскулярного риска по сравнению с  $\frac{1}{3}$  детей с протеинурией меньшего уровня. Мультифакторный

анализ показал, что отношение шансов иметь множественные кардиоваскулярогенные факторы риска составляет 1,96 (95% CI, 1,04—4,43) для группы детей с гломерулярной патологией почек по сравнению с больными с негломерулярными болезнями и 2,99 (95% CI, 1,11—8,07) у пациентов с протеинурией нефротического уровня по сравнению с группой детей, имевших ненефротическую протеинурию. Гломерулярные болезни почек и высокая степень протеинурии обычно ассоциируются с использованием иммуносупрессивной терапии, которая может приводить к артериальной гипертензии, нарушениям липидного и углеводного обмена. Однако в представленном исследовании [9] роль глюкокортикостероидов в развитии множественных факторов сердечно-сосудистого риска при гломерулярной патологии почек не была подтверждена статистически, а анализ значения ингибиторов кальциневрина как фактора дополнительного риска авторами не проводился из-за отсутствия необходимой клинической информации.

Анализ клинико-лабораторных данных этой же когорты больных показал, что по мере снижения скорости клубочковой фильтрации достоверно увеличивается частота артериальной гипертензии, анемии, гипертриглицеридемии, снижения уровня холестерина высокой плотности и сочетания нескольких традиционных факторов кардиоваскулярного риска [16].

Высокая распространенность традиционных факторов риска у детей с хроническими болезнями почек может обуславливать ускоренные темпы развития сердечно-сосудистой патологии, особенно у пациентов с ранним дебютом заболевания почек. Однако она не может полностью объяснить высокую кардиальную смертность больных раннего возраста. Исследования показывают, что частота поражения сердечно-сосудистой системы увеличивается по мере снижения функции почек (см. таблицу).

Относительный риск (RR) развития кардиоваскулярной патологии повышается с 1,5 при 2-й стадии хронической болезни почек до 2—4 и 10—50 при 3-й и 5-й стадии соответственно [1]. У пациентов с 1-й стадией заболевания риск поражения сердечно-сосудистой системы зависит от выраженности про-

**Таблица. Частота (в %) ремоделирования миокарда и сосудистых изменений у детей на разных стадиях хронических болезней почек (ХБП)**

Изменения сердечно-сосудистой системы	ХБП 1 стадии	ХБП 2—4 стадии	ХБП 5-й (Д)* стадии	ХБП 5-й (Т)** стадии	Источник литературы
Гипертрофия миокарда левого желудочка	19	17—50	30—92	8—82	[8, 20—24]
Утолщение комплекса интима—медиа	22	29—61	66—89	58—75	[25—28]
Кальцификация коронарных артерий	—	—	12—20	—	[26, 29]

Примечание. \* — Пациенты, получающие заместительную почечную терапию диализом;

\*\* — реципиенты почечного трансплантата.



теинурии. Таким образом, была предположена роль нефрогенных/уремических факторов в развитии и прогрессировании патологии сердечно-сосудистой системы у нефрологических больных.

В настоящее время известно, что структурные и функциональные изменения сосудов у детей, имеющих патологию почек, связаны с изменением уровня кальция, фосфора, паратиреоидного гормона крови, а также суммарными дозами кальцийсодержащих фосфатбиндеров, кальцитриола и витамина  $D_3$  [9, 26, 30, 31]. Экспериментальные и клинические данные демонстрируют бимодальную зависимость между уровнем  $1,25$ -дегидрооксихолекальциферола ( $1,25(OH)_2-D_3$ ) и сосудистыми осложнениями: высокий и низкий уровни ассоциируются с утолщением комплекса интима–медиа сосудов и кальцификацией коронарных артерий [32, 33]. Это обусловлено как изменениями фосфорно-кальциевого обмена, так и провоспалительной активностью витамина  $1,25(OH)_2-D_3$  [32].

Поражение сердечно-сосудистой системы при хронических болезнях почек включает в себя два параллельных процесса: изменение сосудов и ремоделирование миокарда. Учитывая редкие сердечно-сосудистые события у детей с заболеваниями почек, особенно до стадии терминальной почечной недостаточности, для выявления патологии сердечно-сосудистой системы в клинической практике используют промежуточные маркеры, такие как: гипертрофия миокарда левого желудочка, изменение крупных артерий (снижение растяжимости сосудистой стенки, утолщение сосудистого комплекса интима–медиа, кальцификация сосудистой стенки). Доказано, что данные маркеры являются независимыми предикторами сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности как в общей популяции, так и у взрослых пациентов с хроническими болезнями почек [34–36].

Артериальная гипертензия является проявлением сердечно-сосудистого поражения, с одной стороны, и одним из важнейших факторов сердечно-сосудистого риска, с другой. Частота артериальной гипертензии у детей с хроническими болезнями почек увеличивается по мере снижения функции почек. Она составляет 30–54%, включая скрытую артериальную гипертензию у  $1/3$  больных, при хронической болезни почек 2–3-й стадии и 65–81% – у пациентов, находившихся на заместительной почечной терапии [3, 7–9, 21–23], по сравнению с 3–3,5% в общей детской популяции [4, 37, 38]. Доказано, что артериальная гипертензия у детей, как и у взрослых, не только отражает степень поражения почечной паренхимы, но и является существенным и независимым фактором риска снижения почечной функции и развития сердечно-сосудистого поражения [39–43].

Традиционно диагноз артериальной гипертензии ставится на основе разовых измерений артериального давления. Однако для выявления скрытой и ночной

гипертензии и прогнозирования поражения органов-мишеней необходимо включать в комплексное обследование пациентов суточное мониторирование артериального давления. Показано, что ночная систолическая артериальная гипертензия является независимым предиктором общей летальности больных с хроническими болезнями почек [44], изменение суточного ритма артериального давления по типу «non-dipper» повышает риск развития сердечно-сосудистых событий в 2,5 раза, а сердечно-сосудистой смертности – в 9 раз [44, 45]. Кроме того, риск формирования гипертрофии миокарда левого желудочка [45] и сердечно-сосудистых событий у пациентов с латентной артериальной гипертензией сопоставим с таковым в группе больных, имеющих явную артериальную гипертензию [46].

Несмотря на доказанное значение артериальной гипертензии в прогрессировании почечной и сердечно-сосудистой патологии, контроль уровня артериального давления остается неудовлетворительным: около половины детей на момент внесения в регистры NAPRTCS, SKiD имели артериальную гипертензию [3, 43, 46, 47], у 48% больных артериальное давление оставалось повышенным на фоне гипотензивной терапии [43, 46].

Активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС), задержка натрия, повышение активности симпатической нервной системы являются основными механизмами развития артериальной гипертензии при патологии почек. Повышение уровня катехоламинов крови и симпатической активности показано у пациентов с почечной недостаточностью [48]. У детей с относительно сохранной функцией почек об активации симпатической нервной системы может говорить повышение индексов вариабельности артериального давления по данным его суточного мониторирования [49]. Наряду с РААС-опосредованной, связанной с почечной ишемией активацией симпатической нервной системы, в развитии нефрогенной артериальной гипертензии имеет значение нарушение метаболизма катехоламинов вследствие дефицита синтеза почечной реналазы [50]. Кроме того, эндотелиальная дисфункция и ремоделирование сосудистой стенки (сосудистые осложнения хронической болезни почек) могут поддерживать повышенный уровень артериального давления.

Эндотелиальная дисфункция рассматривается как начальный механизм развития сосудистого атеросклероза. Нарушение функции эндотелия крупных и мелких сосудов, выявляемое при хронических болезнях почек и приводящее к дисбалансу синтеза прессорных и депрессорных сосудистых факторов, может быть начальной (доклинической) стадией артериальной гипертензии [51]. Снижение продукции оксида азота обусловлено истощением его синтеза на фоне оксидативного стресса и нарушением ме-

таболизма асимметричного диметиларгинина (ингибитора NO-синтетазы), выявляемых *in vitro* и *in vivo* исследованиями при хронической патологии почек [52, 53]. Примечательно, что концентрации норэпинефрина и асимметричного диметиларгинина у больных с терминальной стадией хронической почечной недостаточности тесно связаны между собой, что, вероятно, отражает их участие в едином механизме поражения сердечно-сосудистой системы. Асимметричный диметиларгинин рассматривается в настоящее время как один из маркеров атеросклероза и независимый фактор смертности и развития кардиоваскулярных событий у пациентов с хроническими болезнями почек и хронической почечной недостаточностью [48].

Вторичные изменения гомеостаза у больных с почечной недостаточностью, особенно оксидативный стресс, липидные нарушения, повышение уровня уремических токсинов, изменение эндотелиальной функции сосудов могут запускать воспалительную реакцию. Около 30–50% больных с хроническими болезнями почек имеют повышенный уровень воспалительных маркеров в крови: С-реактивного белка, фибриногена, интерлейкина-6, фактора некроза опухоли- $\alpha$ , комплекса плазмин – антиплазмин, Д-димера, Е-селектина [54]. В индукции воспалительного ответа при хронических болезнях почек основную роль играет оксидативный стресс, связанный с повышением продукции супероксидных анионов за счет активации никотинамидадениндинуклеотидоксидазы, ксантиноксидазы, свободной NO-синтетазы, миелопероксидазы и снижения активности супероксиддисмутазы. Особое значение в активации воспаления придается миелопероксидазе, локализованной в нейтрофилах, моноцитах/макрофагах. Показано не только повышение ее синтеза в атеромах, но и влияние генетического полиморфизма гена миелопероксидазы на развитие кардио-васкулярных болезней [54].

Наряду с атеросклеротическим поражением, у больных с терминальной стадией хронической почечной недостаточности выявляется кальцификация сосудистой стенки. И если большинство детей в указанной стадии имеют морфологические признаки атеросклероза сосудов [25], то сосудистое отложение кальция – очень редкая ситуация в педиатрической практике. Кальцифилаксия является результатом сопровождающих тяжелую степень снижения почечных функций нарушений фосфорно-кальциевого обмена, активации факторов кальцифилаксии (остеопрогерин, костный морфогенетический протеин, лептин) и снижения уровня циркулирующих (фетуин-А, костный морфогенетический протеин-7, магний, липопротеиды высокой плотности) и локальных (остеопонтин, пирофосфат, остеопрогерин, матричные  $\gamma$ -карбоксиллированные протеины) инги-

биторов кальцификации [55, 56]. Отложение кальция в мышечном слое сосудистой стенки происходит вследствие активного транспорта кальция через натрий-фосфорный котранспортер в результате трансформации гладкомышечных клеток сосудов стенки в клетки, подобные остеобластам. Этот процесс индуцируется высоким уровнем внутриклеточного кальция и фосфора [55].

Среди ингибиторов кальцификации сосудистой стенки большое значение уделяется фетуину-А – гликопротеину, синтезируемому в печени, имеющему домен, подобный рецептору 2-го типа к трансформирующему фактору роста- $\beta$  и тирозинкиназную активность. Фетуин-А формирует стабильные коллоидальные сферы (кальципротеиновые частицы), содержащие кальций, фосфор и матричный  $\gamma$ -карбоксиллированный протеин. Последний нарушает взаимодействие костного морфогенетического протеина-2 с его рецепторами, блокируя остеогенную трансформацию гладкомышечных сосудистых клеток [56]. Интересно, что лептин, концентрация которого повышается при хронической почечной недостаточности за счет нарушения его экскреции с мочой, через собственные рецепторы гипоталамуса повышает активность симпатической нервной системы, вторично активируя  $\beta_2$ -рецепторы остеобластов, приводя тем самым к кальцификации сосудов [57].

Возникающая при хронической болезни почек перегрузка объемом и давлением приводит к компенсаторному ремоделированию миокарда. Гипертрофия миокарда левого желудочка может быть концентрической и эксцентрической. Концентрическое ремоделирование характеризуется параллельным увеличением числа саркомеров в ответ на нагрузку давлением без изменения размеров полости левого желудочка. При эксцентрическом ремоделировании миокарда левого желудочка симметрично увеличивается толщина стенки и объем полости желудочка. В этом случае число саркомеров увеличивается преимущественно за счет продольного роста клеток. Оба варианта ремоделирования миокарда характерны для пациентов с хроническими болезнями почек 2–4-й стадии, что отражает нагрузку как давлением, так и объемом у этой категории больных.

Частота ремоделирования миокарда левого желудочка у детей с хроническими болезнями почек превышает общую педиатрическую и увеличивается по мере снижения функции почек с 17–23% у больных со 2–4-й стадией хронической болезни почек до 69–82% на момент начала диализной терапии [1, 3, 20, 21, 42]. Основным фактором риска развития гипертрофии миокарда левого желудочка на стадии сохранной функции почек является артериальная гипертензия [22, 41, 58], по мере снижения клубочковой фильтрации патогенетическое значение в ремоделировании миокарда имеют анемия, нарушение

фосфорно-кальциевого и липидного обмена, вторичный гиперпаратиреоз [1, 3, 20, 21, 42].

Экспериментальные модели гипертрофии миокарда показывают, что механический стресс (нагрузка давлением или объемом) является триггером каскада реакций, в конечном счете приводящих к ремоделированию миокарда: локальная активация РААС, адреналовой системы, воспалительных цитокинов и других аутокринных и паракринных механизмов [59–61]. У больных с почечной недостаточностью даже при отсутствии механического стресса может развиваться ремоделирование миокарда, так как уремия сама по себе приводит к нарушению метаболизма гуморальных факторов, включая фактор некроза опухоли- $\alpha$ , лептин, интерлейкин 1 $\alpha$ , интерлейкин-6 и низкомолекулярные кардиотонические стероиды – маринобуфагенин и убаин [61]. Последние взаимодействуют с  $\alpha$ -субъединицей натрий-калиевой АТФазы на поверхности кардиомиоцитов, стимулируя внутриклеточный транспорт кальция [61]. Известно также, что инсулинорезистентность, характерная для больных с болезнями почек, приводит к нарушению протеинкиназного или Akt-зависимого внутриклеточного каскада инсулинопосредованных реакций. Предполагается, что данный путь играет важную роль как в развитии гипертрофии миокарда левого желудочка, так и в постнатальном ангиогенезе, кардиальном фиброзе, клеточном апоптозе, метаболической дисфункции миокарда [62, 63].

Альдостерон, обладающий минералокортикоидной активностью, не только приводит к объемопосредованной перегрузке миокарда, но и стимулирует кардиальный фиброз, пролиферацию гладкомышечных клеток сосудов и сосудистое воспаление через освобождение провоспалительных цитокинов из телец Вейбеля—Палада (интерлейкин-8, Р-селектин, фактор Ван Виллебранда) [64–67].

В последнее время продемонстрировано значение нарушений фосфорно-кальциевого обмена в развитии сосудистых осложнений и в процессах ремоделирования миокарда. Паратиреоидный гормон стимулирует гипертрофию миокарда за счет активации собственных рецепторов на кардиомиоцитах и повышения внутриклеточной миграции ионов кальция через кальциевые каналы L-типа [71]. Фактор роста фибробластов 23 (FGF-23), уровень которого повышается в сыворотке крови больных

с хроническими болезнями почек в ответ на гиперфосфатемия, также вызывает рост кардиомиоцитов [72–75]. Дефицит мембранного протеина Klotho, синтезируемого в основном в почках и снижающего внутриклеточную проницаемость кальция через TRPC6-каналы, также предрасполагает к ремоделированию миокарда [75]. Любопытно, что снижение уровня белка Klotho сопровождается повышением активности альдостерона крови [70], способствуя развитию гипертрофии миокарда.

Прогрессирующая гипертрофия кардиомиоцитов со временем приводит к уменьшению плотности капилляров сердечной мышцы, снижению коронарного резерва и субэндотелиальной перфузии, что предрасполагает к аритмиям и миокардиальному фиброзу, формированию диастолической и систолической кардиальной дисфункции и значительно повышает риск сердечной недостаточности и внезапной смерти больных.

Известно, что дефицит реналазы, возникающий при уменьшении количества функционирующей паренхимы почек, определяет повышенную чувствительность миокарда и почечной ткани к ишемии и развитие более выраженного постишемического некроза и фиброза тканей [53]. Вероятно, это вносит свой вклад в высокую частоту кардиоваскулярной смертности больных с хроническими болезнями почек.

Таким образом, современные данные литературы наглядно демонстрируют высокую частоту кардиоваскулярной патологии у пациентов с хроническими болезнями почек, в том числе у пациентов детского возраста. Развитие сердечно-сосудистых заболеваний у этих больных обусловлено ранним ускоренным формированием традиционных факторов и наличием нефрогенных факторов сердечно-сосудистого риска. Последние определяются характером патологии почек, степенью нарушения почечных функций и вторичными изменениями фосфорно-кальциевого обмена. Знание патогенеза развития сердечно-сосудистой патологии при хронических болезнях почек обосновывает необходимость более тщательного подхода к лечению больных, включая контроль активности основного заболевания и коррекцию осложнений почечной недостаточности, а также открывает новые возможности для поиска патогенетической терапии кардиоваскулярных болезней.

## Литература

1. Schiffrin E., Lipman M., Mann J. Chronic kidney disease: effects on the cardiovascular system. *Circulation* 2007; 116: 1: 85–97.
2. US Renal Data System: USRDS 2011 Annual Data Report. Atlas of Chronic Kidney Disease and End-Stage Renal Disease in the United States. National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, 2011; 163–174.
3. Mitsnes M. Cardiovascular morbidity and mortality in children with chronic kidney disease in North America: lessons from the USRDS and NAPRTCS databases. *Perit Dial Int* 2005; 25: Suppl 3: 120–122.
4. Mathews T., Minino A., Osterman M. et al. Annual summary of vital statistics: 2008. *Pediatrics* 2011; 127: 146–157.
5. 2013 USRDS Annual Data Report. Atlas of Chronic Kidney



- Disease and End-Stage Renal Disease in the United States. 2014; 63: Suppl: e295—e306.
6. Annual report of European Registry for Children on Renal Replacement Therapy, An update on the registry – October 2014. <http://www.espn-reg.org>
  7. Flynn J., Mitsnefes M., Pierce C. et al. Chronic Kidney Disease in Children Study Group. Blood pressure in children with chronic kidney disease: a report from the Chronic Kidney Disease in Children study. *Hypertension* 2008; 52: 4: 631—725.
  8. Wühl E., Trivelli A., Picca S. et al. ESCAPE Trial Group. Strict blood-pressure control and progression of renal failure in children. *N Engl J Med* 2009; 22: 17: 1639—1650.
  9. Wilson A., Schneider M., Cox C. et al. Prevalence and correlates of multiple cardiovascular risk factors in children with chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6: 12: 2759—2765.
  10. Saland J., Glinsberg H., Fisher E. Dyslipidemia in pediatric renal disease: epidemiology, pathophysiology and management. *Curr Opin Pediat* 2003; 14: 197—204.
  11. Saland J. Dyslipidemia in children with chronic kidney disease. *Kidney Int* 2010; 78: 1154—1163.
  12. Fadrowski J. Hemoglobin decline in children with chronic kidney disease: baseline results from the Chronic Kidney Disease in Children Prospective Cohort Study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3: 457—462.
  13. Staples A. Anemia and risk of hospitalization in pediatric chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4: 48—56.
  14. Menos S., Valentini R., Hidalgo G. et al. Vitamin D insufficiency and hyperparathyroidism in children with chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol* 2008; 23: 1831—1836.
  15. Rostand S., Driieke T. Parathyroid hormone, vitamin D and cardiovascular disease in chronic renal failure. *Kidney Int* 1999; 56: 383—392.
  16. Furth S., Abraham A., Jerry-Fluker J. et al. Metabolic abnormalities, cardiovascular disease risk factors, and GFR decline in children with chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 9: 2132—2140.
  17. Iglesias P., Dhez J. Adipose tissue in renal disease: clinical significance and prognostic implications. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 7: 2066—2077.
  18. O'Seaghdha C., Hwang S., Vasan R. et al. Correlation of renin angiotensin and aldosterone system activity with subcutaneous and visceral adiposity: the framingham heart study. *BMC Endocrine Disorders* 2012; 12: 13—19.
  19. Flynn C., Bakris G. Interaction between adiponectin and aldosterone. *Cardiorenal Med* 2011; 2: 96—101.
  20. Matteuci M., Wühl E., Pica S. et al. ESCAPE Trial Group: Left ventricular geometry in children with mild to moderate chronic renal insufficiency. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 218—226.
  21. Mitsnefes M. Cardiovascular complications of pediatric chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol* 2008; 1: 27—39.
  22. Mitsnefes M., Kimball T., Kartal J. et al. Progression of left ventricular hypertrophy in children with early chronic kidney disease: 2-year follow-up study. *J Pediatr* 2006; 5: 671—675.
  23. Shroff R., Weaver D., Mitsnefes M. Cardiovascular complications in children with chronic kidney disease. *Nat Rev Nephrol* 2011; 11: 642—649.
  24. Chavers B., Solid C., Sinaiko A. et al. Diagnosis of cardiac disease in pediatric end-stage renal disease. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 5: 1640—1645.
  25. Litwin M., Wühl E., Jordan C. et al. Evolution of large-vessel arteriopathy in paediatric patients with chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 2552—2557.
  26. Shroff R., Donald A., Hiorns M. et al. Mineral metabolism and vascular damage in children on dialysis. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 2996—3003.
  27. Musheites J., Meyer A., Drucekler E. et al. Assessment of the cardiovascular system in pediatric chronic kidney disease: A pilot study. *Pediatr Transplant* 2008; 12: 412—419.
  28. Ziolkowska H., Brzewski M., Roszkowska-Blaim M. Determination of the intima-media thickness in children and adolescents with chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol* 2008; 23: 805—811.
  29. Civilibal M., Caliskan S., Kurugoglu S. et al. Progression of coronary calcification in pediatric chronic kidney disease stage 5. *Pediatr Nephrol* 2009; 24: 555—563.
  30. Lee J., O'Keefe J., Bell D. et al. Vitamin D deficiency an important, common, and easily treatable cardiovascular risk factor? *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 1949—1956.
  31. Drucke T., Massy Z. Role of vitamin D in vascular calcification: bad guy or good guy? *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27: 1704—1707.
  32. Shroff R. A bimodal association of vitamin D levels and vascular disease in children on dialysis. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19: 1239—1269.
  33. Zittermann A., Schleitgoff S., Koerfer R. Putting cardiovascular disease and vitamin D insufficiency into perspective. *Br J Nutr* 2005; 94: 483—492.
  34. Johnstone L. Left ventricular abnormalities in children, adolescents and young adults with renal disease. *Kidney Int* 1996; 50: 998—1006.
  35. Chen S., Chang J., Liu W. et al. Echocardiographic parameters are independently associated with increased cardiovascular events in patients with chronic kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2012; 27: 1064—1070.
  36. Krishnasamy R., Isbel N., Hawley C. et al. The association between left ventricular global longitudinal strain, renal impairment and all-cause mortality. *Nephrol Dial Transplant* 2014; 29: 1218—1225.
  37. Lande M., Flynn J. Treatment of hypertension in children and adolescents. *Pediatr Nephrol* 2009; 24: 1939—1949.
  38. Falkner B. Hypertension in children and adolescents: epidemiology and natural history. *Pediatr Nephrol* 2010; 25: 1219—1224.
  39. Kupferman J., Friedman A., Cox C. et al. CKiD Study Group. BP control and left ventricular hypertrophy regression in children with CKD. *J Am Soc Nephrol* 2014; 25: 167—174.
  40. Tonelli M., Wiebe N., Culleton B. et al. Chronic kidney disease and mortality risk: a systematic review. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 2034—2047.
  41. Sinha M., Tibby S., Rasmussen P.D. et al. Blood Pressure Control and Left Ventricular Mass in Children with Chronic Kidney Disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6: 543—551.
  42. Wilson A., Mitsnefes M. Cardiovascular disease in CKD in children: update on risk factors, risk assessment, and management. *Am J Kidney Dis* 2009; 54: 345—360.
  43. Mitsnefes M., Ho P., McEnery P. Hypertension and progression of chronic renal insufficiency in children: a report of the North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study (NAPRTCS). *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 2618—2622.
  44. Agarwal R. Ambulatory blood pressure and cardiovascular events in chronic kidney disease. *Semin Nephrol* 2007; 27: 538—543.
  45. Mitsnefes M., Flynn J., Cohn S. et al. CKiD Study Group. Masked hypertension associates with left ventricular hypertrophy in children with CKD. *Am Soc Nephrol* 2010; 21: 137—144.
  46. Vanholder R., Massy Z., Argiles A. et al. European Uremic Toxin Work Group. Chronic kidney disease as cause of cardiovascular morbidity and mortality. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 1048—1056.
  47. Copelovitch L., Warady B., Furth S. Insights from the Chronic Kidney Disease in Children (CKiD) study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6: 2047—2053.



48. *Mallamaci F., Tripepi G., Maas R. et al.* Analysis of the relationship between norepinephrine and asymmetric dimethyl arginine levels among patients with end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 435–441.
49. *Barletta G., Flynn J., Mitsnefes M. et al.* Heart rate and blood pressure variability in children with chronic kidney disease: a report from the CKiD study. *Pediatr Nephrol* 2014; 29: 1059–1065.
50. *Desir G., Peixoto A.* Renalase in hypertension and kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2014; 29: 22–28.
51. *Urbina E., Williams R., Alpert B. et al.* American Heart Association Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in Youth Committee of the Council on Cardiovascular Disease in the Young. Noninvasive assessment of subclinical atherosclerosis in children and adolescents: recommendations for standard assessment for clinical research: a scientific statement from the American Heart Association. *Hypertension* 2009; 54: 919–950.
52. *Zoccali C., Bode-Buger S., Mallamaci F. et al.* Plasma concentration of asymmetrical dimethylarginine and mortality in patients with end-stage renal disease: a prospective study. *Lancet* 2001; 358: 2113–2117.
53. *Matsuguma K., Ueda S., Yamagishi S. et al.* Molecular mechanism for elevation of asymmetric dimethylarginine and its role for hypertension in chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 2176–2183.
54. *García-Bello J., Gómez-Díaz R., Contreras-Rodríguez A. et al.* Carotid intima media thickness, oxidative stress, and inflammation in children with chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol* 2014; 29: 273–281.
55. *Jonson R., Leopold J., Loscalzo J.* Vascular calcification: pathobiological mechanisms and clinical implication. *Circ Res* 2006; 99: 1044–1059.
56. *Moe S., Reslerova M., Ketteler M. et al.* Role of calcification inhibitors in the pathogenesis of vascular calcification in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2005; 67: 2295–2304.
57. *Takeda S., Eleftheriou F., Levasseur R. et al.* Leptin regulates bone formation via the sympathetic nervous system. *Cell* 2002; 111: 305–317.
58. *Matteucci M., Chinali M., Rinelli G. et al.* ESCAPE Trial Group. Change in cardiac geometry and function in CKD children during strict BP control: a randomized study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013; 8: 203–210.
59. *Alhaj E., Alhaj N., Rahman I. et al.* Uremic cardiomyopathy: an underdiagnosed disease. *Congest Heart Fail* 2013; 19: E40–45.
60. *Despa S., Lingrel J.* Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase  $\beta$ 2-isoform preferentially modulates Ca<sup>2+</sup> transients and sarcoplasmic reticulum Ca<sup>2+</sup> release in cardiac myocytes. *Cardiovasc Res* 2012; 95: 480–486.
61. *Kennedy D., Malhotra D., Shapiro J.* Molecular insights into uremic cardiomyopathy: cardiotoxic steroids and Na/K ATPase signaling. *Cell Mol Biol* 2006; 52: 3–14.
62. *Shinohara K., Shoji T., Emoto M. et al.* Insulin resistance as an independent predictor of cardiovascular mortality in patients with end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13: 1894–1900.
63. *Semple D., Smith K., Bhandari S. et al.* Uremic cardiomyopathy and insulin resistance: a critical role for akt? *J Am Soc Nephrol* 2011; 22: 207–215.
64. *Briet M., Schiffrin E.L.* Aldosterone: effects on the kidney and cardiovascular system. *Nature Reviews Nephrology* 2010; 6: 261–273.
65. *Pacurari M., Kafoury R., Tchounwou P.B. et al.* The Renin-Angiotensin-Aldosterone System in Vascular Inflammation and Remodeling. *International Journal of Inflammation* 2014; 6: 212–220.
66. *Edwards N., Steeds R., Stewart P. et al.* Effect of spironolactone on left ventricular mass and aortic stiffness in early-stage chronic kidney disease: a randomized controlled trial. *Am Coll Cardiol* 2009; 54: 505–512.
67. *Fischer S., Kempe D., Leibrock C. et al.* Hyperaldosteronism in Klotho-deficient mice. *Am J Physiol Renal Physiol* 2010; 299: F1171–1177.
68. *Andersson P., Rydberg E., Willenheimer R.* Primary hyperparathyroidism and heart disease. *Eur Heart J* 2004; 25: 1776–1787.
69. *Seeherunvong W., Abitbol C., Chandar J. et al.* Fibroblast growth factor 23 and left ventricular hypertrophy in children on dialysis. *Pediatr Nephrol* 2012; 27: 2129–2136.
70. *Agarwal I., Ide N., Ix J. et al.* Fibroblast growth factor-23 and cardiac structure and function. *J Am Heart Assoc* 2014; 13: e000584.
71. *Isakova T., Houston J., Santacruz L. et al.* Associations between fibroblast growth factor 23 and cardiac characteristics in pediatric heart failure. *Pediatr Nephrol* 2013; 28: 2035–2042.
72. *Juppner H., Wolf M., Salusky I.* FGF-23: more than a regulator of renal phosphate handling? *J Bone Miner Res* 2010; 25: 2091–2097.
73. *Mitsnefes M., Kimball T., Border W. et al.* Impaired left ventricular diastolic function in children with chronic renal failure. *Kidney Int* 2004; 65: 1461–1466.
74. *Shamszad P., Slesnick T., Smith E. et al.* Association between left ventricular mass index and cardiac function in pediatric dialysis patients. *Pediatr Nephrol* 2012; 27: 835–841.
75. *Mencarelli F., Fabi M., Corazzi V. et al.* Left ventricular mass and cardiac function in a population of children with chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol* 2014; 29: 893–900.

Поступила 19.01.15

## Секреция цитокинов при эозинофилии у детей

Е.А. Ружицкая, Т.В. Виноградова, А.В. Семенов, А.Н. Пампура, М.С. Тренева, В.С. Сухоруков

Научно-исследовательский клинический институт педиатрии ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова», Москва

## Cytokine secretion in children with eosinophilia

E.A. Ruzhitskaya, T.V. Vinogradova, A.V. Semyonov, A.N. Pampura, M.S. Treneva, V.S. Sukhorukov

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

Доказана значительная роль эозинофилов в патогенезе многих заболеваний (аллергических, гранулематозных, аутоиммунных, интерстициальных, идиопатических, паразитарных, неопластических и миелопролиферативных). Однако несмотря на длительность истории исследования эозинофилов, их биологические свойства по-прежнему малоизучены. В обзоре обобщены результаты исследований, посвященных спектру цитокинов, которые секретируются эозинофилами и обеспечивают их плеiotропный эффект, в том числе иммуномодуляцию, влияние на гомеостаз и репарацию тканей. Также рассматриваются типы секреции цитокинов эозинофилами и влияние цитокинов на функции самих эозинофилов. Особое внимание уделено научным фактам, касающимся особенностей секреции цитокинов при аллергических заболеваниях у детей с эозинофилией и их патогенетической роли.

*Ключевые слова:* дети, эозинофилы, цитокины, аллергические заболевания.

There is evidence that eosinophils play a considerable role in the pathogenesis of many diseases (allergic, granulomatous, autoimmune, interstitial, idiopathic, parasitic, neoplastic, and myeloproliferative ones). However, despite the long history of studies of eosinophils, their biological properties were still little studied. The review summarizes the results of studies dealing with the spectrum of cytokines that are secreted by eosinophils and ensure their pleiotropic effects, including immunomodulation, an effect on tissue homeostasis and repair. It also describes the types of eosinophil secretion of cytokines and their effect on the function of eosinophils themselves. Special attention is paid to the scientific facts of cytokine secretion in allergic diseases in children with eosinophilia and to the pathogenic role of cytokines.

*Key words:* children, eosinophils, cytokines, allergic diseases.

### Патогенетическая роль эозинофилов

**В**ажность участия эозинофилов в развитии аллергического воспаления при болезнях органов дыхания, кожи и желудочно-кишечного тракта, а также при паразитарных и протозойных инвазиях несомненна. Доказана значительная роль эозинофилов в патогенезе наиболее распространенных аллергических заболеваний (бронхиальной астмы, аллергического ринита, атопического дерматита, лекарственной аллергии, эозинофильного эзофагита у детей). При паразитарных инвазиях и заболеваниях, вызванных рядом возбудителей и простейших (лямблиозе, остром кокцидиомикозе, болезни кошачьих царапин, туберкулезе, хламидийной пневмонии) у детей, эозинофилия считается одним из характерных лабораторных признаков. Показано

участие эозинофилов в развитии многих гранулематозных заболеваний, в частности, гранулематозных васкулитов (темпоральный васкулит, синдром Churg—Strauss, полиартериит, гранулематоз Вегенера), эозинофильного гранулематозного простатита, синдрома NERDS<sup>1</sup>. Отмечается участие эозинофилов в аутоиммунных процессах, в частности, при рассеянном склерозе, в реакциях, обусловленных трансплантацией органов. Эозинофильная инфильтрация легких сопровождается течением многих заболеваний органов дыхания (транзиторные эозинофильные инфильтраты легких, гистиоцитоз, хроническая эозинофильная пневмония, гиперчувствительный пневмонит, аллергический бронхолегочный аспергиллез, саркоидоз, идиопатический фиброз легких). В последнее время все чаще указывают на участие эозинофилов в патогенезе неопластических и миелопролиферативных заболеваний (бронхогенной карциномы, гиперэозинофильного синдрома, Т-клеточной лимфомы, болезни Ходжкина и др.) [1–6].

Несмотря на длительность истории исследования эозинофилов, их биологические свойства по-прежнему изучены недостаточно [1].

### Краткая характеристика эозинофилов

Эозинофилы — лейкоциты, которые в большом количестве накапливаются в области аллергического

<sup>1</sup> Узелки, эозинофилия, ревматизм, дерматит, опухоль.

© Коллектив авторов, 2015

*Ros Vestn Perinatol Pediat* 2015; 2:29–36

Адрес для корреспонденции: Ружицкая Елена Апполосовна — к.м.н., в.н.с. научно-исследовательской лаборатории общей патологии НИКИ педиатрии РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Виноградова Татьяна Владимировна — к.м.н., в.н.с. той же лаборатории

Семенов Алексей Владимирович — к.м.н., ст.н.с. той же лаборатории

Сухоруков Владимир Сергеевич — д.м.н., проф., рук. той же лаборатории

Пампура Александр Николаевич — д.м.н., зав. отделением аллергологии и клинической иммунологии указанного учреждения

Тренева Марина Сергеевна — к.м.н., в.н.с. того же отделения  
125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

воспаления или паразитарной инвазии. В ранних исследованиях эозинофилы относили к категории эффекторов, оказывающих в основном противопаразитарное цитотоксическое действие или участвующих в развитии бронхиальной астмы посредством дегрануляции с высвобождением биологически активных веществ. Современные исследования доказывают плейотропность действия эозинофилов, выражающегося в иммуномодуляции, влиянии на гомеостаз и репарацию тканей посредством секреции широкого спектра цитокинов.

Современный методологический уровень позволяет осуществлять параллельную оценку широкого цитокинового спектра у детей с эозинофилией [8–10]. Эозинофилы обладают уникальным свойством отвечать на изменения окружающей среды стремительной секрецией цитокинов, которые предварительно синтезируются, а затем хранятся в интрацеллюлярных гранулах [11].

### Роль цитокинов, секретируемых эозинофилами

Цитокины – низкомолекулярные секретируемые белки, которые контролируют иммунный ответ, реакцию организма хозяина на экзогенную инфекцию, клиренс антигенов, репарацию тканей, восстановление гомеостаза [7].

Цитокины, секретируемые эозинофилами, обеспечивают широкий спектр биологических эффектов [5]. Секреция эозинофилами цитокинов, в частности, трансформирующего фактора роста- $\alpha$ , опосредует репарацию поврежденных тканей [12], а при хроническом воспалении посредством синтеза трансформирующего фактора роста- $\beta$ , интерлейкина-13 и фактора роста эндотелия сосудов оказывает влияние на ремоделирование тканей и ангиогенез [13, 14]. Ассоциированные с эозинофилами цитокины вовлечены в фиброзирующие процессы при бронхиальной астме [15], эозинофильном эзофагите [16], идиопатическом фиброзе легких [17], фиброзе печени [18] и других заболеваниях.

При паразитарной инвазии эозинофилы ранее прочих клеток высвобождают интерлейкин-4 [5, 6]. Большинство клеток, секретирующих интерлейкин-4 в слизистой оболочке носа в первые 6 ч после действия аллергена, вызвавшего аллергический ринит, представлено эозинофилами [19]. Секретированные эозинофилами цитокины участвуют в регуляции иммунных реакций, опосредованных Т-хелперами 1-го и 2-го типов (Th1 и Th2) [20]. При аллергическом воспалении эозинофилы секретируют хемокины, индуцирующие выбор презентующих (дендритных) клеток и специфических субпопуляций Th2-эффекторов памяти [21, 22].

Иммуноциты, нервные и мышечные клетки, а также сами эозинофилы реагируют на секретированные эозинофилами цитокины: фактор роста нерва, комплекс регуляции клеточного цикла, интер-

лейкин-5, эотаксины. Активированные эозинофилы, таким образом, опосредуют собственную мобилизацию в очаг воспаления. Секреция цитокинов тканевыми резидентными эозинофилами необходима для поддержания метаболизма и функции «местных» иммуноцитов, включая В-лимфоциты, несущие на мембране IgM-рецепторы [23, 24], и плазматические клетки [25]. Секреция эозинофилами цитокинов может модулироваться иммуноглобулинами G и A [26], липидными медиаторами, компонентами комплемента, взаимодействием с патогенами, продуктами, секретируемыми разными клетками [27].

Считается, что среди цитокинов наибольшее влияние на функции эозинофилов оказывает интерлейкин-5. Он способствует пролиферации, дифференцировке, созреванию эозинофилов, высвобождению их из костного мозга, локальному накоплению в тканях, увеличению жизнеспособности и подавлению апоптоза. Интерлейкин-5 влияет на хемотаксические, фагоцитарные и цитотоксические свойства эозинофилов, индукцию высвобождения эозинофильного катионного белка, эозинофилсвязанного нейротоксина, эозинофильной пероксидазы, главного основного белка и секрецию некоторых цитокинов. Этот цитокин увеличивает экспрессию и аффинитет ряда рецепторов и поверхностных антигенов эозинофилов, усиливает синергизм взаимодействия с факторами некроза опухолей- $\alpha$  и - $\beta$ . Под воздействием интерлейкина-5 увеличивается экспрессия матричной РНК ряда факторов и биологически активных белков [28–34].

Доказано влияние и других цитокинов на активность эозинофилов. Интерлейкины-3 и -5, гранулоцитарный/макрофагальный колониестимулирующий фактор индуцируют секрецию цитокинов эозинофилами даже при низких уровнях стимулирующего сигнала и влияют на их функцию [34, 35]. Предшественники эозинофилов находятся под влиянием интерлейкинов-3 и -4, регулятора клеточного цикла, гранулоцитарного/макрофагального колониестимулирующего фактора и эотаксина [28]. Время полужизни эозинофилов может зависеть от изменения концентрации определенных цитокинов [36]. Степень эозинофилии при ответе на конкретный антиген или аллерген связана с активностью В-лимфоцитов. Увеличение количества эозинофилов вызывают Th2-продукция интерлейкинов-4 и -5 и активный синтез иммуноглобулина E [2]. Эотаксин-1 является хемоаттрактантом и активатором эозинофилов человека. Интерлейкин-5 и, возможно, эотаксин обеспечивают наибольшую двигательную активность зрелых эозинофилов [9, 29].

### Секреция цитокинов эозинофилами

Существование резерва цитокинов в интрацеллюлярных гранулах эозинофилов выделяет их среди других лейкоцитов, в которых цитокины до момента секреции синтезируются *de novo* [11]. Диапазон био-

химических предшественников (преформ) цитокинов, которые могут быть выделены из эозинофилов человека, широк, и после стимуляции провоспалительные и иммунорегулирующие цитокины высвобождаются во внешнюю среду быстро и дифференцированно [13]. Секреция цитокинов, хранящихся в гранулах эозинофилов, может осуществляться различными путями: 1) классическим экзоцитозом, когда высвобождается целиком содержимое единственной гранулы; 2) сложным экзоцитозом, когда две и более интрацеллюлярные гранулы поступают одна за другой к клеточной мембране, высвобождая разнообразное содержимое; 3) поочередной (постепенной) дегрануляцией, когда специфические цитокины селективно поступают из гранул и осуществляется их челночное движение внутри секреторных везикул к плазматической мембране для экстрацеллюлярного высвобождения (при этом сохраняются интрацеллюлярные гранулы, пригодные для следующего цикла дегрануляции); 4) цитолизом, когда интактные гранулы высвобождаются в экстрацеллюлярное пространство через участок плазматической мембраны, где нарушена ее целостность. Чаще прочих *in vivo* при аллергических заболеваниях наблюдаются механизмы постепенной дегрануляции или цитолиза [11, 37]. Секреция цитокинов из эозинофилов строго селективна. В частности, были идентифицированы механизмы, посредством которых производится дифференцированный отбор интерлейкина-4 из интрацеллюлярных гранул [38].

В ряде работ исследована гомогенность/гетерогенность цитокинового спектра эозинофилов [13, 39, 40]. Выявлена предварительная экспрессия семи разных цитокинов в лизатах эозинофилов крови каждого из обследованных здоровых индивидуумов и больных с легкой степенью аллергии [13]. Все циркулирующие эозинофилы сходны по цитокиновому спектру, хотя число гранул, в которых хранятся цитокины, варьирует. Напротив, при исследовании эозинофилов тканей желудочно-кишечного тракта, глаза и кожи [40, 41] показана значительная вариабельность экспрессии цитокинов в зависимости от клинического статуса больного. Высказано предположение, что у циркулирующих эозинофилов более широкий потенциал предшественников цитокинов по сравнению с тканевыми, в которых спектр преформ моделируется в зависимости от окружающей микросреды. Кластеры свободных эозинофильных гранул часто находят в тканях при atopическом дерматите [42], крапивнице [43], эозинофильном эзофагите [20], паразитарных инвазиях [44], в слизистой оболочке респираторного тракта при аллергическом рините [45], бронхиальной астме [46] и других заболеваниях.

### Роль эозинофилов при заболеваниях у детей

До настоящего времени не существует единого мнения относительно особенностей морфологии и эф-

фекторной функции эозинофилов при аллергических заболеваниях у детей. Внимание, уделяемое эозинофилии, неадекватно мало по сравнению с ее патогенетической значимостью при аллергии [47]. Специалисты отмечают недостаток информации о механизмах активации эозинофилов и их цитокин/хемокиновом ответе у детей с аллергическими заболеваниями [8, 48–50].

Единичные работы посвящены эозинофилии у детей в возрасте до года [3, 9]. К. Weisse и соавт. (2012) исследовали факторы, которые влияли на число предшественников эозинофилов и базофилов в крови, и их активацию в присутствии интерлейкинов-3, -5 и гранулоцитарно/макрофагального колониестимулирующего фактора у детей в возрасте до года с повышенным риском развития аллергии [3]. Была выявлена прямая корреляция уровня интерлейкина-5 и уровня эотаксина с показателями активации эозинофилов [9].

Исследования эозинофилии у детей в основном касались бронхиальной астмы [8–10], atopического дерматита [3, 51–53], аллергического кератоконъюнктивита [54], аллергического ринита [9], эозинофильного эзофагита [4, 34, 55, 56], пищевой аллергии [53, 57–59], гиперэозинофильного синдрома [60], назального полипоза [61], вирусиндуцированного стридора [10].

Существует мнение, что присутствие эозинофилов и их продуктов в коже указывает на наличие atopического дерматита. Важную патогенетическую роль при этом заболевании играют эотаксин-1 и интерлейкину-4. Именно увеличением экспрессии эотаксина-1 на фибробластах объясняют эозинофильную инфильтрацию участков кожи, вовлеченных в atopический дерматит. Высокотехнологичными методами выявлено снижение интерлейкин-4-индуцированной экспрессии эотаксин-1-матричной РНК в культуре фибробластов из биоптатов пораженной кожи детей с atopическим дерматитом при остром atopическом воспалении и локальной тканевой эозинофилии. По мнению авторов, это указывает на увеличение активности интерлейкина-4 в очагах поражения и доказывает важную роль индуцируемой интерлейкином-4 экспрессии эотаксина-1 при остром дерматите [51]. У детей в возрасте до года с atopическим или себорейным дерматитом в циркуляции увеличено количество интерлейкинов-3, -5- и предшественников эозинофилов и базофилов, стимулируемых гранулоцитарно/макрофагальным колониестимулирующим фактором, что может играть значительную роль в развитии воспаления кожи в течение первого года жизни [3]. При анализе уровня интерлейкинов-4, -5, -13, -17, -17F, -22, а также трансформирующего фактора роста- $\beta$  показано, что одним из маркеров тяжести atopического дерматита у детей является интерлейкин-22, определение которого может быть полезно для мониторинга активности кожного воспаления [62, 63].



При аллергическом рините число эозинофилов в крови выше, чем в норме, однако уровень интерлейкина-5 в сыворотке крови при этом может существенно не отличаться от нормального. Достоверной корреляции между концентрацией интерлейкина-5 и процентом эозинофилов не наблюдается. Напротив, уровень эотаксина, эозинофилсвязанного нейротоксина и эозинофильного катионного белка прямо коррелируют с относительным числом эозинофилов [9].

Наибольшее число работ посвящено цитокиновому спектру при бронхиальной астме [8–10, 64–66], при которой у многих детей в слизистой оболочке органов дыхания и крови выявляется эозинофилия, многократно превышающая показатели здоровых детей этого возраста [64, 65]. Проведен ряд исследований цитокинового профиля сыворотки крови детей с бронхиальной астмой [8–10]. Исследовано содержание эозинофильного катионного белка, а также широкого спектра цитокинов и хемокинов в остром периоде астмы и в периоде ремиссии [8, 10]. В результате исследования, в частности, показано, что ключевыми регуляторами эозинофилии при обострении бронхиальной астмы могут быть Th2-ассоциированные интерлейкин-5 и эотаксин. У детей со стабильной бронхиальной астмой роль этих цитокинов в патологическом процессе полностью не определена [9], однако у них выявлена корреляция уровня интерлейкина-5 и уровня эотаксина со степенью активации эозинофилов. Доказано, что уровень эотаксина у больных с частыми обострениями бронхиальной астмы выше, чем у здоровых детей соответствующего возраста. У таких больных не найдено корреляции между уровнем интерлейкина-5 и процентом эозинофилов, уровнем эозинофилсвязанного нейротоксина и уровнем эозинофильного катионного белка. В то же время уровень эотаксина с высокой степенью значимости коррелировал с процентом эозинофилов, а также с концентрацией эозинофилсвязанного нейротоксина и уровнем эозинофильного катионного белка [9].

Н. Li и соавт. (2012) исследовали в мокроте детей с бронхиальной астмой уровень фактора роста нерва и интерлейкина-4. Для этого определяли количественные показатели матричной РНК фактора роста нерва и интерлейкина-4, степень экспрессии которых в клетках мокроты при бронхиальной астме была выше, чем в контрольной группе. Значения показателей положительно коррелировали с относительным количеством эозинофилов и значительно уменьшались у детей с бронхиальной астмой после лечения. По заключению авторов, эозинофильная инфильтрация и соответствующее увеличение экспрессии фактора роста нерва и интерлейкина-4 играют ключевую роль в развитии астмы у детей, что полезно учитывать при диагностике этого заболевания и анализе эффективности лечения [64].

Фундаментальные исследования по оценке цитокинового/хемокинового ответа при эозинофилии осуществлялись у детей именно с бронхиальной астмой [8]. Так, М. Kato и соавт. (2010) провели фундаментальное исследование по определению значительного количества патогенетически значимых параметров, ассоциированных с эозинофилами в периферической крови. Оценивали уровень эозинофильного катионного белка, интерлейкинов -1 $\beta$ , -1 $\alpha$ , -2, -4, -5, -6, -7, -8, -9, -10, -12, -13, -15, -17, интерферона- $\gamma$ , эотаксина, фактора некроза опухолей- $\alpha$ , гранулоцитарно/макрофагального колониестимулирующего фактора, гранулоцитарного колониестимулирующего фактора, моноцитарного хемоаттрактантного белка-1, хемоаттрактантов иммуноцитов и эозинофилов (MIP-1 $\alpha$ , MIP-1 $\beta$ , RANTES), тромбоцитарного фактора роста, основного фактора роста фибробластов, фактора роста эндотелия сосудов, интерферон-индуцирующего белка-10 с использованием мультиплексного гранул-связывающего анализа (bead-based assay) у детей с бронхиальной астмой в остром периоде и периоде ремиссии. Показано, что в остром периоде бронхиальной астмы по сравнению с периодом ремиссии значительно повышены показатели сывороточной концентрации эозинофильного катионного белка, интерлейкинов-1 $\alpha$ , -5, -6, -8 и -10, гранулоцитарного колониестимулирующего фактора, моноцитарного хемоаттрактантного белка-1 и интерферон-индуцирующего белка-10. Уровни эозинофильного катионного белка, интерлейкина-5 и интерферон-индуцирующего белка-10 были значительно выше при обострении астмы, чем в контроле. Полученные данные позволили авторам высказать мнение, что активация эозинофилов и ассоциированная с этим секреция широкого спектра цитокинов могут индуцировать обострение астмы у детей. Показано, что в периоде обострения астмы при применении системных кортикостероидов значительно повышается уровень эозинофильного катионного белка, интерлейкинов-5, -6, -1 $\alpha$  и интерферон-индуцирующего белка-10, но не интерлейкинов 8, 10, гранулоцитарного колониестимулирующего фактора и моноцитарного хемоаттрактантного белка-1, концентрация которых значительно снижается после лечения [8].

Проведено сопоставление процессов ремоделирования тканей респираторного тракта у детей с «эозинофильной» и «неэозинофильной» астмой. Проанализированы гистологические особенности биоптатов тканей бронхов, взятых во время бронхоскопии. Степень ремоделирования респираторного тракта оценивали по ряду признаков: утолщению базальных мембран, атрофии эпителия и снижению ангиогенеза. Параллельно с количественными гистологическими и иммуногистохимическими методами исследовали показатели активации иммунитета – степень инфильтрации тканей иммуноцитами, концентрацию интерлейкина-4, -5, -6, трансформирующего фактора

роста- $\beta$ , числа рецепторов II типа трансформирующего фактора роста- $\beta$ . Основные гистологические признаки ремоделирования тканей респираторного тракта выявлены у детей как с «эозинофильной», так и «неэозинофильной» астмой. В обеих группах отмечалось утолщение базальных мембран, атрофия эпителия и изменение числа кровеносных сосудов по сравнению с контролем. В обеих группах увеличивалась экспрессия интерлейкинов-4 и -5, в то время как число рецепторов II типа трансформирующего фактора роста- $\beta$  уменьшалось [66].

Специалисты отмечают недостаток информации, касающейся активации эозинофилов и их цитокинового ответа при вирусиндуцированном стридоре [10]. G. Turato и соавт. (2008) исследовали биоптаты бронхов детей с мультитриггерным стридором с атопией или без таковой, а также у детей без атопии или стридора. Оценивали степень атрофии эпителия, утолщения базальной мембраны, ангиогенез, наличие клеток воспаления, интерлейкин-4+ и интерлейкин-5+ клеток в субэпителиальном слое. У детей со стридором в биоптатах было значительно увеличено количество эозинофилов, наблюдалась выраженная атрофия эпителия, утолщение базальной мембраны, увеличенное число сосудов. У этих же детей отмечали увеличение экспрессии интерлейкина-4 и -5 [67]. Позднее M. Kato и соавт. (2011) провели определение эозинофильного катионного протеина и 27 цитокинов/хемокинов в сыворотке и назальном секрете у детей со стридором, вызванным респираторными вирусами. Антигены вирусов в назальном секрете выявляли либо «напрямую», либо с помощью «обратной» полимеразной цепной реакции, следующей за ДНК-секвенированием. При обострении стридора чаще прочих выявляли риновирус (в 59 пробах из 174), респираторный синцитиальный вирус 1 (в 44 пробах), энтеровирус (в 17), прочие вирусы (в 19). В 35 пробах вирусы не были найдены. Концентрация эозинофильного катионного белка, интерлейкинов-5, -6, -1 $\alpha$ , интерферон-индуцирующего белка-10 у детей с риновирусиндуцированным стридором была значительно повышена по сравнению с данными у пациентов без стридора, а уровень эозинофильного катионного белка, интерлейкина -5 и интерферониндуцирующего белка-10 — по сравнению с показателями у здоровых детей. По мнению авторов, различие цитокинового профиля и связанной с этим эозинофильной активации может влиять на обострение стридора, индуцированного вирусами, у детей [10].

Ряд работ посвящен эозинофильному эзофагиту [4, 34, 55–56], который представляет собой хроническое аллергическое (атопическое) заболевание. Патогенез его недостаточно изучен, хотя заболевание часто встречается и у детей, и у взрослых. Эозинофильный эзофагит характеризуется наличием более

15 эозинофилов в поле зрения в биоптатах слизистой оболочки пищевода [56]. Оценивали уровень интерлейкина-5, эозинофилзависимого нейротоксина в сыворотке крови и кале в зависимости от клинических особенностей болезни и ее активности у детей с эозинофильным эзофагитом на протяжении 0, 4, 12, 18 и 24 нед на фоне кортикостероидной терапии в течение первых 12 нед. На 4-й неделе выявлено значительное снижение уровня эозинофилзависимого нейротоксина в сыворотке крови детей с эозинофильным эзофагитом по сравнению с исходным уровнем, затем возврат показателя к исходному в сроки от 4 до 12 нед, затем его стабилизация в периоде от 12 до 24 нед. Значения сывороточного интерлейкина-5 и эозинофилзависимого нейротоксина в стуле статистически не отличались от контрольных и не показывали существенной динамики [55].

При проведении ретроспективного исследования у всех детей с пищевой аллергией в возрасте от 3 до 36 мес выявлено увеличение количества периферических эозинофилов, повышение уровня интерлейкинов-4, -5, эозинофильного катионного белка. Применение элиминационных диет у таких больных приводило к снижению числа эозинофилов [57].

K. Ohtomo и соавт. (2010) показали важную роль трансформирующего фактора роста- $\beta_1$  в развитии тканевой эозинофилии при аллергическом кератоконъюнктивите у детей. Исследовали иммуногистохимическую экспрессию цитокина и ассоциированных с ним белков в гигантских сосочках, а также изменение секреции этого фактора в ответ на продукцию эотаксина в культуре конъюнктивальных и роговичных фибробластов. Показано, что при аллергическом кератоконъюнктивите увеличивается экспрессия трансформирующего фактора роста- $\beta_1$  и ассоциированных с ним белков (фосфорилированного цитоплазматического медиатора 2 — Smad2, интегрин  $\alpha\beta$ ,  $\alpha$ -гладкомышечного актина, проколлагена I-го типа, тенасцина-C) в гигантских сосочках. При этом синергическое воздействие трансформирующего фактора роста- $\beta_1$ , интерлейкинов-4 и -13 приводит к увеличению продукции эотаксина в культуре конъюнктивальных и роговичных фибробластов. Авторами установлено, что эффект, оказываемый трансформирующим фактором роста- $\beta_1$ , интерлейкином-4 и -13, ингибируется глюкокортикоидами, но не циклоспоринами и такролимусом [54].

В последние годы повышается интерес специалистов к изучению гиперэозинофильного синдрома, который представляет собой гетерогенную группу редких патологических состояний, сопровождающихся эозинофилией крови ( $1,5 \cdot 10^9$ /л и более), отсутствием ее объективных причин и очевидным эозинофилассоциированным патогенезом. В настоящее время может осуществляться дифференциальная диагностика различных типов этого синдрома

разной этиологии [60], однако число публикаций по этой проблеме по-прежнему невелико.

Работ, целенаправленно посвященных исследованию патогенеза гиперэозинофильного синдрома в детском возрасте, не найдено, хотя встречаются фундаментальные исследования, в которых анализируется состояние больных в возрасте от 6 лет. Так, на основании результатов мультицентрового исследования Р. Ogbogu и соавт. (2009) были суммированы основные демографические, клинические и лабораторные характеристики достаточно крупных разрозненных когорт больных с гиперэозинофильным синдромом и обобщены результаты терапии. В ретроспективный анализ были включены клинические и лабораторные данные 188 пациентов, наблюдавшихся в 11 институтах США и Европы [60]. Одной из особенностей цитокинового профиля при этом синдроме является значительное, нередко многократное повышение уровня интерлейкина-5 [60, 68].

Мало изучен цитокиновый профиль при эозинофильном назальном полипозе. F. Nunes и соавт. (2009) исследовали экспрессию матричной РНК интерлейкинов-4, -5, -6, -8, гранулоцитарно/макрофагального колониестимулирующего фактора и интерферона- $\gamma$  при эозинофильных и неэозинофильных полипозах у больных разного возраста, в том числе у детей в возрасте 3 лет и старше. Как и при других болезнях, ассоциированных с эозинофилией, при эозинофильных полипозах выявлено повышение уровня интерлейкинов-4 и -6, что позволило авторам считать эти цитокины важными медиаторами эозинофилии при данном заболевании [61].

Малоизученным остается также патогенез гиперчувствительного пневмонита, сопровождающегося эозинофилией [69, 70]. Считается, что для развития заболевания основное значение имеют клеточно-опосредованные реакции с участием Т-лимфоцитов и естественных киллеров. Патогенетическая роль эозинофилов при данном заболевании исследована недостаточно, в особенности у детей. При гиперчувствительном пневмоните в биологических жидкостях отмечено повышение уровня ряда цитокинов, включая интерлейкины-8 и -12, фактор некроза опухолей- $\alpha$  и интерферон- $\gamma$  [70].

Паразитарные инвазии у детей часто ассоциируются с эозинофилией. Так, D. Nagy и соавт. (2012) исследовали число эозинофилов, уровень сывороточных цитокинов (интерлейкинов-1, -2, -4, -5, -6, -10 и -13, интерферона- $\gamma$ , фактора некроза опухолей- $\alpha$ ), общего иммуноглобулина Е, результаты прик-теста и неспецифических бронхиальных провокационных тестов у детей с токсокарозом. При токсокарозе, наряду с эозинофилией, был значительно повышен уровень протективных провоспалительных цитокинов — интерферона- $\gamma$ , интерлейкинов-6 и -13, а также противовоспалительного интерлейкина-10 [71].

Ряд работ посвящен цитокиновому статусу при лечении детей с эозинофилией [34, 56, 65]. Уже ранние исследования позволили предположить, что, ввиду важнейшей роли интерлейкина-5 в регуляции эозинофильного воспаления, лечение моноклональными антителами к этому цитокину (mepolizumab) может привести к снижению риска обострения. Для проверки этой гипотезы в 2009—2011 гг. проведено мультицентровое дублированное плацебо-контролируемое исследование в 81 центре 13 стран. Обследованы пациенты 12—74 лет с периодическими обострениями астмы и признаками эозинофильного воспаления респираторного тракта. Больные получили 13 инфузий различных доз препарата с 4-недельными интервалами. Рандомизированы пациенты ( $n=621$ ), получавшие плацебо и различные дозы препарата. При введении 75 мг препарата частота обострений снизилась на 48% ( $p<0,0001$ ), 250 мг препарата — на 39% ( $p=0,0005$ ), 750 мг — на 52% ( $p<0,0001$ ), что значительно выше, чем в группе плацебо. Т.е. было показано, что блокирующие моноклональные антиинтерлейкин-5-антитела представляют собой эффективный и толерантный препарат, который снижает риск обострений при астме, связанной с эозинофилией, в том числе у детей [65]. Позднее J. Spergel и соавт. (2012) применили нейтрализующие моноклональные антиинтерлейкин-5-антитела для лечения детского эозинофильного эзофагита. Эффект нейтрализующих антител оценивали в динамике от 0 до 15 нед, сопоставляя число эзофагеальных интраэпителиальных эозинофилов, которое значительно снизилось через 12—15 нед. Различие показателей в основной группе и группе плацебо было статистически значимым [51].

Таким образом, доказано участие эозинофилов в патогенезе многих заболеваний, однако в настоящее время по-прежнему актуально решение ряда вопросов, в том числе: каким образом эозинофилы синтезируют, сохраняют и секретируют обширный арсенал цитокинов в норме и при патологии. Современные высокотехнологичные методы, включая электронную томографию, обратно-транскрипционную полимеразную цепную реакцию, количественные гистологические и иммуногистохимические технологии *in situ* и др., дают возможность понимания процесса секреции цитокинов, которые сохраняются в гранулах эозинофилов.

По-прежнему неадекватно малочисленны прикладные исследования патогенеза заболеваний, ассоциированных с циркуляторной и тканевой эозинофилией. Эти исследования необходимы не только для диагностики и поиска новых терапевтических мишеней для лечения широкого спектра заболеваний, но и для познания сложнейших кооперативных межклеточных взаимодействий при заболеваниях, сопровождающихся развитием эозинофилии у детей.



## ЛИТЕРАТУРА

- Lynch O.T., Giembycz M.A., Barnes P.J. et al. Outside-in signalling mechanisms underlying CD11b/CD18-mediated NADPH oxidase activation in human adherent blood eosinophils. *Br J Pharmacol* 1999; 128: 6: 1149–1158.
- Vieira Silva C.C., Nogueira Ferraz C.R., Fornari J.V. et al. Epidemiological analysis of eosinophilia and elevation of immunoglobulin E as a predictable and relative risk of enteroparasitosis. *Rev Cubana Med Trop* 2012; 64: 1: 22–26.
- Weisse K., Lehmann I., Heroux D. et al. The LINA cohort: indoor chemical exposure, circulating eosinophil/basophil (Eo/B) progenitors and early life skin manifestations. *Clin Exp Allergy* 2012; 42: 9: 1337–1346.
- Walsh G.M. Reslizumab for pediatric eosinophilic esophagitis. *Immunotherapy* 2010; 2: 4: 461–465.
- Voehringer D., Shinkai K., Locksley R.M. Type 2 immunity reflects orchestrated recruitment of cells committed to IL-4 production. *Immunity* 2004; 20: 3: 267–277.
- Sabin E.A., Kopf M.A., Pearce E.J. Schistosoma mansoni egg-induced early IL-4 production is dependent upon IL-5 and eosinophils. *J Exp Med* 1996; 184: 5: 1871–1878.
- Atamas S., Chapoval S.P., Keegan A.D. Cytokines in chronic respiratory diseases. *Biol Rep* 2013; 5: 3.
- Kato M., Yamada Y., Maruyama K. et al. Serum eosinophil cationic protein and 27 cytokines/chemokines in acute exacerbation of childhood asthma. *Int Arch Allergy Immunol* 2010; 152: Suppl 1: 62–66.
- Kim C.K., Kita H., Callaway Z. et al. The roles of a Th2 cytokine and CC chemokine in children with stable asthma: potential implication in eosinophil degranulation. *Pediatr Allergy Immunol* 2010; 21: 4 Pt 2: e697–704.
- Kato M., Tsukagoshi H., Yoshizumi M. et al. Different cytokine profile and eosinophil activation are involved in rhinovirus- and RS virus-induced acute exacerbation of childhood wheezing. *Pediatr Allergy Immunol* 2011; 22: 1 Pt 2: e87–94.
- Melo R.C.N., Liu L., Xenakis J.J. et al. Eosinophil-derived cytokines in health and disease: unraveling novel mechanisms of selective secretion. *Allergy* 2013; 68: 3: 274–284.
- Todd R., Donoff B.R., Chiang T. et al. The eosinophil as a cellular source of transforming growth factor alpha in healing cutaneous wounds. *Am J Pathol* 1991; 138: 6: 1307–1313.
- Detoraki A., Granata F., Staibano S. et al. Angiogenesis and lymphangiogenesis in bronchial asthma. *Allergy* 2010; 65: 8: 946–958.
- Hoshino M., Nakamura Y., Hamid Q.A. Gene expression of vascular endothelial growth factor and its receptors and angiogenesis in bronchial asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2001; 107: 6: 1034–1038.
- Kay A.B. The role of eosinophils in the pathogenesis of asthma. *Trends Mol Med* 2005; 11: 4: 148–152.
- Aceves S.S., Newbury R.O., Dohil R. et al. Esophageal remodeling in pediatric eosinophilic esophagitis. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119: 1: 206–212.
- Gharaee-Kermani M., Phan S.H. Molecular mechanisms of and possible treatment strategies for idiopathic pulmonary fibrosis. *Curr Pharm Des* 2005; 11: 30: 3943–3971.
- Bataller R., Brenner D.A. Liver fibrosis. *J Clin Invest* 2005; 115: 2: 209–218.
- Nouri-Aria K.T., O'Brien F., Noble W. et al. Cytokine expression during allergen-induced late nasal responses: IL-4 and IL-5 mRNA is expressed early (at 6 h) predominantly by eosinophils. *Clin Exp Allergy* 2000; 30: 12: 1709–1716.
- Woerly G., Roger N., Loiseau S. et al. Expression of Th1 and Th2 immunoregulatory cytokines by human eosinophils. *Int Arch Allergy Immunol* 1999; 118: 2–4: 95–97.
- Walsh E.R., Sahu N., Kearley J. et al. Strain-specific requirement for eosinophils in the recruitment of T cells to the lung during the development of allergic asthma. *J Exp Med* 2008; 205: 6: 1285–1292.
- Rose C.E., Lannigan J.A., Kim P. et al. Murine lung eosinophil activation and chemokine production in allergic airway inflammation. *Cell Mol Immunol* 2010; 7: 5: 361–374.
- Jordan M.B., Mills D.M., Kappler J. et al. Promotion of B cell immune responses via an alum-induced myeloid cell population. *Science* 2004; 304: 5678: 1808–1810.
- Wang H.B., Weller P.F. Pivotal advance: eosinophils mediate early alum adjuvant-elicited B cell priming and IgM production. *J Leukoc Biol* 2008; 83: 4: 817–821.
- Chu V.T., Frohlich A., Steinhauser G. et al. Eosinophils are required for the maintenance of plasma cells in the bone marrow. *Nat Immunol* 2011; 12: 2: 151–159.
- Abu-Ghazaleh R.I., Fujisawa T., Mestecky J. et al. IgA-induced eosinophil degranulation. *J Immunol* 1989; 142: 7: 2393–2400.
- Wong C.K., Cheung P.F., Ip W.K. et al. Intracellular signaling mechanisms regulating toll-like receptor-mediated activation of eosinophils. *Am J Res Cell Mol Biol* 2007; 37: 1: 85–96.
- Kobayashi H. Effect of c-kit ligand (stem cell factor) in combination with interleukin-5, granulocyte/macrophage colony-stimulating factor, and interleukin-3, on eosinophil lineage. *Int J Hematol* 1993; 58: 21–26.
- Palframan R.T., Collins P.D., Severs N.J. et al. Mechanisms of acute eosinophil mobilization from the bone marrow stimulated by interleukin-5: the role of specific adhesion molecules and phosphatidylinositol-3-kinase. *J Exp Med* 1998; 188: 9: 1621–1632.
- Palframan R.T., Collins P.D., Williams T.J. et al. Eotaxin induces a rapid release of eosinophils and their progenitors from the bone marrow. *Blood* 1998; 91: 2240–2248.
- McEwen B.J. Eosinophils: A review. *Vet Res Commun* 1990; 16: 11–44.
- Sanderson C.J. Eosinophil differentiation factor (interleukin-5). *Immunob* 1990; 49: 231–256.
- Clutterbuck E.J., Hirst E.M., Sanderson C.J. Human interleukin-5 (IL-5) regulates the production of eosinophils in human bone marrow cultures: Comparison and interaction with IL-1, IL-3, IL-6, and GM-CSF. *Blood* 1989; 73: 1504–1512.
- Spergel J.M., Rothenberg M.E., Collins M.H. et al. Reslizumab in children and adolescents with eosinophilic esophagitis: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 129: 2: 456–463.
- Bates M.E., Green V.L., Bertics P.J. ERK1 and ERK2 activation by chemotactic factors in human eosinophils is interleukin 5-dependent and contributes to leukotriene C(4) biosynthesis. *J Biol Chem* 2000; 275: 15: 10968–10975.
- Steinbach K.H., Schick P., Trepel F. et al. Estimation of kinetic parameters of neutrophilic, eosinophilic, and basophilic granulocytes in human blood. *Blut* 1979; 39: 1: 27–38.
- Melo R.C., Perez S.A., Spencer L.A. et al. Intragranular vesiculotubular compartments are involved in piecemeal degranulation by activated human eosinophils. *Traffic* 2005; 6: 10: 866–879.
- Spencer L.A., Melo R.C., Perez S.A. et al. Cytokine receptor-mediated trafficking of preformed IL-4 in eosinophils identifies an innate immune mechanism of cytokine secretion. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006; 103: 9: 3333–3338.
- Melo R.C., Spencer L.A., Perez S.A. et al. Vesicle-mediated secretion of human eosinophil granule-derived major basic protein. *Lab Invest* 2009; 89: 7: 769–781.
- Roth N., Stadler S., Lemann M. et al. Distinct eosinophil cytokine expression patterns in skin diseases – the possible existence of functionally different eosinophil subpopulations. *Allergy* 2011; 66: 11: 1477–1486.



41. *Straumann A., Kristl J., Conus S. et al.* Cytokine expression in healthy and inflamed mucosa: probing the role of eosinophils in the digestive tract. *Inflamm Bowel Dis* 2005; 11: 8: 720—726.
42. *Cheng J.F., Ott N.L., Peterson E.A. et al.* Dermal eosinophils in atopic dermatitis undergo cytolytic degeneration. *J Allergy Clin Immunol.* 1997; 99: 5: 683—692.
43. *Toyoda M., Maruyama T., Morohashi M.* Free eosinophil granules in urticaria: a correlation with the duration of wheals. *Am J Dermatopathol* 1996; 18: 1: 49—57.
44. *Gutierrez-Pena E.J., Knab J., Buttner D.W.* Immunoelectron microscopic evidence for release of eosinophil granule matrix protein onto microfilariae of *Onchocerca volvulus* in the skin after exposure to amocazine. *Parasitol Res* 1998; 84: 8: 607—615.
45. *Watanabe K., Misu T., Inoue S. et al.* Cytolysis of eosinophils in nasal secretions. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2003; 112: 2: 169—173.
46. *Persson C.G., Erjefelt J.S.* «Ultimate activation» of eosinophils in vivo: lysis and release of clusters of free eosinophil granules (Cfegs) *Thorax* 1997; 52: 6: 569—574.
47. *Сухоруков В.С., Пампура А.Н., Ружницкая Е.А. и др.* Оценка эозинофилограммы периферической крови у детей с эозинофилией. *Клин лаб диагностика* 2013; 4: 13—16. (Sukhorukov V.S., Pampura A.N., Ruzhitskaja E.A. et al. Estimation of eosinophilogramme of peripheral blood in children with eosinophils. *Klin lab diagnostika* 2013; 4: 13—16.)
48. *Виноградова Т.В., Чуслева А.А., Ружницкая Е.А. и др.* Особенности цитокинового статуса у детей с atopическим дерматитом. *Клин лаб диагностика* 2013; 9: 55. (Vinogradova T.V., Chusljaeva A.A., Ruzhitskaja E.A. et al. Features of cytokine status in children with atopic dermatitis. *Klin lab diagnostika* 2013; 9: 55.)
49. *Чуслева А.А., Пампура А.Н., Виноградова Т.В.* Уровень эозинофилов, IL-5 и хемокинов у детей с atopическим дерматитом. *Рос аллергол журн* 2013; 2: 2: 313—314. (Chusljaeva A.A., Pampura A.N., Vinogradova T.V. Levels of eosinophils, IL-5 and chemokines in children with atopic dermatitis. *Ros allergol zh.* 2013; 2: 2: 313—314.)
50. *Subbarao G., Rosenman M.B., Ohnuki L.* Exploring potential noninvasive biomarkers in eosinophilic esophagitis in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011; 53: 6: 651—658.
51. *Gahr N., Fölster-Holst R., Weichenhal M. et al.* Dermal fibroblasts from acute inflamed atopic dermatitis lesions display increased eotaxin/CCL11 responsiveness to interleukin-4 stimulation. *Br J Dermatol* 2011; 164: 3: 586—592.
52. *Hong S.W., Kim M.R., Lee E.Y. et al.* Extracellular vesicles derived from *Staphylococcus aureus* induce atopic dermatitis-like skin inflammation. *Allergy* 2011; 66: 3: 351—359.
53. *Yamakawa Y., Ohtsuka Y., Ohtani K. et al.* Effects of leukotriene receptor antagonists on peripheral eosinophil counts and serum IgE levels in children with food allergy. *Drugs RD* 2010; 10: 3: 147—154.
54. *Ohtomo K., Ebihara N., Matsuda A. et al.* Role of TGF- $\beta$  in tissue eosinophilia associated with vernal keratoconjunctivitis. *Exp Eye Res* 2010; 91: 5: 748—754.
55. *Tantibhaedhyangkul U., Tatevian N., Gilger M.A. et al.* Increased esophageal regulatory T cells and eosinophil characteristics in children with eosinophilic esophagitis and gastroesophageal reflux disease. *Ann Clin Lab Sci* 2009; 39: 2: 99—107.
56. *Remedios M., Jones D., Kerlin P.* Eosinophilic oesophagitis: epidemiology, pathogenesis and management. *Drugs* 2011; 71: 5: 527—540.
57. *Варламов Е.Е., Виноградова Т.В., Чуслева А.А. и др.* Биомаркеры аллергического воспаления и тяжесть atopического дерматита у детей. *Рос аллергол журн* 2012; 5: 31—35. (Varlamov E.E., Vinogradova T.V., Chusljaeva A.A. et al. Biomarker of an allergic inflammation and weight of atopic dermatitis in children. *Ros allergol zhurn* 2012; 5: 31—35.)
58. *Варламов Е.Е., Виноградова Т.В., Чуслева А.А. и др.* 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., Chusljaeva A.A. et al. Feature of cytokine profile in children of early age with plural intolerance of food fibers. *Ros allergol zhurn* 2012; 5: 76—80.)
59. *Виноградова Т.В., Чуслева А.А., Варламов Е.Е. и др.* Современная оценка цитокинового статуса детей при atopическом дерматите. *Рос вест перинатол и педиат* 2014; 1: 76—81. (Vinogradova T.V., Chusljaeva A.A., Varlamov E.E. et al. Modern estimation of cytokine status in children with atopic dermatitis. *Ros vest perinatol i pediat* 2014; 1: 76—81.)
60. *Ogbogu P.U., Bochner B.S., Butterfield J.H. et al.* Hypereosinophilic syndrome: a multicenter, retrospective analysis of clinical characteristics and response to therapy. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 124: 6: 1319—1325.
61. *Nunes F.B., Becker C.G., Becker H.M. C et al.* Cytokines profile in cystic fibrosis patients with nasal polyps. *Rev Laryngol Otol Rhinol (Bord)* 2009; 130: 3: 163—167.
62. *Чуслева А.А., Пампура А.Н., Виноградова Т.В.* Роль IL-22 у детей с atopическим дерматитом. *Клин лаб диагностика* 2013; 9: 57. (Chusljaeva A.A., Pampura A.N., Vinogradova T.V. Role of IL-22 in children with atopic dermatitis. *Klin lab diagnostika* 2013; 9: 57.)
63. *Ружницкая Е.А., Виноградова Т.В., Чуслева А.А. и др.* Объективизация оценки эозинофилограммы детей с аллергическими заболеваниями. *Клин лаб диагностика* 2013; 9: 57. (Ruzhitskaja E.A., Vinogradova T.V., Chusljaeva A.A. et al. Objectivization of estimation of eosinophilogramme in children with allergic diseases. *Klin lab diagnostika* 2013; 9: 57.)
64. *Li H.Z., Jin Z.Y., Yuan X.Z., Jin C.J.* Levels of nerve growth factor and interleukin-4 in the induced sputum of children with cough variant asthma. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi.* 2012; 14: 12: 924—927.
65. *Pavord I.D., Korn S., Howarth P. et al.* Mepolizumab for severe eosinophilic asthma (DREAM): a multicentre, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2012; 380: 9842: 651—659.
66. *Baraldo S., Turato G., Bazzan E. et al.* Noneosinophilic asthma in children: relation with airway remodelling. *Eur Res J* 2011; 38: 3: 575—583.
67. *Turato G., Barbato A., Baraldo S. et al.* Nonatopic children with multitrigger wheezing have airway pathology comparable to atopic asthma. *Am J Res Crit Care Med* 2008; 178: 5: 476—482.
68. *Stein M.L., Villanueva J.M., Buckmeier B.K. et al.* Anti-IL-5 (mepolizumab) therapy reduces eosinophil activation ex vivo and increases IL-5 and IL-5 receptor levels. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 121: 1473—1483.
69. *Vece T.J., Fan L.L.* Interstitial Lung Disease in Children Older Than 2 Years. *Pediatric Allergy, Immunol Pulmonol Pediat* 2010; 23: 1: 33—41.
70. *Buchvald F., Petersen B.L., Damgaard K. et al.* Frequency, treatment, and functional outcome in children with hypersensitivity pneumonitis. *Pediatr Pulmonol* 2011; 8: 11: 1098—1107.
71. *Nagy D., Bede O., Danka J. et al.* Analysis of serum cytokine levels in children with chronic cough associated with *Toxocara canis* infection. *Parasite Immunol* 2012; 34: 12: 581—588.

Поступила 21.01.15

## Содержание тяжелых металлов в моче у здоровых новорожденных и детей с перинатальной патологией

М.В. Кушнарева, Э.А. Юрьева, Е.С. Кешишян

Научно-исследовательский клинический институт педиатрии ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова», Москва

## The content of chemical elements in the urine of neonatal infants in health and perinatal diseases

M.V. Kushnareva, E.A. Yuryeva, E.S. Keshishyan

N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow

Исследовали содержание тяжелых металлов в моче у 113 новорожденных детей в возрасте от 7 до 15 дней, проживающих в Москве и Московской области. 10 детей были здоровыми, 103 – с перинатальной инфекционной и неинфекционной патологией. Ни в одном образце мочи не были обнаружены уран, галлий и цирконий. Мышьяк, свинец, кобальт, висмут, сурьма, индий и молибден отсутствовали в моче у здоровых новорожденных, но появлялись при различных патологических состояниях (трахеобронхит, пневмония, врожденные пороки развития, задержка внутриутробного развития, конъюгационная желтуха, общий отечный синдром, геморрагический синдром, аспирационный синдром, респираторный дистресс-синдром). Концентрация химических элементов в моче детей при различных заболеваниях увеличивалась на 5–698% по сравнению с верхней границей нормы, а частота повышения концентрации встречалась у 11–100% больных. Наибольшие изменения по составу и концентрации химических элементов имели место при пневмонии, врожденных пороках развития и геморрагическом синдроме. При каждом заболевании отмечался характерный спектр элементов. Наиболее часто выявлялись никель, кадмий, молибден, свинец и олово (от 25 до 71% детей), реже всего (от 13 до 17%) сурьма. Чаще, чем у здоровых, в моче больных детей присутствовали также хром, титан, барий, кремний, медь, алюминий, бор и серебро.

*Ключевые слова:* новорожденные дети, моча, химические элементы.

The urine content of heavy metals was examined in 113 newborns aged 7 to 15 days, living in Moscow and the Moscow region. Ten infants were healthy; 103 babies had perinatal infectious and non-infectious diseases. Uranium, gallium and zirconium were not detected in any urine sample. Arsenic, lead, cobalt, bismuth, antimony, indium, and molybdenum were absent in the urine of healthy newborns, but could be present in various abnormalities (tracheobronchitis, pneumonia, congenital malformations, intrauterine growth retardation, conjugated jaundice, systemic edema syndrome, hemorrhagic syndrome, aspiration syndrome, respiratory distress syndrome). The concentration of chemical elements in the urine of infants with different diseases increased by 5–698% compared to the upper limit of normal and the rate of their concentration increase was encountered in 11–100% of the patients. The greatest changes in the composition and concentration of chemical elements occurred in pneumonia, congenital malformations, and hemorrhagic syndrome. The typical spectrum of elements was noted in each disease. Nickel, cadmium, molybdenum, lead, and tin were most common (in 25% to 71% of the newborns), antimony was least common (in 13% to 17%). Chromium, titanium, barium, silicon, copper, aluminum, boron, and silver were also more often present in the urine of the sick babies than in that of the healthy ones.

*Key words:* newborn infants, urine, chemical elements.

**В** настоящее время одной из важных проблем в медицине является негативное воздействие токсичных веществ окружающей среды на организм человека. К сожалению, с каждым годом опасная нагрузка химических веществ – токсинов увеличивается, что сказывается на здоровье населения [1].

Среди хронических отравлений важное место занимают отравления солями тяжелых металлов.

К тяжелым металлам, по одному из определений, относится более сорока химических элементов с удельным весом 6,0 г/см<sup>3</sup> и более. Из них наиболее встречаемые – хром, ртуть, медь, кадмий, железо, свинец, таллий, висмут, сурьма, мышьяк и др. В виде химических соединений они широко распространены в окружающей среде [2, 3].

В организм новорожденного соли тяжелых металлов могут поступать с грудным молоком, а также при внутриутробном развитии плода. В организм беременной женщины эти соединения обычно проникают в составе пищевых продуктов, с вдыхаемым воздухом, реже через кожу и слизистые оболочки. Тяжелые металлы легко всасываются из пищеварительного тракта, транспортируются во все жизненно важные органы и накапливаются в них. Соли тяжелых металлов способны сохраняться в организме человека довольно продолжительное время (недели, месяцы, годы). Самое большое количество солей тяжелых металлов

© Коллектив авторов, 2015

*Ros Vestn Perinatol Pediat* 2015; 2:37–41

Адрес для корреспондентов: Кушнарева Мария Васильевна – д.б.н., проф., гл.н.с. отделения неонатологии и патологии детей раннего возраста Научно-исследовательского клинического института педиатрии РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Юрьева Элеонора Александровна – д.м.н., проф., гл.н.с. лаборатории общей патологии того же учреждения

Кешишян Елена Соломоновна – д.м.н., проф., руководитель отделения неонатологии и патологии детей раннего возраста того же учреждения 125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

концентрируется в почках, печени и костной ткани, откуда они выводятся крайне медленно. Длительный постоянный контакт даже с малыми дозами этих вредных соединений может привести к хроническому отравлению организма [1, 3, 4].

Химические элементы в виде органических и неорганических соединений способны повреждать органы пищеварительной системы с развитием воспалительного процесса и нарушением двигательной функции желудка и кишечника. Поражения почек может вести к острой или хронической почечной недостаточности. Известно токсическое действие тяжелых металлов на ЦНС, органы кроветворения и иммунной защиты [3, 5, 6].

В значительной степени клинические проявления хронического отравления зависят как от вида химического соединения, так и от его количества и продолжительности воздействия на организм [3]. У новорожденных детей существует еще несовершенная антитоксическая ферментативная система, ответственная за защиту от воздействия ксенобиотиков. В этой связи опасность могут представлять и незначительные количества тяжелых металлов — токсинов, воздействующих на организм детей непродолжительно и способствующих возникновению и хронизации обменных нарушений [7].

До настоящего времени изучению влияния тяжелых металлов и их соединений на здоровье новорожденных детей уделялось недостаточно внимания, хотя можно ожидать серьезные негативные последствия токсического воздействия этих веществ на растущий организм. Этим вопросам посвящено незначительное количество работ [3, 5, 7]. Однако продолжение исследований в данном направлении позволит определить степень накопления опасных токсичных веществ у новорожденных, взаимосвязь токсинов с формированием перинатальной патологии, механизмы токсического воздействия на организм ребенка и разработать методы профилактики и нейтрализации токсического воздействия.

**Цель исследования:** определить содержание химических элементов в моче и связь их с патологией у новорожденных детей с перинатальными заболеваниями.

#### Характеристика детей и методы исследования

Исследование содержания химических элементов в моче проводили у 113 новорожденных детей в возрасте от 7 до 15 дней, которые находились на лечении или физиологическом выхаживании в отделениях для новорожденных детей городской клинической больницы №13 и родильном доме №15 Москвы. Контрольную группу составили 10 здоровых доношенных новорожденных детей, которые родились от здоровых матерей. Масса тела при рождении этих детей была от 3010 до 4080 г ( $3553,0 \pm 25,90$  г), длина тела

от 48 до 54 см ( $51,6 \pm 0,54$  см), а гестационный возраст 38—40 нед ( $39,1 \pm 0,33$  нед).

В основную группу вошли 103 новорожденных (15 доношенных и 88 недоношенных детей), у которых была выявлена неинфекционная перинатальная патология или инфекционно-воспалительные заболевания различной степени тяжести. В основной группе среди недоношенных новорожденных у 11 детей развились инфекционно-воспалительные заболевания легкой степени (ринит, конъюнктивит, трахеит), у 8 — трахеобронхит средней тяжести, у 18 — «вентиляторассоциированная» пневмония, у 6 — респираторный дистресс-синдром, у 6 — конъюгационная желтуха I степени, у 8 — конъюгационная желтуха I—II степни, у 6 — задержка внутриутробного развития, у 6 — врожденные пороки развития, у 4 — общий отечный синдром недоношенных детей, у 15 — геморрагический синдром. Среди доношенных детей основной группы у 9 детей развился аспирационный синдром и у 6 — общий отечный синдром.

В основной группе доношенные дети родились с массой тела от 3000 до 3980 г ( $3443,0 \pm 15,89$  г), длиной тела от 48 до 53 см ( $50,7 \pm 0,45$  см), гестационный возраст 38—40 нед ( $38,9 \pm 0,26$  нед), недоношенные — с массой тела от 960 до 2940 г ( $2021,5 \pm 80,05$  г), длиной тела от 37 до 49 см ( $41,6 \pm 0,69$  см), гестационный возраст 26—37 нед ( $32,7 \pm 0,44$  нед).

Содержание химических элементов в моче определяли методом атомно-эмиссионной плазменной спектроскопии с применением атомно-эмиссионного спектрометра с индуктивно связанной плазмой (фирма «Baird», США). Количество элементов выражали в миллиграммах на единицу массы биожидкости (1 кг мочи).

#### Результаты и обсуждение

Анализ результатов исследования показал, что спектр химических элементов в моче детей, как здоровых, так и с перинатальной патологией был очень разнообразный и индивидуальный. В одном образце могли присутствовать от 6 до 22 химических элементов. Всего обнаружено 23 элемента в очень широком диапазоне концентраций (от 0,008 до 9,88 мг/кг). Минимальная концентрация из обнаруженных химических элементов была для марганца у здорового доношенного ребенка (0,008 мг/кг), а максимальная — для алюминия у недоношенного ребенка с пневмонией (9,88 мг/кг). Нужно отметить, что в нашем исследовании ни в одном образце мочи не были обнаружены такие элементы, как уран, галлий и цирконий.

Как показано в таблице, в моче здоровых новорожденных детей не были обнаружены такие элементы, как мышьяк, свинец, кобальт, висмут, сурьма, индий и молибден в пределах чувствительности метода. Некоторые элементы (кадмий, никель, золото, серебро и марганец) встречались очень редко и в следовых

количествах. Бор и железо были обнаружены у 4 из 10 детей, а остальные элементы (стронций, хром, титан, кремний, барий, медь, цинк, алюминий, олово) — у 1/2 и более из числа обследованных. Ни один из обнаруженных в моче элементов не встречался сразу во всех изученных пробах. В моче у здоровых детей определено от 5 до 15 химических элементов ( $10,9 \pm 2,01$ ).

В моче у детей с заболеваниями из спектра элементов часто (от 25 до 71% детей) обнаруживались никель, кадмий, молибден, свинец и олово, реже (от 13 до 17%) — сурьма. Чаше, чем у здоровых, в моче детей с различной патологией присутствовали хром, титан, барий, кремний, медь, алюминий, бор и серебро. При каждом заболевании отмечался характерный спектр элементов. При инфекционно-воспалительных заболеваниях чаще, чем у здоровых детей, в моче присутствовали свинец, титан, кремний, медь, никель, алюминий, олово, молибден, которые обнаруживались более чем у половины обследованных детей.

Для детей с отечным синдромом характерным было более частое, чем у здоровых, обнаружение в моче хрома, титана, кремния, бария, меди, кадмия, никеля (более чем у половины больных детей). При этой патологии в ряде случаев (от 7 до 33% детей) определялись свинец, сурьма, висмут и молибден. Конъюгационная желтуха сопровождалась высокой частотой обнаружения в моче хрома, бария, кадмия, серебра (у 50—100% детей) и появлением свинца и молибдена (у 17—33% детей). При респираторном дистресс-синдроме у недоношенных детей значительно чаще, чем у здоровых, обнаруживались медь, кадмий и никель (у 64—86% детей), у 46% детей встречались свинец и молибден. В моче у детей с врожденными пороками развития в 3—10 раз возрастала частота встречаемости титана, кремния, никеля, серебра, марганца, а свинец обнаруживался у каждого третьего ребенка. При задержке внутриутробного развития на 20—30% увеличивалась частота выявления практически всех

Таблица. Содержание химических элементов в моче (в мг/кг) у здоровых новорожденных детей ( $n=10$ )

Элемент	Средняя концентрация элемента ( $M \pm m$ )	Число детей	$P$
As	0	0	0
Cr	0,177±	7	0,7
Pb	0	0	0
Cd	0,021	1	0,1
Cu	0,0453±	5	0,5
Fe	0,295±	4	0,4
Al	1,029±	8	0,8
Mn	0,008	1	0,1
Sr	0,625±	7	0,7
Ti	0,22 и 0,132	2	0,2
Si	0,352±	5	0,5
Ba	0,536±	5	0,5
Zn	0,631±	8	0,8
Co	0	0	0
Bi	0	0	0
Sb	0	0	0
Ni	4,23	1	0,1
Mo	0	0	0
Sn	0,582±	8	0,8
B	0,135±	4	0,4
Ag	0,064 и 0,111	2	0,2
Au	0,126	1	0,1
In	0	0	0

Примечание.  $P$  — частота встречаемости признака. В скобках — минимальные и максимальные концентрации элементов. 0 — элемент не обнаружен в моче в пределах чувствительности метода (для As<0,100 мг/кг; Pb<0,200 мг/кг; Co<0,02 мг/кг; In<0,020 мг/кг; Bi<0,140 мг/кг; Mo<0,200 мг/кг; Sb<0,200 мг/кг).



изучаемых элементов, а медь и титан встречались в 2–2,5 раза чаще, чем у здоровых. При геморрагическом синдроме в 2 раза чаще встречалась в моче медь, в 3 раза – кадмий, в 4 раза – марганец, в 7 раз – никель, а также обнаруживались свинец (у 20% детей), висмут и молибден (по 13%), сурьма (у 7%).

Следует отметить, что свинец появлялся в моче у новорожденных детей при всех изучаемых патологических состояниях, за исключением инфекционно-воспалительных заболеваний легкой степени.

В моче больных детей при всех изучаемых заболеваниях повышалась концентрация ряда тяжелых металлов. Чаще всего (в 35–75% образцов мочи) это были кадмий, хром, медь, алюминий, марганец, серебро, цинк. Концентрация этих элементов превышала норму на 30–397%. Однако повышенное содержание в моче больных детей хрома, меди и цинка, возможно, связано с активацией различных ферментных систем и ускоренной элиминацией из организма отработанных компонентов этих систем.

Такие элементы, как кремний, стронций, титан, никель и бор, также могли присутствовать в моче в высоких концентрациях, но значительно реже, порой в единичных случаях (титан, никель, бор).

Превышение концентрации химических элементов в моче наблюдалось у всех детей с трахеобронхитом, пневмонией, врожденными пороками развития и с геморрагическим синдромом. Почти у 100% детей высокий уровень химических элементов выявлен при следующих патологических состояниях: при задержке внутриутробного развития и респираторном дистресс-синдроме – у 83%, инфекционно-воспалительных заболеваниях легкой степени – у 82%, аспирационном синдроме – у 78%, общем отежном синдроме у недоношенных – у 75%, общем отежном синдроме у доношенных – у 67%, при конъюгационной желтухе I–III степени – у 50%.

Количество химических элементов с повышенной концентрацией или появление в моче детей тех элементов, которые отсутствуют в норме, колебалось в очень широких пределах: при инфекционно-воспалительных заболеваниях легкой степени от 1 до 11 ( $M \pm m = 5,4 \pm 1,04$ ); трахеобронхите от 2 до 8 ( $5,9 \pm 0,04$ ); пневмонии от 2 до 12 ( $8,0 \pm 1,89$ ); конъюгационной желтухе I степени от 1 до 4 ( $2,2 \pm 0,55$ ); конъюгационной желтухе II–III степени от 2 до 5 ( $3,3 \pm 0,72$ ); отежном синдроме у доношенных детей от 2 до 4 ( $3,0 \pm 0,82$ ); отежном синдроме у недоношенных детей от 1 до 11 ( $4,5 \pm 1,96$ ); респираторном дистресс-синдроме от 3 до 10 ( $5,0 \pm 1,17$ ); аспирационном синдроме у доношенных детей от 1 до 10 ( $5,6 \pm 0,89$ ); у детей с врожденными пороками развития от 5 до 11 ( $8,3 \pm 1,32$ ); задержке внутриутробного развития от 1 до 6 ( $4,2 \pm 0,77$ ); геморрагическом синдроме от 1 до 10 ( $4,1 \pm 0,73$ ). Таким образом, наибольшие изменения по элементному составу мочи имели место у новоро-

жденных детей с пневмонией и врожденными пороками развития.

Повышенная концентрация элементов в моче у новорожденных колебалась в следующем диапазоне: хром – от 0,218 до 1,82 мг/кг, кадмий – от 0,0231 до 0,0851 мг/кг, марганец – от 0,01 до 0,083 мг/кг, железо от 0,379 до 1,737 мг/кг, алюминий – от 2,694 до 9,868 мг/кг, медь – от 0,104 до 0,739 мг/кг, стронций – от 0,148 до 0,602 мг/кг, титан – 0,301 мг/кг, кремний – от 0,618 до 1,988 мг/кг, цинк – от 1,496 до 5,331 мг/кг, олово – от 0,777 до 5,644 мг/кг, серебро – от 0,139 до 0,937 мг/кг и никель – 4,78 мг/кг. У 16 новорожденных заболевания не сопровождались высоким содержанием химических элементов.

Высокое содержание отдельных химических элементов в моче, возможно, связано с их повышенной концентрацией в грудном молоке матерей, накоплением этих элементов в организме плода в течение внутриутробного развития и выведением в неонатальном периоде. Нужно также иметь в виду, что при развитии патологического состояния имеет место активация ферментных систем, в которые входят некоторые металлы. Выведение химических элементов из организма может осуществляться другими путями (с калом, потом), возможно и депонирование в различных тканях (волосы, ногти) [3, 5]. Основная масса микроэлементов (до 95%) в норме у человека выделяется с калом как в результате связывания с компонентами пищи, так и, возможно, опосредованно через металлопротеин в результате секреции этого металло-белкового комплекса в кишечник [8]. Однако у новорожденных такая система элиминации металлов несовершенна, и основное количество биодоступного химического элемента выделяется с мочой (до 90%) [5]. На это указывают и результаты нашего исследования, так как в моче были выделены тяжелые металлы в достаточно большой концентрации как у здоровых, так и у больных новорожденных.

Повышение уровня химических элементов в моче или появление элементов, которые отсутствуют в норме, не должно быть оставлено без внимания врачами. При наличии признаков токсического действия тяжелых металлов, которые наиболее часто проникают в организм человека (свинец, ртуть, висмут, медь, кадмий, сурьма), могут потребоваться детоксикационные мероприятия с применением специальных медикаментозных средств (унитиол, энтеросорбенты, хелаты, антиоксиданты).

Кроме того, обнаружение в моче ряда химических элементов в высокой концентрации, которые оказывают повреждающее действие на биологические системы, может свидетельствовать о неблагоприятной экологической обстановке в техногенных районах, на что должны обратить внимание соответствующие контролирующие организации.

## Заключение

Таким образом, в результате нашего исследования установлено, что в моче у здоровых новорожденных детей присутствует широкий спектр химических элементов в количестве от 0,023 до 39,5 мг/кг и частотой встречаемости от 10 до 100% детей. В норме в моче отсутствуют мышьяк, свинец, висмут, сурьма, индий и молибден.

У новорожденных детей различного гестационного возраста с неинфекционной перинатальной патологией и с инфекционно-воспалительными заболеваниями увеличивается частота выявления химических элементов в моче и их концентрация, которая может

превышать верхнюю границу нормы на 5—698% , что, вероятно, связано с нарушением их выведения через кишечник. У больных детей также обнаруживаются в моче химические элементы, которые отсутствуют в норме.

Исследование химических элементов в моче новорожденных детей можно проводить для выявления повышенной адсорбции из кишечника и риска токсического действия этих ксенобиотиков на организм ребенка, коррекции нарушений и оценки уровня экопатогенной нагрузки на биологические системы в промышленном регионе.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Гильденскиольд Р.С., Новиков Ю.В., Хамидулин Р.С. и др. Тяжелые металлы в окружающей среде и их влияние на организм. Гигиена и санитария 1992; 5—6: 6—9. (Gildenskiold R.S., Novikov Yu.V., Hamidulin R.S. et al. Heavy metals in the environment and their effects on the body. Gigena i sanitarija 1992; 5—6: 72—74.)
2. Агаджанян Н.А., Скальный А.В. Химические элементы в среде обитания и экологический портрет человека. М: КМК 2001; 83. (Agadzhanyan N.A., Skal'nyj A.V. The chemical elements on Wednesday of inhabiting and the ecological portrait of man. Moscow: Publishing house KMK 2001; 83.)
3. Авцын А.П., Жаворонков А.А., Риш М.А. и др. Микроэлементозы человека. М: Медицина 1991; 496. (Avcin Yu.A., Javoroncov A.A., Rish M.A. et al. The microelementoses person. Moscow: Medicina 1991; 496.)
4. Лысков Ю.А. Роль и физиологические основы обмена макро- и микроэлементов в питании человека. Эксперим и клин гастроэнтерол 2009; 2: 120—131. (Lysikov Yu.A. Role and physiological the basis of the exchange of macro-microcells in the nourishment of man. Ehksperim i klin gastroehnterol 2009; 2: 120—131.)
5. Файзуллина Р.А., Мальцев С.В. Особенности обмена тяжелых металлов у детей с хроническим гастродуоденитом. Казан мед журн 2002; 83: 2: 56—58. (Fajsullina R.A., Malcev S.V. Feature metabolism of heavy metals in children with chronic gastroduodenitis Kazan med zhurn 2002; 83: 2: 56—58.)
6. Запруднов А.М., Харитонова Л.А., Царькова О.Н. Элементный дисбаланс у детей с желчекаменной болезнью. Рос вестн перинатол и педиат 213; 6: 67—73. (Zaprudnov A.M., Kharitonova L.A., Tsar'kova O.N. Elemental imbalance in children with holelithiasis. Ros vestn perinatol i pediat 2013; 6: 67—73.)
7. Ярушкин В.Ю. Тяжелые металлы в биологической системе мать—новорожденный в условиях техногенной биогеохимической провинции. Гигиена и санитария 1992; 5—6: 13—15. (Yarushkin V.Yu. Heavy metals in a biological system mother — newborn in the conditions of technogenic biogeochemical province. Gigena i sanitarija 1992; 5—6: 13—15.)
8. Namdarghanbari M., Wobig W., Krezoski S. et al. Mammalian metallothionein in toxicology, cancer, and cancer chemotherapy. J Biol Inorg Chem 2011; 16: 7: 1087—1101.

Поступила 25.11.14

## Особенности иммунной системы детей, родившихся у женщин с гестационным сахарным диабетом

Г.Н. Чистякова, И.И. Ремизова, И.А. Газиева, В.А. Ляпунов, Л.С. Устьянцева

ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт материнства и младенчества» Минздрава РФ, Екатеринбург

## Features of the immune system of children born to women with gestational diabetes mellitus

G.N. Chistyakova, I.I. Remizova, I.A. Gazieva, V.A. Lyapunov, L.S. Ustyantseva

Ural Research Institute of Maternity and Infancy Care, Ministry of Health of the Russian Federation, Yekaterinburg

**Цель:** оценить состояние иммунной системы детей, родившихся у женщин с гестационным сахарным диабетом. Проведено исследование образцов пуповинной крови 42 доношенных детей, из них 22 ребенка родились у женщин с гестационным сахарным диабетом (основная группа) и 20 детей – у женщин без такового (группа сравнения). Методом проточной цитофлуориметрии определяли количество основных популяций Т- и В-лимфоцитов, уровень экспрессии маркеров активации моноцитов (CD14+HLA-DR+) и лимфоцитов (CD25, CD69), а также маркеров, характеризующих функциональную зрелость клеток (CD45R0, CD45RA), как в общем пуле лимфоцитов, так и в популяции Т-клеток. Уровень IL-1 $\beta$ , -4, -6, -8, -10, TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$  в сыворотке крови оценивали методом иммуноферментного анализа. Установлено, что состояние иммунной системы новорожденных у женщин с гестационным сахарным диабетом характеризуется снижением относительного содержания CD3+, CD4+ и CD3+CD45RA+ клеток, а также уровня экспрессии маркеров активации (CD25+, CD4+CD25+ и CD14+HLA-DR+), сопряженным с повышением абсолютного количества лимфоцитов, премированных Т-клеток, численности натуральных киллеров и содержания IL-8. Данное исследование дает возможность для выделения группы риска по развитию инфекционной патологии в постнатальном периоде. Снижение показателей врожденного и адаптивного иммунитета в пуповинной крови может явиться основанием для назначения новорожденным от женщин с гестационным сахарным диабетом ультразвукового исследования для выявления патологии тимуса.

**Ключевые слова:** новорожденные, гестационный сахарный диабет, пуповинная кровь, иммунитет.

**Objective:** to assess the state of the immune system in children born to women with gestational diabetes. Forty-two of umbilical cord blood samples from full-term infants, including 22 babies born to women with gestational diabetes mellitus (GDM) (a study group) and 20 born to those without this condition (a comparison group), were explored. Flow cytometry was used to measure the counts of major T- and B- lymphocyte population, the level of expression of activation markers on monocytes (CD14+ HLA-DR+) and lymphocytes (CD25, CD69), as well as markers characterizing the functional maturity of cells (CD45R0, CD45RA) in both the total lymphocyte pool and T cell population. The serum levels of IL-1 $\beta$ , IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, TNF- $\alpha$ , and IFN- $\gamma$  were estimated by ELISA. The immune system of the infants born to women with GDM was established to be characterized by a decrease in the relative count of CD3+, CD4+ and CD3+CD45RA+ cells and in the expression of activation markers (CD25+, CD4+ CD25+ and CD14+ HLA-DR+) in conjunction with an increase in the absolute count of primed T lymphocytes and in the levels of natural killer cells and IL-8. This investigation provides a way of identifying a group at risk for postnatal infectious diseases. The decline in the indicators of innate and adaptive immunity in the umbilical cord blood may be a ground for ultrasonography in newborn babies born to women with GDM to detect thymic abnormalities.

**Key words:** neonatal infants, gestational diabetes mellitus, umbilical cord blood, immunity.

Формирование иммунной системы плода находится в прямой зависимости от соматического, эндокринного и иммунного состояния материнского организма и течения гестационного процесса. Негативные антенатальные факторы могут существенно осложнять внутриутробное развитие, течение пост-

натальной адаптации, оказывать влияние на здоровье детей в последующие годы. Одним из таких факторов является транзиторная гипергликемия у беременных с гестационным сахарным диабетом. Период адаптации новорожденных характеризуется дисфункциями нервной системы, обусловленными хронической внутриутробной гипоксией и неонатальной гипогликемией, синдромом дыхательных расстройств, функциональной кардиопатией, пролонгированной желтухой [1].

Согласно последним исследованиям, даже при незначительной гипергликемии у матери с гестационным сахарным диабетом риск развития диабетической фетопатии и врожденных пороков сердца отмечается у каждого четвертого ребенка. Обращает на себя внимание тот факт, что на 2–3-и сутки жизни практически у всех детей таких женщин по результатам ультразвукового исследования наблюдаются

© Коллектив авторов, 2015

*Ros Vestn Perinatol Pediat* 2015; 2:42–48

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

Ремизова Ирина Ивановна – к.б.н., ст.н.с. отделения биохимических методов исследования указанного учреждения

Газиева Ирина Александровна – к.б.н., ст.н.с. отделения иммунологии и микробиологии указанного учреждения

Ляпунов Владислав Александрович – мл.н.с. того же отделения

Устьянцева Людмила Станиславовна – мл.н.с. отделения патологии новорожденных и недоношенных детей указанного учреждения

620028 Екатеринбург, ул. Репина, д. 1

отклонения от референтных значений массы тимуса: у 1/3 детей — тимомегалия, у 2/3 — гипоплазия [2].

Вместе с тем имеющиеся в литературе данные в основном посвящены изучению влияния сахарного диабета 1-го типа при беременности. Доказано, что заболевание беременных способствует развитию патологических состояний тимуса у плодов, приводит к достоверному увеличению его размеров и врожденной стойкой тимомегалии [3].

В тимусах крупных плодов от матерей, страдающих сахарным диабетом 1-го типа, отмечаются признаки незрелости лимфоидного компонента железы: преобладание незрелых и созревающих форм лимфоцитов на фоне достоверного снижения относительных объемов зрелых популяций, а также снижение тималин-продуцирующей активности эпителия [4]. Установлено, что изменение величин относительного содержания клеток, экспрессирующих поверхностные рецепторы IL-7 и IL-4 у плодов, приводит к нарушению созревания и дифференцировки тимоцитов, что свидетельствует о структурно-функциональной незрелости тимуса плодов у матерей, страдающих сахарным диабетом 1-го типа [5].

Патологические процессы в тимусе, вызванные гипергликемией, могут приводить к снижению показателей иммунитета в раннем периоде адаптации новорожденных. Так, у детей от матерей с сахарным диабетом 1-го типа и гестационным сахарным диабетом обнаружено достоверное снижение процентного содержания Т- и В-лимфоцитов [6]. У новорожденных от женщин с сахарным диабетом 1-го типа отмечается повышение уровня экспрессии CD4+CD25+ лимфоцитов, а также усиление продукции провоспалительных цитокинов — IL-1-β, IL-8 и фактора некроза опухоли-α (TNF-α), что коррелирует с наличием аутоантител к глутаматдекарбоксилазе [7].

Показано, что сниженная способность к фагоцитозу и низкая бактерицидная активность мононуклеаров пуповинной крови не зависят от гликемического статуса матери, а свидетельствуют о незрелости фагоцитирующих клеток [8]. Другими авторами выявлены различия в функциональной активности фагоцитирующих клеток у новорожденных от женщин с инсулинозависимым сахарным диабетом, детей от матерей с гестационным диабетом, а также новорожденных от женщин без гипергликемии. У новорожденных с диабетической фетопатией на почве инсулинозависимого сахарного диабета их матерей выявлено достоверное уменьшение числа активных фагоцитов, усиление их поглотительной способности, дефекты завершенности фагоцитоза, кислородзависимого метаболизма клеток как в спонтанном, так и в стимулированном тесте восстановления нитросинего тетразолия (НСТ-тест). Детей у матерей с гестационным сахарным диабетом отличает достоверное увеличение активно-фагоцитирующих клеток крови, а так-

же отсутствие дефектов поглотительной и переваривающей функций фагоцитов. Вместе с тем оценка показателей НСТ-теста свидетельствует о снижении кислородзависимой метаболической активности нейтрофильных гранулоцитов у этих новорожденных [9].

Необходимо отметить, что сахарный диабет во время беременности у животных и человека смещает баланс Th1/Th2 клеток в направлении Th2 зависимого иммунного ответа, в то время как при развитии макросомии и ожирении у потомства баланс может сдвигаться в сторону Th1 провоспалительного фенотипа. Полученные данные предполагают, что воздействие гипергликемии в антенатальном периоде увеличивает риск внутриутробного программирования потомства к развитию диабета и/или ожирения в зрелом возрасте [10].

В связи с вышеизложенным необходима комплексная оценка состояния иммунной системы новорожденных у женщин с гестационным сахарным диабетом, включающая не только исследование фенотипической характеристики лимфоцитов, но и экспрессию молекул, отражающих состояние активационного процесса с учетом синтеза провоспалительных цитокинов. Приводимые в литературе данные получены с использованием ограниченного набора параметров, что не позволяет оценить состояние иммунной системы этой категории детей при рождении.

Цель исследования: оценить состояние иммунной системы детей, родившихся у женщин с гестационным сахарным диабетом.

#### **Характеристика детей и методы исследования**

Проведено исследование 42 образцов пуповинной крови доношенных детей, из них 22 ребенка родились у женщин с гестационным сахарным диабетом (основная группа) и 20 детей — у женщин без гестационного сахарного диабета с неосложненным течением периода ранней адаптации, выписанных на 3—5-е сутки жизни с диагнозом «здоров» (группа сравнения). Критерии включения в основную группу: новорожденные у женщин с гипергликемией, впервые выявленной во время беременности, но не соответствующей критериям «манифестного» сахарного диабета (согласно Российскому национальному консенсусу 2012 г.) [11]. Уровень глюкозы венозной плазмы у женщин натощак колебался от 5,1 до 6,9 ммоль/л. Все женщины в течение беременности наблюдались у эндокринолога, коррекция углеводного обмена с применением инсулинотерапии не проводилась. Выявленная гипергликемия компенсировалась диетой с полным исключением легкоусвояемых углеводов и ограничением жиров.

Исследование было одобрено локальным этическим комитетом, от всех женщин получено письменное информированное согласие на участие в исследовании и использование биологических материалов (своего и ребенка) в научных целях.



Общую численность популяций и субпопуляций лимфоцитов вычисляли, используя лейкоцитарную формулу общего анализа крови, взятой в день исследования иммунологического профиля новорожденных. Иммунофенотипирование лимфоцитов осуществляли методом проточной лазерной цитофлуориметрии на анализаторе FACS Calibur фирмы «Becton Dickinson» (США) с использованием наборов моноклональных антител того же производителя, конъюгированных с флюоросцеинизотиоцианатом и фикоэритрином. Определяли количество CD3+, CD3+CD4+, CD3+CD8+, CD19+, CD3+CD16+CD56+ клеток, уровень экспрессии маркеров активации моноцитов (CD14+HLA-DR+) и лимфоцитов (CD25+, CD69+), а также маркеров, характеризующих функциональную зрелость клеток (CD45RO+, CD45RA+) как в общем пуле лимфоцитов, так и в популяции Т-клеток. Уровень цитокинов в сыворотке крови оценивали методом иммуноферментного анализа в соответствии с рекомендациями производителей наборов. Содержание IL-1 $\beta$ , -4, -6, -8, -10, TNF- $\alpha$ , интерферона- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) определяли с помощью коммерческих тест-систем ВектоБест (Австрия). Детекцию проводили на иммуноферментном анализаторе Multiskan MCC/340 фирмы «Labsystems» (Финляндия). Статистическую обработку результатов исследований проводили с использованием пакетов прикладных программ Microsoft Excel 2007 и Statistica for Windows 6.0 («StatSoft», США). Проводилась проверка нормальности распределения количественных признаков. Для описания признаков с нормальным распределением использовали среднее значение с указанием стандартного отклонения, для признаков с отличным от нормального распределением указывали медиану (*Me*) и межквартильный размах – 25-й и 75-й процентиля (*LQ* и *UQ*). Сравнение количественных признаков проводили с использованием U-критерия Манна–Уитни. Уровень значимости принимали равным  $<0,05$ .

## Результаты

Внутриутробное развитие детей у женщин с гестационным сахарным диабетом протекало на фоне угрозы прерывания беременности в 54,5%<sup>1</sup> случаев, хронической внутриутробной гипоксии плода – в 31,8%, кольпита – в 18,2%, урогенитальной инфекции (уреаплазмоз, генитальный герпес, хламидиоз) – в 13,6%, преэклампсии – в 13,6% и хронического пиелонефрита – в 9,1%.

У женщин группы сравнения угроза прерывания беременности наблюдалась в 15% случаев, воспалительные заболевания гениталий (кольпит) – в 30%, хронический пиелонефрит – в 10%, цистит – в 5%; носителями возбудителей урогенитальных инфекций были 3 (15%) беременные женщины. Статистически

<sup>1</sup> Здесь и далее % вычислен условно, так как количество детей меньше 100.

значимых различий в частоте развития гестационных осложнений не выявлено ( $p>0,05$ ).

Все дети родились доношенными в сроке гестации 37–42 нед. Путем кесарева сечения родились 40,9% детей основной группы и 40% новорожденных группы сравнения ( $p>0,05$ ). Масса тела при рождении у новорожденных основной группы статистически значимо превышала показатели группы сравнения ( $3809,1\pm 310,2$  г против  $3511,0\pm 339,8$  г;  $p<0,017$ ). В 13,6% случаев масса тела ребенка в этой группе была более 4200 г.

Состояние асфиксии умеренной степени тяжести перенесли 18,2% новорожденных основной группы; в группе сравнения данной патологии зарегистрировано не было ( $p>0,05$ ). Оценка по шкале Апгар на 1-й и 5-й минутах жизни у детей основной группы не отличалась от показателей группы сравнения ( $7,05\pm 0,36$  и  $8,0\pm 0,0$  балла против  $7,4\pm 0,52$  и  $8,20\pm 0,4$  балла;  $p>0,05$ ). В основной группе синдром задержки резорбции фетальной жидкости отмечался у 36,4% новорожденных; адаптационный период у 54,5% детей былотягощен гипоксически-ишемическим поражением ЦНС, пролонгированным течением желтухи (у 31,2%), гипогликемией (у 18,2%), внутриутробной инфекцией (у 9,1%).

Иммунологические исследования показали, что у детей, рожденных женщинами с гестационным сахарным диабетом, отмечалось статистически значимое повышение абсолютного количества лимфоцитов ( $p<0,05$ ; табл. 1). При этом процентное содержание CD3+ и CD4+ популяций было достоверно снижено ( $p<0,05$  во всех случаях), а количество натуральных киллеров, напротив, достоверно превышало аналогичные показатели у здоровых детей как по относительному, так и по абсолютному значению ( $p<0,05$  и  $p<0,01$  соответственно), что свидетельствовало о повышении цитотоксического потенциала клеток. При оценке фенотипической и функциональной зрелости иммунокомпетентных клеток установлено статистически значимое увеличение абсолютного количества CD45RO+, CD3+CD45RO+ лимфоцитов ( $p<0,05$  в обоих случаях), а также снижение процентного содержания CD3+CD45RA+ клеток ( $p<0,05$ ), что свидетельствует о внутриутробной антигенной активации иммунокомпетентных клеток.

Наиболее важным результатом активации является экспрессия генов факторов роста и их рецепторов [12]. Для Т-клеток таким маркером служит молекула CD25. Необходимо отметить статистически значимое снижение количества клеток, экспрессирующих IL-2R (CD25+), в общем пуле лимфоцитов ( $p<0,05$ ) и субпопуляции клеток с хелперно-индукторными свойствами CD4+ CD25+ ( $p<0,010$ ), что указывает на угнетение процессов ранней активации клеток и свидетельствует о сдвиге баланса иммунокомпетентных клеток в пользу системной супрессии (табл. 2). Сни-

Таблица 1. Популяционный состав лимфоцитов пуповинной крови новорожденных от женщин с гестационным сахарным диабетом, Me (LQ–UQ)

Показатель	Основная группа (n=22)	Группа сравнения (n=20)
Лейкоциты, абс.	11,48 (9,65–13,91)	10,48 (8,39–11,51)
Лимфоциты:		
%	39,0 (31,0–45,0)	33,0 (31,0–39,0)
абс.	4,35 (3,13–5,28)*	3,48 (2,61–4,31)
CD3:		
%	55,0 (51,0–63,0)**	64,5 (58,5–69,0)
абс.	2,46 (1,45–2,83)	2,01 (1,71–3,94)
CD19:		
%	11,0 (7,0–14,0)	13,0 (11,0–18,0)
абс.	0,42 (0,32–0,63)	0,48 (0,33–0,49)
CD4:		
%	40,0 (33,0–50,0)*	47,0 (46,3–51,0)
абс.	1,47 (1,04–2,25)	1,5 (1,27–2,02)
CD8:		
%	17,0 (15,0–18,0)	16,5 (13,5–17,75)
абс.	0,67 (0,45–0,95)	0,53 (0,43–0,75)
CD16+CD56:		
%	12,0 (7,0–16,0)*	7,0 (6,0–8,75)
абс.	0,43 (0,28–0,73)**	0,25 (0,16–0,29)
CD4/CD8	2,59 (2,17–3,11)	2,97 (2,47–3,51)
CD45RA:		
%	60,0 (52,5–62,0)	69,0 (48,0–63,0)
абс.	2,44 (1,85–2,72)	2,07 (1,58–2,44)
CD3CD45RA:		
%	8,0 (6,75–10,25)*	12,0 (9,75–15,0)
абс.	0,34 (0,24–0,46)	0,47 (0,36–0,54)
CD45RO:		
%	4,0 (3,0–4,0)	3,0 (2,75–3,25)
абс.	0,15 (0,11–0,17)*	0,10 (0,09–0,12)
CD3CD45RO:		
%	2,0 (2,0–3,0)	2,0 (1,0–2,0)
абс.	0,09 (0,07–0,12)*	0,06 (0,05–0,07)

Примечание. Здесь и в табл. 2 и 3: \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$  – статистически значимые различия между группами новорожденных.

жение процентного содержания Т-хелперов и их активированных субпопуляций является тем фоном, который может обуславливать инфицирование бактериями и вирусами.

Молекулы МНС (major histocompatibility complex) II класса служат маркером активации для моноцитов, В-клеток, а также экспрессируются на активированных Т-хелперах. Выявленное статистически значимое снижение уровня экспрессии рецепторов

CD14+HLA-DR+ на моноцитах ( $p < 0,001$ ) может отражать нарушение функции презентации антигенов CD4+ клеткам.

Уровень про- и противовоспалительных цитокинов у новорожденных основной группы не отличался от аналогичных показателей у здоровых детей, за исключением содержания IL-8, значение медианы которого практически в 3 раза превышало параметры группы сравнения ( $p < 0,05$ ; табл. 3).

При индивидуальном анализе иммунологических параметров установлено, что в 54,5% случаев показатели новорожденных основной группы были менее 5-го и более 95-го перцентилей (граница нормы). При этом у 15 (68,2%) детей зафиксировано снижение относительного числа моноцитов с рецептором CD14+HLA-DR+ и в 63,6% случаев – содержания клеток, экспрессирующих молекулы CD4+CD25+.

В 63,6% наблюдений у детей основной группы отмечалось увеличение абсолютного количества клеток памяти (CD3+CD45RO+) и в 59,1% случаев – CD45RO+ лимфоцитов. Отклонения от нормы абсолютного количества лимфоцитов, CD3+, CD4+, CD16+ CD56+ клеток и CD3+CD45RA+, CD25+ популяций в этой группе детей регистрировалось в пределах 40,9–50,0%.

Необходимо отметить, что повышенное содержание IL-8 более 95-го перцентилей (73,9 пг/мл) наблюдалось у 13 (59,1%) детей, родившихся у женщин с гестационным сахарным диабетом, из них у 7 матерей в течение беременности отмечалась внутриутробная гипоксия плода, 6 женщин имели инфекционно-воспалительные заболевания.

Таблица 2. Уровень экспрессии маркеров активации иммунокомпетентных клеток пуповинной крови новорожденных от женщин с гестационным сахарным диабетом, Me (LQ–UQ)

Показатель	Основная группа (n=22)	Группа сравнения (n=20)
CD25:		
%	4,0 (2,5–4,0)*	5,0 (4,0–5,0)
абс.	0,14 (0,11–0,16)	0,16 (0,12–0,22)
CD4CD25:		
%	2,0 (2,0–3,0)**	3,0 (3,0–4,0)
абс.	0,09 (0,08–0,11)	0,12 (0,08–0,14)
CD69:		
%	2,0 (1,0–3,0)	2,0 (1,38–2,25)
абс.	0,08 (0,05–0,14)	0,07 (0,06–0,09)
CD14HLA-DR:		
%	50,3 (44,25–62,75)**	70,5(66,25–75,0)
абс.	2,04 (1,61–2,97)	2,9 (2,60–4,10)

Таблица 3. Содержание про- и противовоспалительных цитокинов в пуповинной крови новорожденных от женщин с гестационным сахарным диабетом, Me (LQ–UQ)

Показатель	Основная группа (n=22)	Группа сравнения (n=20)
IL-1β	0,0 (0–0,22)	0,0 (0–0,48)
TNF-α	1,14 (0,74–1,83)	0,99 (0,78–1,65)
IFN-γ	2,68 (1,58–4,4)	3,99 (3,28–4,77)
IL-4	1,50 (1,16–1,70)	1,77 (1,53–1,97)
IL-6	0,07 (0,02–1,72)	0,06 (0,02–0,19)
IL-8	83,95 (20,8–189,3)*	26,78 (11,67–48,38)
IL-10	0,50 (0,43–3,24)	2,12 (0,49–6,81)

У всех детей с гипоксически-ишемическим поражением ЦНС (за исключением одного ребенка) и двух новорожденных с внутриутробной инфекцией обнаружено увеличение концентрации IL-8. При этом у детей с инфекционной патологией отмечалось снижение процентного содержания CD3+, CD4+ и CD4+CD25+ лимфоцитов. Следовательно, повышение уровня IL-8 у детей, рожденных женщинами с гестационным сахарным диабетом, вероятнее всего обусловлено перенесенной анте- или интранатальной гипоксией, вызванной наличием как гипергликемии, так и инфекционной патологией.

### Обсуждение

Иммунологические показатели пуповинной крови при рождении характеризуют степень зрелости и функциональную активность иммунной системы плода. Проведенные исследования показали, что у новорожденных от женщин с гестационным сахарным диабетом имело место нарушение активации факторов адаптивного иммунитета. Это проявлялось снижением основных популяций Т-лимфоцитов, уровня экспрессии рецепторов к IL-2, уменьшением количества

«наивных» клеток на фоне повышенного абсолютного количества лимфоцитов и премированных иммунокомпетентных клеток, что может быть обусловлено нарушением в развитии тимуса. Гипергликемия матери, а также изменения в фетоплацентарном комплексе могут вызывать нарушение коллагенообразования в сосудистом и стромальном компонентах тимуса плода. Изменение коллагенообразования, незрелость эпителиального компонента, цитокинпродуцирующей активности вилочковой железы, снижение гормонпродуцирующей функции тимуса и гипоинсулинемия приводят к нарушению созревания, пролиферации и дифференцировки Т-лимфоцитов [4]. Кроме того, установлено, что увеличение уровня глюкозы обуславливает снижение бактерицидной активности крови, подвижности гранулоцитов, нарушение процесса фагоцитоза, активности комплемента и хемотаксиса как у матери, так и ее новорожденного ребенка [8, 9]. Полученные нами данные о снижении количества активированных CD14+HLA-DR+ клеток являются косвенным подтверждением снижения функциональной активности факторов врожденного иммунитета. С одной стороны, имеет место нарушение координации между врожденным и адаптивным иммунитетом (моноциты не выполняют антиген-представляющую функцию), с другой стороны – снижается способность моноцитов продуцировать медиаторы в ответ на стимуляцию разными антигенами. Повышение количества НК-клеток и продукции IL-8 активированными макрофагами у новорожденных от женщин с гестационным сахарным диабетом, по-видимому, является основными защитными факторами, компенсирующими снижение функциональной активности клеточного звена иммунной системы.

Отклонение от нормы параметров иммунной системы более чем в 50% случаев у новорожденных основной группы, а именно: численности CD45RO+, CD3+CD45RA+, CD25+, CD4+CD25+ лимфоцитов, а также процентного содержания CD14+HLA-DR+ моноцитов и уровня IL-8 указывает на существенную роль гипергликемии матери в нарушении формирования иммунной системы ребенка в антенатальном периоде.

В целом полученные данные свидетельствуют о повреждении иммунных механизмов адаптации уже к моменту рождения, что может привести к формированию неадекватного иммунного ответа у этих детей на ранних этапах его развития. Исследование вышеназванных параметров иммунной системы дает возможность выделения группы риска по развитию инфекционной патологии в постнатальном периоде. Кроме того, снижение показателей врожденного и адаптивного иммунитета в пуповинной крови может явиться основанием для назначения новорожденным у женщин с гестационным сахарным диабетом ультразвукового исследования для выявления патологии тимуса.

### Заключение

Таким образом, состояние иммунной системы новорожденных от женщин с гестационным сахарным диабетом характеризуется снижением относительно содержания CD3+, CD4+ и CD3+CD45RA+ клеток, а также уровня экспрессии маркеров активации (CD25+, CD4+CD25+ и CD14+HLA-DR+), сопряженного с повышением абсолютного количества лимфоцитов, премированных Т-клеток, численности натуральных киллеров и содержания IL-8.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Килина А.В., Колесникова М.Б. Антенатальное развитие и течение адаптационного периода новорожденных, родившихся у матерей с гестационным сахарным диабетом. *Вопр соврем педиат* 2008; 7: 2: 111–113. (Kilina A.V., Kolesnikova M.B. Prenatal development and the adaptation period for infants born to mothers with gestational diabetes. *Vopr sovrem pediat* 2008; 7: 2: 111–113.)
2. Эсмурзиева З.И., Кузьменко Л.Г. Состояние здоровья детей от матерей, больных сахарным диабетом. *The journal of scientific articles «Health & education millennium»* 2014; 16: 1: 1–8. (Jesmurzieva Z.I., Kuz'menko L.G. The health status of children of mothers with diabetes. *The journal of scientific articles «Health & education millennium»* 2014; 16: 1: 1–8.)
3. Сиротина О.Б., Зубарева Е.А. Ультразвуковая оценка тимуса плодов и новорожденных от матерей с сахарным диабетом 1-го типа. *Ультразвуковая и функциональная диагностика* 2014; 4: 41–46. (Sirotina O.B., Zubareva E.A. Ultrasound evaluation of the thymus fetuses and newborns of mothers with Type 1 diabetes. *Ul'trazvukovaja i funkcional'naja diagnostika* 2014; 4: 41–46.)
4. Сорокина И.В., Куприянова Л.С. Иммунофенотипические особенности тимусов доношенных плодов от матерей, страдающих сахарным диабетом 1-го типа. *Патология* 2007; 4: 1: 47–50. (Sorokina I.V., Kuprijanova L.S. Immunophenotypic features thymuses term fetuses of mothers with Type 1 diabetes. *Patologija* 2007; 4: 1: 47–50.)
5. Куприянова Л.С. Особенности интерлейкинпродуцирующей активности тимуса плодов с признаками задержки внутриутробного развития от матерей, страдающих сахарным диабетом I типа. *Морфология* 2007; 1: 4: 116–117. (Kuprijanova L.S. Features interleukin-producing activity of the thymus of fetuses with intrauterine growth characteristics of mothers with diabetes mellitus type I. *Morfologija* 2007; 1: 4: 116–117.)
6. Roll U., Scheeser J, Standl E., Ziegler A.G. Alterations of lymphocyte subsets in children of diabetic mothers. *Diabetologia*. 1994; 37: 11:1132–1341.
7. Holm B.C., Svensson J., Akesson C. et al. Evidence for immunological priming and increased frequency of CD4+ CD25+ cord blood T cells in children born to mothers with type 1 diabetes. *Clin Exp Immunol* 2006; 146: 3:493–502.
8. Франза Е.Л., Calderon I.M. Paranhos, Vieira E. L. et al. Transfer of Maternal Immunity to Newborns of Diabetic Mothers *Clin Dev Immunol*. 2012; 2012: 928187.
9. Колесникова Н.В., Мустафа М., Никулин Л.А. Иммуотропные эффекты ликопида при нарушениях микробицидной



функции нейтрофилов новорожденных с диабетической фетопатией. Педиатрия 2006; 1: 79—83. (Kolesnikova N.V., Mustafa M., Nikulin L.A. Immunotropic effects licopid for violations of the microbicidal function of neutrophils of newborns with diabetic fetopathy. *Pediatrics* 2006; 1: 79—83.)

10. *Yessoufou A., Moutairou K. Maternal Diabetes in Pregnancy. Early and Long-Term Outcomes on the Offspring and the Concept of Metabolic Memory. Experimental Diabetes Research* 2011; 2011:1—12.
11. *Дедов И.И., Краснополяский В.И., Сухих Г.Т. Российский национальный консенсус «Гестационный сахарный диабет: диагностика, лечение, послеродовое наблюдение». Сахарный диабет 2012; 4: 4—10. (Dedov I.I., Krasnopol'skij V.I., Suhih G.T. The Russian national consensus «Gestational diabetes: diagnosis, treatment, postnatal care». *Saharnyj diabet* 2012; 4: 4—10.)*
12. *Хаитов Р.М. Иммунология. + CD. М: ГЭОТАР-Медиа 2006; 320. (Haitov R.M. Immunology. + CD. M.: GJeO-TAR-Media 2006; 320.)*

Поступила 12.11.14

## Прогнозирование постгипоксической кардиопатии у новорожденных от матерей с врожденными пороками сердца

Е.В. Костоусова, С.Ю. Захарова

ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт материнства и младенчества» Минздрава РФ, Екатеринбург

## Prediction of posthypoxic cardiopathy of newborns of mothers with congenital heart disease

E.V. Kostousova, S.Yu. Zakharova

Ural Research Institute of Maternal and Infant Care, Ministry of Health of the Russian Federation, Yekaterinburg

Для прогнозирования вариантов адаптации сердечно-сосудистой системы в раннем неонатальном периоде проведено клинико-инструментальное исследование у новорожденных детей, родившихся у женщин с врожденными пороками сердца. Основную группу составили 125 новорожденных, контрольную группу – 50 детей от соматически здоровых матерей. Представлены различные варианты адаптации, их характеристика и частота у детей от матерей с пороками сердца в зависимости от оперативной коррекции порока у матери. Показано, что новорожденные дети у матерей с пороками сердца являются группой высокого риска по формированию нарушений работы сердца в раннем неонатальном периоде. При этом показатели артериального давления, эхокардиографические параметры и уровень вазорегуляторов имеют высокую информативность в диагностике вариантов адаптации сердечно-сосудистой системы на доклиническом этапе.

*Ключевые слова:* новорожденные дети, гипоксия, врожденные пороки сердца.

Neonatal infants of women with congenital heart disease underwent clinical and instrumental examinations to predict the types of adaptation of the cardiovascular system in the early neonatal period. A study group comprised 125 newborns of mothers with CHD; a control group consisted of 50 babies of somatically healthy mothers. The paper describes different types of adaptation, their characteristics and frequency in the infants born to mothers with heart diseases depending on whether maternal on-line defect correction is made. The newborns of mothers with congenital heart diseases are shown to be a high risk group for heart diseases in the early neonatal period. At the same time, blood pressure and echocardiographic parameters and the level of vasoregulators are of high informative value in diagnosing the types of adaptation of the cardiovascular system at the preclinical stage.

*Key words:* newborns, hypoxia, congenital heart diseases.

Состояние здоровья детей, особенно новорожденных, тесно связано с состоянием здоровья беременных [1]. Более чем у 50% новорожденных, родившихся у матерей с пороками сердца, наблюдаются отклонения в раннем неонатальном периоде [2], в том числе со стороны сердечно-сосудистой системы.

Даже при нормальном течении беременности и особенно в родах у матери и плода снижается насыщение крови кислородом. В большей степени это снижение выражено у беременной с врожденным пороком сердца, что обуславливается циркуляторной или смешанной респираторно-циркуляторной гипоксией [3]. Хроническая гипоксия у матери, вызывая дистрофические изменения в плаценте, приводит к нарушению маточно-плацентарного кровообращения и кровообращения плода. Все это влечет за собой развитие у плода хроническо-

го кислородного голодания [4, 5]. Гипоксия плода и новорожденного сопровождается изменениями на клеточном уровне, а также ведет к нарушениям системной гемодинамики.

По современным представлениям, в основе развития сердечно-сосудистых заболеваний лежит дисфункция эндотелия [6, 7]. Доказано, что эндотелий сосудов играет важную роль в регуляции вазодилатации и вазоконстрикции, синтеза и ингибирования факторов фибринолиза и агрегации тромбоцитов, клеточных ростовых факторов, выработки про- и противовоспалительных факторов. Эндотелиальные клетки сосудов выполняют функции транспортного барьера, участвуют в фагоцитозе, контролируют диффузию воды, ионов, продуктов метаболизма, обеспечивая гемоваскулярный гомеостаз [7]. Под действием повреждающих факторов (например, гипоксии) происходит нарушение функционирования эндотелия, сопровождающееся развитием патологии со стороны органов и систем, в том числе сердечно-сосудистой системы [6–8]. В этой связи ранняя диагностика гипоксического поражения сердца в неонатальном периоде и своевременное лечение способны предотвратить отдаленные неблагоприятные последствия имеющихся нарушений.

© Е.В. Костоусова, С.Ю. Захарова, 2015  
*Ros Vestn Perinatol Pediat* 2015; 2:49–53

Адрес для корреспонденции: Костоусова Екатерина Валерьевна – н.с. отделения физиологии и патологии новорожденных и детей раннего возраста Уральского научно-исследовательского института охраны материнства и младенчества

Захарова Светлана Юрьевна – д.м.н., проф., в.н.с. того же отделения  
620028 Екатеринбург, ул. Репина, д. 1

**Цель исследования:** прогнозирование вариантов адаптации сердечно-сосудистой системы в раннем неонатальном периоде у новорожденных детей от матерей с врожденными пороками сердца на основании результатов лабораторно-инструментального обследования.

### Характеристика детей и методы исследования

Проведено сравнительное когортное исследование у 125 новорожденных от матерей с врожденными пороками сердца. В 1-ю группу вошли 44 ребенка, родившихся у женщин с оперированными пороками сердца, во 2-ю группу – 31 ребенок, родившийся у женщин с неоперированными пороками сердца. Контрольную группу составили 50 новорожденных, матери которых были соматически здоровы.

Новорожденные обследовались в 1-е сутки жизни. Забор пуповинной крови осуществляли при рождении ребенка с последующим определением показателя эндогенного нитрита колориметрически по азокрасителю, образующемуся в реакции Грисса, согласно инструкции по использованию наборов Total NO/Nitrite/Nitrate Assay R&D Systems. Артериальное давление оценивали по методу Короткова с использованием стандартных возрастных манжет. Эхокардиографию проводили на ультразвуковом аппарате «Panther» V&K Medical (Дания) по стандартной методике с использованием датчика с частотой 5,0 МГц.

Статистическую обработку данных осуществляли с помощью стандартных компьютерных программ Microsoft Excel XP и пакета прикладных программ Statistica 6.0. Достоверность различий между значениями показателей оценивали по t-критерию Стьюдента при  $p < 0,05$ .

### Результаты и обсуждение

Установлено, что функциональные сердечно-сосудистые нарушения выявляются с одинаковой частотой (90%) у детей, рожденных женщинами

с оперированными и неоперированными врожденными пороками сердца. Клинически они проявлялись вегетососудистой дисфункцией, нарушениями сердечного ритма (79%) и проводимости, метаболическими и ишемическими изменениями в миокарде (59%) на фоне вагосимпатического дисбаланса, поздними сроками закрытия фетальных коммуникаций (55%), дисплазией сердца (48%). Частота выявления патологических симптомов со стороны сердечно-сосудистой системы достоверно различалась с аналогичными показателями у детей контрольной группы, но в то же время не зависела от состояния порока у матери на момент наступления беременности.

Мониторинг артериального давления у новорожденных представлен в табл. 1. Выявлено, что характерным признаком у младенцев от матерей с врожденными пороками сердца является артериальная гипотензия. При этом у детей от матерей с неоперированными пороками гипотензия была наиболее выражена ( $p < 0,05$ ).

По данным эхокардиографии, у новорожденных основных групп в течение первой недели жизни происходило уменьшение линейного и объемного размеров левого желудочка. Уменьшение конечных диастолических показателей, по нашему мнению, было связано с закрытием фетальных шунтов и уменьшением венозного возврата.

У новорожденных детей основных групп имела место эндотелиальная дисфункция, проявлявшаяся изменением содержания в крови нитритов, эндотелина-1. Эндотелиальная дисфункция, наиболее выраженная у детей 1-й группы, способствовала формированию функциональных нарушений сердечно-сосудистой системы (табл. 2).

Нами предпринята попытка прогнозирования различных вариантов адаптации сердечно-сосудистой системы у наблюдавшихся больных с помощью метода дискриминантного анализа. Концептуальная

Таблица 1. Показатели артериального давления (АД; мм рт.ст.) у новорожденных в раннем неонатальном периоде ( $M \pm \sigma$ )

Показатель	1-я группа (n=44)	2-я группа (n=31)	Контрольная группа (n=50)	p
Систолическое АД	66,52±4,59	59,57±3,27	76,47±2,89	$p_1=0,01; p_2=0,005; p_3=0,0001$
Диастолическое АД	38,88±3,64	33,74±3,18	49,32±2,96	$p_1=0,02; p_2=0,0001; p_3=0,0001$
Среднее АД	48,96±3,72	44,32±3,21	55,84±3,09	$p_1=0,04; p_2=0,004; p_3=0,0001$

Примечание. Здесь и в табл. 2:  $p_1$  – достоверность различий между 1-й и 2-й группой;  $p_2$  – достоверность различий между 1-й и контрольной группой;  $p_3$  – достоверность различий между 2-й и контрольной группой.

Таблица 2. Содержание нитритов (в мкмоль/л) в пуповинной крови, ( $M \pm \sigma$ )

Показатель	1-я группа (n=44)	2-я группа (n=31)	Контрольная группа (n=50)	p
Общий NO <sub>2</sub>	8,71±5,02	21,97±15,75	18,88±6,51	$p_1 < 0,22; p_2 < 0,017; p_3 < 0,87$
Эндогенный NO <sub>2</sub>	2,33±1,73	7,47±5,62	1,55±0,49	$p_1 < 0,16; p_2 < 0,22; p_3 < 0,40$

особенность метода – анализ функционального состояния избранной системы органов (в данном случае сердечно-сосудистой) относительно ранее математически обоснованной модели, определяемой как «норма» и «постгипоксическая кардиопатия». В дальнейшем это дает возможность выбора адекватных мер коррекции состояния у новорожденного ребенка и контроля за их эффективностью.

На основании математической обработки полученных результатов исследования методом дискриминантного анализа получены информативные признаки и сформирован способ прогноза постгипоксической кардиопатии в неонатальном периоде у детей, родившихся у женщин с врожденными пороками сердца, который заключается в определении прогностических индексов  $F_1$  и  $F_2$  по формуле:

$$F_1 = 34,06 * \text{САК} + 0,89 * \text{САД} + 65,96 * \text{СЛК} - 0,43 * \text{НОэ} - 74,67$$

$$F_2 = 26,29 * \text{САК} + 0,73 * \text{САД} + 54,74 * \text{СЛК} - 0,15 * \text{НОэ} - 51,45,$$

где НОэ – уровень эндогенного нитрита в пуповинной крови (в мкмоль/л);

САК – скорость кровотока между створками аортального клапана (в м/с);

СЛК – скорость кровотока между створками клапана легочной артерии (в м/с);

САД – систолическое артериальное давление (в мм рт.ст.).

В случае, если  $F_1 > F_2$ , прогнозируют постгипоксическую кардиопатию, а при  $F_1 < F_2$  судят о нормальном состоянии сердечно-сосудистой системы и отсутствии риска развития кардиопатии.

Чувствительность и специфичность составили 94 и 79%. Эффективность предлагаемого метода 87%.

### Класс первый. Постгипоксическая кардиопатия

Если  $F_1 > F_2$ , то объект относится к первому классу (постгипоксическая кардиопатия). При отнесении объекта к первому классу констатировали наличие высокого риска формирования постгипоксической кардиопатии у новорожденных в неонатальном периоде.

Первый класс: дизадаптация с выраженными клиническими нарушениями со стороны сердечно-сосудистой системы, реализующаяся в постгипоксическую кардиопатию. Клинически у детей отмечаются выраженные нарушения микроциркуляции в виде периорального и периферического цианоза, яркой вегетососудистой «мраморности». При аускультации зарегистрировано изменение характеристик сердечных тонов, нарушения сердечного ритма: склонность к брадикардии или тахикардии, наличие систолического шума. При эхокардиографическом исследовании регистрируются дилатация полостей сердца, снижение сократительной и насосной функций сердца, длительное функционирование фетальных ком-

муникаций, недостаточность атриовентрикулярных клапанов. На ЭКГ отмечены признаки перегрузки правых отделов сердца, метаболические изменения в миокарде, нарушения сердечного ритма.

Клинические симптомы дизадаптации сердечно-сосудистой системы у новорожденных от матерей с пороками сердца исчезают раньше, чем электрокардиографические признаки. Нарушения реполяризации желудочков сохраняются у 26 (34,6%) младенцев основной группы к концу первого месяца жизни.

У новорожденных с постгипоксическими нарушениями сердечно-сосудистой системы имеет место эндотелиальная дисфункция, которая проявляется изменением содержания в крови вазоактивных веществ (оксид азота, эндотелин-1). Дети от матерей с пороками сердца имеют значительные отклонения в течении неонатального периода и составляют группу риска по развитию патологии сердечно-сосудистой системы, что требует раннего и постоянного врачебного наблюдения.

### Класс второй. Норма

Если  $F_1 < F_2$ , то объект относится ко второму классу (норма). При отнесении объекта ко второму классу – отсутствие риска развития кардиопатии.

Второй класс: новорожденный проходит физиологическую адаптацию – эхокардиографические параметры и показатели электрокардиограммы в пределах нормы.

Для иллюстрации расчетов вариантов адаптации сердечно-сосудистой системы приводим клинические примеры.

**Пример 1.** Ребенок М. родился от первой беременности, протекавшей на фоне анемии, хронического панкреатита, дефекта межжелудочковой перегородки после радикальной коррекции, 2-й функциональный класс, НК I, токсикоз первой половины беременности, компенсированная фетоплацентарная недостаточность, многоводие. Роды в 38 нед беременности. Ребенок родился в состоянии средней степени тяжести, массой 3250 г, длиной 50 см, оценка по шкале Апгар 7/8 баллов. В крови пуповины определен уровень эндогенного нитрита, проведено ультразвуковое исследование сердца, измерено артериальное давление.

В период новорожденности отмечен акроцианоз, при аускультации – приглушение сердечных тонов, систолический шум на верхушке сердца. Артериальное давление 78/34 (среднее 51) мм рт.ст. По результатам эхокардиографии выявлено снижение сердечного индекса, показателей ударного, минутного объемов, функционирование артериального протока и овального окна. Получены следующие данные: скорость на аортальном клапане 1,0 м/с, скорость на клапане легочной артерии 0,9 м/с. Уровень эндогенного нитрита в крови пуповины 5,404 мкмоль/л.



Диагностическая формула имеет вид:

$$F_1 = 34,06 * 1,0 + 0,89 * 78 + 65,96 * 0,9 - 0,43 * 5,404 - 74,67 = 85,62;$$

$$F_2 = 26,29 * 1,0 + 0,73 * 78 + 54,74 * 0,9 - 0,15 * 5,404 - 51,45 = 80,53,$$

получено  $F_1 > F_2$ , что соответствует формированию постгипоксической кардиопатии.

На 5-е сутки жизни из родильного дома ребенок был выписан домой.

Для контроля в возрасте 1 мес ребенку проведено повторное обследование, получено:

ЭхоКГ: продолжает функционировать овальное окно;

ЭКГ: синусовый ритм с частотой 135—163 в минуту, не исключается миграция водителя ритма по предсердиям с урежением частоты сердечных сокращений.

Поставлен диагноз: постгипоксическая кардиопатия. Прогноз подтвердился.

**Пример 2.** Ребенок Ч. родился от третьей беременности, протекавшей на фоне анемии, точечного дефекта межжелудочковой перегородки, 1-й функциональный класс, НК I; угроза прерывания, преэклампсия легкой степени. Роды в 37—38 нед гестации. Ребенок родился в состоянии средней степени тяжести, массой 2950 г, длиной 48 см, оценка по шкале Апгар 6/8 баллов. В крови пуповины определен уровень эндогенного нитрита, проведено ультразвуковое исследование сердца, измерено артериальное давление.

В период новорожденности отмечался акроцианоз, вегетососудистая мраморность, при аускультации — приглушение сердечных тонов, систолический шум на верхушке сердца. Артериальное давление 63/36 (среднее 51) мм рт.ст. При эхокардиографическом исследовании выявлено снижение сердечного индекса, показателей ударного, минутного объемов, функционирование артериального протока и овального окна. Получены следующие данные: скорость на аортальном клапане 1,2 м/с, скорость на клапане легочной артерии 0,98 м/с. Уровень эндогенного нитрита в крови пуповины 2,154 мкмоль/л.

Диагностическая формула имеет вид:

$$F_1 = 34,06 * 1,2 + 0,89 * 63 + 65,96 * 0,98 - 0,43 * 2,154 - 74,67 = 85,80;$$

$$F_2 = 26,29 * 1,2 + 0,73 * 63 + 54,74 * 0,98 - 0,15 * 2,154 - 51,45 = 79,65,$$

получено  $F_1 > F_2$ , что соответствует формированию постгипоксической кардиопатии.

На 5-е сутки жизни из родильного дома ребенок был выписан домой.

Для контроля в возрасте 1 мес ребенку проведено повторное обследование, получено:

ЭхоКГ: повышение насосной функции, функционирование овального окна, артериального протока (при плаче ребенка);

ЭКГ: синусовый ритм с частотой 142—167 в минуту, метаболические изменения в миокарде.

Поставлен диагноз: постгипоксическая кардиопатия. Прогноз подтвердился.

**Пример 3.** Ребенок С. родился от первой беременности, протекавшей на фоне хронического бронхита, умеренного аортального порока, НК I, компенсированной фетоплацентарной недостаточности, хронической гипоксии плода. Роды оперативные в 39—40 нед гестации. Ребенок родился в состоянии средней степени тяжести, массой 3470 г, длиной 52 см, оценка по шкале Апгар 4/7 баллов. В крови пуповины определен уровень эндогенного нитрита, проведено ультразвуковое исследование сердца, измерено артериальное давление.

В период новорожденности отмечен акроцианоз, при аускультации — систолический шум на верхушке сердца. Артериальное давление 58/28 (среднее 44) мм рт.ст. При эхокардиографическом исследовании изменений не выявлено. Получены следующие данные: скорость на аортальном клапане 0,9 м/с, скорость на клапане легочной артерии 0,79 м/с. Уровень эндогенного нитрита в крови пуповины 7,466 мкмоль/л.

Диагностическая формула имеет вид:

$$F_1 = 34,06 * 0,9 + 0,89 * 58 + 65,96 * 0,79 - 0,4298 * 7,466 - 74,67 = 56,33;$$

$$F_2 = 26,29 * 0,9 + 0,74 * 58 + 54,74 * 0,79 - 0,15 * 7,466 - 51,45 = 56,89,$$

получено  $F_1 < F_2$ , что соответствует норме.

На 7-е сутки жизни из родильного дома ребенок был выписан домой.

Для контроля в возрасте 1 мес ребенку проведено повторное обследование, получено:

ЭхоКГ: показатели в пределах нормы;

ЭКГ: синусовый ритм с частотой 134—142 в минуту, вертикальная электрическая ось сердца.

Поставлен диагноз: норма. Прогноз подтвердился.

Таким образом, предлагаемый способ дает возможность прогнозирования развития постгипоксической кардиопатии в раннем неонатальном периоде, неинвазивен и нетравматичен для ребенка, имеет высокую точность (87%) и может быть использован в любой клинической лаборатории. Раннее выявление нарушений со стороны сердечно-сосудистой системы у новорожденных от матерей с врожденными пороками сердца дает возможность своевременного назначения профилактической терапии.

## Выводы

1. Новорожденные дети у матерей с врожденными пороками сердца являются группой высокого риска по формированию нарушений работы сердца в раннем неонатальном периоде.
2. Клинически функциональные нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы проявляются

вегетососудистой дисфункцией, гипотонией, нарушениями сердечного ритма и проводимости, метаболическими и ишемическими изменениями в миокарде, поздними сроками закрытия фетальных коммуникаций, дисплазией сердца.

3. Разработанное правило прогноза кардиопатии на основе выявленных диагностически значи-

мых показателей (скорость между створками аортального клапана и клапана легочной артерии, систолическое артериальное давление, уровень эндогенного нитрита в пуповинной крови) способствует ранней диагностике кардиальных нарушений в неонатальном периоде у новорожденных от матерей с врожденными пороками сердца.

## ЛИТЕРАТУРА

1. *Беляева Е.Д.* Течение беременности и ее исходы у женщин с открытым артериальным протоком. Вестник РГМУ 2007; 2: 151. (Beljaeva E.D. During pregnancy and its outcomes in women with an open arterial duct. Vestnik RSMU 2007; 2: 151.)
2. *Кравцова Л.А., Котлукова Н.П., Школьникова М.А.* Группа риска по развитию сердечно-сосудистых заболеваний среди детей первого года жизни. Методические рекомендации. М 2001; 35. (Krafcova L.A., Kotlukova N.P., Shkol'nikova M.A. The group of risk of development of cardiovascular diseases among children in the first year of life. Guidelines. Moscow 2001; 35.)
3. *Аляутдинова О.С.* Особенности профилактики тромботических осложнений у беременных с пороками сердца в периоперационном периоде. Материалы VI Российского форума «Мать и дитя». М 2004; 13—14. (Aljautdinova O.S. Peculiarities of prophylaxis of thromboembolic complications in pregnant women with heart disease in the perioperative period. Mat. VI Ros Forum. Moscow 2004; 13—14.)
4. *Бухонкина Ю.В., Стрюк Р.И., Чижова Г.В. и др.* Течение беременности и перинатальные исходы у женщин с врожденным пороком сердца. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2009; 8: 44—48. (Buhonkina Ju.V., Strjuk R.I., Chizhova G.V. et al. During pregnancy and perinatal outcomes in women with congenital heart disease. Kardiovaskuljarnaja terapija i profilaktika 2009; 8: 44—48.)
5. *Стрижак Н.В., Егорова А.Т.* Беременность, роды и перинатальные исходы на фоне врожденных пороков сердца. Сибирское медицинское обозрение 2008; 5: 8—12. (Strizhak N.V., Egorova A.T. Pregnancy, childbirth and perinatal outcomes against congenital heart diseases. Sibirskoe medicinskoe obozrenie 2008; 5: 8—12.)
6. *Бувадьцев В.И.* Дисфункция эндотелия как новая концепция профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний. Международный мед журн 2001; 3: 5—8. (Buval'cev V.I. Endothelial dysfunction as a new concept of prevention and treatment of cardiovascular diseases. Mezhdunarodnyj med zhurn 2001; 3: 5—8.)
7. *Можжаев А.В.* Эндотелиальная дисфункция, отклонения реологических свойств крови, уровень бактериальных метаболитов и их значение для диагностики органной дисфункции при различных острых заболеваниях респираторной системы у детей: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Иваново 2007; 21. (Mozhaev A.V. Endothelial dysfunction deviations of rheological properties of blood, the level of bacterial metabolites and their implications for diagnosis of organ dysfunction in various acute diseases of respiratory system of children: Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Ivanovo 2007; 21.)
8. *Иванов С. Н., Старовойтова Е. А., Огородова Л. М. и др.* Роль эндотелиальной дисфункции в генезе сердечно-сосудистой патологии. Сиб мед журн 2007; 1; 22: 99—104. (Ivanov S. N., Starovojtova E. A., Ogorodova L. M. Role of endothelial dysfunction in the Genesis of cardiovascular pathology. Sib med zhurn 2007; 1; 22: 99—104.)

Поступила 13.10.14

## Ассоциированная с дисплазией соединительной ткани кардиальная патология у женщин и их новорожденных детей

Р.Р. Кильдиярова, Д.Ф. Углова

ГБОУ ВПО «Ижевская государственная медицинская академия»; Республиканский клинико-диагностический центр, Ижевск

### Connective tissue dysplasia-associated cardiac pathology in women and their newborns

R.R. Kildiyarova, D.F. Uglova

Izhevsk State Medical Academy; Republican Clinical and Diagnostic Center, Izhevsk

Дисплазия соединительной ткани является конституциональной основой кардиальной патологии у женщин и их новорожденных детей. Повышение концентрации в сыворотке крови свободного гидроксипролина и снижение коэффициента свободный/пептидсвязанный гидроксипролин, выявленное у женщин с врожденными пороками сердца на фоне дисплазии соединительной ткани, и аналогичная тенденция изменений данных маркеров у их новорожденных детей с диагностированным врожденным дефектом межпредсердной перегородки свидетельствуют о замедлении метаболизма коллагена и снижении скорости биологического оборота этого белка, что служит неблагоприятным прогностическим признаком. Указанные биохимические маркеры могут быть использованы в качестве дополнительных критериев для доклинической диагностики кардиальной патологии плода и новорожденного, оценки прогнозирования их течения и проведения профилактических мероприятий.

*Ключевые слова:* новорожденные дети, беременные женщины, дисплазия соединительной ткани, пороки сердца, обмен коллагена, гидроксипролин.

Connective tissue dysplasia is the constitutional basis for cardiac pathology in women and their newborn infants. A higher serum free hydroxyproline concentration and a lower free to peptide-bound hydroxyproline ratio in women with congenital heart disease in the presence of connective tissue dysplasia and a similar trend of changes in these markers in their newborns diagnosed with congenital atrial septal defect indicate the slowed metabolism of collagen and its reduced biological recycling rate, which serves as a poor prognostic sign. The mentioned biochemical markers may be used as additional criteria for preclinical diagnosis of fetal and neonatal cardiac diseases, for assessment of their prognosis and for implementation of preventive measures.

*Key words:* neonatal infants, pregnant women, connective tissue dysplasia, heart diseases, collagen metabolism, hydroxyproline.

Соединительная ткань составляет строю всех органов и тканей [1–3]. Уникальность структуры и функции соединительной ткани создают условия для возникновения огромного числа ее аномалий, в том числе врожденных пороков сердца. Прослеживается связь между кардиологической патологией у детей и таковой у их родителей, что требует новых подходов к диагностике и профилактике [4, 5]. По мере развития беременности тяжесть состояния женщин с пороками сердца ухудшается вследствие повышенной нагрузки на сердечно-сосудистую систему. Это ведет к нарастанию гипоксического синдрома, представляющего опасность для матери и плода и являющегося основой плацентарной недостаточности. Важной задачей акушерства служит ранняя диагностика нарушений состояния плода. Такие клинические проявления плацентарной недо-

статочности, как задержка развития и хроническая гипоксия плода, достоверно выявляются лишь после 30 нед гестации, когда проводимое лечение уже не может существенно влиять на развитие плода. Поэтому имеет значение поиск доклинических маркеров нарушения гестационного гомеостаза.

**Цель исследования:** разработка доклинических методов диагностики кардиальной патологии у новорожденных детей у матерей, страдающих врожденными пороками сердца на фоне дисплазии соединительной ткани, для оценки прогнозирования течения заболевания и проведения профилактических мероприятий.

#### Характеристика обследованных и методы исследования

Под наблюдением находились 50 беременных женщин с врожденными пороками сердца (дефекты межпредсердной и межжелудочковой перегородки без признаков недостаточности кровообращения), имеющих фенотипические признаки дисплазии соединительной ткани (1-я группа) и без таковых (2-я группа). Беременные наблюдались в течение гестационного периода, а именно: до 16 нед – 20 женщин 1-й группы и 12 женщин – 2-й группы, в 28–30 нед – 20 и 12 женщин соответственно и в 35–40 нед –

© Р.Р. Кильдиярова, Д.Ф. Углова, 2015

*Ros Vestn Perinatol Pediat* 2015; 2:54-56

Адрес для корреспонденции: Кильдиярова Рита Рафгатовна – д.м.н., проф. кафедры пропедевтики детских болезней с курсом поликлинической педиатрии Ижевской государственной медицинской академии

Углова Диляра Фирдавиевна – к.м.н., врач-гинеколог Республиканского клинико-диагностического центра  
426034 Ижевск, ул. Коммунаров, д. 281

30 и 20 женщин соответственно. Группу сравнения составили 20 практически здоровых беременных.

Из детей, родившихся у матерей 1-й и 2-й групп, в специализированном по кардиологической патологии родильном доме №6 Ижевска 8 доношенных новорожденных составили группу наблюдения. Пять здоровых доношенных новорожденных такого же возраста были включены в группу сравнения. У женщин и новорожденных детей в сыворотке крови определяли содержание свободного, пептидосвязанного и белково-связанного гидроксипролина по методам, разработанным П.Н. Шараевым и соавт. [3].

Гидроксипролин – одна из основных аминокислот коллагена, что позволяет считать его маркером катаболизма [5]. Свободный гидроксипролин, освобождаясь при распаде коллагена, не включается в состав этого белка, он отражает интенсивность распада коллагена, а пептидосвязанный гидроксипролин – скорость биологического оборота и интенсивность фибриллогенеза. Белково-связанный гидроксипролин на 80–90% представлен комплектом С1q, который является частью классического пути активации комплемента [2–4].

## Результаты и обсуждение

В крови здоровых беременных отмечено повышение уровня пептидосвязанного гидроксипролина ( $1,47 \pm 0,09$  мг/л), содержание свободного и белково-связанного гидроксипролина оставалось без изменений. Величина отношения пептидосвязанного к свободному гидроксипролину у этих женщин составляла 0,78. Это указывает на преобладание процессов синтеза коллагена, что не противоречит данным литературы об активации анаболизма при беременности [4].

У беременных с врожденными пороками сердца (на фоне дисплазии соединительной ткани и без таковой) в сроке гестации до 16 нед в среднем концентрация свободного гидроксипролина не отличалась от показателей у здоровых беременных, при колебаниях от 1,73 до 2,05 мг/л. Содержание пептидосвязанного гидроксипролина в сыворотке крови у беременных 1-й и 2-й групп в среднем было умеренно увеличено, составляя 1,38–1,69 мг/л и также указывая на преобладание процессов синтеза коллагена. Достоверных изменений концентрации белково-связанного гидроксипролина у больных обеих основных групп не выявлено.

В сроке гестации 28–30 нед во 2-й группе (без дисплазии соединительной ткани) уровень пептидосвязанного гидроксипролина в сыворотке крови составил  $1,60 \pm 0,11$  мг/л и статистически достоверно

не отличался от такового в группе сравнения ( $p > 0,05$ ). У беременных 1-й группы этот показатель был выше, чем в группе сравнения ( $p < 0,001$ ). Так как он отражает синтез коллагена, можно считать, что у беременных с врожденными пороками сердца при наличии дисплазии соединительной ткани в большей степени преобладают процессы фибриллогенеза, что можно рассматривать как проявление компенсаторной реакции. Указанные изменения имеются у беременных 2-й группы в сроке гестации 35–40 нед.

В 1-й группе в указанном сроке гестации уровень свободного гидроксипролина был в 1,2 раза выше, чем в группе сравнения ( $p > 0,05$ ), что отражает распад коллагена. Выявленные изменения объясняются отсутствием или истощением адаптационных и компенсаторных реакций плодово-плацентарного комплекса.

Период ранней постнатальной дезадаптации у всех новорожденных детей, рожденных у матерей основных групп, характеризовался появлением физиологической желтухи (у 94%), функциональными изменениями сердечно-сосудистой системы (у 28%). Все новорожденные составили группу риска по гипоксическому поражению ЦНС. У трех детей, родившихся у женщин с врожденными пороками сердца на фоне дисплазии соединительной ткани, был предположен дефект межпредсердной перегородки, подтвержденный эхокардиографией. У этих детей в более ранние сроки (на 3–5-й день жизни) выявлялись отклонения в содержании метаболитов коллагена: снижение содержания свободного гидроксипролина (2,33 мг/л против 2,44 мг/л у здоровых) и пептидосвязанного гидроксипролина (1,8 и 2,17 мг/л соответственно), с уменьшением коэффициента свободный/пептидосвязанный гидроксипролин.

Таким образом, по-видимому, дисплазия соединительной ткани является конституциональной основой кардиальной патологии у женщин и их новорожденных, что подтверждают изменения уровня свободного, пептидо- и белково-связанного гидроксипролина – биохимических маркеров и плацентарной недостаточности и наличие дисплазии соединительной ткани у беременных с врожденными пороками сердца. Снижение концентрации свободного гидроксипролина и коэффициента свободный/пептидосвязанный гидроксипролин служит неблагоприятным прогностическим признаком для плода и новорожденного. Включение в комплексное обследование определения этих показателей может быть использовано в качестве дополнительного критерия для доклинической диагностики пороков сердца у новорожденных, оценки прогнозирования их течения и проведения профилактических мероприятий.



## ЛИТЕРАТУРА

1. *Арсентьев В.Г.* Дисплазии соединительной ткани как конституциональная основа полиорганных нарушений у детей: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Ст-Петербург 2013; 40. (Arsentev V.G. Connective tissue dysplasia as the constitutional basis of multiple organ disorders in children: Avtoref. dis. ... d-ra med. nauk. St-Petersburg 2013; 40.)
2. *Кадурина Т.И., Гнусаев С.Ф., Земцовский Э.В.* и др. Наследственные и многофакторные нарушения соединительной ткани у детей. Алгоритмы диагностики, тактика ведения. Синдром соединительнотканной дисплазии у детей. Российские рекомендации. Педиатрия 2014; 93: 5 (приложение): 1–40. (Kadurina T.I., Gnusaev S.F., Zemtovsky E.V. et al. Hereditary and multifactor connective tissue disorders in children. Diagnostic algorithms, tactics. Syndrome connective tissue disorders in children. Russian recommendations. *Pediatrics* 2014; 93: 5 (suppl): 1–40.)
3. *Стрелков Н.С., Кильдиярова Р.Р., Шараев П.Н., Ишмамеев И.Л.* Соединительная ткань у детей при патологии. Под ред. Р.Р. Кильдияровой. Ижевск 2011; 210. (Strelkov N.S., Kildiyarova R.R., Sharaev P.N., Ishmameev I.L. Connective tissue disease in children. R.R. Kildiyarova (ed.). Izhevsk 2011; 210.)
4. *Углова Д.Ф.* Перинатальные исходы у беременных с врожденными пороками сердца на фоне соединительнотканной дисплазии: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Волгоград 2013; 24. (Uglova D.F. Perinatal outcomes in pregnant women with congenital heart disease on the background of connective tissue dysplasia: Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Volgograd 2013; 24.)
5. *Byers P.H., Pyeritz R.E.* Research perspectives in heritable disorders of connective tissue. *J Matrix* 1992; 12: 4: 333–342.

Поступила 29.11.14

# Состояние газового гомеостаза и кислородтранспортной функции крови у детей первого года жизни с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении

Е.В. Фарейтор, А.М. Литвинова, С.Ю. Захарова, Л.А. Пестряева

ФГБУ «Уральский научно-исследовательский институт охраны материнства и младенчества» Минздрава РФ, Екатеринбург

## Blood gas homeostasis and oxygen-transport function in very low and extremely low birth weight infants during the first year of life

E.V. Fareitor, A.M. Litvinova, S.Yu. Zakharova, L.A. Pestryaeva

Ural Research Institute of Maternal and Infant Care, Ministry of Health of the Russian Federation, Yekaterinburg

Приведены данные о состоянии газового гомеостаза и кислородтранспортной функции крови на протяжении первого года жизни детей, родившихся с очень низкой и экстремально низкой массой тела. Первую подгруппу составили дети, достигшие к постконцептуальному возрасту 38—40 нед средних показателей физического развития, характерных для доношенных детей, 2-ю подгруппу — дети, не достигшие к этому возрасту параметров у доношенных детей. Метаболические особенности организма глубоконедоношенного ребенка отражают гипоксические нарушения (низкий уровень общего содержания кислорода, снижение сатурации крови на фоне низкого уровня гемоглобина, повышенный уровень лактата), указывая на дисбаланс кислородного обмена с преобладанием анаэробного гликолиза. Полученные закономерности свидетельствуют о значительной роли хронической тканевой гипоксии в процессе развития детского организма, сохраняющейся на протяжении первого года жизни и препятствующей адекватному росту глубоконедоношенного ребенка.

*Ключевые слова:* дети, недоношенность, очень низкая масса при рождении, экстремально низкая масса при рождении, гипоксия, кислородтранспортная функция крови.

The paper gives data on blood gas homeostasis and oxygen-transport function in very low and extremely low birth weight infants during the first year of life. Subgroup 1 comprised infants who had reached the mean 38—40 weeks post-conceptual age (PCA) physical development indices that had been characteristic of full-term babies; Subgroup 2 consisted of infants who had not reached these PCA indices. The metabolic features of an extremely premature infant suggest hypoxic disorders (low total oxygen levels, decreased blood oxygen saturation in the presence of low hemoglobin count, and increased lactate levels), pointing to an imbalance in oxygen exchange with the prevalence of anaerobic glycolysis. The regularities obtained suggest that chronic tissue hypoxia persisting during the first year of life and interfering with the adequate growth of an extremely premature infant is of considerable importance in his/her development.

*Key words:* infants, prematurity, very low birth weight, extremely low birth weight, hypoxia, blood oxygen-transport function.

**В** настоящее время особое внимание уделяется изучению состояния здоровья детей с массой тела при рождении менее 1500 г. Актуальность проблемы недоношенности в последние годы возросла в связи с переходом российского здравоохранения на новые критерии регистрации живорожденности, согласно критериям ВОЗ (приказ МЗ РФ №1687н от 27 декабря 2011 г.) [1, 2]. Современные научные достижения в области перинатальных технологий позволили повысить уровень выживаемости недоношенных с очень низкой массой тела при рождении [3—5]. Ча-

стога рождения детей с экстремально низкой массой тела (менее 1000 г) составляет 0,2%, с очень низкой массой тела (от 1000 до 1500 г) она равна 0,8%. Однако именно эта категория детей определяет высокую смертность, заболеваемость и формирование инвалидирующей патологии детского населения [6, 7].

Энергетический обмен и увеличение массы тела глубоконедоношенных детей [8] несомненно связаны с условиями выхаживания, профилактикой энергетических затрат, которые могут возникнуть при переводе их, например, из кювета в кровать. Не меньшее значение имеют осложнения, формирующиеся в процессе неонатального периода (бронхолегочная дисплазия, открытый артериальный проток и т.п.), ухудшающие кислородный статус организма. Именно гипоксия является одним из важных пусковых моментов при различных нарушениях обмена веществ. На фоне хронической тканевой гипоксии возможно снижение процессов синтеза структурных компонентов мембран, что, несомненно, влияет на процесс роста всего организма.

**Цель исследования:** изучение газового гомеостаза и кислородтранспортной функции крови у недоно-

© Коллектив авторов, 2015

*Ros Vestn Perinatol Pediat* 2015; 2:57—65

**Адрес для корреспонденции:** Фарейтор Елена Валентиновна — к.м.н., врач-неонатолог отделения патологии новорожденных и недоношенных детей Уральского НИИ охраны материнства и младенчества  
Литвинова Алла Михайловна — к.м.н., в.н.с. отделения по разработке и внедрению новых медико-организационных форм перинатальной помощи указанного учреждения

Пестряева Людмила Анатольевна — к.б.н., рук. отделения биохимических методов исследования указанного учреждения

Захарова Светлана Юрьевна — д.м.н., проф., в.н.с. отделения физиологии и патологии новорожденных и детей раннего возраста указанного учреждения 620028 г. Екатеринбург, ул. Репина, д. 1

шенных новорожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела в динамике первого года жизни.

### Характеристика детей и методы исследования

Проведено клинико-инструментальное обследование 104 детей. Основную группу составили 84 недоношенных ребенка с очень низкой и экстремально низкой массой тела. В группу сравнения вошли 20 здоровых доношенных новорожденных детей. Критерии включения: масса тела ребенка при рождении менее 1500 г, срок гестации до 33 нед, стабилизация основных витальных функций к возрасту 1 мес. Критерии исключения: наличие хромосомной патологии и генетических заболеваний, выявленные антенатально пороки развития.

В ходе исследования недоношенные дети были разделены на подгруппы. Поскольку величина массы тела более вариабельна и в большей мере подвержена влиянию воздействующих факторов (питание, уход), а наиболее устойчивым показателем уровня физического развития является длина тела, отражающая морфофункциональную активность роста и созревания различных систем и органов [9], именно показатель длины тела (линейный рост) и явился критерием, для включения детей в ту или иную подгруппу. Подгруппу 1 составили 32 (38%) недоношенных ребенка, достигшие к постконцептуальному возрасту 38–40 нед показателей длины тела доношенных детей. Подгруппу 2 составили 52 (62%) недоношенных ребенка, не достигшие к постконцептуальному возрасту 38–40 нед показателей длины тела доношенных детей. Сформированные подгруппы были сопоставимы по среднему гестационному возрасту. Распределение наблюдаемых детей по массе при рождении представлено в табл. 1.

Проспективное наблюдение до 12 скорректированных месяцев жизни было проведено 76 детям. Скорректированный возраст – разница между календарным возрастом (в месяцах) и количеством месяцев, недостающих от гестационного возраста при рождении до полного срока доношенной беременности 38–40 нед [10]. У 8 недоношенных детей матери отказались от дальнейшего наблюдения.

Состояние кислородного и кислотно-основного гомеостаза изучали на аппарате ABL-700 фирмы Radiometer (Дания). В капиллярной крови определялись следующие параметры: pH – отрицательный логарифм концентрации водородных ионов;

pCO<sub>2</sub> (мм рт.ст.) – парциальное напряжение двуокиси углерода в крови; сHCO<sub>3</sub> (ммоль/л) – концентрация бикарбоната (гидроксикарбоната) в крови; BE (ммоль/л) – дефицит оснований; pO<sub>2</sub>(a) (мм рт.ст.) – парциальное напряжение кислорода в артериальной крови; sO<sub>2</sub>–насыщение кислородом крови; ctO<sub>2</sub> (мл/дл) – артериальная концентрация общего кислорода в крови; ctHb (г/л) – концентрация общего гемоглобина; FHHb (%) – фракция фетального гемоглобина; p50(a) (мм рт.ст.) – напряжение кислорода крови при ее десатурации наполовину (на 50%); FShunt (Т)с – относительный физиологический шунт (процент венозной крови, которая не оксигенируется в процессе протекания по легочным капиллярам); RI(Т)с – дыхательный индекс; pO<sub>2</sub>(A-a) (мм рт.ст.) – альвеоло-артериальный градиент по кислороду; лактат.

Наблюдавшиеся дети обследовались в возрасте 1 мес жизни, в постконцептуальном возрасте 38–40 нед, в скорректированном возрасте 6 мес (фактический возраст 8–9 мес) и скорректированном возрасте 12 мес (фактический возраст 14–15 мес жизни).

Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием пакета прикладных программ Microsoft Excel 7.0 для Windows, Statistica 6.0. Данные представлены в виде средней величины и среднеквадратичного отклонения. Для оценки достоверности различий между группами использовали непараметрический критерий Манна–Уитни, для оценки качественных признаков, значимости долей (процентов) – непараметрический критерий  $\chi^2$ , в случае множественных сравнений использовали поправку Бонферрони (различия средних считались статистически достоверными, при уровне значимости не выше 0,01 и 0,05).

### Результаты и обсуждение

Анализ акушерского анамнеза и состояния здоровья женщин, родивших глубоконедоношенных детей, показал высокий уровень акушерской и соматической патологии. Достоверно чаще у матерей детей 2-й подгруппы встречалась патология со стороны сердечно-сосудистой, эндокринной и кроветворной систем ( $p_{1-k, 2-k} \leq 0,05$ ). Течение беременности сопровождалось угрозой прерывания, преэклампсией, причем у матерей глубоконедоношенных детей достоверно чаще преобладала преэклампсия средней и тяжелой степени ( $p_{1-k, 2-k} \leq 0,05$ ), в 62,5% случаев в 1-й подгруппе

Таблица 1. Распределение недоношенных детей по массе тела при рождении

Масса тела	1-я подгруппа (n=32)		2-я подгруппа (n=52)	
	абс.	%	абс.	%
≤999 г	2	6,25	23	44,23
1000–1200 г	10	31,25	15	28,85
1201–1499 г	20	62,60	14	26,92

и в 71,15% – во 2-й подгруппе недоношенных детей имела место хроническая фетоплацентарная недостаточность. При этом декомпенсированная форма хронической фетоплацентарной недостаточности в 2 раза чаще наблюдалась у женщин 2-й подгруппы. Отмечено нарушение маточно-плацентарного кровотока, в основном II–III степени, у 34,38 и 53,85% матерей 1-й и 2-й подгрупп соответственно ( $p_{1-2, 1-к, 2-к} \leq 0,01$ ). Во время беременности синдром задержки развития плода был выявлен почти в 2 раза чаще у матерей детей 2-й подгруппы.

Прогрессирующее течение преэклампсии, хроническая фетоплацентарная недостаточность, нарушение маточно-плацентарного кровотока, отслойка плаценты потребовали досрочного экстренного родоразрешения в интересах матери и плода путем кесарева сечения у 78,13–86,54% матерей глубоконедоношенных детей. Все недоношенные дети родились в тяжелом состоянии и поступили в отделение реанимации.

При анализе клинического течения неонатального периода установлено, что в структуре заболеваемости в группах детей с массой тела при рождении менее 1500 г преобладала сочетанная патология. У каждого ребенка имел место синдром дыхательных расстройств различной степени тяжести, что потребовало проведения искусственной вентиляции легких (ИВЛ) у 16 (50%) детей 1-й подгруппы и у 31 (59,6%) ребенка 2-й подгруппы. Длительность ИВЛ в среднем составила  $10,38 \pm 5,68$  дня. В респираторной поддержке с помо-

щью моно- или биназального СРАР после проведения ИВЛ нуждались 50–59,4% недоношенных детей.

Достоверных различий у детей основных подгрупп по патологии ЦНС выявлено не было. Формирование церебральной ишемии имело место у всех недоношенных детей с массой тела при рождении менее 1500 г, при этом преобладала церебральная ишемия III степени. Внутрижелудочковые кровоизлияния гипоксического генеза были отмечены у 40,1% недоношенных детей 1-й подгруппы и у 35,6% – во 2-й подгруппе. Достоверных различий в степени выраженности внутрижелудочковых кровоизлияний в группах недоношенных детей выявлено не было. Отмечена высокая частота инфекционной патологии у недоношенных детей в неонатальный период без достоверных различий между подгруппами, наиболее часто встречались пневмония, менингит.

Все средние антропометрические показатели при рождении и в возрасте 1 мес у детей 2-й подгруппы были достоверно ниже ( $p_{1-2} \leq 0,001$ ), чем у детей 1-й подгруппы. В основном это касалось показателей массы тела, длины тела ребенка и окружности груди при рождении.

Данные, полученные при исследовании газового гомеостаза у детей в возрасте 1 мес, представлены в табл. 2. У детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела показатели парциального напряжения кислорода в капиллярной крови и сатурации гемоглобина ( $sO_2$ ) не различались от показателей

Таблица 2. Показатели газового гомеостаза и кислородтранспортной функции крови у детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела в возрасте 1 мес ( $M \pm m$ )

Показатель	1-я подгруппа (n=32)	2-я подгруппа (n=52)	Контрольная группа (n=20)	$p_{1-2}$	$p_{1-к}$	$p_{2-к}$
pH	7,34±0,01	7,35±0,01	7,41±0,01	0,127	0,000	0,000
pCO <sub>2</sub> , мм рт.ст.	49,33±1,16	45,73±1,35	38,46±1,79	0,031	0,005	0,005
pO <sub>2</sub> , мм рт.ст.	50,71±1,84	51,08±1,15	50,52±2,83	0,430		
ct Hb, г/л	152,93±6,18	159,59±4,88	210,40 ±24,28	0,199	0,001	0,001
FHbF, %	83,54±2,78	86,50±1,39	76,00±3,49		0,039	0,000
cLac	1,70±0,12	2,07±0,12	1,90±0,30	0,017		
sO <sub>2</sub> , %	89,59±0,76	91,36±0,60	90,02±1,19	0,034		
ctO <sub>2c</sub> , мл/дл	18,64±1,05	20,14±0,75	25,90±2,80		0,000	0,000
cHCO <sub>3</sub> (P)c, ммоль/л	25,89±0,51	24,61±0,46	23,82±0,89	0,036	0,002	
SBE <sub>c</sub> , ммоль/л	0,82±0,50	-0,24±0,42	0,22±0,42	0,056		
Hctc, %	46,86±1,86	48,48±1,50	64,18±7,33		0,000	0,000
Fshunt(T)c, %	11,04±1,38	7,35±0,71	9,04±1,15	0,008		0,064
P50(T)c, мм рт.ст.	21,35±0,40	20,01±0,39	21,40±0,57	0,013		0,006
RI(T)c	77,20±8,60	81,68±3,85	84,50±15,50			
pO <sub>2</sub> (A-a) <sub>c</sub> , мм рт.ст.	121,91±24,31	84,50 ±17,26	50,18±4,25		0,035	

Примечание. Здесь и в табл. 3–8:  $p_{1-2}$  – статистически значимая достоверность различий между 1-й и 2-й подгруппами;  $p_{1-к}$  – между 1-й и контрольной группами;  $p_{2-к}$  – между 2-й и контрольной группами.



контрольной группы. Достоверное повышение парциального напряжения углекислого газа у недоношенных детей основных подгрупп ( $p_{1-k} \leq 0,01$ ;  $p_{1-2} \leq 0,05$ ) и, как следствие, достоверное снижение рН на этом фоне, по нашему мнению, следует рассматривать как компенсаторную реакцию организма глубоконедоношенного ребенка, направленную на снижение сродства гемоглобина к кислороду и повышение высвобождаемого количества кислорода из одной молекулы оксигемоглобина. Высокий показатель альвеолярного градиента по кислороду у недоношенных детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела и повышение фракции внутрилегочного шунта говорит о нарушении переноса кислорода через альвеолярную мембрану, что, вероятно, связано с высокой частотой развития бронхолегочной дисплазии у глубоконедоношенных детей.

Достоверно высокий уровень лактата был выявлен у детей 2-й подгруппы ( $p_{1-2} \leq 0,05$ ), что подтверждает более высокую степень тканевой гипоксии этой категории детей, поскольку гиперлактатацидемия свидетельствует о дисбалансе кислородного обмена и указывает на преобладание анаэробного метаболизма углеводов. К развитию анаэробного метаболизма приводит как нарушение доставки кислорода к тканям, так и нарушение утилизации кислорода тканями. Высокое содержание лактата всегда указывает на критическое состояние пациента и является прогностически неблагоприятным признаком [11].

Концентрация общего гемоглобина в крови у недоношенных детей была достоверно ниже, чем у доношенных ( $p_{1-k, 2-k} \leq 0,01$ ), что подтверждает наличие гемического компонента гипоксии, снижение кислородтранспортной функции крови. Это усугубляется достоверно высоким уровнем фетального гемоглобина у детей основных подгрупп. Как известно, фетальный гемоглобин обладает повышенным сродством к молекуле кислорода [12, 13], в связи с чем отмечено достоверное снижение общей концентрации кислорода в крови у детей основных групп ( $p_{1-k, 2-k} \leq 0,01$ ).

При анализе структуры заболеваемости у недоношенных детей, достигших постконцептуального возраста 38–40 нед, были получены следующие данные, представленные в табл. 3. В динамике наблюдения в 1,7 раза увеличилась частота внутрижелудочковых кровоизлияний гипоксического генеза среди недоношенных детей обеих подгрупп. Внутрижелудочковые кровоизлияния I степени чаще встречались во 2-й подгруппе и в основном у детей с синдромом задержки развития плода. Следует отметить, что внутрижелудочковые кровоизлияния II–III степени были отмечены только у детей с гестационным возрастом 28–30 нед. У 1 ребенка 2-й подгруппы на фоне внутрижелудочкового кровоизлияния III степени сформировалась окклюзионная гидроцефалия, потребовавшая оперативного вмешательства.

У 40,6% детей 1-й подгруппы и у 30,8% детей 2-й подгруппы исходом церебральной ишемии явился перивентрикулярный глиоз и формирование лейкомаляционных псевдокист. Практически у каждого ребенка с экстремально низкой массой тела и у каждого второго с очень низкой массой тела при рождении развивалась анемия недоношенных, причем во 2-й подгруппе тяжелая степень анемии, потребовавшая проведения гемотрансфузии, встречалась в 1,5 раза чаще, чем в 1-й подгруппе.

Бронхолегочная дисплазия сформировалась у 50% недоношенных детей с массой тела при рождении менее 1500 г, в основном с гестационным возрастом 26–30 нед. Более часто бронхолегочная дисплазия наблюдалась у детей 2-й подгруппы, достоверно чаще у этих детей имела место тяжелая степень дисплазии.

Основная масса недоношенных детей составила группу риска по формированию ретинопатии недоношенных: 84,4 и 61,54% детей в 1-й и 2-й подгруппах соответственно. Достоверно чаще ретинопатия недоношенных к постконцептуальному возрасту 38–40 нед сформировалась у детей 2-й подгруппы. Преобладала ретинопатия I степени. Прогрессирование ретинопатии, потребовавшее проведения неоднократных этапов лазеркоагуляции, отмечено у 5 (6%) детей среди всех наблюдавшихся нами глубоконедоношенных, преимущественно это были дети 2-й подгруппы.

Показатели газового гомеостаза и состояние кислородтранспортной функции крови у детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела, достигших постконцептуального возраста 38–40 нед, представлены в (табл. 4). В данном сроке гестации характерной особенностью недоношенных детей являлась прогрессирующая гипоксия, преимущественно за счет гемического компонента: снижения уровня гемоглобина до  $110,83 \pm 7,09$  г/л у детей 1-й подгруппы и до  $100,97 \pm 3,16$  г/л у детей 2-й подгруппы, против  $210,4 \pm 24,28$  г/л в контрольной группе ( $p_{1-k, 2-k} \leq 0,01$ ). Достоверное снижение парциального напряжения кислорода в капиллярной (артериализованной) крови, более выраженное у детей 2-й подгруппы, указывает на нарушение газообменной функции легких и снижение насыщения гемоглобина кислородом ( $SO_2$ ), что является дополнительным неблагоприятным фактором развития гипоксических нарушений на фоне прогрессирующего снижения содержания гемоглобина. Фракция же фетального гемоглобина у недоношенных детей данного постконцептуального возраста соответствует параметрам доношенного ребенка.

Имеющиеся нарушения обмена газов в легких подтверждают высокий уровень шунтирования кровотока в легких у глубоконедоношенных детей, наибольшее значение данного параметра отмечено во 2-й подгруппе по сравнению с контрольной группой ( $p_{2-k} \leq 0,01$ ). Возрастное увеличение этого показателя наблюдается при увеличении числа альвеол уже не вентилируемых, но еще

Таблица 3. Заболеваемость недоношенных при достижении постконцептуального возраста 38—40 нед

Патология	1-я подгруппа (n=32)		2-я подгруппа (n=52)		Группа контроля (n=20)		$P_{1-2}$	$P_{1-к}$	$P_{2-к}$
	абс.	%	абс.	%	абс.	%			
Церебральная ишемия	32	100	52	100	11	55		0,0291	0,0291
В том числе:									
I степень	0	0	0	0	11	55		0,0000	0,0000
II степень	3	9,4	3	5,8	0	0			
III степень	29	90,6	49	94,2	0	0		0,0000	0,0000
ВЖК гипоксического генеза	25	78,1	30	57,7	1	5	0,0284	0,0000	0,00027
В том числе:									
I степень	16	50,0	22	42,3	1	5		0,0024	0,0069
II степень	6	18,8	5	9,6	0	0		0,0612	0,117
III степень	3	9,4	3	5,8	0	0		0,123	0,183
Анемия недоношенных	23	71,9	39	75,0	0	0		0,000	0,000
В том числе:									
легкая степень	11	34,9	11	21,1	0	0		0,006	0,019
средняя степень	4	12,5	7	13,5	0	0		0,087	0,019
тяжелая степень	8	25,0	21	40,4	0	0	0,077	0,020	0,002
Ретинопатия группы риска	27	84,4	32	61,5	0	0	0,013	0,000	0,000
Ретинопатия всего	5	15,6	19	36,5	0	0	0,0199	0,000	0,000
В том числе:									
I степень	3	9,38	13	25	0	0	0,039		0,019
II степень	1	3,13	3	5,77	0	0	0,293		0,183
III степень	1	3,13	3	5,77	0	0	0,364		
IV—V степень	0	0	1	1,92	0	0			
БЛД	15	46,9	27	51,9	0	0		0,006	0,000
В том числе:									
легкая степень	5	15,6	3	5,8	0	0	0,069		
средняя степень	7	21,9	11	21,2	0	0			
тяжелая степень	3	9,38	15	25	0	0	0,039		

Примечание. ВЖК – внутрижелудочковые кровоизлияния; БЛД – бронхолегочная дисплазия.

кроснабжаемых. При 30% и более шунтирования больные нуждаются в проведении ИВЛ. О напряженной работе легких у глубоконедоношенных детей свидетельствует и повышение дыхательного индекса, что было более выражено среди детей 2-й подгруппы ( $p_{1-2} \leq 0,05$ ;  $p_{2-к} \leq 0,01$ ). Уровень артериоло-артериального градиента по кислороду у глубоконедоношенных детей приближался к показателям доношенных, хотя оставался несколько повышенным во 2-й подгруппе. При этом показатели кислотно-основного состава крови детей основных подгрупп достоверно не отличались от таковых у доношенных детей. Повышенный уровень лактата в этом возрасте выявлен не был.

При анализе физического развития (табл. 5) выявлено, что в скорректированном возрасте 6 мес (фактический возраст детей 8—9 мес) соматометрические показатели детей 2-й подгруппы были достоверно ниже, чем у детей в 1-й и контрольной группах ( $p_{1-2,2-к} \leq 0,001$ ).

Показатели кислородтранспортной функции крови и газообмена к скорректированному возрасту 6 мес приведены в табл. 6. Представленные данные показывают, что у наблюдавшихся детей остаются высокими показатели, отражающие газообменные процессы в легких, особенно у детей с экстремально низкой массой тела при рождении, имеющих в анамнезе тяжелую степень бронхолегочной дисплазии. Фракция

Таблица 4. Показатели газового гомеостаза и кислородтранспортной функции крови у детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела в постконцептуальном возрасте 38–40 нед ( $M \pm m$ )

Показатель	1-я подгруппа (n=32)	2-я подгруппа (n=52)	Контрольная группа (n=20)	$P_{1-2}$	$P_{1-к}$	$P_{2-к}$
pH	7,37±0,01	7,37±0,01	7,41±0,01	<sup>1-к</sup> p= <sup>2-к</sup> p=	0,003	0,001
pCO <sub>2</sub> , мм рт.ст.	41,18±1,18	40,30±0,84	38,46±1,79			
pO <sub>2</sub> , мм рт.ст.	48,44±2,48	42,77±1,15	50,52±2,83	0,012		0,000
ct Hb, г/л	110,83±7,09	100,97± 73,16	210,40±24,28		0,000	0,000
FHbF, %	69,58±5,15	71,55±2,80	76,00±3,49			
cLac	1,45±0,15	1,77±0,13	1,90±0,30	0,08	0,008	
sO <sub>2</sub> , %	85,55±1,87	82,56±1,20	90,02±1,19	0,097	0,008	0,000
ctO <sub>2</sub> c, мл/дл	13,08±0,81	11,32±0,36	25,90±2,80	0,014		0,000
cHCO <sub>3</sub> (P)c, ммоль/л	22,99±0,55	22,48±0,43	23,82±0,89			
SBE <sub>c</sub> , ммоль/л	-1,58±0,59	-2,09±0,45	0,22±0,42		0,009	0,001
Hctc, %	34,19±1,94	31,18±0,97	64,18±7,33	0,07	0,000	0,000
Fshunt(T)c, %	13,49± 1,85	16,95±1,21	9,04±1,15	0,065	0,012	0,000
P50(T)c, мм рт.ст.	23,43±0,70	22,44±0,40	21,40±0,57	0,104	0,009	0,092
RI(T)c	90,43±4,06	101,83±1,64	84,50±15,50	0,016	0,091	0,000
pO2(A-a) <sub>c</sub> , мм рт.ст.	49,49±2,15	55,58±1,94	50,18±4,25	0,002		0,004

Таблица 5. Антропометрические показатели у наблюдавшихся детей в скорректированном возрасте 6 мес

Группа	Масса тела, г	Длина тела, см
1-я подгруппа	7506,9±127,1	67,85±0,35
2-я подгруппа	6396,0±117,3	64,38±0,35
Контрольная	8150,4±144,8	67,50±0,42

Примечание. \* –  $p_{1-2, 2-к} \leq 0,01$ ; \*\* –  $p_{1-2, 2-к} \leq 0,001$ .

Таблица 6. Показатели газового гомеостаза и кислородтранспортной функции крови у детей, родившихся с очень низкой и экстремально низкой массой тела в скорректированном возрасте 6 мес ( $M \pm m$ )

Показатель	1-я подгруппа (n=32)	2-я подгруппа (n=52)	Контрольная группа (n=20)	$P_{1-2}$	$P_{1-к}$	$P_{2-к}$
pH	7,42±0,01	7,42±0,01	7,40±0,04	0,08		0,01
pCO <sub>2</sub> , мм рт.ст.	34,23±1,30	33,13±0,58	32,50±1,21			
pO <sub>2</sub> , мм рт.ст.	70,00±3,94	67,17±2,22	76,13±2,63		0,01	0,0002
ct Hb, г/л	118,25±3,22	123,33±2,64	120,33±5,61			0,037
cLac	1,65±0,13	1,69±0,11	1,20±0,10		0,001	0,0018
sO <sub>2</sub> , %	94,94±0,83	94,30±0,65	99,60±0,46		0,018	0,005
ctO <sub>2</sub> c, мл/дл	16,35±0,65	15,98±0,31	16,00±0,83			
cHCO <sub>3</sub> (P)c, ммоль/л	23,04±0,59	21,20±0,40	23,82±0,89			0,025
SBE <sub>c</sub> , ммоль/л	-2,03±0,47	-2,55±0,41	-1,85±0,63			
Hctc, %	37,86±1,09	37,93±0,79	37,07±1,71			
Fshunt(T)c, %	4,71±0,84	5,02±0,64	2,67±0,54		0,043	0,0401
P50(T)c, мм рт.ст.	22,34±0,55	22,44±0,29	22,55±0,65			
RI(T)c	58,33±5,44	60,93±4,19	49,67±3,93		0,09	0,065
pO2(A-a) <sub>c</sub> , мм рт. ст.	37,59±2,58	41,11±1,90	33,90±1,83	0,035		0,035

внутрилегочного шунта у недоношенных детей была достоверно выше, чем у детей контрольной группы. Значение дыхательного индекса и альвеоло-артериального градиента по кислороду в 1-й и 2-й подгруппах также оставались повышенными, что приводило к более низкому уровню парциального напряжения кислорода в капиллярной крови, не влияя при этом на уровень общей концентрации кислорода в крови. Уровень лактата у детей основных подгрупп был достоверно более высоким ( $p_{1-к, 2-к} \leq 0,05$ ), хотя и укладывался в нормативный показатель для детей раннего возраста.

Нами проанализированы состояние физического развития и заболеваемость детей, достигших скорректированного возраста 12 мес (табл. 7). Из таблицы видно, что антропометрические показатели у детей 2-й подгруппы оставались достоверно ниже, чем у детей 1-й подгруппы и группы контроля.

На протяжении первого года жизни для глубоко-недоношенных детей была характерна высокая частота формирования последствий перинатального поражения ЦНС (у 100% детей), соматической патологии – наиболее часто встречалась анемия (у 5,8 и 80,9% в подгруппах соответственно), рахит (у 70%),

бронхолегочная дисплазия (у 46,9 и 51,95%), ретинопатия недоношенных. К группе часто болеющих детей были отнесены 34% недоношенных детей, в основном 2-й подгруппы.

Отмечен высокий уровень инвалидности – 21,09% среди глубоконедоношенных детей. Однако у детей 2-й подгруппы инвалидность формировалась в 4 раза чаще, чем у детей 1-й подгруппы. В 1-й подгруппе инвалидность была оформлена у 2 (6,9%) детей, во 2-й – у 14 (29,79%;  $p \leq 0,01$ ), что связано с высоким процентом новорожденных с экстремально низкой массой тела в этой подгруппе. Причинами инвалидности явились детский церебральный паралич (3,45, 14,89% в 1-й и 2-й подгруппах) и слепота (3,45, 10,64% соответственно).

При достижении скорректированного возраста 12 мес у детей основных подгрупп показатели газового гомеостаза приближались к таковым контрольной группы (табл. 8). Однако сохранялся повышенный уровень внутрилегочного шунта Fshunt(T)c ( $p_{1-к, 2-к} \leq 0,05$ ) у недоношенных детей, более высокие значения дыхательного индекса, без достоверной разницы с контрольной группой) и альвеоло-артериального градиента по кислороду ( $p_{1-к, 2-к} \leq 0,05$ ),

Таблица 7. Антропометрические показатели у наблюдавшихся детей в скорректированном возрасте 12 мес

Группа	Масса тела, г	Длина тела, см
1-я подгруппа	9781,2±128,0	75,84±0,34
2-я подгруппа	8164,9±189,5	72,44±0,57
Контрольная	11036,9±170,9	75,85±0,41

Примечание: \* –  $p_{1-к} \leq 0,001$ ; \*\* –  $p_{1-2, 2-к} \leq 0,001$ .

Таблица 8. Показатели газового гомеостаза и кислородтранспортной функции крови у детей, родившихся с очень низкой и экстремально низкой массой тела при достижении скорректированного возраста 12 мес ( $M \pm m$ )

Показатель	1-я подгруппа (n=32)	2-я подгруппа (n=52)	Контрольная группа (n=20)	$p_{1-2}$	$p_{1-к}$	$p_{2-к}$
pH	7,40±0,02	7,43±0,01	7,41±0,01	0,004	0,025	0,025
pCO <sub>2</sub> , мм рт.ст.	35,27±0,71	32,33±0,90	32,26±1,95	0,006		0,018
pO <sub>2</sub> , мм рт.ст.	78,64±2,18	76,30±4,11	82,42±4,20		0,008	0,008
ct Hb, г/л	127,10±1,12	129,82±2,86	117,40±2,69		0,0005	0,0005
cLac	1,64±0,38	1,86±0,20	1,46±0,15		0,0002	0,026
sO <sub>2</sub> , %	96,33±0,23	95,25±1,12	96,60±0,65			
ctO <sub>2</sub> c, мл/дл	16,85±0,15	17,03±0,38	15,66±0,65		0,0000	0,0000
cHCO <sub>3</sub> (P)c, ммоль/л	20,99±0,20	21,10±0,37	20,38±1,33			
SBE <sub>c</sub> , ммоль/л	-2,75±0,22	-2,52±0,38	-1,64±0,72			
Hctc, %	39,14±0,45	39,90±0,87	36,16±0,83		0,0011	0,0011
Fshunt(T)c, %	3,23±0,41	3,74±1,14	2,38±0,67		0,014	0,014
P50(T)c, мм рт.ст.	23,24±0,67	23,68±0,32	24,14±0,32		0,04	0,04
RI(T)c	47,40±2,94	45,10±7,77	39,40±6,22			
pO <sub>2</sub> (A-a) <sub>c</sub> , мм рт.ст.	31,62±1,13	31,71±3,90	27,82±3,49		0,046	0,046



что обуславливало достоверно низкий уровень парциального напряжения кислорода в капиллярной крови у глубоконедоношенных детей. Более высокий уровень общего гемоглобина у недоношенных детей способствует поддержанию общей концентрации кислорода в крови у детей, родившихся с очень низкой и экстремально низкой массой тела, уменьшая проявления тканевой гипоксии. Уровень лактата у детей 2-й подгруппы оставался достоверно более высоким ( $p_{2-k} \leq 0,05$ ).

### Заключение

Состояние транспорта кислорода и параметров кислотно-основного состояния крови является одним из важнейших констант гомеостаза. Недостаточное поступление кислорода в клетку приводит к закономерным изменениям метаболизма. Вследствие гипоксемии нарушаются процессы окислительного фосфорилирования, активируется анаэробный гликолиз и снижается уровень макроэргических соединений в клетках. Нарастающий энергетический дефицит проявляется нарушением работы ионных насосов; деполяризация клеточных мембран, возникающая в условиях энергетической депривации, инициирует запуск механизмов, активизирующих

перекисное окисление липидов и внутриклеточные протеолитические ферменты, повреждающие эндо- и экзоцеллюлярные мембраны. Кислородный дисбаланс является ключевым фактором, определяющим последовательные углубляющиеся нарушения гомеостаза. Итогом дисбаланса между доставкой и потреблением кислорода является гипоксия – системный дефицит кислорода в клетках. Гипоксический гипозергоз, лактатный метаболический ацидоз и аккумуляция в клетках двуокси углерода обуславливают прогрессирующую органную недостаточность [11].

Метаболические особенности организма глубоконедоношенного ребенка отражают прогрессирование гипоксических нарушений, подтверждая более высокую степень тканевой гипоксии этой категории детей особенно при достижении ими постконцептуального возраста 38–40 нед, свидетельствуя о дисбалансе кислородного обмена и указывая на преобладание анаэробного гликолиза. Полученные закономерности свидетельствуют о значительной роли хронической тканевой гипоксии в процессе развития детского организма, сохраняющейся на протяжении первого года жизни и препятствующей адекватному росту глубоконедоношенного ребенка.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Ахмадеева Э.Н., Валиуллина А.Я., Кривкина Н.Н. Влияние неонатальной реанимации на соматический статус и психомоторное развитие недоношенных детей, перенесших критические состояния. Вестн соврем клин мед 2013; 6: 1: 12–16. (Ahmadeeva Je.N., Valiulina A.Ja., Kryvkina N.N. Influence of neonatal reanimation on the somatic status and psychomotor development of the prematurely born children who have transferred critical conditions. Vestn sovrem klin med 2013; 6: 1: 12–16.)
2. Байбарина Е.Н., Сорокина З.Х. Исходы беременности в сроки 22–27 недель в медицинских учреждениях Российской Федерации. Вопр соврем педиат 2011; 10: 1: 17–20. (Bajbarina E.N., Sorokina Z.H. Pregnancy outcomes in terms of 22–27 weeks in medical institutions of the Russian Federation. Voпр sovrem pediat 2011; 10: 1: 17–20.)
3. Айламазьян Э.К., Евсюкова И.И. Дискуссионные проблемы преждевременных родов и выхаживания детей с экстремально низкой массой тела. Журнал акушерства и женских болезней 2001; LX: 3: 183–189. (Ajlamazjan Je.K., Evsjukova I.I. Debatable problems of premature birth and nursing of children with extremely low body weight. Zhurnal akusherstva i zhenskih boleznej. 2001; LX: 3: 183–189.)
4. Айламазьян Э.К., Кулаков В.И., Радзинский В.Е., Савельева Г.М. Акушерство. Национальное руководство. М: ГЭОТАР-Медиа 2009; 250–258. (Ajlamazjan Je.K., Kulakov V.I., Radzinskij V.E., Savel'eva G.M. Obstetrics. National management. M: GJeOTAR-Media 2009; 250–258.)
5. Антонов А.Г., Ленишуккина А.А. Оптимизация выхаживания новорожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении. Материалы I Всероссийского конгресса «Анестезия и реанимация в акушерстве и неонатологии». М 2008; 35. (Antonov A.G., Lenjushkina A.A. Optimization of nursing of newborns with very low and extremely low body weight at the birth. Mat of the I All-Russian congress «Anesthesia and reanimation in obstetrics and a neonatology». Moscow 2008; 35.)
6. Андреев О.Г. Особенности состояния здоровья, прогнозирование его нарушений у детей, рожденных с массой тела менее 1500 грамм на первом году жизни: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Иваново 2011; 22. (Andrejuk O.G. Features of a state of health, forecasting of its violations at the children born with body weight less than 1500 grams on the first year of life: Avtroref. dis. ... kand. med. nauk. Ivanovo 2011; 22.)
7. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Смирнов В.И. Перспективы инновационных исследований в педиатрии. Рос педиат журн 2013; 1: 11–17. (Baranov A.A., Namazova-Baranova L.S., Smirnov V.I. Prospects of innovative researches in pediatrics. Rossijskij pediatricheskij zhurnal 2013; 1: 11–17.)
8. Нароган М.В., Сюткина Е.В., Яцык Г.В. Энергетический обмен и увеличение массы тела у недоношенных детей. Вопр соврем педиат 2007; 6: 3: 112–113. (Narogan M.V., Sjutkina E.V., Jacyk G.V. Power exchange and increase in body weight at prematurely born children. Voпр sovrem pediat 2007; 6: 3: 112–113.)
9. Шеплягина Л.А. Актуальные проблемы роста в детском возрасте. Педиатрия, приложение Consilium medicum 2009; 1: 89–92. (Shhepljagina L.A. Actual problems of growth at children's age. Pediatrija (Consilium medicum) 2009; 1: 89–92.)
10. Степанова О.А. Оценка нервно-психического развития недоношенных детей на первом году жизни. Вестн соврем клин мед 2013; 1: 6: 77–81. (Stepanova O.A. Assessment of psychological development of prematurely born children on the first year of life. Vestn sovrem klin med 2013; 1: 6: 77–81.)
11. Паришин Е.В., Александрович Ю.С., Кушнерик Л.А.,

Блинов С.А. Диагностическая роль показателей кислородного статуса артериальной крови у новорожденных детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении в критическом состоянии. Вестн интенс тер 2009; 4: 63—71. (Parshin E.V., Aleksandrovich Yu.S., Kushnerik L.A., Blinov S.A. Diagnostic role of indicators of the oxygen status of arterial blood at newborn children with very low and extremely low body weight at the birth in critical condition. Vestn intens ter 2009; 4: 63—71.)

12. Бисалиева Р.А. Иммунохимическое изучение эмбрионального и фетального гемоглобинов на ранних этапах онтогенеза: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Краснодар

2009; 26. (Bisalieva R.A. Immunochemical studying of embryonic and fetalny haemo globins at early stages of ontogenesis: Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Krasnodar 2009; 26.)

13. Бахмутова Л.А., Никулина Д.М., Кривенцев Ю.А. Клиническое значение изучения антенатальных типов гемоглобина для прогноза ранней адаптации у недоношенных новорожденных детей. Вопр соврем педиат 2009; 8: 2: 120—122. (Bahmutova L.A., Nikulina D.M., Krivencev Yu.A. Clinical value of studying the antenatalnykh of types of hemoglobin for the forecast of early adaptation at prematurely born newborn children. Vopr sovrem pediat 2009; 8: 2: 120—122.)

Поступила 25.12.14

# VIII РЕГИОНАЛЬНЫЙ НАУЧНЫЙ ФОРУМ Мать и дитя

29 ИЮНЯ – 1 ИЮЛЯ

СОЧИ-2015

Pullman Конференц центр

## Организаторы:

- ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России
- Российское общество акушеров-гинекологов
- Департамент здравоохранения Краснодарского края
- ГБОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет»
- Конгресс-оператор «МЕДИ Экспо»

## ОСНОВНЫЕ НАУЧНЫЕ НАПРАВЛЕНИЯ, ПЛАНИРУЕМЫЕ ДЛЯ РАССМОТРЕНИЯ НА ФОРУМЕ

- Демография и репродукция: современные тенденции;
- Модернизация здравоохранения. Основные направления работы по снижению материнской и младенческой заболеваемости и смертности;
- Молекулярно-генетические исследования в перинатальной медицине, пренатальная диагностика;
- Роль питания и генетических факторов во время беременности;
- Невынашивание и недонашивание беременности. Преждевременные роды;
- Неотложные состояния в акушерстве;
- Научные разработки в области преэклампсии;
- Роль биомаркеров в прогнозировании, диагностике и улучшении контроля преэклампсии;
- Гемостазиологические изменения при преэклампсии;
- Лечение преэклампсии. Мониторинг состояния беременной и плода;
- Анестезия при обезболивании родов на фоне преэклампсии. Реанимация и интенсивная терапия;
- Нутритивная поддержка недоношенных детей различного гестационного возраста;
- Поражение ЦНС у недоношенных детей;
- Клинический аудит в акушерстве и неонатологии;
- Оперативная гинекология: новые технологии;
- Гинекологическая эндокринология. Спорные и нерешенные вопросы;
- Инфекции, передаваемые половым путем. Воспалительные заболевания;
- Преодоление бесплодия в браке, актуальные тенденции развития вспомогательных репродуктивных технологий;
- Вопросы совершенствования непрерывного образования врачей акушеров-гинекологов и неонатологов.

Форум будет сопровождаться выставочной экспозицией,

которая дает возможность участникам ознакомиться с современными медицинскими препаратами, медицинским оборудованием, применяемыми в акушерско-гинекологических учреждениях.

**МЕДИ Экспо**

Тел./факс: +7 (495) 721-88-66, e-mail: expo@mediexpo.ru

Более подробная информация на сайтах [mother-child.ru](http://mother-child.ru), [ncagip.ru](http://ncagip.ru) и [mediexpo.ru](http://mediexpo.ru)

## Диагностика и лечение биоптериндефицитной гиперфенилаланинемии

Е.А. Николаева, М.И. Яблонская, М.Н. Харабадзе, Ю.И. Давыдова, О.Н. Комарова, П.В. Новиков

Научно-исследовательский клинический институт педиатрии РНИМУ им. Н.И. Пирогова, Москва

### Biopterin-deficient hyperphenylalaninemia: Diagnosis and treatment

E.A. Nikolaeva, M.I. Yablonskaya, M.N. Kharabadze, Yu.I. Davydova, O.N. Komarova, P.V. Novikov

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

Термин «фенилкетонурия» объединяет несколько генетически гетерогенных заболеваний из группы наследственных нарушений обмена аминокислот, ключевым биохимическим признаком которых является стойкое повышение уровня фенилаланина в крови – гиперфенилаланинемия. Фенилкетонурия представляет собой наиболее распространенное заболевание из указанной группы, ее частота в РФ 1:7140 новорожденных. К редким причинам гиперфенилаланинемии относятся кофакторные (биоптериндефицитные) формы, связанные с дефектом тетрагидробиоптерина, что ведет к метаболическим блокам на путях превращения фенилаланина в тирозин и синтеза предшественников нейромедиаторов катехоламинового и серотонинового ряда – L-допы и 5-окситриптофана. Отличительной особенностью всех кофакторных форм гиперфенилаланинемии является неэффективность изолированной малобелковой диетотерапии. В комплексе лечения больных используется кофакторная терапия сапроптерином в сочетании с коррекцией нейромедиаторных расстройств. Представлена история болезни ребенка с тяжелой формой биоптериндефицитной гиперфенилаланинемии, обусловленной дефектом гена PTS. Клинический пример иллюстрирует трудности диагностики кофакторной гиперфенилаланинемии и длительного индивидуального подбора доз препаратов для медикаментозного лечения.

*Ключевые слова:* дети, фенилкетонурия, биоптериндефицитная гиперфенилаланинемия, ген PTS, лечение, сапроптерин, наком.

The term phenylketonuria encompasses some genetically heterogeneous diseases from a group of hereditary amino acid metabolic disorders, the key biochemical sign of which is a steady increase in blood phenylalanine levels – hyperphenylalaninemia. Phenylketonuria is a most common disease of the above group; its rate in the Russian Federation is 1:7140 neonates. The rare causes of hyperphenylalaninemia include the cofactor (biopterin-deficient) forms associated with tetrahydrobiopterin deficiency, leading to the blocked metabolic pathways for converting phenylalanine to tyrosine and for synthesizing catecholamine and serotonin precursors (L-dopa and 5-hydroxytryptophan). The distinguishing feature of all cofactor forms of hyperphenylalaninemia is the inefficiency of an isolated low-protein diet. Cofactor therapy with sapropterin in combination with correction of neuromediator disorders is used in the combination treatment of these patients. The paper presents a case history of a child with severe biopterin-deficient hyperphenylalaninemia resulting from a defect in the PTS gene. The clinical example illustrates difficulties associated with the diagnosis of cofactor hyperphenylalaninemia and with long individual dosage adjustments for medications.

*Key words:* children, phenylketonuria, biopterindeficient hyperphenylalaninemia, PTS gene, treatment, sapropterin, nacom.

Фенилкетонурия является наиболее распространенным заболеванием из группы наследственных нарушений обмена аминокислот. Частота патологии в Российской Федерации, по данным массового обследования, составляет 1:7140 новорожденных [1]. Термин «фенилкетонурия» объединяет несколько генетически гетерогенных заболеваний,

сходных по основным клиническим и лабораторным признакам. К ним относятся:

– фенилкетонурия, обусловленная дефицитом фенилаланин-4-гидроксилазы (ФАГ-зависимая), осуществляющей превращение фенилаланина в тирозин;

– кофакторные (биоптериндефицитные, или биоптеринзависимые) формы фенилкетонурии (гиперфенилаланинемии), связанные с дефектом тетрагидробиоптерина, служащего кофактором ряда ферментов, в том числе фенилаланин-4-гидроксилазы [2, 3].

Как указано в таблице, в основе гетерогенной группы кофакторных форм гиперфенилаланинемии лежат дефекты генов, контролирующих биосинтез (гуанозинтрифосфатциклолидролыза, б-пирувоилтетрагидробиоптеринсинтаза) и реактивацию (птерин-4 $\alpha$ -карбиноламиндегидратаза, дигидроптеридинредуктаза) тетрагидробиоптерина. Дефицит другого фермента, участвующего в синтезе биоптерина, – се-

© Коллектив авторов, 2015

*Ros Vestn Perinatol Pediat* 2015; 2:66–71

Адрес для корреспонденции: Николаева Екатерина Александровна – д.м.н., гл.н.с. отделения психоневрологии и наследственных заболеваний с нарушением психики НИКИ педиатрии РНИМУ им. Н.И. Пирогова Яблонская Мария Игоревна – к.м.н., ст.н.с. того же отделения Новиков Петр Васильевич – д.м.н., проф., рук. того же отделения Харабадзе Малвина Нодариевна – к.м.н., зав. отделением психоневрологии и наследственных заболеваний с поражением центральной нервной системы и нарушением психики у детей Давыдова Юлия Игоревна – врач того же отделения Комарова Оксана Николаевна – к.м.н., ст.н.с. отделения гастроэнтерологии того же учреждения

125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2



пиаптеринредуктазы (ген SPR) — ведет к развитию ДОПА-зависимой дистонии, которая не сопровождается повышением уровня фенилаланина в крови, поэтому заболевание не входит в группу гиперфенилаланинемий [3, 4—6]. Дефекты гена GCH1, контролирующего гуанозинтрифосфатциклогидролазу, ответственны за формирование двух разных клинических фенотипов: помимо биоптериндефицитной гиперфенилаланинемии типа В (см. табл.) может развиваться аутосомно-доминантная ДОПА-зависимая дистония (синдром Сегава), для которой не характерно повышенное содержание фенилаланина в крови.

**Тип наследования, распространенность.** Кофакторные формы гиперфенилаланинемии наследуются аутосомно-рецессивно. Все указанные заболевания относятся к орфанным болезням, их распространенность не установлена. В популяции Европы эти формы составляют от 1 до 3% всех случаев гиперфенилаланинемии [7—9]. Более высокая частота установлена в Иране и Китае — 6 и 10% соответственно [10, 11]. Так, согласно данным неонатального скрининга, проведенного во Франции, 32 из 1342 случаев выявленной гиперфенилаланинемии у детей были обусловлены дефицитом кофактора, из них только 8 детей были европейцами [8]. Показано, что около 60% кофакторных форм представлены дефектами гена PTS, 30—35% — дефектами гена DHPR (последние, по-видимому, более распространены в восточных странах и странах Средиземноморья). Дефекты генов GCH1 и PCBD встречаются реже, составляя в сумме не более 8—10% кофакторных форм гиперфенилаланинемии [6, 11].

**Патогенез.** Первые описания пациентов с кофакторной формой гиперфенилаланинемии принадлежат I. Smith и J. Lloyd (1974 г.) [12], хотя предположения о генетической гетерогенности фенилкетонурии были высказаны ранее. Кофакторные формы имеют сходные клинические проявления, что связано с общими патогенетическими особенностями. Основным звеном патогенеза служит недостаточность тетрагидробиоптерина вследствие нарушения его биосинтеза или восстановления активной формы. Это вещество является кофактором гидроксилаз фенилаланина, тирозина и триптофана и кофактором NO-синтазы. Дефицит кофактора ведет к метаболическим блокам на путях

превращения фенилаланина в тирозин и синтеза предшественников нейромедиаторов катехоламинового и серотонинового ряда — L-допы и 5-окситриптофана. Нейромедиаторные расстройства играют ключевую роль в патогенезе кофакторных форм гиперфенилаланинемии. Недостаточность NO-синтазы, обеспечивающей образование оксида азота путем трансформации аргинина, имеет неблагоприятное значение для функционирования систем организма, в первую очередь нервной и сердечно-сосудистой [13].

**Клиническая характеристика.** Заболевания характеризуются ранней манифестацией в первые 3 мес жизни, в половине случаев — в неонатальном периоде. Иногда дети рождаются с низкой массой тела. В клинической картине преобладает тяжелая задержка психомоторного развития, тонико-клонические судорожные приступы, повышенная возбудимость, сухожильная гиперрефлексия, мышечная дистония, спастический тетрапарез, а также экстрапирамидные симптомы: хореоформные движения, нарушение походки, расстройства глотания, гиперсаливация [6, 14].

В связи с прогрессирующим течением болезни (несмотря на проводимую диетотерапию), формированием тетрапареза, нарастанием экстрапирамидных расстройств, не наблюдающихся при ФАГ-зависимой фенилкетонурии, кофакторные формы сначала получили наименование «злокачественная» и «атипичная» фенилкетонурия. Сейчас от этих терминов отказались, так как они не отражают суть заболеваний. Более того, в настоящее время предложено при биоптериндефицитной гиперфенилаланинемии выделять тяжелых и легких клинические варианты [11, 15, 16].

**Результаты лабораторных исследований.** Уровень фенилаланина в крови у больных повышен и может превышать 1200 мкмоль/л (норма до 120 мкмоль/л), но в случаях наблюдается умеренная гиперфенилаланинемия не выше 600 мкмоль/л. У части пациентов с дефектами гена GCH1 при рождении содержание фенилаланина в крови может быть нормальным. Обычно отмечается положительная проба Феллинга. В тканях и биологических жидкостях больного определяется резкое снижение содержания конечных метаболитов биогенных аминов — гомованилиновой и 5-оксииндолуксусной кислот [3, 6, 8].

Таблица. Генетически гетерогенные формы фенилкетонурии (гиперфенилаланинемии — ГФА)

Заболевание	№ по OMIM	Фермент	Ген	Локализация гена
Фенилкетонурия	261600	Фенилаланингидроксилаза	PAH	12q23.2
<b>Биоптерин-дефицитная ГФА:</b>				
тип А	261640	6-пирувоилтетрагидробиоптеринсинтаза	PTS	11q23.1
тип В	233910	Гуанозинтрифосфатциклогидролаза 1	GCH1	14q22.2
тип С	261630	Дигидроптеридинредуктаза	DHPR	4p15.32
тип D	264070	Птерин-4-α-карбиноламиндегидратаза	PCBD	10q22.1



Для диагностики кофакторных форм гиперфенилаланинемии проводят пробу с пероральной нагрузкой кофактором (тетрагидробиоптерином, сапроптерином) и анализом динамики уровня фенилаланина в крови, исследуют содержание птеринов в крови или моче, уровень гомованилиновой, 5-оксииндолуксусной кислот и фолатов в цереброспинальной жидкости. Нагрузочная проба, помимо диагностики кофакторной гиперфенилаланинемии, также дает возможность выявлять потенциально чувствительных к введению кофактора пациентов с ФАГ-зависимой фенилкетонурией. При проведении пробы назначают сапроптерин гидрохлорид из расчета 20 мг на 1 кг массы тела *per os* (тест информативен у детей, содержание фенилаланина в крови у которых не менее 450 мкмоль/л). У больных с биоптериндефицитной гиперфенилаланинемией уже через 6–8 ч уровень фенилаланина в крови снижается более чем на 80%, у детей с биоптеринчувствительной ФАГ-зависимой фенилкетонурией через 7 дней терапии уровень снижается не менее чем на 30% [3, 17].

Для дифференцирования генетически гетерогенных форм кофакторной гиперфенилаланинемии исследуют содержание птеринов в крови или моче. При дефиците гуанозинтрифосфатциклогидролазы 1 (ген *GCHI*) определяется снижение содержания всех метаболитов биоптерина, при недостаточности 6-пирувилтетрагидробиоптеринсинтазы (ген *PTS*) наблюдается снижение экскреции биоптерина, накопление неоптерина и увеличение соотношения неоптерин/биоптерин. Для дефицита дигидроптеридинредуктазы (ген *DHPR*) характерна высокая экскреция дигидробиоптерина, биоптерина, низкий уровень фолатов вследствие нарушения метаболизма тетрагидрофолиевой кислоты. Отличительным признаком недостаточности птерин-4 $\alpha$ -карбиноламиндегидратазы (ген *PCBD*) служит наличие в моче 7-биоптерина.

Для окончательного подтверждения диагноза требуется исследование активности ключевых ферментов в фибробластах, лейкоцитах или эритроцитах. В настоящее время с этой целью в основном используется молекулярно-генетическая диагностика с выявлением мутаций соответствующих генов.

**Лечение.** Отличительной особенностью всех кофакторных форм гиперфенилаланинемии является неэффективность изолированной малобелковой диетотерапии, которая не способна предотвратить прогрессирование клинической симптоматики, несмотря на снижение содержания фенилаланина в крови. В комплексе лечения больных помимо диеты с ограничением фенилаланина используется кофакторная терапия тетрагидробиоптерином или сапроптерином в средней дозе 10–15 мг/кг в сутки. Обязательно осуществляют коррекцию нейромедиаторных расстройств, с этой целью назначают L-допу (10–15 мг/кг в сутки) в сочетании с карби-

допой, 5-окситриптофан (10 мг/кг в сутки). Для лечения детей с дефицитом дигидроптеридинредуктазы дополнительно используют препараты фолиевой кислоты. Установлена зависимость эффективности лечения от тяжести заболевания, сроков начала терапии и адекватности подбора доз препаратов, обеспечивающих коррекцию обмена моноаминовых нейромедиаторов [15, 16].

В последние годы в качестве компонента кофакторной терапии в основном применяют сапроптерин. Указанный препарат также нашел применение как средство дополнительного лечения ФАГ-зависимой фенилкетонурии: назначение сапроптерина существенно повышает толерантность к фенилаланину и снижает его уровень в крови не менее чем у 30–50% больных фенилкетонурией детей, позволяя значительно расширить диетический рацион [18, 19].

В Научно-исследовательском клиническом институте педиатрии наблюдались 11 пациентов с кофакторной гиперфенилаланинемией. У 7 из них были выявлены мутации гена *PTS*, у одного – *DHPR* (исследования проведены в Центре молекулярной генетики, рук. – проф. А.В. Поляков), у 3 детей дефект гена не установлен. Эти данные подтверждают более частую встречаемость дефекта гена *PTS* в европейской популяции. Анализ выраженности клинических проявлений у наблюдавшихся больных также свидетельствует о существовании тяжелой и легкой форм кофакторной гиперфенилаланинемии. Приводим краткую выписку из истории болезни мальчика с тяжелой формой биоптериндефицитной гиперфенилаланинемии, обусловленной дефектом гена *PTS*. Представленное наблюдение отражает особенности подбора медикаментозного и диетического лечения при данном заболевании.

**Клиническое наблюдение.** Ребенок Д. поступил в клинику впервые в возрасте 1 год 6 мес в связи с выраженной задержкой психомоторного развития.

Из анамнеза известно, что мальчик от первой беременности, протекавшей на фоне анемии легкой степени. Родился в срок, в легкой асфиксии, оценка по шкале Апгар 7/8 баллов. Масса тела при рождении 3100 г, длина 53 см. При обследовании по программе массового скрининга новорожденных была выявлена гиперфенилаланинемия. Уровень фенилаланина в крови составил 9 мг%, или 540 мкмоль/л (норма 1,4–2 мг%). Это дало основание диагностировать фенилкетонурию и назначить диетическое лечение с ограничением потребления белка, которое мальчик начал получать с возраста 1 мес. До 2-месячного возраста уровень фенилаланина в крови оставался повышенным до 20 мг% (1200 мкмоль/л). С 2 мес жизни концентрация фенилаланина в крови снизилась до 240 мкмоль/л и в дальнейшем держалась в пределах 60 мкмоль/л на фоне строгого соблюдения низкобелковой диеты. Однако, несмотря

на рано начатое лечение и нормальное содержание фенилаланина в крови, мальчик с раннего возраста отставал в психомоторном развитии, плохо держал голову, не переворачивался, с 2 мес жизни появились вздрагивания и тонические судорожные приступы. Эпилептологом была назначена терапия депакином. Проведенное молекулярно-генетическое исследование не выявило частых мутаций (*R408W*, *IVS12+1G>A*, *IVS10-11G>A*, *P281L*, *R261Q*, *R25W*, *IVS4+5G->T*, *R158Q*) в гене *PAH*, кодирующем фермент фенилаланингидроксилазу.

Для уточнения диагноза мальчик поступил в отделение наследственных и врожденных заболеваний в возрасте 1 года 6 мес. Общее состояние ребенка по совокупности симптомов расценивалось как средне-тяжелое. Физическое развитие было выше среднего, с дефицитом массы тела по отношению к росту: показатель роста соответствовал 97-му перцентилю, массы 10–25-му перцентилю. Отмечалась микрокrania – окружность головы соответствовала 3-му перцентилю. Кожные покровы бледно-розовые, чистые, подкожный жировой слой развит недостаточно, имелась вальгусная установка голеней. В легких выслушивалось везикулярное дыхание; сердечные тоны были отчетливыми, ритмичными, частота сердечных сокращений соответствовала возрасту. Живот при пальпации мягкий, безболезненный, печень и селезенка не увеличены, стул нормальный, дизурических явлений, отеков не отмечалось. Обращала на себя внимание выраженная задержка психомоторного развития.

*Неврологический статус.* Со стороны черепной иннервации патологии не выявлено. В состоянии покоя определялась умеренная гипотония мышц туловища и конечностей, больше выраженная в осевой мускулатуре. При эмоциональном напряжении, изменении положения тела и при попытках активных движений у ребенка отмечалось повышение мышечного тонуса преимущественно в разгибателях конечностей по типу экстрапирамидной ригидности. Сухожильные рефлексы обычные, симметричные. Мальчик не удерживал голову, не поворачивался на живот и на бок, опора на ноги была ослабленной, не группировался при тракции за руки. Изредка захватывал протянутую игрушку, кратковременно ее удерживал, не манипулировал с предметами. Отличал родителей от посторонних, в эмоциональный контакт почти не вступал, был капризным, негативным. Периодически несколько раз в день наблюдалось заведение глазных яблок вверх в течение около 20–30 с, без утраты сознания; такие приступы заведения глаз иногда можно было купировать изменением положения головы ребенка; они были расценены как окулогирные кризы.

*Результаты лабораторного исследования.* В клинических анализах крови и мочи патологических изменений не выявлено. В биохимическом анализе крови

общий белок и белковые фракции, глюкоза, показатели минерального и липидного обмена, сывороточного железа, электролитов, креатинина, мочевины, билирубина были в пределах нормальных значений; отмечалось незначительное повышение активности аспартат-аминотрансферазы до 43 Е/л (норма до 40 Е/л) и умеренное повышение активности лактатдегидрогеназы до 764 Е/л (норма 225–450 Е/л). Содержание тиреоидных гормонов в плазме крови было в пределах нормы.

При исследовании концентрации аминокислот в крови методом tandemной масс-спектрометрии уровень фенилаланина был в пределах нормальных значений – 51,15 мкмоль/л, отмечалось повышение содержания глицина до 442,576 мкмоль/л (норма 103–385 мкмоль/л).

Электрокардиографическое и эхокардиографическое исследования не выявили отклонений от нормы. При ультразвуковом исследовании органов брюшной полости и почек определялось незначительное увеличение размеров селезенки.

Электроэнцефалограмма выявила дезорганизованность корковой ритмики с частотной характеристикой, соответствовавшей возрасту; очаговых изменений, эпилептиформной активности не зарегистрировано.

На основании совокупности данных: отсутствие положительной динамики в психомоторном развитии у ребенка с гиперфенилаланинемией при рождении на фоне соблюдения низкобелковой диеты, обеспечившей нормальный уровень фенилаланина в крови; выраженная задержка психомоторного развития; особенности неврологического статуса – была заподозрена кофакторная форма гиперфенилаланинемии. ДНК-исследование, проведенное в Центре молекулярной генетики, выявило мутацию Thr106Met/N в гене *PTS* в гетерозиготном состоянии. Вторая мутация не была идентифицирована.

Таким образом, мальчику был установлен клинический диагноз: кофакторная (биоптериндефицитная) гиперфенилаланинемия (дефект гена *PTS*), смешанный тетрапарез, синдром мышечной дистонии, выраженная задержка психомоторного развития, симптоматическая эпилепсия.

*Лечение.* Ребенку было назначено комплексное лечение. Рекомендовано продолжить диетотерапию с ограничением фенилаланина и коррекцией белкового рациона специальным лечебным продуктом, лишенным фенилаланина: натуральный белок из расчета 7 г в сутки, специальный продукт ФКУ из расчета 1–87 г в сутки.

С целью коррекции нарушения обмена нейромедиаторов был назначен препарат наком, содержащий в 1 таблетке 250 мг леводопы и 25 мг карбидопы. Расчет количества препарата осуществляют, исходя из дозы леводопы, начальная рекомендуемая дозировка кото-

рой для ребенка раннего возраста с кофакторной гиперфенилаланинемией должна быть 4–7 мг/кг в сутки; при этом дозировка карбидопы составляет не более 10–20% от дозы леводопы. Мальчику была назначена леводопа (наком) 4 мг/кг в сутки, суточная начальная доза 40 мг. Однако в первые дни приема препарата у ребенка наблюдалось резкое возбуждение, сменившееся длительным сном (ребенок в течение 3 сут был вялым и сонливым). Наком был временно отменен. Через 5 дней терапия была назначена вновь, в меньшей дозировке – 10 мг/сут (1 мг/кг в сутки), переносимость которой была удовлетворительной. Помимо этого, мальчик продолжал получать терапию депакином по поводу симптоматической эпилепсии. Выписан с рекомендациями постепенного (на 5 мг/сут 1 раз в месяц) повышения дозировки накома до 20 мг/сут. Но, со слов матери, при попытке повысить дозу у мальчика наблюдалось возбуждение, отказ от еды, нарушенный ночной сон; и на протяжении последующих 6 мес ребенок получал наком по 10 мг/сут.

При повторном обследовании в отделении через 6 мес была отмечена некоторая положительная динамика в развитии, хотя по-прежнему наблюдалась мышечная гипотония, дистонические и негрубо выраженные хореоформные гиперкинезы. Терапия была усилена назначением сапроптерина 90 мг/сут, или 9 мг/кг (решением консилиума обосновано назначение препарата, незарегистрированного в тот период в РФ) и 5-гидрокситриптофана 50 мг/сут (5 мг/кг), доза накома повышена до 13 мг/сут. Однако в связи с расторможенностью временно доза сапроптерина была снижена до 50 мг/сут.

При приеме 5-гидрокситриптофана отмечено появление жидкого стула, доза была уменьшена в 2 раза, но впоследствии препарат пришлось отменить, так как продолжались эпизоды ухудшения стула.

Таким образом, на протяжении последующих 3 лет ребенок продолжал получать диетотерапию и медикаментозное лечение препаратами сапроптерина и наком. Дозировки препаратов постепенно, очень медленно удалось довести до 100 и 20 мг/сут соответственно. Уровень фенилаланина в крови колебался от 30 до 35 мкмоль/л. В настоящее время мальчику 5,5 лет. Физическое развитие ниже среднего, имеется дефицит массы тела по отношению к росту. Сохраняется выраженная задержка

психомоторного развития: садится при небольшой помощи, но самостоятельно не сидит и не ходит. Пытается ползать. Мышечный тонус снижен преимущественно в осевой мускулатуре, отмечается мышечная дистония в руках, редкие негрубо выраженные хореоформные гиперкинезы. Хорошо берет в руки предметы, активно ими манипулирует. Понимает обращенную речь на бытовом уровне, собственная речь представлена слогами и отдельными простыми словами. Эпилептических приступов не наблюдалось в течение последних 3 лет, рассматривается вопрос о постепенной отмене депакина. Назначение пациенту препарата сапроптерин, который в настоящее время зарегистрирован в РФ, позволило расширить рацион питания постепенным введением продуктов животного происхождения, являющихся источником полноценного белка: молочные продукты (творог, йогурт, молоко), мясо, рыба, яйцо. Рацион питания разнообразили источники растительного белка – крупы, хлеб и хлебобулочные изделия. Содержание натурального белка в рационе достигло 1,6 г/кг в сутки.

### Заключение

Биоптериндефицитные формы гиперфенилаланинемии относятся к орфанным болезням. В популяции Европы эта группа наследственных заболеваний составляет до 3% всех случаев гиперфенилаланинемии. Ведущими клиническими проявлениями, помимо нарушения нервно-психического развития, служат нейромедиаторные расстройства, определяющие тяжесть болезни.

Принципы лечения биоптериндефицитных форм гиперфенилаланинемии отличаются от таковых при ФАГ-зависимой фенилкетонурии. Дети нуждаются в комплексном лечении с назначением кофакторной и промедиаторной терапии. Эффективность лечения не вызывает сомнения, что особенно подчеркивает важность раннего выделения этих форм гиперфенилаланинемии у детей с повышенным уровнем фенилаланина в крови при рождении. Представленное клиническое наблюдение иллюстрирует трудности диагностики биоптериндефицитной гиперфенилаланинемии и необходимость длительного индивидуального подбора доз препаратов для медикаментозного лечения в зависимости от переносимости терапии.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Новиков П.В., Ходунова А.А. Первые итоги расширенного неонатального скрининга на наследственные болезни обмена веществ в Российской Федерации. Рос вестн перинатол и педиат 2012; 57: 5: 5–12 (Novikov P.V., Hodyunova A.A. The first results of extended neonatal screening for hereditary metabolic diseases in the Russian Federation. Ros Vestn Perinatol i Pediat 2012; 57: 5: 5–12.)
2. Longo N. Disorders of bipterin metabolism. J Inherit Metab Dis 2009; 32: 3: 333–342. doi: 10.1007/s10545-009-1067-2.
3. Blau N., Hennermann J.B., Langenbeck U., Lichter-Konecki U. Diagnosis, classification, and genetics of phenylketonuria and tetrahydrobiopterin (BH4) deficiencies. Mol Genet Metab 2011; 104: Suppl: 2–9. doi: 10.1016/j.yimgme.2011.08.017.
4. Thöny B., Auerbach G., Blau N. Tetrahydrobiopterin biosynthesis, regeneration and functions. Biochem J 2000; 347: 1–16. doi: 10.1042/0264-6021:3470001.

5. *Werner E.R., Blau N., Thony B.* Tetrahydrobiopterin: biochemistry and pathophysiology. *Biochem J* 2011; 438: 397—414.
6. *Opladen T., Hoffmann G.F., Blau N.* An international survey of patients with tetrahydrobiopterin deficiencies presenting with hyperphenylalaninaemia. *J Inherit Metab Dis* 2012; 35: 6: 963—973. doi: 10.1007/s10545-012-9506-x.
7. *Coskun T., Ozalp I., Tokatli A. et al.* Hyperphenylalaninaemia due to tetrahydrobiopterin deficiency: a report of 16 cases. *J Inherit Metab Dis* 1993; 16: 3: 605—607.
8. *Dhondt J.L.* Lessons from 30 years of selective screening for tetrahydrobiopterin deficiency. *J Inherit Metab Dis* 2010; 33: Suppl 2: 219-223. doi: 10.1007/s10545-010-9091-9.
9. *Lindner M., Gramer G., Haege G. et al.* Efficacy and outcome of expanded newborn screening for metabolic diseases—report of 10 years from South-West Germany. *Orphanet J Rare Dis* 2011; 6: 44. doi: 10.1186/1750—1172—6-44.
10. *Ye J., Liu X., Ma X. et al.* Screening for tetrahydrobiopterin deficiency among hyperphenylalaninemia patients in Southern China. *Chin Med J* 2002; 115: 2: 217—221.
11. *Moradi K., Alibakhshi R., Khatami S.* The proportion of tetrahydrobiopterin deficiency and PAH gene deficiency variants among cases with hyperphenylalaninemia in Western Iran. *Indian J Hum Genet* 2013; 19: 4: 454—458. doi: 10.4103/0971-6866.124375
12. *Smith I., Lloyd J.* Atypical phenylketonuria accompanied by a severe progressive neurological illness unresponsive to dietary treatment. *Arch Dis Child* 1974; 49: 3: 245.
13. *Львова О.А., Орлова А.Е., Гусев В.В. и др.* К вопросу о роли оксида азота в норме и при патологии нервной системы. Электронный научный журнал «Системная интеграция в здравоохранении» 2010;4: 10: [www.sys-int.ru/sites/default/files/sys\\_int\\_85\\_4\\_10\\_2010\\_0.pdf](http://www.sys-int.ru/sites/default/files/sys_int_85_4_10_2010_0.pdf). (Л'вова О.А., Орлова А.Е., Гусев В.В. et al. The role of nitric oxide in health and disease of the nervous system. Electronic scientific journal «System Integration in Health Care» 2010;4: 10: [www.sys-int.ru/sites/default/files/sys\\_int\\_85\\_4\\_10\\_2010\\_0.pdf](http://www.sys-int.ru/sites/default/files/sys_int_85_4_10_2010_0.pdf))
14. *Roze E., Vidailhet M., Blau N. et al.* Long-term follow-up and adult outcome of 6-pyruvoyl-tetrahydropterin synthase deficiency. *Mov Disord* 2006; 21: 2: 263—266.
15. *Lee N.C., Cheng L.Y., Liu T.T. et al.* Long-term follow-up of Chinese patients who received delayed treatment for 6-pyruvoyl-tetrahydropterin synthase deficiency. *Mol Genet Metab* 2006; 87: 2: 128—134.
16. *Leuzzi V., Carducci C.A., Carducci C.L. et al.* Phenotypic variability, neurological outcome and genetics background of 6-pyruvoyl-tetrahydropterin synthase deficiency. *Clin Genet* 2010; 77: 3: 249—257. doi: 10.1111/j.1399—0004.2009.01306.x.
17. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению фенилкетонурии. М 2013; 12. <http://www.med-gen.ru/docs/phenylketonuria.pdf>. (Federal guidelines for the diagnosis and treatment of phenylketonuria. М 2013; 12. <http://www.med-gen.ru/docs/phenylketonuria.pdf>)
18. *Mitchell J.J., Wilcken B., Alexander I. et al.* Tetrahydrobiopterin-responsive phenylketonuria: the New South Wales experience. *Mol Genet Metab* 2005; 86: Suppl 1: S81—85.
19. *Lindegren M.L., Krishnaswami S., Reimschisel T. et al.* A Systematic Review of BH4 (Sapropterin) for the Adjuvant Treatment of Phenylketonuria. *JIMD Rep* 2013; 8: 109—119. doi: 10.1007/8904\_2012\_168.

Поступила 28.01.15



## Динамика частоты врожденных пороков развития в РФ (по данным федеральной базы мониторинга ВПР за 2006—2012 гг.)

Н.С. Демикова, А.С. Лапина, М.А. Подольная, Б.А. Кобринский

Научно-исследовательский клинический институт педиатрии ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова», Москва

## Trends in the incidence of congenital malformations in the Russian Federation (according to the 2006—2012 Congenital Malformations Monitoring Base data)

N.S. Demikova, A.S. Lapina, M.A. Podol'naya, B.A. Kobrinsky

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

Представлены результаты анализа данных мониторинга врожденных пороков развития в 31 регионе РФ за период 2006—2012 гг. В ходе анализа единой базы данных получены частоты всех зарегистрированных в региональных отделениях пороков развития, а также группы селективных пороков (21 выделенная форма), что обеспечило возможность проведения меж- и внутрирегиональных сравнений. Частота всех зарегистрированных пороков развития составила 23,04 на 1000 рождений. Колебания суммарного уровня пороков развития за исследуемый период не являются статистически значимыми. Приведены оценки частот отдельных форм пороков в российском регистре в сравнении с данными EUROCAT.

*Ключевые слова:* дети, врожденные пороки развития, мониторинг ВПР, популяционная частота.

The paper presents the results of analyzing the data of congenital malformation monitoring in 31 regions of the Russian Federation during 2006—2012. The analysis of the common database has yielded rates of all malformation cases notified in their departments, as well as those of a group of selective defects (21 identified forms), allowing for comparing inter- and intraregional comparisons. The rate of all registered malformations was 23.04 per 1000 births. The variations in the overall rate of malformations in the period under study are not statistically significant. The estimates for the rates of individual malformation forms in the Russian registry are given in comparison with the EUROCAT data.

*Key words:* infants, congenital malformations, monitoring, congenital malformations, population-based rate.

Основной задачей систем мониторинга врожденных пороков развития (ВПР) является изучение и анализ эпидемиологии врожденных пороков, включающие определение популяционных частот, а также оценку изменений этих параметров в динамике.

### Материал и методы

Для оценки частот ВПР использованы данные регистров из 31 региона РФ, которые проводят сбор материала, используя компьютерную программу «Мониторинг ВПР», разработанную в МНИИ педиатрии и детской хирургии Минздрава РФ. Изучаемый период составил 7 лет: с 2006 по 2012 гг. В ходе мониторинга ВПР регистрируются все впервые выявленные в периоде новорожденности и в течение первого года жизни пороки развития, которые в соответствии с Международной классификацией болезней 10-го пересмотра попадают в XVII класс «Врожденные аномалии (пороки развития), деформации и хромосомные нарушения». В связи с этим в объединенной базе данных

содержатся сведения не только о пороках обязательного учета, но и о других выявленных в ходе мониторинга врожденных пороках. Все региональные регистры учитывали случаи ВПР среди живорожденных и мертворожденных детей с массой тела более 500 г и в сроке беременности 22 нед. Более ранняя гибель плодов, а также пренатально выявленные случаи ВПР у индуцированных аборт в данном исследовании не учитывались. Общее число рождений за исследуемый период составило 4 676 605, из них зарегистрировано 107 763 детей с пороками развития. Число детей с пороками развития обязательного учета составило 29 531. Для определения частот пороков в качестве знаменателя использованы данные по общему числу живо- и мертворожденных детей в исследуемой популяции. Частота ВПР рассчитана на 1000 рождений.

### Результаты и обсуждение

Общая частота ВПР. В табл. 1 приведены данные по уровню всех зарегистрированных врожденных аномалий за 2006—2012 гг. в регионах РФ. Как видно, оценки суммарной частоты всех зарегистрированных ВПР варьируют между регионами в значительных пределах. В 13 регионах уровень частот ВПР не достигает 20 на 1000 рождений, в целом по всем регионам размах колебаний оценок общей частоты ВПР составляет от 9,90 на 1000 рождений (Ставропольский край) до 50,06 на 1000 (Республика Северная Осетия (РСО)—Алания).

© Коллектив авторов, 2015

*Ros Vestn Perinatol Pediat* 2015; 2:72—77

Адрес для корреспонденции: Демикова Наталья Сергеевна — д.м.н., гл.н.с. Центра информационных технологий и мониторинга Научно-исследовательского клинического института педиатрии РНИМУ им. Н.И. Пирогова  
Лапина Александра Семеновна — к.м.н., в.н.с. того же центра  
Подольная Марина Аркадьевна — д.м.н. того же центра  
Кобринский Борис Аркадьевич — д.м.н., проф., рук. центра  
125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

Таблица 1. Частоты всех зарегистрированных ВПР в регионах по годам (%)

Регион	2006 г.	2007 г.	2008 г.	2009 г.	2010 г.	2011 г.	2012 г.	Сумма
Архангельская обл.	8,79	10,22	10,02	10,80	9,67	10,61	10,67	10,11
Астраханская обл.	19,93	26,53	20,49	28,81	31,07	27,78	24,51	25,77
Башкортостан	20,23	24,47	18,41	15,93	16,05	16,92	17,35	18,27
Белгородская обл.	24,01	20,17	19,92	15,09	14,27	13,41	н/д	17,45
Брянская обл.	19,28	23,05	21,28	19,74	18,81	19,74	16,45	19,74
Иркутская обл.	н/д	30,56	29,64	26,87	31,94	н/д	27,39	29,23
Калужская обл.	25,10	24,55	21,75	24,67	25,44	25,44	22,44	24,16
Кировская обл.	23,95	23,66	23,43	24,36	27,97	25,03	25,35	24,85
Красноярский край	35,43	34,86	35,64	34,23	36,81	39,53	42,79	37,23
Курская обл.	14,16	11,07	13,94	12,81	13,15	13,33	14,81	13,34
Липецкая обл.	26,06	22,54	26,15	25,08	29,74	25,74	26,92	26,11
Московская обл.	23,83	22,27	21,64	21,30	20,83	19,12	18,00	20,86
Нижегородская обл.	10,38	9,40	14,03	13,33	11,82	14,25	н/д	12,21
Новосибирская обл.	17,41	12,46	13,97	7,20	10,30	н/д	10,75	12,08
Омская обл.	13,34	20,86	17,19	15,21	12,77	11,75	14,10	15,05
Оренбургская обл.	17,28	20,75	20,08	22,41	21,79	25,26	25,54	22,03
Пермская обл.	27,05	27,93	32,34	35,77	35,74	34,90	33,05	32,60
РСО—Алания	48,22	51,66	36,73	39,77	47,01	49,97	75,36	50,06
Рязанская обл.	10,73	15,63	12,44	12,95	10,71	14,53	16,12	13,33
Самарская обл.	27,94	25,68	30,16	28,28	28,38	28,11	27,56	28,04
Саратовская обл.	16,67	14,83	20,96	н/д	н/д	16,48	17,85	17,31
Саха (Якутия)	26,99	31,68	н/д	26,46	29,74	33,17	33,67	30,49
Сахалинская обл.	31,91	32,75	30,10	31,55	27,84	21,68	30,71	29,57
Свердловская обл.	24,49	26,66	28,39	31,18	н/д	34,30	36,30	26,05
Ставропольский край	14,99	11,50	8,88	10,12	9,31	7,00	9,83	9,90
Тамбовская обл.	н/д	16,67	16,50	17,56	21,52	19,47	14,48	17,69
Удмуртия	11,61	11,75	12,49	13,22	16,82	10,27	22,71	14,35
Хакасия	н/д	18,58	14,86	16,09	22,96	22,85	26,70	20,40
Тюменская обл.	н/д	27,36	30,24	38,46	20,89	24,97	21,39	26,96
Чувашия	37,68	43,40	45,14	46,75	47,78	39,90	37,37	42,58
Ярославская обл.	26,74	21,52	21,17	20,79	18,62	20,75	24,73	21,98
Всего	22,25	23,10	22,95	23,48	20,86	23,59	24,92	23,04

Примечание. Здесь и в табл. 2, 3: н/д — нет данных.

Объяснять наблюдаемые вариации очень сложно вследствие неоднородности этой группы, различных подходов к диагностике, разных возможностей выявления ВПР, полноты сбора данных и др. В связи с этим представляется затруднительным сравнивать полученные данные между собой и с известными из литературы оценками, так как сравнение всегда должно проводиться с уверенностью, что подобное сравнивается с подобным. Тем не менее, по сведениям

литературы, известно, что ВПР в различных странах встречаются в среднем с частотой 20—50 на 1000 новорожденных [1]. А по данным EUROCAT, общая частота ВПР не должна быть ниже 20 на 1000, в противном случае имеет место неполное выявление или недоучет пороков развития [2]. По нашему мнению, именно эта причина является основной причиной низкого общего уровня зарегистрированных пороков в ряде регионов РФ.

Значительно бóльший интерес для анализа представляет группа обязательных для учета пороков развития, по которой можно проводить сравнение как между регионами, так и внутри региона по годам. В группу пороков обязательного учета входят 20 грубых или крупных пороков развития (анэнцефалия, спинномозговая грыжа, энцефалоцеле, гидроцефалия, микротия/анотия, микрофтальмия/анфтальмия, транспозиция крупных сосудов, гипоплазия левого сердца, расщелина неба, расщелина губы/неба, атрезия пищевода, атрезия аноректального отдела,

двусторонняя агенезия почек, гипоспадия, эписпадия, экстрофия мочевого пузыря, редукционные пороки конечностей, диафрагмальная грыжа, омфалоцеле, гастрошизис), а также синдром Дауна. В табл. 2 представлены оценки частот этой группы пороков по регионам за период с 2006 по 2012 гг.

Анализ различий уровня пороков развития не выявил каких-либо закономерностей наблюдаемых колебаний. В 2006 г. минимальная суммарная частота ВПР обязательного учета (на 1000 рождений) наблюдалась в Сахалинской области (2,89), максимальная —

Таблица 2. Частоты ВПР обязательного учета (на 1000 рождений) по регионам и годам

Регион	2006 г.	2007 г.	2008 г.	2009 г.	2010 г.	2011 г.	2012 г.	Сумма
Архангельская обл.	6,50	6,64	7,14	7,27	7,14	7,05	7,65	7,07
Астраханская обл.	2,95	4,72	4,14	5,72	4,85	5,33	5,67	4,86
Башкортостан	6,16	8,96	6,26	6,21	5,69	5,52	5,69	6,30
Белгородская обл.	8,78	7,13	6,70	5,89	4,34	3,73	н/д	5,94
Брянская обл.	7,05	8,79	7,93	6,67	7,31	8,02	6,18	7,41
Иркутская обл.	н/д	6,37	5,27	4,67	5,76	н/д	6,05	5,61
Калужская обл.	6,86	6,88	5,72	7,46	7,59	10,61	7,88	7,61
Кировская обл.	4,38	6,15	3,71	6,59	7,67	5,56	9,05	6,23
Красноярский край	6,50	5,94	5,61	6,16	10,16	12,83	12,75	8,77
Курская обл.	8,02	5,28	7,74	6,41	6,97	7,53	7,86	7,12
Липецкая обл.	5,38	4,74	6,71	5,38	5,38	6,73	6,42	5,85
Московская обл.	5,72	5,74	5,73	5,41	5,56	5,05	4,47	5,35
Нижегородская обл.	4,42	3,55	4,34	4,56	3,49	4,45	н/д	4,11
Новосибирская обл.	4,97	4,83	4,74	2,95	3,45	н/д	4,76	4,28
Омская обл.	4,94	6,11	5,74	4,43	3,27	4,38	8,35	5,34
Оренбургская обл.	4,62	6,54	5,56	4,26	5,70	7,30	6,33	5,79
Пермская обл.	7,59	6,18	6,75	6,49	7,28	6,82	7,45	6,94
РСО—Алания	9,34	9,07	7,95	9,33	7,69	8,91	10,18	8,92
Рязанская обл.	5,52	6,15	5,72	4,35	3,86	7,17	6,91	5,66
Самарская обл.	7,67	5,75	6,76	7,51	7,16	6,55	7,03	6,92
Саратовская обл.	5,04	5,39	5,56	н/д	н/д	4,67	5,87	5,31
Саха (Якутия)	4,85	7,30	н/д	4,15	5,62	5,49	8,95	6,20
Сахалинская обл.	2,89	5,38	5,67	4,18	5,97	4,99	5,89	5,01
Свердловская обл.	7,20	7,02	7,93	8,67	3,60	10,84	12,00	8,27
Ставропольский край	5,92	4,35	3,77	4,67	3,85	3,50	4,07	4,19
Тамбовская обл.	н/д	6,03	5,13	5,92	5,33	7,14	5,58	5,85
Удмуртия	7,14	7,26	7,75	7,20	10,35	8,77	11,44	8,66
Хакасия	н/д	5,79	4,16	3,44	7,86	8,60	11,53	6,93
Тюменская обл.	н/д	5,09	5,16	5,57	4,27	6,92	4,70	5,28
Чувашия	6,04	6,49	6,62	6,07	5,80	5,18	7,37	6,24
Ярославская обл.	5,98	5,19	5,55	5,27	4,65	5,12	5,46	5,31
Всего	6,10	6,20	5,99	5,91	5,77	6,85	7,34	6,32

в РСО—Алания (9,34). В 2007 г. самая низкая частота зарегистрирована в Нижегородской области (3,55), самая высокая — в РСО—Алания (9,07 на 1000). В 2008 г. наблюдался размах частот от 3,71 (Кировская область) до 7,95 в РСО—Алания. В 2009 г. минимальная оценка частоты зарегистрирована в Новосибирской области (2,95), максимальная в РСО—Алания (9,33) и т.д. При анализе средних оценок за 7 лет наблюдений по каждому субъекту РФ диапазон колебаний суммарной частоты ВПР обязательного учета составил от 4,11 (Нижегородская область) до 8,69 (РСО—Алания) (см. табл. 2). Следует отметить, что при сравнительном анализе межрегиональных вариаций в частотах пороков возникает проблема интерпретации наблюдаемых различий. В первую очередь, это связано с тем, что не всегда возможно найти источники или причины различий.

При ранжировании регионов по уровню частот оказалось, что какой-либо зависимости общей частоты пороков от географического расположения регионов не наблюдается. Так, к регионам с высокой частотой ВПР (более 7 на 1000 рождений) относятся Архангельская, Брянская, Калужская, Курская, Свердловская области, Красноярский край, Удмуртская республика, РСО—Алания, т.е. территории, расположенные в разных географических областях.

Значительные вариации в оценках частот ВПР наблюдаются и по данным зарубежных регистров, работающих уже не одно десятилетие. С. Stoll, анализируя распределение пороков развития в европейских популяциях, указывает, что в вариациях частот ВПР как между регистрами, так и во времени участвуют многие факторы, поэтому до конца невозможно определить, являются ли наблюдаемые вариации артефактами или связаны с реальными географическими, этническими, социальными или популяционно-генетическими характеристиками изучаемой популяции [3].

Следует отметить, что в отдельных российских региональных регистрах колебания частот все еще связаны с организационными проблемами сбора материала, в частности, трудностями с получением информации по общему числу рождений, данных из патологоанатомических отделений, что приводит к искажению оценок частот. С другой стороны, поскольку рождение ребенка с ВПР — событие случайное, вариации частот пороков во времени объясняются проявлением поведения случайных независимых событий.

Распределение суммарной частоты всех регистрируемых врожденных пороков развития и частоты группы пороков обязательного учета за анализируемый период в разных регионах представлено на рис. 1, 2. Как видно на рис. 1, размах колебаний частот между регионами значительно более выражен для группы всех учтенных в базах данных пороков по сравнению с группой пороков обязательного учета. Это еще раз указывает на то, что межрегиональный анализ частот

ВПР должен проводиться по конкретным формам пороков развития.

На рис. 2 представлена динамика частот всех пороков и пороков обязательного учета суммарно по всем регионам по годам. Можно видеть, что в динамике суммарно по регионам частота всех выявленных пороков за анализируемый период и частота пороков обязательного учета в течение всех лет колеблются в незначительных пределах с незначительной тенденцией к росту. Размах колебаний для всех пороков составляет 22,25—24,92 (средняя оценка 23,04 на 1000 рождений), а для пороков обязательного учета — 6,10—7,34 (средняя оценка 6,32 на 1000 рождений).

Отсутствие тенденций к снижению общей частоты врожденных аномалий, несмотря на превентивные меры, отмечают М. Loane и соавт. [4]. По мнению авторов, внедрение в практику новых знаний относительно причин и механизмов развития пороков может в будущем изменить эту ситуацию.

Итак, в ходе анализа единой базы данных российского мониторинга ВПР определены частоты всех зарегистрированных в региональных отделениях пороков развития, а также группы селективных пороков (21 выделенная форма), что обеспечило возможность проведения меж- и внутрирегиональных сравнений.

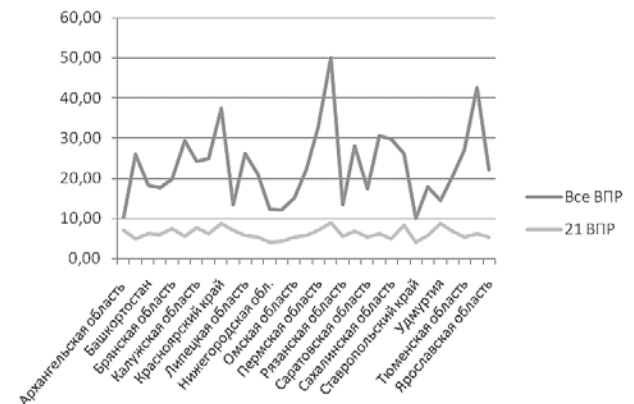


Рис. 1. График колебаний суммарных оценок частот ВПР за 2006—2012 гг. в регионах РФ.

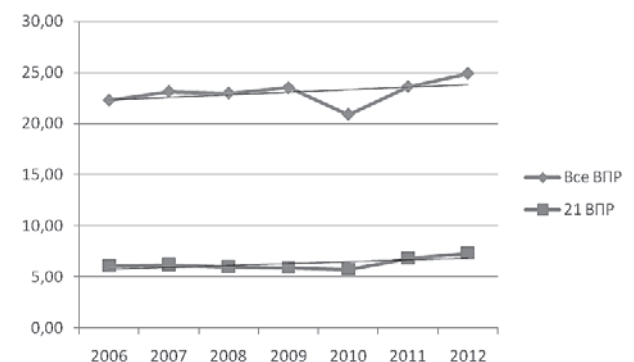


Рис. 2. Динамика суммарной частоты ВПР по годам.



Таблица 3. Частоты ВПР по данным российского регистра и регистра EUROCAT (на 1000 рождений)

Вид порока	РФ		EUROCAT [5]	
	диапазон	средневзвешенная частота	диапазон	средневзвешенная частота
Анэнцефалия	0,00—0,92	0,20	0,02—0,81	0,38
Спинномозговая грыжа	0,09—0,91	0,39	0,25—1,49	0,66
Энцефалоцеле	0,0—0,21	0,06	0,0—0,24	0,04
Гидроцефалия	0,11—1,13	0,44	0,0—0,78	0,30
Микроглия/анотия	0,0—0,22	0,07	0,0—0,10	0,03
Микрофтальм/аноптальм	0,0—0,20	0,02	0,0—0,39	0,08
Транспозиция крупных сосудов	0,00—0,49	0,18	0,04—0,50	0,29
Гипоплазия левого сердца	0,0—0,35	0,11	0,03—0,36	0,15
Расщелина неба	0,22—0,72	0,41	0,29—1,19	0,54
Расщелина губы с или без расщелины неба	0,27—1,29	0,67	0,39—1,39	0,81
Атрезия пищевода	0,08—0,54	0,19	0,07—0,41	0,21
Атрезия ануса	0,04—0,61	0,17	0,08—0,63	0,24
Агенезия почек	0,0—0,16	0,05	0,0—0,28	0,04
Гипоспадия	0,28—2,61	1,21	0,23—3,15	1,53
Эписпадия	0,0—0,06	0,01	н.д.	н.д.
Экстрофия мочевого пузыря	0,0—0,10	0,02	0,0—0,11	0,04
Редукционные пороки конечностей	0,11—0,68	0,30	0,11—0,99	0,42
Диафрагмальная грыжа	0,0—0,44	0,19	0,07—0,44	0,21
Омфалоцеле	0,0—0,38	0,12	0,0—0,41	0,14
Гастрошизис	0,0—0,64	0,20	0,02—0,67	0,21
Синдром Дауна	0,55—2,05	1,12	0,44—2,70	0,98

### Популяционные частоты отдельных нозологических форм ВПР обязательного учета

Большой объем базы данных ВПР позволяет определять популяционные частоты отдельных форм пороков развития, оценить особенности их распространения и изменение во времени. В табл. 3 представлены суммарные оценки частот 20 изолированных ВПР и синдрома Дауна за 2006—2012 гг.

Сопоставление средних частот с данными EUROCAT выявило хорошее соответствие по некоторым видам пороков развития [5]. Как видно из табл. 3, самыми частыми пороками развития (на 1000 рождений) как по нашим данным, так и по данным EUROCAT, являются гипоспадия (1,21 и 1,53 соответственно), синдром Дауна (1,13 и 0,98), расщелины губы/неба (0,67 и 0,81). К редким порокам относятся эписпадия (0,01), микрофтальм/аноптальм (0,02 и 0,08), экстрофия мочевого пузыря (0,02 и 0,04), двусторонняя агенезия почек (0,05 и 0,04), микроглия/анотия (0,07 и 0,03). Совпадение по частотам наблюдается для дефектов брюшной стенки,

атрезии пищевода. Более низкая частота характерна для двух типов пороков сердца, что вероятнее всего объясняется неполным учетом у нас пациентов с данными видами аномалий.

Итак, в ходе анализа данных мониторинга в Российской Федерации получены популяционные оценки частот отдельных пороков развития для разных регионов и динамика частот пороков развития. Следует подчеркнуть, что до введения федеральной системы мониторинга у нас не было доступного механизма определения частот ВПР. Обобщая приведенные данные, следует подчеркнуть, что для всех исследованных пороков развития наблюдаются межрегиональные различия. Наблюдаемые различия невозможно объяснить какой-то одной причиной, поскольку в основе их лежит комплекс причин, включающий, помимо организационно-методических проблем, различия диагностических критериев в разных странах, разный уровень охвата исследуемой популяции мониторингом, различия популяционных характеристик, что осложняет интерпретацию и сравнительный анализ данных.

## ЛИТЕРАТУРА

1. *Opitz J.M.* Introduction: Development and malformation. *Am J Med Genet* 2002; 115: 4: 203—205.
2. *Loane M., Dolk H., Garne E. et al.* Paper 3: EUROCAT data quality indicators for population-based registries of congenital anomalies. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2011; 91: Suppl 1: S23—30.
3. *Stoll C.* Distribution of single organ malformations in European populations. *Ann Genet* 1995; 38: 1: 32—43.
4. *Loane M., Dolk H., Kelly A. et al.* Paper 4: EUROCAT statistical monitoring: identification and investigation of ten year trends of congenital anomalies in Europe. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2011; 91: Suppl 1: S31—43.
5. EUROCAT. <http://www.eurocat-network.eu/accessprevalencedata/prevalencetables>

Поступила 19.01.15

## Эффективность виферонотерапии у детей раннего возраста с острой респираторной вирусной инфекцией

Н.В. Околышева, Л.Б. Кистенева, Е.Н. Выжлова, В.В. Малиновская, С.Г. Чешик, В.В. Парфенов, Е.А. Ружицкая, А.В. Семенов, А.П. Фисенко

ФГБУ «Федеральный научно-исследовательский центр эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи»; Научно-исследовательский клинический институт педиатрии ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова»; ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет» им. Н.И. Пирогова; Центральная клиническая больница с поликлиникой Управления делами Президента Российской Федерации, Москва

### Efficiency of viferon therapy in infants with acute respiratory virus infection

N.V. Okolysheva, L.B. Kisteneva, E.N. Vyzhlova, V.V. Malinovskaya, S.G. Cheshik, V.V. Parfenov, E.A. Ruzhitskaya, A.V. Semenov, A.P. Fisenko

N.F. Gamaleya Federal Research Center for Epidemiology and Microbiology; Research Clinical Institute of Pediatrics, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University; N.I. Pirogov Russian National Research Medical University; Central Clinical Hospital with Polyclinic, Department for Presidential Affairs of the Russian Federation, Moscow

Оценивали влияние виферонотерапии на клинико-иммунологическую и вирусологическую характеристику 40 детей в возрасте от 1 мес до 3,5 лет с острой респираторной вирусной инфекцией. Больным основной группы ( $n=20$ ) назначали курс препарата ВИФЕРОН® в суточной дозе 1 000 000 МЕ. Больным группы сравнения ( $n=20$ ) проводили только симптоматическое лечение. Выявляли наличие IgM- и IgG-антител к цитомегаловирусу, вирусу Эпштейна—Барр, вирусу герпеса человека 6-го типа, определяли ДНК герпесвирусов в крови, слюне и моче, ДНК/РНК респираторных вирусов в носоглоточных соскобах. Количественный состав лимфоцитов крови с фенотипами CD3+, CD3+4+, CD3+8+, CD3—CD16+CD56+, CD3+CD16+CD56+ исследовали методом проточной цитофлуориметрии. Эффективность лечения препаратом ВИФЕРОН® оценивали по сопоставлению результатов обследования детей до лечения и через 7 дней после лечения. Элиминация риновируса, метапневмовируса и вируса гриппа А в результате виферонотерапии составила 100%, респираторно-синцитиального и аденовируса — 87,5 и 66,7% соответственно; в группе сравнения элиминация риновируса — 66,7%, респираторно-синцитиального и аденовируса — 0%. По отношению к герпесвирусам эффективность препарата ВИФЕРОН® была ниже, чем по отношению к респираторным вирусам, хотя элиминацию вируса Эпштейна—Барр и вируса герпеса человека 6-го типа наблюдали достоверно чаще у больных основной группы. В этой группе отмечали ускоренное разрешение воспалительного процесса, более выраженный иммунотропный, в том числе противовирусный эффект, чем в группе сравнения.

*Ключевые слова:* дети, острые респираторные вирусные инфекции герпесвирусы, клеточный иммунитет, ВИФЕРОН®.

The impact of VIFERON therapy on clinical, immunological, and virological characteristics was evaluated in 40 children aged 1 month to 3,5 years with acute respiratory virus infection. Study group patients ( $n=20$ ) received a treatment cycle of VIFERON® in a daily dose of 1 000 000 IU. Comparison group patients ( $n=20$ ) had symptomatic treatment only. The investigators revealed IgM and IgG antibodies to cytomegalovirus, Epstein—Barr virus, and human herpesvirus 6 and determined herpesvirus DNA in blood, saliva, and urine and respiratory virus DNA/RNA in nasopharyngeal swabs. Flow cytometry was used to study the quantitative composition of lymphocytes with phenotypes CD3+, CD3+4+, CD3+8+, CD3-16+56+, and CD3+CD16+CD56+. The efficiency of VIFERON® therapy was evaluated comparing the results of examinations of the children before and 7 days after treatment. In the study group, the VIFERON® therapy-induced elimination rate for rhinovirus, metapneumovirus, and influenza virus A accounted for 100% and that for respiratory syncytial virus and adenovirus was 87,5 and 66,7%, respectively. In the comparison group, the elimination rate for rhinovirus accounted for 66,7% and that for respiratory syncytial virus and adenoviruses was 0%. The efficacy of VIFERON® against herpesviruses was lower than that against respiratory viruses although Epstein—Barr virus and human herpesvirus 6 eliminations were significantly more frequently noted in the study group patients. In this group, there was accelerated resolution of inflammation, a more pronounced immunotropic effect, including an antiviral effect, than in the comparison group.

*Key words:* infants, acute respiratory virus infections, herpesviruses, cell-mediated immunity, VIFERON®.

© Коллектив авторов, 2015

*Ros Vestn Perinatol Pediat* 2015; 2:78—86

Адрес для корреспонденции: Околышева Надежда Владиславовна — асп. клинического отдела Федерального научно-исследовательского центра эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи

Кистенева Лидия Борисовна — д.м.н., зав. лабораторией эпидемиологии, профилактики и диагностики вирусных гепатитов указанного учреждения  
Чешик Святослав Георгиевич — д.м.н., проф., в.н.с. той же лаборатории  
Малиновская Валентина Васильевна — д.б.н., проф., зав. лабораторией онтогенеза и коррекции системы интерферона указанного учреждения  
Парфенов Владимир Викторович — к.б.н., в.н.с. той же лаборатории  
Выжлова Евгения Николаевна — к.б.н., отдел обеспечения качества ООО «Ферон»

123980 Москва, ул. Гамалеи, д. 18

Ружицкая Елена Апполосовна — к.м.н., в.н.с. научно-исследовательской

Респираторные заболевания являются самыми частыми в структуре общей заболеваемости детей [1]. В течение последних 10 лет частота инфекционно-воспалительных заболеваний возросла почти в полтора раза, при этом они чаще протекают в виде

лаборатории общей патологии Научно-исследовательского клинического института педиатрии РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Семенов Алексей Владимирович — к.м.н., ст.н.с. той же лаборатории  
125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

Фисенко Андрей Петрович — д.м.н., проф., зам. главного врача по педиатрии Центральной клинической больницы с поликлиникой Управления делами Президента Российской Федерации

121359 Москва, ул. Маршала Тимошенко, д. 15

тяжелых и осложненных форм. Высокая частота острых респираторных вирусных инфекций (ОРВИ) поддерживается значительной антигенной изменчивостью вирусов [2—6].

Нередко у детей раннего возраста встречается как моно-, так и микст-герпес вирусная инфекция, что на фоне незрелой иммунной системы приводит к формированию вторичной иммунной недостаточности [4, 7—12]. Лечение таких больных вызывает значительные трудности, поскольку существуют ограничения в назначении медикаментозной, в частности, иммуномодулирующей терапии детям раннего возраста. Этим же объясняется предпочтение малоинвазивных способов введения лекарственных препаратов, в связи с чем перспективным представляется назначение препарата ВИФЕРОН® в форме ректальных суппозиторий [13—15].

Цель исследования: оценка влияния виферонотерапии на клинко-иммунологическую и вирусологическую характеристику детей раннего возраста с острой респираторной вирусной инфекцией.

### Характеристика детей и методы исследования

На базе ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» УДП РФ проведено клинко-лабораторное обследование 40 детей, отвечавших следующим критериям включения в исследование:

- 1) возраст от 1 мес до 3,5 лет;
- 2) наличие клинически установленного диагноза «острая респираторная вирусная инфекция», средняя форма заболевания. Диагноз считали установленным при наличии гипертермии, катарального синдрома, симптомов общей интоксикации и при отсутствии признаков бактериальной инфекции;
- 3) срок госпитализации не более 72 ч от начала заболевания;
- 4) отсутствие терапии препаратами группы интерферонов и их индукторов, другими иммуномодулирующими препаратами в течение последних 2 мес до начала исследования;
- 5) отсутствие реакций гиперчувствительности, аллергических реакций в анамнезе к Виферону и/или его компонентам.

Дети, включенные в исследование, поступали в стационар с диагнозами ОРВИ — 15%<sup>1</sup>, острый ларинготрахеит на фоне ОРВИ (круп) — 7,5%, отит, пансинусит, гайморит на фоне ОРВИ — 12,5%, бронхообструктивный синдром на фоне ОРВИ — 15%, пневмония — 25%, фебрильные судороги на фоне ОРВИ — 7,5%, острый пиелонефрит на фоне ОРВИ — 2,5%, острый бронхит — 7,5%, инфекционный мононуклеоз — 7,5%.

Сформированы две группы пациентов: 1-ю (основную) группу составили 20 детей, которым, кроме симптоматического лечения, был проведен

курс виферонотерапии. Для лечения использовали препарат ВИФЕРОН® в суточной дозе 1 000 000 МЕ (по 500 000 МЕ 2 раза в день). ВИФЕРОН® — комплексный противовирусный и иммуномодулирующий препарат, изготавливаемый в форме ректальных суппозиторий, включающий интерферон человеческий рекомбинантный  $\alpha_2$ - $\beta$  и мембраностабилизирующие компоненты в терапевтически эффективных дозах. Препарат создан в лаборатории онтогенеза и коррекции системы интерферона (руководитель — проф. В.В. Малиновская) НИИ эпидемиологии и микробиологии им. Н.Ф. Гамалеи [14].

Детям 2-й группы (сравнения) проводили только симптоматическое лечение. Группы формировали в соответствии с четным или нечетным порядковым номером при поступлении ребенка, что обеспечивало случайность распределения пациентов и сопоставимость их исходных характеристик: не было статистически значимых различий по таким показателям, как пол, возраст, антропометрические данные, сведения о заболеваниях (в том числе аллергических), физикальный статус, результаты лабораторных исследований. Симптоматическое лечение всем детям назначали по показаниям: жаропонижающие препараты при температуре тела выше 38,5°C, антигистаминные, муколитические и бронхолитические препараты и при необходимости антибактериальные средства в возрастных дозировках.

Всем детям в 1—3-е сутки заболевания и повторно в периоде ранней реконвалесценции (на 7—10-е сутки от начала заболевания) было проведено комплексное обследование, которое включало общий клинический анализ крови и мочи, серологические исследования на антитела классов IgM и IgG к цитомегаловирусу, вирусу Эпштейна—Барр, вирусу герпеса человека 6-го типа. В крови, слюне и моче методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) исследовали наличие ДНК герпесвирусов, а в носоглоточных соскобах — ДНК или РНК респираторных вирусов. У всех детей исследовали показатели клеточного иммунитета в крови: количество лимфоцитов с фенотипами CD3+, CD3+4+, CD3+8+, CD3—16+, CD3—19+, оценивали иммунорегуляторный индекс.

Исследование антител классов IgM и IgG к цитомегаловирусу выполняли на анализаторе Cobas, фирмы ROCH с применением электрохемилюминесцентного иммунотеста ECLIA. Антитела классов IgM и IgG к вирусу Эпштейна—Барр определяли на анализаторе LIASON. Антитела класса IgG к вирусу герпеса человека 6-го типа выявляли в крови с использованием тест-системы «ВекторННВ-6-IgG». Определение ДНК герпесвирусов проводили с помощью сертифицированных наборов фирмы «ДНК-Технология» «ЦМВ-ГЕН», «ЭБВ-ГЕН», «ВГВ6 (ННВ6)». Для проведения ПЦР использовали прибор DT-Prime (real-time PCR). ДНК/РНК респираторных виру-

<sup>1</sup> Здесь и далее % указан условно, так как количество детей меньше 100.



сов определяли в соскобах эпителиальных клеток из носоглотки с помощью сертифицированных наборов фирмы «ДНК-Технология» «ПНЕВМО-СКРИН Вирусы (ОРЗ Вирус Комплекс)».

Количественное определение в крови основных субпопуляций лимфоцитов проводили на проточном цитофлуориметре «Becton Dickinson» FACS Calibur двухлазерный (США) с использованием моноклональных антител «Multi TEST IMK Kit». Полученные данные сравнивали с соответствующими показателями, опубликованными ранее [16].

Обработка полученных результатов проводилась с помощью пакета прикладных программ Statistica 6.0. (StatSoft Inc., США). Различия считались статистически значимыми при уровне значимости  $p < 0,05$  [17].

### Результаты и обсуждение

Проведенное обследование позволило уточнить этиологию респираторной вирусной инфекции уже в первые сутки поступления в стационар. Частота выявления ДНК/РНК бокавируса и респираторно-синцитиального вируса была одинаковой: каждый из указанных вирусов был верифицирован у 10 (25%) из 40 детей. Удалось установить сезонность верификации ДНК/РНК бокавируса и респираторно-синцитиального вируса. Так, бокавирус преимущественно выявлялся с октября по декабрь, а респираторно-синцитиальный – в феврале и марте, единичные случаи встречались в декабре. Риновирус и метапневмовирус обнаруживали значительно реже, как и вирусы гриппа А и В, вирусы парагриппа типов 1–4. Аденовирус выявляли спорадически на протяжении всего периода наблюдения. У 7 (17,5%) из 40 детей этиология острой респираторной вирусной инфекции не была установлена.

Серологическое исследование крови пациентов, проведенное на фоне ОРВИ в ранние сроки заболевания, показало, что 17 (42,5%) из 40 детей были, кроме того, инфицированы цитомегаловирусом, что подтверждалось наличием у них специфических IgG-антител. Антитела к цитомегаловирусу класса IgM не были выявлены ни у одного ребенка. Специфические IgG–VCA к вирусу Эпштейна–Барр были обнаружены у 7 пациентов, IgM–VCA – у 6 детей. У одного ребенка выявлены и IgM–VCA, и IgG–VCA.

Серологическое и вирусологическое обследование детей раннего возраста с ОРВИ показало более высо-

кую частоту инфицированности вирусом герпеса человека 6-го типа: IgG-антитела к этому вирусу были обнаружены у 65% детей, а IgG-антитела к цитомегаловирусу и вирусу Эпштейна–Барр у 42,5% ( $p > 0,05$ ) и 17,5% ( $p < 0,05$ ) соответственно.

Проанализирована частота выявления ДНК герпесвирусов в различных материалах (табл. 1). Суммарно ДНК герпесвирусов обнаружена у 27 (67,5%) детей с ОРВИ. Чаще всего герпесвирусы выявлялись в слюне – у 21 (77,8%) из 27 детей, значительно реже – в моче и крови (у 6 и 4 детей соответственно;  $p < 0,05$ ). ДНК вируса герпеса человека 6-го типа была обнаружена более чем в половине (65%) проб, ДНК цитомегаловируса – в 37,5% проб, а маркеры вируса Эпштейна–Барр – в 12,5%. ДНК вируса герпеса человека 6 типа чаще всего обнаруживали в слюне (52,5%), что достоверно отличалось от частоты выявления в крови и моче (соответственно 10 и 2,5%). ДНК вируса Эпштейна–Барр в крови и слюне были обнаружены в 5 и 7,5% случаев соответственно. ДНК цитомегаловируса выявляли только в моче (20%) и слюне (17,5%). Подобное соотношение показателей получено и другими авторами [4].

Частота сочетанной респираторной и герпесвирусной инфекций у детей раннего возраста в остром периоде заболевания представлена в табл. 2. Герпесвирусная инфекция была установлена у всех 7 детей с риновирусом, у всех 12 детей с бокавирусом, у обоих детей с метапневмовирусом. Чаще прочих наряду с респираторным вирусом выявляли вирус герпеса человека 6-го типа (в 71,4, 75,0 и 50% наблюдений соответственно). У значительного количества больных было обнаружено сочетание герпесвирусной инфекции с аденовирусной (77,8%) и респираторно-синцитиальной (58,3%). Вирус герпеса человека 6-го типа в 66,7% наблюдений выявили параллельно с аденовирусом, а у 41,7% детей – с риносинцитиальным вирусом. Сочетания герпесвирусной инфекции с вирусом гриппа, так же как с вирусом парагриппа 3-го типа, не было зарегистрировано ни в одном наблюдении; сочетание с вирусом парагриппа 1-го типа выявлено лишь у 1 из 3 больных. Вирус герпеса человека 6-го типа был идентифицирован у единственного больного с парагриппом 2-го типа, что не позволяет сделать каких-либо заключений.

Сочетание вируса Эпштейна–Барр с респираторными вирусами в общей сложности выявлено

Таблица 1. Частота выявления ДНК герпесвирусов в клиническом материале

Образец	Герпесвирусные инфекции						Всего, %
	цитомегаловирус		вирус Эпштейна–Барр		вирус герпеса человека 6-го типа		
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	
Кровь (n=40)	0	0	2	5	4	10*	15*
Слюна (n=40)	7	17,5	3	7,5	21	52,5* **	77,5* **
Моча (n=40)	8	20	-	-	1	2,5**	22,5**

Примечание. \* – Достоверное различие ( $p < 0,05$ ) показателей в слюне и крови; \*\* – в слюне и моче.

Таблица 2. Частота выявления герпесвирусов и респираторных вирусов у детей раннего возраста с ОРВИ

Вирус	Число детей с респираторными инфекциями	Цитомегаловирус	Вирус Эпштейна—Барр	Вирус герпеса человека 6-го типа	Герпесвирусной инфекции не выявлено	Герпесвирусная инфекция выявлена
Гриппа А	2	0	0	0	2	0
Риновирус	7	0	2	5	0	7
Бокавирус	12	1	2	9	0	12
Аденовирус	9	1	0	6	2	7
Метапневмовирус	2	1	0	1	0	2
Респираторно-синцитиальный вирус	12	2	0	5	5	7
Парагриппа:						
1-й тип	3	0	0	1	2	1
2-й тип	1	0	0	1	0	1
3-й тип	2	0	0	0	2	0

у 4 детей, а цитомегаловируса – у 5 детей. У одного ребенка верифицирована смешанная респираторная вирусная инфекция (респираторно-синцитиальный вирус+вирус гриппа А). Течение болезни у этого пациента было тяжелым за счет выраженного интоксикационного синдрома и дыхательной недостаточности. Следует отметить, что при респираторно-синцитиальной вирусной инфекции достоверно чаще встречались затяжные и осложненные формы заболевания, чем при прочих инфекциях ( $p < 0,05$ ), при этом возраст детей значения не имел.

Результаты полученных исследований позволяют предположить существование нескольких вариантов сочетанного инфицирования детей раннего возраста. Доказанное наличие у ребенка герпесвирусов может создавать предпосылки для его инфицирования респираторным вирусом (риновирусом, бокавирусом, метапневмовирусом); в значительной степени способствует инфицированию ребенка аденовирусом, респираторно-синцитиальным вирусом; не влияет на инфицирование вирусами гриппа А, парагриппов 1-го и 3-го типов или даже препятствует ему. Взаимовлияние вирусов отмечено и другими исследователями [18].

Для оценки эффективности лечения были сопоставлены результаты вирусологического, гематологического и иммунологического обследования, проведенного до и после лечения 20 больных основной группы, получавших ВИФЕРОН®, и 20 больных группы сравнения, которым назначали только симптоматическую терапию. Факт элиминации вирусов устанавливали по отсутствию в носоглоточных соскобах ДНК или РНК респираторных вирусов. Через неделю от начала болезни в основной группе элиминация респираторных вирусов произошла у 15 (75%) пациентов, в группе сравнения – у 5 (25%),  $p < 0,01$ . Т.е. частота элиминации респираторных вирусов у больных, получавших ВИФЕРОН®, была значительно выше, чем у детей, которым назначали только симптоматическое лечение.

Для оценки дифференцированного противовирусного эффекта препарата ВИФЕРОН® сопоставляли частоту выявления ДНК или РНК каждого из респираторных вирусов до лечения и через 7 сут от начала лечения (табл. 3). Элиминация риновируса, метапневмовируса и вируса гриппа А в результате виферонотерапии была полной, для респираторно-синцитиального и аденовируса эти показатели составили 87,5 и 66,7% соответственно. В группе сравнения отмечали

Таблица 3. Динамика элиминации респираторных вирусов у детей раннего возраста в зависимости от терапии

Вирус	Основная группа (n=20)			Группа сравнения (n=20)		
	до лечения	после лечения	% элиминации	до лечения	после лечения	% элиминации
Риновирус	1 (5%)	0 (0%)	100	3 (15%)	1 (5%)	66,7
Метапневмовирус	1 (5%)	0 (0%)	100	0 (0%)	0 (0%)	—
Респираторно-синцитиальный вирус	8 (40%)	1 (5%)	87,5	2 (10%)	2 (10%)	0
Аденовирус	6 (30%)	2 (10%)	66,7	2 (10%)	2 (10%)	0
Бокавирус	1 (5%)	1 (5%)	0	9 (45%)	6 (30%)	33,3
Вирус Гриппа А	2 (10%)	0 (0%)	100	0 (0%)	0 (0%)	—

частичную (66,7%) элиминацию риновируса, элиминация респираторно-синцитиального и аденовируса не была зарегистрирована, в отличие от основной группы. Достоверной элиминации бокавируса не выявлено ни в одной из групп. Таким образом, выявлен дифференцированный противовирусный эффект Виферона по отношению к респираторным вирусам: полная элиминация риновируса, метапневмовируса и вируса гриппа А и частичная элиминация респираторно-синцитиального вируса и аденовируса.

Результаты оценки эффективности препарата ВИФЕРОН® в отношении герпесвирусов представлены в табл. 4. Эффективность элиминации оценивали по соотношению положительных проб, зарегистрированных до и после лечения, независимо от материала исследования. Согласно полученным данным, элиминацию вируса Эпштейна—Барр и вируса герпеса человека 6-го типа у больных основной группы регистрировали достоверно чаще, чем у больных группы сравнения. Частота элиминации этих вирусов из крови была наибольшей, имела место полная элиминация вируса герпеса человека 6-го типа из крови и мочи. Следует отметить, что количество проб с ДНК цитомегаловируса через 7 сут в обеих группах возрастало, однако различие между группами было недостоверным. Таким образом, показана более низкая эффективность препарата ВИФЕРОН® по отношению к герпесвирусам, чем по отношению к респираторным вирусам, хотя зарегистрирован умеренный избирательный элиминационный эффект препарата по отношению к вирусу Эпштейна—Барр и вирусу герпеса человека 6-го типа и полная элиминация вируса герпеса человека 6-го типа из крови и мочи.

Элиминации ДНК цитомегаловируса при лечении препаратом ВИФЕРОН® не отмечалось, напротив, в динамике наблюдения число положительных проб возрастало, независимо от наличия или отсутствия виферонотерапии. Учащение случаев репликации цитомегаловируса в течение первой декады заболевания может служить доказательством транзитной иммунной недостаточности, вызванной острой респираторной вирусной инфекцией. Иммуносупрессивное действие некоторых вирусов, вызывающих острые заболевания у детей, отмечали и другие исследователи [18].

Результаты лабораторных исследований в значительной мере соответствовали результатам клиниче-

ских наблюдений. У всех 20 детей основной группы к 7—10-му дню заболевания отмечалась нормализация температуры и купирование катаральных явлений. В группе сравнения в этот же период у 5 (25%) из 20 детей сохранялся субфебрилитет и остаточные проявления острой респираторной вирусной инфекции в виде редкого влажного кашля, ринита и астенического синдрома.

Для объективизации оценки терапевтической эффективности был проведен анализ количественных показателей лейкоцитов периферической крови (табл. 5) и иммунологических показателей (табл. 6). Важно подчеркнуть, что исходные данные гемограммы до начала лечения в основной группе и группе сравнения практически не различались, что подтверждало корректность формирования групп и полноценность статистического анализа.

В период клинического наблюдения выявлен ряд изменений гемограммы. В обеих группах в период ранней реконвалесценции отмечена тенденция к уменьшению общего числа нейтрофилов, палочкоядерных и сегментоядерных нейтрофилов и лимфоцитов, при этом изменения показателей в основной группе были выражены в большей степени. Так, только у детей, получавших ВИФЕРОН®, достоверно уменьшилось общее число нейтрофилов ( $p < 0,01$ ), сегментоядерных нейтрофилов ( $p < 0,02$ ), возросло число лимфоцитов ( $p < 0,01$ ). Выявленные изменения: уменьшение числа палочкоядерных нейтрофилов, высокая степень достоверности снижения числа нейтрофилов и сегментоядерных нейтрофилов, а также рост числа лимфоцитов следует отнести именно к эффекту препарата, направленному на скорейшее разрешение воспалительного процесса, что подтверждается и клиническим наблюдением.

На 5—7-й день болезни у детей обеих групп отмечен значительный рост числа тромбоцитов. Аналогичная динамика этого показателя в группах позволяет не считать выявленные изменения эффектом виферонотерапии.

При сопоставлении показателей иммунограммы в начале заболевания и в периоде ранней реконвалесценции в обеих группах выявлено увеличение абсолютного числа В-лимфоцитов и «нулевых» клеток, при этом степень увеличения показателя у детей основной группы была выше, чем в группе сравнения.

Таблица 4. Динамика элиминации герпесвирусов у детей раннего возраста в зависимости от терапии

Вирус	Основная группа (общее число исследованных проб, $n=60$ )			Группа сравнения (общее число исследованных проб, $n=60$ )		
	до лечения	после лечения	% элиминации	до лечения	после лечения	% элиминации
Цитомегаловирус	12	15	—25	3	5	—67
Вирус Эпштейна—Барр	5	4	20	4	4	0
Вирус Герпеса человека 6-го типа	13	9	31	12	12	0

Для выявления функционального потенциала «нулевых» лимфоцитов были оценены корреляционные связи между их числом и количеством CD16+CD56+ клеток (NK-клеток, естественных киллеров). У больных, леченных препаратом ВИФЕРОН®, установлена прямая корреляционная зависимость между числом естественных киллеров и «нулевых» клеток с высокой степенью достоверности ( $r=0,568$ ,  $v=18$ ,  $p<0,01$ ). В группе сравнения подобной корреляции не выявлено ( $r=-0,074$ ,  $v=18$ ,  $p>0,05$ ).

Изменения иммунологических показателей у детей обеих групп соответствуют развитию иммунных реакций при вирусной инфекции, однако их динамика более выражена у детей основной группы.

Большой прирост числа В-лимфоцитов у больных, получавших ВИФЕРОН®, следует расценивать как более выраженную индукцию у них гуморального иммунитета. Только при лечении препаратом ВИФЕРОН® выявлена прямая корреляция между количеством «нулевых» клеток и «естественных киллеров», обладающих прямой противовирусной активностью. В то же время большая часть «нулевых» клеток, поступающих в циркуляцию у детей, не получавших ВИФЕРОН®, не обладала эффекторной противовирусной функцией и, как можно предположить, относилась к низкодифференцированным клеткам или клеткам с запрограммированной гибелью.

Таблица 5. Количественные показатели лейкоцитов периферической крови детей основной группы и группы сравнения до и после лечения ( $M \pm m$ )

Показатель гемограммы	Основная группа		Группа сравнения	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Гемоглобин, г/л	121,2±2,1	125,3±2,5	121,8±2,5	126,7±2,5
Эритроциты, $10^{12}/л$	4,6±0,07	4,8±0,1	4,6±0,1	4,8±0,1
Тромбоциты, $10^9/л$	265,9±17,3	405,1±28,0	292,5±15,9	431,4±38,2
	$p<0,001$		$p<0,01$	
Лейкоциты, $10^9/л$	8,9±0,9	8,4±0,6	10,2±0,9	9,3±0,8
Нейтрофилы, %	41,5±3,8	28,8±2,3	47,7±4,15	40,3±3,3
	$p<0,01$			
Палочкоядерные нейтрофилы, %	4,8±0,9	3,0±0,4	5,97±1,2	4,06±1,5
	$p<0,1$			
Сегментоядерные нейтрофилы, %	36,7±3,5	25,7±2,3	41,6±3,35	32,8±4,0
	$p<0,02$			
Эозинофилы, %	1,6±0,6	2,7±0,4	1,4±0,4	2,8±0,5
Лимфоциты, %	45,1±3,5	59,0±2,5	39,5±3,7	47,0±3,0
	$p<0,01$			
Моноциты, %	11,1±1,0	8,5±0,8	10,5±0,8	9,1±0,7
СОЭ, мм/ч	20,9±3,0	21,4±5,4	24,2±5,2	22,9±4,4

Таблица 6. Количественный состав лимфоцитов ( $\cdot 10^9/л$ ) периферической крови в динамике лечения ( $M \pm m$ )

Показатель иммунограммы (абсолютное число клеток)	Основная группа		Группа сравнения	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
CD3+ лимфоциты	3,0±0,3	3,55±0,4	2,8±0,3	3,7±0,4
CD3+CD4+ лимфоциты	1,9±0,2	2,1±0,3	1,7±0,1	2,1±0,2
CD3+CD8+ лимфоциты	0,96±0,1	1,2±1,1	0,95±0,2	1,4±0,3
CD19+ лимфоциты	0,7±0,07*	1,05±0,1*	0,9±0,1	1,2±0,1
	$p<0,01$		$p<0,05$	
CD16+CD56+ клетки	0,4±0,05	0,53±0,15	0,5±0,1	0,6±0,1
CD3+CD16+CD56+ клетки	0,1±0,02	0,13±0,02	0,12±0,02	0,12±0,03
0-лимфоциты	0,1±0,01	0,3±0,01	0,07±0,01	0,16±0,02
	$p<0,001$		$p<0,001$	



# ВИФЕРОН®

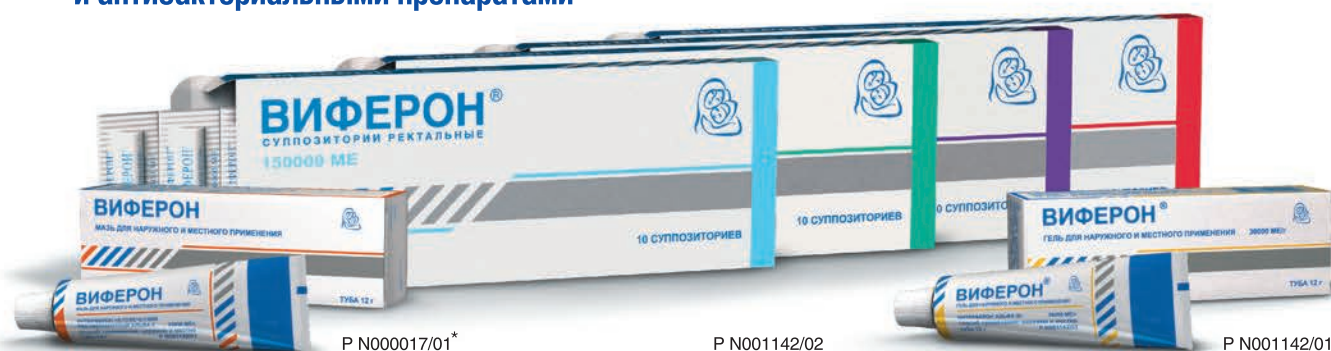
Бережная защита от вирусов

реклама



Лечение и профилактика широкого спектра вирусных и вирусно-бактериальных инфекций (ОРИ, в том числе грипп, герпесвирусные и урогенитальные инфекции, вирусные гепатиты В, С и D).

- ✓ Разрешен детям с первых дней жизни и будущим мамам — с 14 недели беременности
- ✓ Сочетается с другими противовирусными и антибактериальными препаратами
- ✓ Оригинальная формула ВИФЕРОН®, сочетающая интерферон  $\alpha$ -2b и антиоксиданты, обеспечивает высокую противовирусную активность препарата



**Блокирует  
размножение  
вируса**



**Защищает  
здоровые клетки  
от заражения**



**Восстанавливает  
баланс иммунной  
системы**

\* ВИФЕРОН® Мазь – детям с 1 года.

Ⓜ ВИФЕРОН® Суппозитории, Гель



**ферон**

(499) 193 30 60

viferon.su

## Заключение

Таким образом, согласно результатам исследования к эффектам виферонотерапии с использованием препарата ВИФЕРОН® у детей раннего возраста с острой респираторной вирусной инфекцией следует отнести:

- 1) достоверно более высокий уровень элиминации респираторных вирусов, чем в группе сравнения;
- 2) наличие дифференцированного элиминационного эффекта по отношению к различным респираторным вирусам;

3) меньший элиминационный эффект по отношению к герпесвирусам по сравнению с респираторными вирусами;

4) отсутствие ингибирующего действия по отношению к цитомегаловирусу;

5) разрешение воспалительного процесса, достоверно более выраженное, чем в группе сравнения;

6) выраженный иммуностропный и противовирусный эффект.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Климова Р.Р., Окольшиева Н.В., Чичев Е.В. и др. Частота обнаружения герпесвирусных инфекций у часто болеющих детей с острой респираторной инфекцией и их влияние на тяжесть заболевания. Педиатрия 2014; 93: 1: 44–49. (Klimova R.R., Okolyshcheva N.V., Chichev E.V. et al. Frequency of detection of herpes virus infections at often ill children with a acute respiratory infection and their influence on heavy of disease. *Pediatrics* 2014; 93: 1: 44–49.)
2. Malinovskaya V.V., Klimova R.R., Okolyshcheva N.V. et al. Frequency of herpes virus detection in frequently ill children at an early age with acute respiratory viral infection and its effect on the disease course. Eur. Soc. for Paediatric Infectious Diseases. Milano Congressi 2013; <http://www.allcongress.com/medical-congress/31st-annual-meeting-of-the-euro-pean-society-for-paediatric-infectious-diseases/>.
3. Торихоева Л.Б. Коррекция нарушений иммунитета при острой респираторной инфекции у детей раннего возраста: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М 2010; 24. (Torschchoeva L.B. Correction of immunity abnormalites at a acute respiratory infection in children of early age: Avtoref. Dis.... kand. med. nauk. Moscow 2010; 24.)
4. Liu Z., Zhang P., Tang S. et al. Urine real-time polymerase chain reaction detection for children virus pneumonia with acute human cytomegalovirus infection. BMC Infect Dis 2014; 14: 245.
5. McDermott D.S., Knudson C.J, Varga S.M. Determining the breadth of the respiratory syncytial virus-specific T cell response. J Virol 2014; 88: 6: 3135–3143.
6. Bucacas K.L., Mian A.I., Demmler-Harrison G.J. et al. Global gene expression profiling in infants with acute respiratory syncytial virus broncholitis demonstrates systemic activation of interferon signaling networks. *Pediat Infect Dis J* 2013; 32: 2: e68–76.
7. Кистенева Л.Б., Окольшиева Н.В., Чешик С.Г. Изучение специфического гуморального иммунитета к герпесвирусным инфекциям детей с длительным субфебрилитетом. Тезисы 11 конгресса детских инфекционистов России «Актуальные вопросы инфекционной патологии и вакцинопрофилактики». М 2012; 36. (Kisteneva L.B., Okolyshcheva N.V., Cheshik S.G. Research of specific humoral immunity to herpes virus infections in children with long subfebrilitet temperature. The theses of 11th congresses of children infectists of Russia «Actual questions of an infectious pathology and vaccinal prevention». Moscow 2012; 36.)
8. Chichev Ev., Klimova R., Okolyshcheva N. et al. Detection of markers of herpesvirus infections in frequently ill children and viral effects on the disease course. Annual Meeting European Science Paediatric Research. Porto, 2013; 346.
9. Окольшиева Н.В., Кистенева Л.Б., Климова Р.Р. и др. Частота выявления герпесвирусов у «условно здоровых» детей, посещающих и не посещающих детский сад. Тезисы 12 конгресса детских инфекционистов России «Актуальные вопросы инфекционной патологии и вакцинопрофилактики». М 2013; 53. (Okolyshcheva N.V., Kisteneva L.B., Klimova R. R. et al. Frequency of revealing of herpes virus in «conditionally healthy» children who are visiting and not visiting a kindergarten. The theses of 12th congresses of children infection doctors of Russia «Actual questions of an infectious pathology and vaccinal prevention». Moscow 2013; 53.)
10. Окольшиева Н.В., Кистенева Л.Б., Боковой А.Г. и др. Имунный ответ детей младшего возраста, инфицированных герпесвирусами на фоне ОРВИ. Материалы 5 Ежегодного Всероссийского конгресса по инфекционным болезням. М 2014; 230. (Okolyshcheva N.V., Kisteneva L.B., Bokovoj A.G. et al. The Immune response of children of young age infected with herpes virus in sharp respiratory virus infection. The materials of 5th Annual Russia congresses on infectious diseases. Moscow 2014; 230.)
11. Окольшиева Н.В., Климова Р.Р., Чичев Е.В. и др. Особенности течения инфекции, вызванной вирусом герпеса 6-го типа, у детей раннего возраста на фоне острой респираторной вирусной инфекции. Детские инфекции 2014; 13: 3: 19–23. (Okolyshcheva N.V., Klimova R. R., Chichev E.V. et al. Feature of a current of infection caused by a herpes virus of the 6 type in children of early age with a sharp respiratory virus infection. *Detskie infekcii* 2014; 13: 3: 19–23.)
12. Климова Р.Р., Сотников И.А., Чичев Е.В. и др. Сравнительный анализ частоты встречаемости маркеров герпесвирусных инфекций в клинических материалах у детей с различными инфекционными патологиями. Эпидемиология и инфекционные болезни. Актуальные вопросы 2014; 4: 33–38. (Klimova R. R., Sotnikov I.A., Chichev E.V. et al. The comparative analysis of frequency of occurrence of markers of herpes virus infections in clinical materials in children with various infectious pathologies. *Epidemiologija infekcionnye bolezni. Aktual'nye voprosy* 2014; 4: 33–38.)
13. Иванова В.В., Родионова О.В., Малиновская В.В. и др. Эффективность виферона в комплексном лечении инфекционных болезней у детей. Рос вестн перинатол педиат 2000; 45: 2: 49–54. (Ivanova V.V., Rodionova O. V., Malinovskaya V.V. et al. Viferon efficiency in complex treatment of infectious diseases in children. *Ros Vestn Perinatol Pediat* 2000; 45:2:49–54.)
14. Малиновская В.В., Деленян Н.В., Ариненко Р.Ю. Виферон – комплексный противовирусный и иммуномодулирующий препарат для детей и взрослых. Руководство для врачей. М 2006; 82–88. (Malinovskaya V.V., Delenjan N.V., Arinenko R.Yu. Viferon as a complex antiviral and immunomodulating drug for children and adults. A management for doctors. Moscow 2006; 82–88.)
15. Денгин В.В., Деленян Н.В. Виферон: применение при инфекционно-воспалительных заболеваниях. Фарматека 2005; 12: 53–57. (Dengin V.V., Delenjan N.V. Viferon: application in infected-inflammatory diseases. *Farmateka* 2005; 12: 53–57.)

16. Практическое руководство по детским болезням. Том 8. «Иммунология детского возраста». Под ред. А.Ю. Щербины и Е.Д. Пашанова М: Медпрактика-М 2006; 432. (Practical management on pediatric diseases. Vol 8. «Immunology of children age». A.Ju. Shherbina, E.D. Pashanov (Eds). Moscow: Medpraktika-M 2006; 432.)
17. *Реброва О.Ю.* Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ Statistica. М: Медиа Сфера 2006; 305. (Rebrova O.Yu. The statistical analysis of medical data. Application of a program Statistica. Moscow: Media Sphere 2006; 305.)
18. *Kumagai T, Yoshikawa T, Shiraki K. et al.* Virus specific cell-mediated immunity may play a role in controlling reactivated human herpesvirus 6B in patients under measles induced immunosuppression. J Med Virol 2014; 86: 4: 658–665.

Поступила 13.01.15

## Клиническое значение мутаций гена FLG у детей с атопическим дерматитом

Е.Е. Варламов, М.К. Тагирова, Е.Г. Комова, М.А. Прасолова, М.К. Иванов, В.С. Сухоруков, А.Н. Пампура

Научно-исследовательский клинический институт педиатрии ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова», Москва; ЗАО «Вектор-Бест», Новосибирск

### Clinical significance of FLG gene mutations in children with atopic dermatitis

Е.Е. Varlamov, М.К. Tagirova, Е.Г. Komova, М.А. Prasolova, М.К. Ivanov, V.S. Sukhorukov, А.Н. Pampura

Research Clinical Institute of Pediatrics, N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow; ZAO «Vector-Best», Novosibirsk

Одним из факторов патогенеза атопического дерматита является нарушение функции кожного барьера вследствие дефекта белка кожи филагрина. Цель исследования: определить клиническое значение мутаций 2282 del CAGT, R501X, R2447X, S3247X в гене FLG у детей с атопическим дерматитом. В исследование включены 58 детей с атопическим дерматитом. Всем детям проводился молекулярно-генетический анализ четырех мутаций гена FLG. У пациентов с мутациями в гене FLG отмечалась тенденция к увеличению частоты встречаемости сенсибилизации к аллергенам домашней пыли, достоверно чаще наблюдалась сенсибилизация к аллергену эпидермиса кошки, уровень специфических IgE к эпидермису кошки был достоверно выше. Заключение: наличие мутации в гене FLG, кодирующем белок филаггрин, увеличивает риск развития сенсибилизации к бытовым и эпидермальным аллергенам, и в случае уже имеющейся сенсибилизации к эпидермису кошки у пациентов с высокой вероятностью выявляется высокая концентрация специфических IgE к данному аллергену. Указанный факт обосновывает необходимость уделять особое внимание мероприятиям, направленным на элиминацию аллергенов домашней пыли и особенно аллергена эпидермиса кошки и персонализацию подходов к терапии и профилактике атопического дерматита у детей.

*Ключевые слова:* дети, атопический дерматит, белок филаггрин, ген FLG.

Skin barrier dysfunction due to deficiency of the skin protein filaggrin is one of the factors involved in the pathogenesis of atopic dermatitis. Objective: to determine the clinical significance of 2282 del CAGT, R501X, R2447X, and S3247X mutations in the FLG gene in children with atopic dermatitis. The investigation included 58 children with atopic dermatitis. A molecular genetic analysis of the four mutations in the FLG gene was done in all the children. In the patients with FLG gene mutations, there was a tendency towards a higher frequency of sensitization to house dust allergens, significantly more often sensitization to cat epidermal allergen, and significantly higher levels of specific IgE to the cat epidermis. Conclusion. Mutations in the FLG gene encoding the protein filaggrin raise the risk for sensitization to domestic and epidermal allergens and, in case of already existing sensitization to the cat epidermis, the patients are found with a high degree of probability to have the high concentration of specific IgE to this allergen. The above fact justifies the need to place special emphasis on measures to eliminate house dust allergens, and cat epidermis allergen in particular, and to personalize approaches to therapy and prevention of atopic dermatitis in children.

*Key words:* children, atopic dermatitis, protein filaggrin, FLG gene.

Атопический дерматит является хроническим рецидивирующим заболеванием кожи, сопровождающимся зудом, сухостью кожи, экзематозным воспалением. Основными характеристиками заболевания являются выраженный кожный зуд, рецидивирующее течение и, как правило, начало в раннем возрасте. Распространенность атопического дерматита у детей со-

ставляет 15–30%, причем в 45% случаев заболевание возникает в течение первых 6 мес жизни [1]. Несмотря на то что на сегодня разработаны достаточно подробные рекомендации по ведению больных с атопическим дерматитом, у части пациентов (5–10%) отмечается непрерывно-рецидивирующее течение болезни [2]. В этой связи особую актуальность приобретает изучение механизмов патогенеза заболевания с целью разработки новых подходов к профилактике обострений.

Одним из факторов патогенеза атопического дерматита является нарушение функции кожного барьера [3, 4], что способствует проникновению аллергенов через кожу, облегчая их взаимодействие с локальными антигенпрезентирующими клетками и последующее развитие сенсибилизации [5–7]. Важнейшим фактором, обеспечивающим целостность кожного барьера, является белок филаггрин, кодируемый геном FLG. В верхней части гранулярного слоя и нижней части рогового слоя эпидермиса филаггрин агрегирует филаменты кератина и других белков, в результате чего образуется структур-

© Коллектив авторов, 2015

*Ros Vestn Perinatol Pediat* 2015; 2:87–91

Адрес для корреспонденции: Варламов Евгений Евгеньевич – к.м.н., с.н.с. отделения аллергологии и клинической иммунологии Научно-исследовательского клинического института педиатрии РНИМУ им. Н.И. Пирогова Пампура Александр Николаевич – д.м.н., зав. тем же отделением Тагирова Миляуша Кавыевна – н.с. лаборатории общей патологии указанного учреждения

Сухоруков Владимир Сергеевич – д.м.н., проф., зав. той же лабораторией 125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

Комова Елена Георгиевна – н.с. ЗАО «Вектор-Бест»

Прасолова Марина Анатольевна – с.н.с. той же организации

Иванов Михаил Константинович – начальник лаборатории той же организации

630128 Новосибирск, ул. Пасечная, д. 3



но-функциональный барьер, состоящий из уплотненных слоев кератина, который уменьшает потерю воды и предотвращает проникновение антигенов в глубокие слои эпидермиса. Затем филаггрин подвергается воздействию протеаз, таких как катепсины В и L [8, 9], в результате чего образуется так называемый естественный увлажняющий фактор [10]. Последний представляет собой комплекс низкомолекулярных веществ, включающий урокаиновую кислоту, пирролидоновую карбоновую кислоту, циклические производные глутамина, метаболиты гистидина, цитруллин. Естественный увлажняющий фактор играет решающую роль в поддержании pH градиента кожи [11, 12], от которого зависят барьерная проницаемость и кожная антибактериальная защита [13].

Таким образом, филаггрин является одним из основных факторов целостности кожи и соответственно нарушение его функции приводит к дефекту эпидермального барьера. К настоящему времени в многочисленных исследованиях показана взаимосвязь мутаций филаггрина и развития атопического дерматита [14–18]. Однако многие аспекты влияния мутаций филаггрина на течение данного заболевания на настоящий момент еще не изучены, что аргументировало цель настоящего исследования: определить клиническое значение мутаций гена филаггрина у детей с атопическим дерматитом.

### Характеристика детей и методы исследования

#### Пациенты

В исследование были включены 58 детей (30 мальчиков, 28 девочек) с атопическим дерматитом, наблюдавшихся в 2011–2013 гг. в отделении аллергологии и клинической иммунологии института. Дети были в возрасте от 3 мес до 15 лет (Me – 5,0 [Q1 – 2,0; Q3 – 8,5]). У 18 пациентов атопический дерматит сочетался с бронхиальной астмой. Диагноз атопического дерматита и бронхиальной астмы устанавливали в соответствии с общепринятыми диагностическими критериями [19, 20]. Тяжесть атопического дерматита оценивали при помощи индекса SCORAD [21].

По клиническим показаниям пациентам выполняли кожные скарификационные аллергопробы и определяли в сыворотке крови концентрацию специфических иммуноглобулинов E (IgE) к бытовым, пищевым, эпидермальным аллергенам (ImmunoCAP 100, Phadia AB). Спектр тестируемых аллергенов для каждого пациента подбирался индивидуально на основании анамнеза и особенностей клинических манифестаций. Диагноз пищевой аллергии базировался на положительных результатах кожных скарификационных проб, а также наличии специфических IgE-антител к пищевым аллергенам (ImmunoCAP, Phadia).

#### Выделение ДНК и генотипирование

Всем детям проводился молекулярно-генетический анализ четырех мутаций гена *FLG*. ДНК пациентов была выделена из цельной крови с использо-

ванием коммерческого набора для выделения ДНК Agencourt® Genfind™V2 (Beckman Coulter, США). Выявление мутаций 2282 del CAGT, R501X, R2447X, S3247X в гене *FLG* осуществляли с помощью набора реагентов, разработанного для решения этой задачи в ЗАО «Вектор-Бест». Метод основан на анализе кривых плавления комплексов, образующихся при гибридизации одноцепочечных продуктов асимметричной полимеразной цепной реакции (ПЦР), несущих гаситель флюоресценции, со специфичными к участку мутации зондами, несущими флюоресцентный краситель [22]. ПЦР проводили на амплификаторе с флюоресцентной детекцией в режиме реального времени «CFX96 Touch™ Real-Time PCR Detection System» («Bio-Rad», США). Метод позволяет быстро анализировать большое количество образцов, что делает его применение удобным при потоковом анализе в клинических лабораториях.

Для подтверждения получаемых результатов образцы, несущие последовательности дикого типа и мутации, были секвенированы. Секвенирование образцов проводили методом Сэнгера в Центре коллективного пользования «Геномика» СО РАН (Новосибирск).

#### Статистический анализ

Все статистические расчеты осуществлены с использованием Statistica 8.0. Описательная статистика проводилась с вычислением средней величины, медианы, верхнего и нижнего квартилей. Сравнение групп осуществляли с применением Манна–Уитни U-теста, построением таблиц сопряженности с помощью критерия Фишера. Различия считали статистически значимыми при  $p=0,05$ .

### Результаты

Обострение атопического дерматита на момент включения в исследования отмечалось у 52 детей, значение индекса SCORAD составило 56,5 [38,2; 70,1] балла. Мутации гена *FLG* были выявлены у 19 (32,8%<sup>1</sup>) детей. С наибольшей частотой встречалась мутация 2282del4 – у 17 детей. Мутации R3247X, R2447X и R501X в гене *FLG* были выявлены у 1, 2 и 2 детей соответственно. Трое пациентов являлись носителями одновременно 2 мутаций (компаундная гетерозиготность) – 2282del4 и R3247X, 2282del4 и R2447X, R2447X и R501X.

Значения индекса SCORAD, отдельных показателей интенсивности кожного поражения и субъективных симптомов представлены в табл. 1. По тяжести атопического дерматита, распространенности, выраженности воспаления различий между группами пациентов с наличием и отсутствием мутаций не наблюдалось. Вместе с тем в группе детей с мутациями гена *FLG* отмечалась тенденция к снижению интенсивности эритемы. По частоте бронхиальной астмы группы пациентов с наличием и отсутствием мутаций не различались ( $p=0,4$ ; критерий Фишера).

<sup>1</sup> Здесь и далее % вычислен условно, так как количество пациентов меньше 100.

**Таблица 1. Тяжесть клинических манифестаций атопического дерматита в зависимости от наличия/отсутствия мутации гена филагтрина**

Клинические данные	Вся группа (n=58)	Мутация + (n=19)	Мутация – (n=39)	p*
SCORAD, баллы	56,5[38,2;70,1]	58,0[38,3;72,4]	56,0[38,0;68,5]	0,71
Распространенность, %	30,0[11,5;60,75]	30,0[17,0;82,0]	25,0[10,0;50,0]	0,31
Эритема, баллы	2,0[1,0;3,0]	2,0[1,0;2,0]	2,0[1,0;3,0]	0,08
Отек/папула, баллы	2,0[1,0;2,5]	2,0[1,0;2,0]	2,0[1,0;3,0]	0,59
Корки/мокнутые, баллы	2,0[0,0;2,0]	2,0[0,0;2,0]	2,0[0,0;2,0]	0,8
Экскориации, баллы	2,0[1,0;2,0]	2,0[1,0;2,0]	2,0[1,0;2,0]	0,74
Лихенификация, баллы	2,0[1,0;3,0]	2,0[1,0;3,0]	2,0[1,0;3,0]	0,87
Сухость, баллы	2,0[1,5;3,0]	2,0[2,0;3,0]	2,0[1,0;3,0]	0,15
Зуд, баллы	5,0[3,5;8,0]	6,0[3,0;8,0]	5,0[4,0;7,0]	0,42
Нарушение сна, баллы	5,0[1,0;6,0]	5,0[2,0;6,0]	5,0[0,0;7,0]	0,72

Примечание. \* U-тест.

Сенсибилизация к пищевым аллергенам была выявлена у 42 (72,4%) детей, пациенты с наличием и отсутствием мутаций по частоте пищевой аллергии (n=16 и 26 соответственно; p=0,14) и множественной непереносимости пищевых белков (n=4 и 10; p=0,48) не различались. К эпидермальным аллергенам сенсибилизация была выявлена у 17 (29,3%) детей, к аллергенам клеща домашней пыли – у 33 (56,9%) детей. Сенсибилизация к нескольким группам аллергенов отмечалась у 37 (63,8%) пациентов.

Первоначально была проанализирована частота встречаемости сенсибилизации (по данным кожных проб и определения специфических IgE) к различным классам аллергенов у пациентов с наличием/отсутствием мутации гена *FLG*. У пациентов с мутацией была выявлена тенденция к увеличению частоты встречаемости сенсибилизации к аллергенам домашней пыли (табл. 2).

Следующим этапом являлось сравнение групп пациентов по наличию концентрации специфических IgE к аллергену клеща домашней пыли, эпидермису кошки, молоку, куриному яйцу, пшенице, говядине, картофелю, яблоку. Сенсибилизация к аллергену кошки в группе с наличием мутации встречалась статистически значимо чаще. По частоте выявления специфических IgE к аллергенам домашней пыли и пищевым аллергенам другим аллергенам группы не различались (табл. 3).

При анализе концентрации специфических IgE установлено, что у детей с наличием мутации в гене *FLG*

уровень специфических IgE к эпидермису кошки статистически значимо выше. По уровню специфических IgE к другим аллергенам группы не различались (табл. 4).

### Обсуждение

Одно из первых исследований связи мутаций гена *FLG* с развитием заболеваний кожи проведено в 2006 г. С. Palmer и соавт. установили, что мутации данного гена являются существенными факторами риска развития атопического дерматита и бронхиальной астмы [23]. В ряде работ было показано, что у пациентов с атопическим дерматитом мутации гена филагтрина встречаются достоверно чаще, чем в популяции, однако процент больных атопическим дерматитом, имеющих мутацию гена *FLG*, значительно варьирует – от 4,2 до 50–55% [4, 23, 24]. Такая вариабельность может быть связана с различием в тяжести атопического дерматита у пациентов, включенных в исследование. Так, в работе J. Varkeg и соавт. [15], где критерием включения являлось наличие тяжелого персистирующего дерматита, частота мутаций гена филагтрина составила 42%. В нашем исследовании, включавшем пациентов преимущественно с тяжелым атопическим дерматитом (средний индекс SCORAD 56,5 балла) также установлена высокая частота мутаций – 32,8%.

Особо следует отметить, что зависимости между наличием/отсутствием мутации и значением индекса SCORAD в настоящем исследовании не выявлено. Следовательно, дети с тяжелым атопическим дер-

**Таблица 2. Частота сенсибилизации к основным группам аллергенов у пациентов с наличием/отсутствием мутаций гена филагтрина (абс.)**

Сенсибилизация	Мутация + (n=19)	Мутация – (n=39)	p*
Сенсибилизация к аллергенам домашней пыли	14	19	0,06
Сенсибилизация к эпидермальным аллергенам	8	9	0,12
Сенсибилизация к пищевым аллергенам	15	27	0,3
Сочетанная сенсибилизация	15	22	0,08

Примечание. \* Критерий Фишера.

Таблица 3. Частота выявления специфических IgE у пациентов с наличием/отсутствием мутаций гена филагрина (абс.)

Специфические IgE	Число пациентов	Мутация + (n=19)		Мутация – (n=39)		p*
		sIgE +	sIgE –	sIgE +	sIgE –	
sIgE к клещу домашней пыли	35	8	2	13	12	0,13
sIgE к эпидермису кошки	23	6	1	6	10	0,044
sIgE к молоку	47	11	3	18	15	0,1
sIgE к куриному яйцу	45	10	2	20	13	0,14
sIgE к пшенице	32	7	2	11	12	0,13
sIgE к говядине	18	4	4	5	5	0,6
sIgE к картофелю	33	7	5	11	10	0,51
sIgE к яблоку	33	9	2	11	11	0,08

Примечание. \* Критерий Фишера.

матитом патогенетически не являются однородной группой и тяжесть клинических проявлений заболевания может зависеть от других факторов.

Показано, что вероятность наличия у пациентов с атопическим дерматитом конкретной мутации гена филагрина в значительной степени определяется принадлежностью больного к той или другой этнической популяции. Например, для европейской популяции типичны мутации R501X и 2282del4, а для азиатской – 3321delA, S2554X, S2889X и S3296X [4, 15].

В нашем исследовании у 17 (89,5%) из 19 пациентов, имевших мутации гена филагрина, была выявлена делеция 2282del4. Похожие результаты были получены в недавно проведенном исследовании [25]. Следует отметить, что вторая типичная для европейской популяции мутация R501X была нами обнаружена только у 2 детей. В то же время пациенты, не имевшие изученных нами мутаций, могут быть носителями других дефектов в гене *FLG*.

Существует ряд работ, посвященных взаимосвязи мутаций в гене *FLG* и спектром сенсibilизации. Так, Н. Bisgaard и А. Simpson установили, что сочетание мутации гена филагрина и экспозиция аллергена кошки существенно утяжеляют риск развития атопического дерматита в раннем возрасте [26]. Показано, что мутации R501X и 2282del4 способствуют разви-

тию персистирующего течения атопического дерматита и сенсibilизации к аллергенам домашней пыли, пыльце трав, эпидермису кошки у детей с тяжелым атопическим дерматитом [27], что подтверждается и полученными нами данными.

Мы установили, что у детей с мутацией гена филагрина имеется тенденция к увеличению частоты встречаемости сенсibilизации к аллергенам домашней пыли, сенсibilизация к аллергену эпидермиса кошки отмечается статистически значимо чаще ( $p=0,033$ ), и для этих пациентов характерны высокие концентрации специфических IgE-антител к эпидермису кошки.

На основании полученных данных можно сделать вывод, что дефект кожного барьера, развивающийся вследствие нарушения функции белка филагрина, может влиять не только на формирование сенсibilизации к ингаляционным аллергенам, но и на степень ее выраженности.

### Заключение

Тяжелые клинические проявления атопического дерматита могут развиваться не только вследствие мутаций в гене *FLG*: исследованные мутации были нами выявлены только у 1/3 больных. С другой стороны, наличие мутаций из группы 2282 del CAGT, R501X, R2447X, S3247X увеличивает риск развития сенсibilизации

Таблица 4. Концентрация (в кЕ/л) специфических IgE у пациентов с наличием/отсутствием мутаций гена филагрина

Специфические IgE	Мутация +	Мутация –	p*
sIgE к клещу домашней пыли	2,69[0,2;85,1]	0,46[0,03;3,22]	0,14
sIgE к эпидермису кошки	100[1,99;100]	0,03[0,0;53,1]	0,033
sIgE к молоку	2,38[0,09;41,1]	1,04[0,03;21,2]	0,6
sIgE к куриному яйцу	14,28[1,12;87,6]	2,48[0,19;60,6]	0,18
sIgE к пшенице	0,34[0,07;7,08]	2,23[0,9;7,59]	0,22
sIgE к говядине	0,33[0,0;10,4]	0,33[0,55;0,83]	1,0
sIgE к картофелю	0,61[0,05;12,6]	1,14[0,04;6,18]	0,93
sIgE к яблоку	0,45[0,01;2,36]	3,49[0,14;38,4]	0,06

Примечание. \* U-тест.

к бытовым и эпидермальным аллергенам, а в случае уже имеющейся сенсибилизации к эпидермису кошки с высокой вероятностью будет выявляться высокая концентрация специфических IgE к данному аллергену. Следовательно, при ведении пациентов с тяжелым атопическим дерматитом нужно учитывать возможность наличия мутаций в гене *FLG* и уделять особое внимание мероприятиям, направленным на элиминацию аллергенов домашней пыли и особенно аллергена эпидермиса кошки. При этом необходим поиск других причин, способных индуцировать развитие тяжелого атопического дерматита у конкретного пациента.

Таким образом, полученные данные обосновывают персонализацию подходов к терапии и профилактике атопического дерматита у детей. Целесообразно проведение клинико-эпидемиологических исследований, анализирующих взаимосвязь комбинированного влияния различных факторов риска, в том числе наличия мутаций в гене *FLG*, с развитием атопического дерматита и формированием гиперчувствительности к ингаляционным аллергенам. Результаты работ, возможно, позволят изменить наши взгляды на первичную профилактику аллергических заболеваний, в частности атопического дерматита.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Williams H., Flohr C. How epidemiology has challenged 3 prevailing concepts about atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 118: 1: 209—213.
2. Novak N., Leung D.Y. Advances in atopic dermatitis. *Curr Opin Immunol* 2011; 23: 6: 778—783.
3. Weidinger S., Illig T., Baurecht H. et al. Loss-of-function variations within the filaggrin gene predispose for atopic dermatitis with allergic sensitizations. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 118: 1: 214—219.
4. Nomura T., Sandilands A., Akiyama M. et al. Unique mutations in the filaggrin gene in Japanese patients with ichthyosis vulgaris and atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119: 2: 434—440.
5. Kolbe L., Kligman A.M., Schreiner V., Stoudemayer T. Corticosteroid-induced atrophy and barrier impairment measured by non-invasive methods in human skin. *Skin Res Technol* 2001; 7: 2: 73—77.
6. Nemoto-Hasebe I., Akiyama M., Nomura T. et al. Clinical Severity Correlates with Impaired Barrier in Filaggrin-Related Eczema. *Journal of Investigative Dermatology* 2009; 129: 3: 682—689.
7. Киндеева Е.Т., Варламов Е.Е., Пампура А.Н. Функциональное состояние кожного барьера у детей с атопическим дерматитом. *Рос аллергологический журн* 2013; 1: 52—57. (Kindeeva E.T., Varlamov E.E., Pampura A.N. The functional state of the skin barrier at children with atopic dermatitis. *Ros allergologicheskij zhurn* 2013; 1: 52—57.)
8. Elias P. Feingold K. Skin Barrier. New York, London. Informa Healthcare, 2005; 632.
9. Kamata Y., Taniguchi A., Yamamoto M. et al. Neutral cysteine protease bleomycin hydrolase is essential for the breakdown of deiminated filaggrin into amino acids. *J Biol Chem* 2009; 284: 19: 12829—12836.
10. Rawlings A.V., Harding C.R. Moisturization and skin barrier function. *Dermatol* 2004; 17: 1: 43—48.
11. Krien P., Kermici M. Evidence for the existence of a self-regulated enzymatic process within human stratum corneum—an unexpected role for urocanic acid. *J Invest Dermatol* 2000; 115: 3: 414—420.
12. Schmid-Wendtner M.H., Korting H.C. The pH of the skin surface and its impact on the barrier function. *Skin Pharmacol Physiol* 2006; 19: 6: 296—302.
13. Elias P.M., Hatano Y., Williams M.L. Basis for the barrier abnormality in atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 121: 6: 1337—1343.
14. Morar N., Cookson W., Harper J. et al. Filaggrin Mutations in Children with Severe Atopic Dermatitis. *J of Investigative Dermatol* 2007; 127: 7: 1667—1672.
15. Barker J.N.W.N., Palmer C.N.A., Zhao Y. et al. Null mutations in the filaggrin gene (FLG) determine major susceptibility to early-onset atopic dermatitis that persists into adulthood. *J Invest Dermatol* 2007; 127: 3: 564—567.
16. Weidinger S., Rodriguez E., Stahl C. et al. Filaggrin Mutations Strongly Predispose to Early-Onset and Extrinsic Atopic Dermatitis. *Journal of Investigative Dermatology* 2007; 127: 3: 724—726.
17. Brown S., Relton C.L., Liao H. et al. Filaggrin null mutations and childhood atopic eczema: A population-based case-control study. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 121: 4: 940—946.
18. Brown S.J., Relton C.L., Liao H. et al. Filaggrin haploinsufficiency is highly penetrant and is associated with increased severity of eczema: further delineation of the skin phenotype in a prospective epidemiological study of 792 school children. *Br J Dermatol* 2009; 161: 4: 884—889.
19. Hanifin J.M., Rajka G. Diagnostic features of atopic dermatitis. *Acta Derm Venerol (Stock)* 1980; 92: 44—47.
20. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактики». М: Атмосфера 2008; 108. (The National Program «Asthma in children. Strategy and prevention». М: Atmosfera 2008; 108.)
21. Eichenfield L.F., Hanifin C.J., Luger T.A. et al. Consensus Conference on Pediatric Atopic Dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2003; 49: 6: 1088—1095.
22. Prasolova M.A., Shchepotina E.G., Dymshits G.M. Development of a high-throughput fluorescence assay for detecting SNPs in hemostasis and folate metabolism genes for clinical Use. *Mol Genet microbiol Virol* 2013; 28: 1: 24—31.
23. Palmer C.N., Irvine A.D., Terron-Kwiatkowski A. et al. Common loss-of-function variants of the epidermal barrier protein filaggrin are a major predisposing factor for atopic dermatitis. *Nat Genet* 2006; 38: 4: 441—446.
24. Irvine A.D. Fleshing Out Filaggrin Phenotypes. *Journal of Investigative Dermatology* 2007; 127: 3: 504—507.
25. Komova E.G., Shintyapina A.V., Makarova S.I. et al. Filaggrin mutations in a Western Siberian population and their association with atopic dermatitis in children. *Genet Test Mol Biomarkers* 2014; 18: 12: 791—796.
26. Bisgaard H., Simpson A., Colin N.A. et al. Gene-Environment Interaction in the Onset of Eczema in Infancy: Filaggrin Loss-of-Function Mutations Enhanced by Neonatal Cat Exposure. *PLoS Medicine* 2008; 5: 6: 131.
27. Henderson J., Northstone K., Lee S. et al. The burden of disease associated with filaggrin mutations: A population-based, longitudinal birth cohort study. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 121: 4: 872—877.

Поступила 02.02.15



## Геморрагический васкулит, осложненный тонко-толстокишечной инвагинацией, у ребенка 5 лет

*Р.Г. Артамонов, С.С. Паунова, Л.В. Глазунова, М.В. Поляков, С.А. Кириллина, Е.С. Бусова, Е.Н. Гаммель, Я.Д. Тимина*

ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова»; Морозовская городская детская клиническая больница, Москва

## Henoch's disease complicated by intestinal intussusception in a 5-year-old child

*R.G. Artamonov, S.S. Paunova, L.V. Glazunova, M.V. Polyakov, S.A. Kirillina, E.S. Busova, E.N. Gammel, Ya.D. Timina*

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

При геморрагическом васкулите у детей нередко имеет место абдоминальный синдром, сопровождающийся болями в животе. Одним из редких осложнений синдрома может быть инвагинация кишок. Представлено наблюдение геморрагического васкулита у девочки 5 лет, осложненного кишечной инвагинацией.

*Ключевые слова:* дети, геморрагический васкулит, абдоминальный синдром, осложнение, инвагинация.

Abdominal syndrome accompanied by abdominal pains is common in children with Henoch's disease. One of the rare complications of the syndrome may be bowel intussusception. The paper describes a case of Henoch's disease complicated intestinal intussusception.

*Key words:* children, Henoch's disease, abdominal syndrome, complication, intussusception.

Геморрагический васкулит, или болезнь Шенлейн—Геноха — системное заболевание капиллярного русла, клинически выражающееся признаками поражения кожи, суставов, органов пищеварения, почек, центральной нервной системы и других органов. Поражение органов пищеварения при этом заболевании нередко протекает крайне тяжело, сопровождаясь рядом осложнений. Одно из таких осложнений мы наблюдали в своей клинике.

*Приводим наблюдение.*

Девочка В., 5 лет, поступила в 15-е отделение Морозовской городской детской клинической больницы с направляющим диагнозом: геморрагический васкулит.

Из анамнеза: ребенок от первой беременности, протекавшей без осложнений. Роды самостоятельные. Масса ребенка при рождении 3390 г. Девочка росла и развивалась в соответствии с возрастными нормами. Прививки по календарю, реакций не от-

мечалось. Перенесенные заболевания: ОРВИ, отит. Анамнез по аллергии не отягощен. Из страны никогда не выезжала.

Больна с 17.04.2013, когда повысилась температура до 37,2°C. На следующий день ребенок стал жаловаться на боль в ушах. Участковый педиатр рекомендовал начать прием сумамеда. 21.04 вечером появилась геморрагическая сыпь на левой ноге в области голеностопного сустава, при этом температура была 37,4°C. За ночь сыпь усилилась и распространилась на обе нижние конечности, ягодицы. 22.04 ребенок был госпитализирован в отделение реанимации Морозовской городской детской клинической больницы.

При поступлении: состояние тяжелое, в сознании, вялая. Кожные покровы бледные, на нижних конечностях, ягодицах, руках отмечаются геморрагические элементы. В легких жесткое дыхание, проводится во все отделы, хрипов нет. Живот мягкий, безболезненный. Печень по краю реберной дуги. Диурез сохранен. В тот же день была проконсультирована инфекционистом. Диагноз менингококкемии был снят, и ребенок был переведен в 15-е отделение.

В отделении: состояние средней тяжести. Интоксикация выражена незначительно. Температура 36,7°C. Рвоты не было. На коже нижних конечностей, больше на голенях и стопах, геморрагическая сыпь (элементы разных размеров), расположена симметрично, местами сливается. Резкая болезненность в области голеностопного сустава, без выраженной отечности, движения затруднены. Носовое дыхание затруднено. В легких дыхание везикулярное, хрипов нет. Живот при пальпации болезненный, больше справа. Край

© Коллектив авторов, 2015

*Ros Vestn Perinatol Pediat 2015; 2:92—94*

Адрес для корреспонденции: Артамонов Рудольф Георгиевич — д.м.н., проф. кафедры педиатрии лечебного факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Паунова Светлана Стояновна — д.м.н., проф., зав. той же кафедрой

Поляков Михаил Викторович — асс. той же кафедры

Кириллина Светлана Александровна — к.м.н., доц. той же кафедры

Гаммель Елизавета Николаевна — ординатор кафедры

Тимина Яна Дмитриевна — ординатор кафедры

117997 Москва, ул. Островитянова, д. 1

Глазунова Людмила Владиславовна — зав. терапевтическим отделением Морозовской городской детской клинической больницы

Бусова Елена Сергеевна — ординатор того же отделения

119490 Москва, 4-й Добрынинский пер., д. 1/9

печени ниже края реберной дуги по среднеключичной линии на 2–3 см. Пальпация затруднена из-за болезненности. Селезенка не пальпируется. Стула не было. Мочится. Менингеальных знаков нет.

Диагностирован геморрагический васкулит с суставным и абдоминальным синдромами. Течение ОРВИ, двустороннего среднего катарального отита. Данных о менингококкемии нет.

Обследование: общий анализ крови от 24.04–13.05.2013: Нб 118–109 г/л; эр. 4,29–4,13·10<sup>12</sup>; тр. 364–262·10<sup>9</sup>; л. 10,5–8,0·10<sup>9</sup>; п. 2–1%; с. 74–56%; лимф. 19–35%; мон. 5–6%; СОЭ 38–5 мм в час. Общий анализ мочи без отклонений от нормы.

Биохимический анализ крови от 03.05.13–13.05. 2013: общий белок 70–70 г/л; альбумин 37–40 г/л; мочевины 5,2–8,0 ммоль/л; креатинин 32–33 мкмоль/л; мочевиная кислота 0,222–0,176; холестерин 5,6–5,6 ммоль/л; билирубин прямой 0,7–0,8 мкмоль/л; билирубин не прямой 3,6–4,6 мкмоль/л; калий 3,6–3,8 ммоль/л; натрий 139–138 ммоль/л; ионизированный кальций 1,25–1,22 ммоль/л; фосфор 1,16–1,18 ммоль/л; аланинаминотрансфераза 16–29 Е; аспаратаминотрансфераза 24–24 Е; глюкоза 6,7–4,6 ммоль/л; С-реактивный белок 0,001.

Показатели кислотно-основного состояния крови 22.04–28.04–30.04–03.05. 2013 г.: рН 7,37–7,47–7,47–7,35; АВЕ –6,7; –1,7 (03.04); SBE –7,3; –1,8 (03.05); BE –7,3; –1,7 (03.05); глюкоза 5,9–4,7 ммоль/л (03.05).

Результаты исследования коагулограммы представлены в таблице 1.

24.04 состояние оценено как тяжелое. Жалобы на боль в животе. Стул жидкий со слизью и кровью. Кожные покровы с геморрагическими элементами. Повышена чувствительность, болезненность в области голеностопных суставов. Живот мягкий, болезненный в проекции желчного пузыря. Стул скудный со слизью и кровью.

25.04 жалобы на боли в животе сохранялись, была однократная рвота. Живот болезненный в правой половине. Осмотрена хирургом: живот не вздут, умеренно болезненный по ходу толстой кишки, доступен глубокой пальпации во всех отделах. Раздражения брюшины нет. Стул размягченный. Заключение: на момент осмотра хирургической патологии нет. В тот же день – жалобы на боль в животе, была рвота, стул 3 раза, скудный, с кровью. Проводилась инфузионная терапия: Sol. novocaini 0,25% 50,0 и Sol. glucosae 5% 150,0; плазма – 150,0.

26.04 утром по дежурству: рвота желчью. Боли в животе в ночные часы. Живот вздут, кишечная перистальтика выслушивается. Стула не было, моча утром розовая. Проводилась инфузионная терапия: внутривенно Sol. Novocaini 0,25% 50,0; Sol. Glucosae 5% 150,0; плазма – 150,0.

26.04 ультразвуковое исследование органов брюшной полости: в проекции подпеченочного пространства определяется фиксированная аперестальтическая структура циклической формы с дифференцируемыми концентрически расположенными фрагментами кишечной стенки размером 59 мм в диаметре. Заключение: кишечная непроходимость. Ребенок переведен в хирургическое отделение. Осмотр в 19.30: живот равномерно вздут, напряжен, доступен пальпации во всех отделах. Умеренно болезненный без четкой локализации. При пальпации – объемного образования нет. Стул после клизмы с прожилками крови. В 21:15 боли в животе усилились, локализовались в правом подреберье. Рвота по типу «кофейной гущи». Заключение: больной показана диагностическая лапароскопия.

Операция: диагностическая лапароскопия. Дезинвагинация кишечника. (27.04.2013). Под эндотрахеальным наркозом произведен разрез кожи над пупком. Выполнена пункция передней брюшной стенки 5-миллиметровым троакаром с тупоконечным стилетом. Наложена карбоксиперитонеум. Над лоном в левой подвздошной области установлены два 5-милли-

Таблица 1. Показатели коагулограммы у ребенка В. 5 лет

Показатель	22.04.2013	27.04.2013	03.05.2013	07.05.2013
Фибриноген, г/л	4,75	2,11	2,15	—
Протромбиновое время, с	15,6	18,2	—	—
Протромбиновый индекс, %	105	94	109	109
АВР, с	—	—	—	51
АЧТВ, с	—	—	—	23,6
Протромбиновое время, с	—	—	—	38,1
МНО	—	—	—	0,9
Фибринолитическая активность, мин	—	—	—	11
Этаноловый тест	—	—	—	отр.

Примечание. АВР – активированное время рекальцификации; АЧТВ – активированное частичное тромбластиновое время; МНО – международное нормализованное отношение.

метровых манипуляционных троакара. При осмотре брюшной полости: петли тонкой кишки сильно раздуты. Гиперемированы. С множественными петехиальными кровоизлияниями. В правом латеральном канале и полости малого таза умеренное количество (до 100,0) геморрагического выпота. Удален отсосом. В подпеченочном углу определяется тонко-толстокишечная инвагинация. После расправления инвагинации ущемленная петля тонкой кишки отечна, гиперемирована, с множественными петехиальными кровоизлияниями. Сосуды брыжейки пульсируют. Кишка признана жизнеспособной. Выполнена ревизия тонкой кишки – без патологии. При дальнейшей ревизии: органы малого таза без патологии. Отмечается расширение внутреннего пахового кольца справа. Карбоксиперитонеум устранен. Внутрικοжные швы на раны саморассасывающейся нитью на атравматичной игле. Зеленка, асептическая наклейка.

Диагноз: геморрагический васкулит, кожно-суставная-абдоминальная форма. Тонко-толстокишечная инвагинация. Паховая грыжа справа.

30.04.2013 больная переведена в 15-е отделение. С 1.05 проводилась инфузионная терапия: Sol. glucosae 5% 200,0; Sol. KCl 4% 8,0; Sol. MgSO<sub>4</sub> 25% 1,0; плазма – 150,0. Ребенок выписан 17.05.2013 г.

### Обсуждение

Абдоминальный синдром при геморрагическом васкулите чаще наблюдается у детей (в 54–72% случаев), чем у взрослых, и чаще сопровождается осложнениями хирургического характера: кишечная непроходимость вследствие инвагинации, аппендицит, прободные язвы кишечника, перитонит, обширные гематомы кишечной стенки, каловый свищ [1–4]. Непроходимость кишечника объясняют тяжелым течением синдрома, большой гематомой стенки кишки [3].

В литературе мало сведений о частоте инвагинации у пациентов с абдоминальным синдромом при геморрагическом васкулите. Так, по данным З.А. Данилиной [3], у 8 из 145 больных детей была диагностирована инвагинация. По нашим наблюдениям,

в 15-м отделении за последние 10 лет получили лечение 410 больных геморрагическим васкулитом, из них у 130 отмечался абдоминальный синдром и только в одном случае (приведенном в этой статье) имело место осложнение в виде инвагинации, получившее подтверждение при хирургическом вмешательстве.

Диагностика этого осложнения довольно трудна. А.М. Абезгауз справедливо отмечает, что «абдоминальная пурпура может симулировать аппендицит, инвагинацию и перитонит... Однако не только может симулировать эти хирургические заболевания, но и вызывать их». В нашем наблюдении картина абдоминального синдрома была вполне типичной и в течение нескольких дней привела к этому грозному осложнению, несмотря на терапию, которую с успехом мы применяли в течение десятилетий при данном заболевании.

Механизм развития инвагинации достоверно не установлен. Так как в наиболее типичной форме абдоминальные осложнения геморрагического васкулита наблюдаются в детском возрасте [3, 5], можно высказать предположение, что инвагинация происходит вследствие гиперактивной моторики кишечника, клиническим выражением которой являются коликообразные боли, характерные для детей с абдоминальным синдромом.

### Выводы

1. Инвагинация может быть осложнением абдоминального синдрома при геморрагическом васкулите. Для такого осложнения характерно необычно длительное течение абдоминальной боли и неэффективность традиционно применяющейся терапии. В подобных случаях следует определять показания к ультразвуковому исследованию брюшной полости и прибегать к своевременной консультации хирурга.

2. Предположение о гиперактивной моторике кишок при абдоминальном синдроме может послужить обоснованием к назначению препаратов, регулирующих моторику, когда в клинической картине абдоминального синдрома преобладают боли в животе.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Баркаган З.С. Геморрагические заболевания и синдромы. М: Медицина 1980; 336. (Barcagan Z.S. Hemorrhagic diseases and syndromes. Moscow: Medicina 1980; 336.)
2. Данилина З.А. Клиника и лечение капилляротоксикоза у детей. Издательство Румынской народной республики. Бухарест 1961; 285. (Danilina Z.A. Clinics and management capilaratocsicosis in children. Romanian people republic edition. Bucharest 1961; 285.)
3. Абезгауз А.М. Геморрагические заболевания у детей. Ленинград: Государственное издательство медицинской литературы 1963; 307. (Abezgauz A.M. Hemorrhagic diseases in children. Leningrad: State edition of medical literature 1963; 307.)
4. Третьякова О.С. Пурпура Шенлейна–Геноха у детей: клинико-диагностические подходы. Детячий Лікар 2011; 5: 8–15. (Tretjacova O.S. Shonlein–Henoch disease in children: clinic-diagnostic approach. Detjachy Likar 2011; 5: 8–15.)
5. Кассирский И.А., Алексеев Г.А. Клиническая гематология. М: Государственное издательство медицинской литературы 1962; 811. (Kassirsky I.A., Alekseev G.A. Clinical hematology. Moscow: State edition of medical literature 1962; 811.)

Поступила 03.02.15

# Тяжелое поражение сердечно-сосудистой системы у больного с синдромом Марфана

О.С. Грознова, Е.П. Калачанова, И.В. Леонтьева, П.Е. Ржевская

Научно-исследовательский клинический институт педиатрии ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова», Москва

## Severe cardiovascular system involvement in a patient with Marfan's syndrome

O.S. Groznova, E.P. Kalachanova, I.V. Leontyeva, P.E. Rzhetskaya

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

Приведенное клиническое наблюдение ребенка 14 лет с синдромом Марфана демонстрирует раннее тяжелое поражение сердечно-сосудистой системы — дилатационную кардиомиопатию, дилатацию корня аорты, потребовавшее оперативного лечения в 9 лет, недостаточность митрального и аортального клапанов 2-й и 3-й степени соответственно. Представлен современный взгляд на проблему поражения сердца и сосудов при синдроме Марфана (кардиомиопатия как новый признак заболевания, диссекция артерий). Показаны новые возможности лечения сердечно-сосудистых нарушений при данном заболевании у детей — патогенетическая терапия лозартаном, антителами к трансформирующему фактору роста  $\beta$ .

*Ключевые слова:* дети, синдром Марфана, кардиомиопатия, аорта, лозартан, диагностика, лечение.

The given clinical case of a 14-year-old child with Marfan's syndrome demonstrates the early severe cardiovascular system diseases, such as dilated cardiomyopathy and aortic root dilatation, that required surgical treatment when he was 9 years old, and grades 2 and 3 insufficiency of the mitral and aortic valves, respectively. The paper presents the modern view of the involvement of the heart and vessels in Marfan's syndrome (cardiomyopathy as a new sign of the disease, arterial dissection). It shows new possibilities for treating cardiovascular disorders in children with this disease, such as pathogenetic therapy with losartan, anti-transforming growth factor- $\beta$  antibodies.

*Key words:* children, Marfan's syndrome, cardiomyopathy, aorta, losartan, diagnosis, treatment.

Первое описание синдрома Марфана дано С. Williams в 1876 г. Синдром включает триаду симптомов: поражение опорно-двигательного аппарата, сердечно-сосудистой системы и органа зрения. Причиной заболевания являются мутации в гене *FBNI* (локус 15q21.1) [1]. Заболевание наследуется по аутосомно-доминантному типу с высокой пенетрантностью мутантного гена [2]. Продуктом гена *FBNI* служит белок фибриллин-1. Распространенность синдрома Марфана составляет 20 на 100 000 населения (Orphanet, 2014) [3]. В 75% случаев заболевание носит семейный характер, в 25% — возникает спорадически. Несмотря на полуторавековую историю изучения болезни, мы до сих пор сталкиваемся с трудностями ее диагностики, которые возникают в связи с выраженным клиническим полиморфизмом, различными сроками манифестации, фенотипическим сходством с другими наследственными синдромами, вовлечением многих жизненно важных органов и систем [4].

Дифференциальный диагноз синдрома Марфана проводится со следующими фибриллинопатиями

I типа: синдромом Шпритцена—Голдберга, синдромом Лоэса—Дейтса, MASS-фенотипом, синдромом Вейла—Марчезани, фибриллинопатией I типа с изолированными скелетными аномалиями, фибриллинопатией I типа с подвывихом хрусталика. Также в дифференциальный диагноз включают гомоцистиурию и синдром аневризм с остеоартритом.

Основной причиной летального исхода являются разрывы аневризм и сердечная недостаточность. Сердечно-сосудистые нарушения при синдроме Марфана тяжелы и разнообразны [5]. Поражение аорты развивается у 65–100% больных: наблюдается дилатация корня и/или синусов Вальсальвы, восходящей, нисходящей аорты; аортальная недостаточность; аневризмы, расслоение стенки, разрывы. Поражение митрального клапана развивается у 82–100% больных: выявляется дилатация кольца, пролабирование створок, недостаточность клапана. Также характерно поражение артерий с формированием аневризм; нарушения ритма и проводимости сердца (у ~25% больных); инфекционный эндокардит (у 8%) и кардиомиопатия. Наиболее грозным из вышеизложенных осложнений является расслоение (диссекция) стенки аорты, чаще всего приводящая к летальному исходу.

Показаниями к оперативному лечению при синдроме Марфана являются [6]: диаметр корня аорты 50 мм у взрослых пациентов (для пациентов без синдрома Марфана 55 мм), случаи диссекции аорты у родственников, сопутствующая выраженная недостаточность клапана аорты и митрального кла-

© Коллектив авторов, 2015

*Ros Vestn Perinatol Pediat* 2015; 2:95–99

**Адрес для корреспонденции:** Грознова Ольга Сергеевна — д.м.н., в.н.с. отдела патологии сердечно-сосудистой системы Научно-исследовательского клинического института педиатрии РНИМУ им. Н.И. Пирогова  
Леонтьева Ирина Викторовна — д.м.н., проф., зав. тем же отделом  
Калачанова Елена Петровна — к.м.н., врач отделения кардиоревматологии указанного учреждения

Ржевская Полина Евгеньевна — ординатор того же отделения  
125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2



пана, нарастание диаметра кольца клапана аорты более 2 мм в год. Оперативное лечение показано также всем женщинам с синдромом Марфана, желающим иметь детей.

До недавнего времени господствовало убеждение, что поражение сердца при синдроме Марфана заключается в основном в аномалиях аорты и клапанов сердца. Однако в последние годы к основным симптомам заболевания стали относить еще и поражение миокарда (кардиомиопатию) [7]. Развитие кардиомиопатии осуществляется двумя патогенетическими путями: через белок фибриллин-1 и через нарушение метаболических превращений с участием трансформирующего фактора роста- $\beta$ . Первый из них приводит к аномалиям функционирования экстрацеллюлярного матрикса и нарушает захват кальция кардиомиоцитами, второй – к нарушению метаболизма глюкозы в клетках сердца. Отмечают следующие особенности кардиомиопатии при синдроме Марфана: вариабельный возраст дебюта, длительное компенсированное течение, первичное ремоделирование миокарда с дальнейшим присоединением систолической дисфункции, формирование ишемических изменений сердечной мышцы. Риск неблагоприятного прогноза для жизни имеют больные с синдромом Марфана с повышенным уровнем промозгового натрийуретического пептида (NT-proBNP) более 214 пг/мл (при нормативных значениях до 100 пг/мл) [8].

Лечение синдрома Марфана включает не только симптоматическое, но и патогенетическое направление – применение блокаторов рецепторов I типа к ангиотензину II (лозартан) приостанавливает дилатацию корня аорты и предупреждает диссекцию сосудов [9]. В 2012 г. впервые было предложено патогенетическое лечение антителами к трансформирующему фактору роста- $\beta$ , что открывает положительные перспективы у больных с данной нозологией [10]. Также в лечении находят применение  $\beta$ -блокаторы, проводится терапия нарушений ритма и проводимости сердца, осуществляют оперативное или медикаментозное лечение диссекции аорты и аневризм артерий [11, 12].

Яркой демонстрацией раннего тяжелого поражения сердечно-сосудистой системы у больного с синдромом Марфана является представленное ниже клиническое наблюдение.

### Клиническое наблюдение

Мальчик от второй беременности, которая протекала на фоне ОРВИ в I триместре, анемии. Роды вторые (первый ребенок – девочка, здорова), в срок, оперативные. Масса при рождении 3250 г, длина 49 см. Оценка по шкале Апгар 5/7 баллов.

Генеалогия по материнской и отцовской линиям отягощена артериальной гипертензией, ишемиче-

ской болезнью сердца. Признаков синдрома Марфана ни у кого из родственников не отмечалось.

У пробанда проявления синдрома Марфана наблюдались с рождения: врожденная деформация грудной клетки, идиопатический сколиоз грудного отдела позвоночника. Изменения со стороны сердца впервые были выявлены в родильном доме. При проведении эхокардиографии диагностировано расширение корня аорты с регургитацией I степени. Признаков нарушения кровообращения не было.

С возраста 2 лет появились жалобы на одышку при физической нагрузке. С 4 лет ребенок наблюдался по месту жительства и обследовался в стационаре с диагнозом: дилатация корня аорты, недостаточность аортального и митрального клапанов 2-й степени, недостаточность кровообращения 1-й степени. Лечение не получал.

К 9-летнему возрасту отмечалось постепенное прогрессирование симптомов: выросла одышка, тахикардия, появились отеки стоп при физической нагрузке. Поставлен диагноз: болезнь Марфана; аневризма корня аорты (дилатация до 47 мм); аннулоэктазия аортального клапана с недостаточностью 3-й степени; митральная недостаточность 2-й степени; дилатация левого желудочка до 57 мм; недостаточность кровообращения 2Б степени.

В 9 лет проведена операция Бенталла с использованием кондуита №25 МЕДИНЖ. В послеоперационном периоде наблюдался постперикардитомный синдром (выпот в полость перикарда), проводился перикардиоцентез на 5-е сутки с положительным эффектом (удалено 260 мл сукровичного отделяемого). Симптомы перикардита исчезли, левый желудочек уменьшился в размерах до 45 мм, фракция выброса составляла 67%. Назначен варфарин 1,25 мг в сутки, верошпирон 37,5 мг в сутки.

В 11 лет в связи с возобновлением жалоб на одышку и учащенное сердцебиение проведена эхокардиография: вновь появилась выраженная дилатация левого желудочка до 60 мм со снижением сократительной способности миокарда (фракция выброса 50%), отсутствие систолического утолщения в бассейне правой коронарной артерии и огибающей артерии. Для исключения аномалии функционирования кондуита проведена коронарография – конduit функционирует адекватно. Увеличена доза варфарина до 2,5 мг в сутки, верошпирана до 50 мг в сутки, назначен капотен 12,5 мг в сутки, дигоксин 0,2 мг в сутки, курсы кардиометаболической и иммуностимулирующей терапии (предуктал, элькар).

В 13 лет мальчик повторно обследован в стационаре по месту жительства – прогрессировала дилатация левого желудочка (конечный диастолический диаметр левого желудочка 66 мм), фракция выброса уменьшилась до 47%, отмечался гипокинез задней стенки на базальном и среднем уровне. При проведении холте-

ровского мониторинга зарегистрировано около 2,5 тыс. желудочковых экстрасистол, эпизоды синусовой брадикардии до 57 в минуту. В течение последнего года отмечались короткие эпизоды головокружения, которые в течение дня сопровождались чувством онемения левой половины лица, левых конечностей. Ребенок был госпитализирован в стационар, где состояние расценивалось как транзиторное нарушение мозгового кровообращения. Компьютерная томография головного мозга – объемных образований и данных о тромбоэмболии не выявлено. Магнитно-резонансная томография не проводилась в связи с наличием металлических составляющих кондуита. Лечение не менялось. Синкопальных состояний не было. Перенес операцию по удалению хрусталиков с их заменой.

В 14 лет мальчик впервые поступил в отделение кардиоревматологии НИКИ педиатрии. Жалобы на одышку при физической нагрузке, утомляемость, периодически – отеки ног, нарушение зрения, скелетные деформации. По данным объективного осмотра (рис. 1): физическое развитие среднее (рост 50–75-й перцентиль), телосложение астеническое, имеется выраженный дефицит массы тела по отношению к росту (показатель массы 3–10-й перцентиль). Отмечается арахнодактилия, скелетные деформации: килевидная грудная клетка, кифосколиоз, длинные конечности. Наблюдается эктопия зрачков. Частота дыхания 24 в минуту, пульс 68 в минуту, артериальное давление 107/73 мм рт.ст., при перкуссии границы сердца расширены влево до передней аксиллярной линии, аускультативно тоны сердца приглушены, ритмичные, выслушивается систолический шум в V точке.

В отделении проведено обследование. Общие анализы крови и мочи – без изменений. Коагулограмма: МНО<sup>1</sup> 2,07, протромбин 39%, фибриноген 4,7 г/л, увеличение протромбинового времени (21,9 с), тромбинового времени (27,8 с), времени фибринолиза (15 мин), увеличение уровня РФМК<sup>2</sup> (21 мг/100 мл), уменьшение времени агрегации тромбоцитов ристоцетином.

В биохимическом анализе крови повышена активность лактатдегидрогеназы до 766 Е/л (норма до 450 Е/л), промозговой натрийуретический пептид (NT-proBNP) 383 пг/мл (нормативные значения 0–100 пг/мл), незначительно повышен уровень молочной и пировиноградной кислот.

На ЭКГ (рис. 2) – синусовый ритм 86–90 в минуту, нормальное положение электрической оси сердца, признаки перегрузки левого желудочка, нарушение внутрижелудочкового проведения, отсутствие прироста амплитуды зубца R в V<sub>1</sub> – V<sub>4</sub>, нарушение процессов реполяризации и признаки субэндокардиальной ишемии в миокарде левого желудочка, удлинение ин-

тервала QTc до 461 мс. При проведении эхокардиографии (рис. 3) отмечено выраженное расширение левого желудочка (конечный диастолический диаметр левого желудочка 76 мм), выраженное снижение общей систолической функции левого желудочка (фракция выброса по Тейгхольцу 33–28%, по Симпсону 21%). Обширная зона дискинеза в базальных и средних сегментах задней и нижней стенок с переходом на базальный заднеперегородочный и базальный с боковым сегменты. Расширение левого предсердия. Диастолическая дисфункция левого желудочка по 1-му типу (нарушенная релаксация). Расширение фиброзного кольца митрального клапана с регургитацией 1,5–2(+). Регургитация на трикуспидальном клапане 1(+),

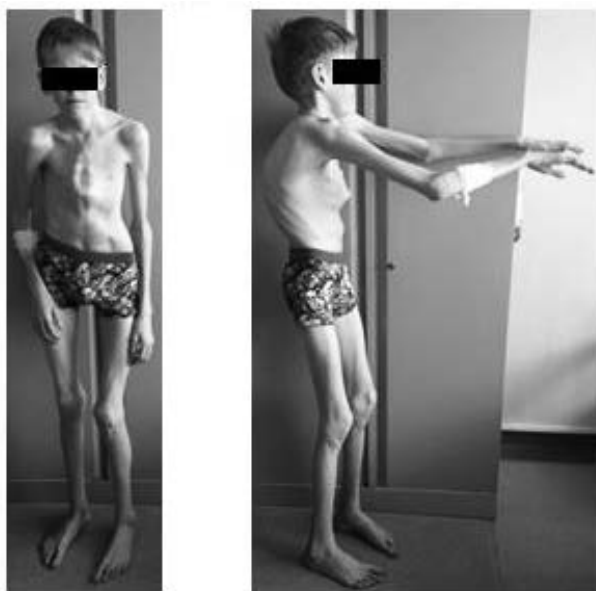


Рис. 1. Ребенок К. 14 лет с синдромом Марфана. Дефицит массы тела по отношению к росту; арахнодактилия, килевидная грудная клетка, кифосколиоз, длинные конечности.

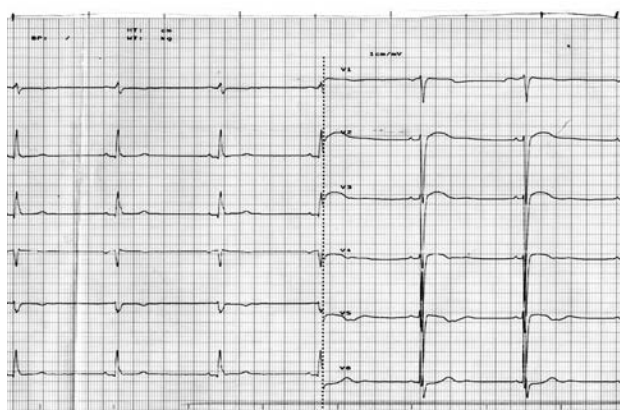


Рис. 2. ЭКГ ребенка К. с синдромом Марфана. Признаки перегрузки левого желудочка, нарушение внутрижелудочкового проведения, отсутствие прироста амплитуды зубца R в V<sub>1</sub> – V<sub>4</sub>, нарушение процессов реполяризации и признаки субэндокардиальной ишемии в миокарде левого желудочка.

<sup>1</sup> МНО – международное нормализованное отношение.

<sup>2</sup> РФМК – растворимый фибрин-мономерный комплекс.

расчетное систолическое давление в правом желудочке 26 мм рт.ст. (норма). Протез аортального клапана с максимальным систолическим градиентом 12,9 мм рт.ст., регургитация до 2(+).

Ультразвуковое исследование органов брюшной полости: гепатоспленомегалия. Незначительное количество свободной жидкости в брюшной полости по латеральным каналам.

На рентгенографии грудной клетки (рис. 4) выявлен выраженный S-образный сколиоз грудного отдела позвоночника, деформация и асимметрия грудной клетки, ребер. Корни легких скрыты за тенью средостения. Срединная тень смещена влево за счет сколиоза. Левый контур тени сердца доходит до боковой стенки грудной клетки. Кардиодиафрагмальные спайки. Выраженный остеопороз позвонков.

Установлен диагноз: синдром Марфана. Дилатационная кардиомиопатия ишемического генеза, недостаточность кровообращения 2А–Б степени, функциональный класс 2 (NYHA). Аневризма корня аорты, недостаточность аортального клапана 2-й степени, митральная недостаточность 2-й степени, состояние после операции Бенталла (конduit №25 МЕДИНЖ) в 2008 г. Желудочковая экстрасистолия (одиночная, монофокальная, до 2 тыс. в сутки). Вторичное удлинение интервала QT. OU – эктопия зрачков; косоглазие расходящееся непостоянное; OU – миопия высокой степени. Вертебробазиллярная недостаточность.

Назначено лечение: варфарин 2,5 мг в сутки с антикоагуляционной целью, неонин 1 г внутривенно капельно №5 с кардиометаболической целью, верошпирон 50 мг в сутки в качестве мочегонной терапии, лозап с постепенным повышением дозы до 25 мг 2 раза в день с патогенетической целью, дилатренд с постепенным повышением дозы до 3,125 мг×2 раза в день с кардиопротективной целью, солкосерил внутримышечно 2 мл №10, мексидол 2 мл внутривенно капельно №5 с кардиотрофической целью, кортексин 10 мг внутримышечно №5 с нейрометаболической целью. В динамике на фоне терапии у больного отмечено снижение выраженности ишемии миокарда.

Данный клинический пример позволяет продемонстрировать раннее тяжелое поражение сердечно-сосудистой системы у больного с синдромом Марфана, осветить современный взгляд на проблему поражения сердца и сосудов, а также показать новые возможности в лечении сердечно-сосудистых нарушений при данном заболевании у детей.

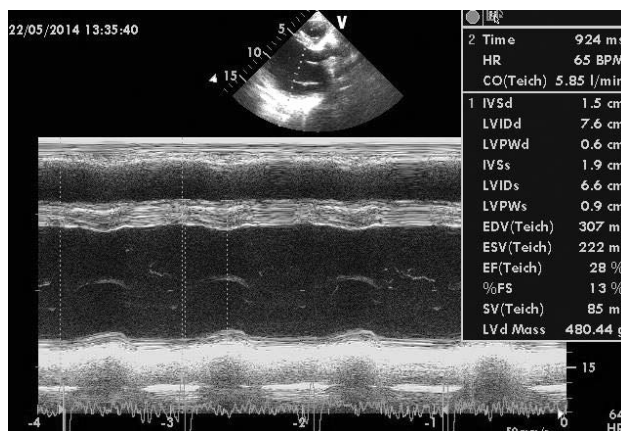


Рис. 3. Эхокардиограмма ребенка К. с синдромом Марфана. Выраженное расширение левого желудочка – конечный диастолический диаметр левого желудочка 76 мм; выраженное снижение общей систолической функции левого желудочка – фракция выброса по Тейхольцу 28%.



Рис. 4. Рентгенограмма органов грудной клетки ребенка К. с синдромом Марфана.

Выраженный S-образный сколиоз грудного отдела позвоночника, деформация и асимметрия грудной клетки, ребер. Срединная тень смещена влево за счет сколиоза. Левый контур тени сердца доходит до боковой стенки грудной клетки.

## ЛИТЕРАТУРА

1. *Harris C.G., Croce B., Tian D.H.* Marfan syndrome. *Ann Cardiothorac Surg* 2014; 3: 4: 437.
2. *McKusick V.* The defect in Marfan syndrome. *Nature* 1991; 352: 279—281.
3. Orphanet Report Series. Prevalence of rare diseases: Bibliographic data. 2014; 1. [http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease\\_Search](http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search).
4. *Семьячкина А.Н.* Клинический полиморфизм наследственных болезней соединительной ткани у детей: Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. М 1995; 35. (Semyachkina A.N. Clinical polymorphism of hereditary connective tissue diseases in children: Avtoref. dis. ... d-ra med. nauk. Moscow 1995; 35.)
5. *Romaniello F., Mazzaglia D., Pellegrino A. et al.* Aortopathy in Marfan syndrome: an update. *Cardiovasc Pathol* 2014; 23: 5: 261—266.
6. *Eggebrecht H.* Diagnosis and treatment of aortic diseases : new guidelines of the European Society of Cardiology 2014. *Herz* 2014; 39: 8: 931—940.
7. *Cook J.R., Carta L., Bénard L. et al.* Abnormal muscle mechanosignaling triggers cardiomyopathy in mice with Marfan syndrome. *J Clin Invest* 2014; 124: 3: 1329—1339.
8. *Hoffmann B.A., Rybczynski M., Rostock T. et al.* Prospective risk stratification of sudden cardiac death in Marfan's syndrome. *Int J Cardiol* 2013; 167: 6: 2539—2545.
9. *Sandor G.G., Alghamdi M.H., Raffin L.A. et al.* A randomized, double blind pilot study to assess the effects of losartan vs. atenolol on the biophysical properties of the aorta in patients with Marfan and Loeys-Dietz syndromes. *Int J Cardiol* 2015; 179: 470—475.
10. *Franken R., Radonic T., den Hartog A.W. et al.* The revised role of TGF- $\beta$  in aortic aneurysms in Marfan syndrome. COM-PARE study group. *Neth Heart J* 2015; 23: 2: 116—121.
11. *Pyeritz R.E.* What is the optimal medical therapy for Marfan syndrome? *J Pediat* 2014; 165: 5: 889—890.
12. *Perrino C., Schiattarella G.G., Bottino R. et al.* Novel pharmacological strategies for aortic dilation in Marfan syndrome: from mouse models to human patients. *G Ital Cardiol (Rome)* 2014; 15: 7—8: 408—417.

Поступила 05.02.15



## Энерготропная терапия при синдроме хронической усталости

М.Т. Баедилова, С.Е. Лебедькова, О.Ю. Трусова, В.В. Суменко, Т.Н. Игнатова

ГБОУ ВПО «Оренбургский государственный медицинский университет»

## Energy-rich therapy for chronic fatigue syndrome

M.T. Baedilova, S.E. Lebed'kova, O.Yu. Trusova, V.V. Sumenko, T.N. Ignatova

Orenburg State Medical University

В исследование были включены 84 ребенка в возрасте 12–16 лет с синдромом хронической усталости на фоне пролапса митрального клапана, получавших энерготропное лечение левокарнитином (Элькар 30%) и коэнзимом Q<sub>10</sub> (Кудевита). Левокарнитин участвует в процессах обмена веществ в качестве переносчика длинноцепочечных жирных кислот в митохондрии с образованием АТФ. Коэнзим Q<sub>10</sub> стимулирует тканевое дыхание, участвует в переносе электронов в электронно-транспортной цепи митохондрий. Эффективность терапии оценивали по данным общего клинического обследования, определению маркеров окислительных повреждений (диеновых конъюгатов и малонового диальдегида) в сыворотке крови до и после терапии. До начала лечения у всех детей отмечались утомляемость после физической нагрузки, головная боль, нарушение памяти и концентрации внимания, беспричинная сонливость, у 34% имелись жалобы на сердцебиение, у 43% – боли в области сердца «колющего» характера. Через 3 мес у 22 пациентов, получавших сочетанную энерготропную терапию, отмечен выраженный положительный эффект: 18 детей не имели клинических симптомов хронической утомляемости.

*Ключевые слова:* дети, синдром хронической усталости, энерготропная терапия.

The study included 84 children aged 12–16 years with chronic fatigue syndrome in the presence of mitral valve prolapse (MVP), who were treated with L-carnitine (Elcar 30%) and Coenzyme Q<sub>10</sub> (Kudevita). L-carnitine is involved in metabolic processes as a carrier of long-chain fatty acids from the cytoplasm to the mitochondria to produce ATP and acetyl-CoA. Coenzyme Q<sub>10</sub> stimulates tissue respiration (aerobic processes) and participates in electron transfer in the mitochondrial electron transport chain. The clinical efficacy of energy-rich drugs was investigated before and after their treatment. The therapy was based on the data of an investigation by M. Trivellato et al. on carnitine deficiency and on those of our trials: the children with MVP were observed to have a significant increase in malondialdehyde levels and conjugated diene oxidation indices, which underlie mitochondrial insufficiency. The investigation indicated that prior to their treatment 100% of the children had been observed to have fatigue after exercise, as well as headache, memory and attention focusing impairments, and idiopathic hypersomnia, 34% of the patients complained of palpitation, and 43% had stabbing cardialgia. Three months later, the children who had received combined energy-rich therapy were noted to have a pronounced positive effect: 82% of them had no clinical symptoms of chronic fatigue.

*Key words:* children, chronic fatigue syndrome, energy-rich drugs.

В настоящее время синдром хронической усталости приобретает все большее распространение у детей и подростков. Его формирование связано, в первую очередь, с особенностями и темпом их жизни. Этот синдром характеризуется повышенной утомляемостью, стойким снижением работоспособности, успеваемости, мышечной слабостью, нарушением памяти и концентрации внимания, головной болью. Одной из основных патогенетических составляющих синдрома является энергетический дисбаланс, причиной которого могут быть многие хронические, в том числе сердечно-сосудистые заболевания, например, такие как пролапс митрального клапана [1–10].

Так как спектр потенциальных молекулярных нарушений клеточного энергообмена чрезвычайно

велик, далеко не всегда имеется возможность выявить конкретное точечное повреждение митохондрий и точно подобрать лекарственный препарат [11]. Многими авторами поддерживается точка зрения, что предпочтение следует отдавать комплексной терапии – сочетанному назначению препаратов, влияющих на разные уровни энергетического метаболизма [12]. Стратегия лечения должна быть направлена на повышение эффективности биологических процессов тканевого дыхания путем использования активаторов переноса электронов в дыхательной цепи, кофакторов энзимных реакций энергетического обмена, антиоксидантов, L-карнитина, лекарственных средств, способствующих уменьшению степени лактат-ацидоза [13]. Подобным задачам соответствует комплекс препаратов левокарнитина Элькар 30% и коэнзима Q<sub>10</sub> Кудевита. Однако нет данных об эффективности сочетанного применения этих лекарственных средств у детей с синдромом хронической усталости при пролапсе митрального клапана.

**Цель исследования:** оценить эффективность энерготропной терапии у детей с хронической усталостью на фоне пролапса митрального клапана.

© Коллектив авторов, 2015

*Ros Vestn Perinatol Pediat* 2015; 2:100–103

Адрес для корреспонденции: Баедилова Марина Термихановна – асп. кафедры педиатрии института последипломной подготовки ГБОУ ВПО Лебедькова Светлана Евгеньевна – д.м.н., проф. той же кафедры Трусова Оксана Юрьевна – к.м.н., асс. той же кафедры Суменко Владимир Валерьевич – к.м.н., доц. той же кафедры Игнатова Татьяна Николаевна – к.м.н., доц. той же кафедры 460000 Оренбург, ул. Советская, д. 6

## Характеристика детей и методы исследования

Для достижения поставленной цели на первом этапе проведено одномоментное эпидемиологическое обследование методом случайной 10% репрезентативной выборки, которую составили дети и подростки 6–14 лет, общей численностью 3000 человек, проживающих в Оренбургской области. В результате первичного скрининга были выделены 84 ребенка (41 мальчик и 43 девочки), с синдромом хронической усталости при пролапсе митрального клапана (1–2-й варианты без регургитации). Диагноз подтверждался результатами эхокардиографии. На втором этапе исследования все дети были разделены на три группы, которые в течение 3 мес получали энерготропную терапию. Детям 1-й группы ( $n=22$ ), был назначен левокарнитин (Элькар 30%; активное вещество: L-карнитин, рег. номер ЛСР-006143/10. Фирма-производитель ООО «ПИК-ФАРМА») в возрастной дозировке 0,2–0,3 г (11–16 капель) 2 раза в день. Пациенты 2-й группы ( $n=22$ ) получали коэнзим  $Q_{10}$  (Кудевита; активное вещество: убидекаренон, или коэнзим  $Q_{10}$ , рег. номер ЛП-000019. Фирма-производитель ООО «ПИК-ФАРМА») в дозе 30 мг 1 раз в день, утром до приема пищи. Дети 3-й группы ( $n=22$ ) получали сочетание данных препаратов в тех же дозировках. Контрольную группу составили 30 детей, имевших пролапс митрального клапана (1–2-й варианты без регургитации) с синдромом хронической усталости, которым не назначалась энерготропная терапия.

Активность процессов свободнорадикального окисления оценивали по интенсивности спонтанной и  $Fe^{2+}$ -индуцированной хемилюминесценции (величине и длительности медленной вспышки, спонтанной светимости и быстрой вспышки), по величине индексов окисления диеновых конъюгатов и содержанию малонового диальдегида в сыворотке крови. Материалом исследования служила сыворотка крови, взятая натощак из локтевой вены.

Эффективность терапии оценивали по данным общего клинического обследования, определению маркеров окислительных повреждений (диеновых конъюгатов и малонового диальдегида) в сыворотке крови методом высокоэффективной жидкостной хромато-масс-спектрометрии на анализаторе Genesis 5, а также по данным ультразвукового исследования сердца на аппарате Vivid 7 до и после терапии. Оценка результатов исследования включала применение общепринятых методов вариационной статистики с вычислением критерия Стьюдента—Фишера.

## Результаты и обсуждение

При оценке спектра клинических жалоб у детей с синдромом хронической усталости при пролапсе митрального клапана до лечения было обнаружено, что все дети имели мышечную слабость, повышенную утомляемость после физической нагрузки,

беспричинную сонливость, 91,7% жалоб приходилось на нарушение памяти и концентрации внимания, 83,3% пациентов беспокоили полиартралгии и головная боль, 58,3% отмечали мышечные боли, кроме того, у 45,2% имелся синдром кардиалгии, у 32,1% — синдром сердцебиения.

После лечения положительный клинический эффект был отмечен у 58% пациентов 1-й группы, 42% — 2-й группы и 82% — 3-й группы.

У детей 1-й группы, получавших лечение препаратом Элькар 30%, были выявлены следующие изменения: в 27,3% случаев уменьшилась мышечная слабость и повышенная утомляемость, у 22,7% — прошли недомогания после физической нагрузки и беспричинная сонливость, в 2 раза снизилась встречаемость полиартралгии. У 36,4% детей исчезли жалобы на нарушение памяти и концентрации внимания, у 49,9% — на головную боль, у 29,6% — на мышечные боли, у 18,22% — на кардиалгии и синдром сердцебиения.

Во 2-й группе пациентов, получавших препарат Кудевита, у 10% детей уменьшилась мышечная слабость и утомляемость, у 13,6% исчезли жалобы на недомогание после физической нагрузки, у 18,2% уменьшилась выраженность признаков нарушения памяти, концентрации внимания и беспричинной сонливости, у 31,9% исчезли жалобы на полиартралгии, у 31,7% на головную боль, у 4,6% на мышечные боли, у 9,1% на кардиалгии и синдром сердцебиения (рис. 1).

В 3-й группе после комбинированной терапии у 87,5% детей снизилась мышечная слабость и утомляемость, у 82,5% уменьшилось недомогание после физической нагрузки, у 85% — беспричинная сонливость, у 92,5% прекратились жалобы на нарушение памяти и концентрации внимания. У всех детей исчезли полиартралгии, головная и мышечные боли;

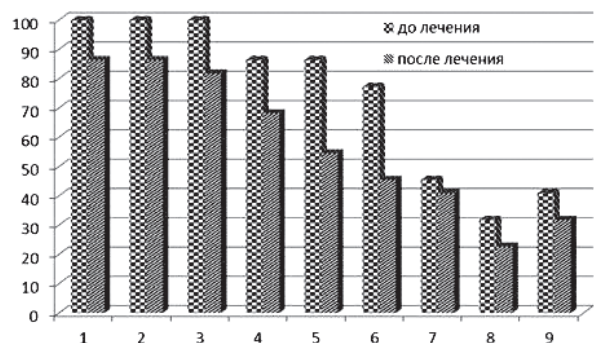


Рис. 1. Динамика изменения симптомов при назначении препарата Кудевита.

Здесь и на рис. 2: 1 — мышечная слабость, повышенная утомляемость; 2 — недомогание после физической нагрузки; 3 — беспричинная сонливость; 4 — нарушения памяти и концентрации внимания; 5 — полиартралгия; 6 — головные боли; 7 — мышечные боли; 8 — синдром сердцебиения; 9 — синдром кардиалгии.

25% детей перестали жаловаться на боли в области сердца «колющего характера» и синдром сердцебиения (рис. 2). В контрольной группе, где не проводилась энерготропная терапия, клинические проявления оставались без изменений.

Таким образом, наиболее выраженный клинический эффект был отмечен у детей 3-й группы, получавших комбинированную терапию энерготропными препаратами. При оценке интенсивности хемилюминесценции сыворотки крови до лечения у детей трех основных и контрольной групп достоверных различий по показателю величины и длительности медленной вспышки выявлено не было ( $p>0,05$ ). Вместе с тем у детей, не получавших терапию (в отличие от леченных детей), в динамике отмечена четкая тенденция к повышенным показателям спонтанной светимости ( $0,297\pm 0,038$  усл. ед.) и интенсивности быстрой вспышки ( $0,412\pm 0,043$  усл. ед.), а индекс окисления диеновых конъюгатов составил  $0,83\pm 0,13$  усл. ед./ $0,86\pm 0,04$  усл. ед. Содержание малонового диальдегида в сыворотке детей с пролапсом митрального клапана составило 130 мг/л.

На втором этапе исследования у детей 1-й и 2-й групп, получавших лечение левокарнитином (Элькар 30%) и коэнзимом  $Q_{10}$  (Кудевита) соответственно, в 43% случаев наблюдалось уменьшение содержания малонового диальдегида в сыворотке крови (от 80 до 100 мг/л). В 3-й группе у 72% детей, получавших сочетанную энерготропную терапию данными препаратами, произошло снижение этого показателя до 60 мг/л. У 86% детей 3-й группы индекс окисления диеновых конъюгатов снизился до  $0,74\pm 0,14$  усл. ед. При этом индекс окисления диеновых конъюгатов и содержание малонового диальдегида в сыворотке крови детей из контрольной группы, находившейся без лечения, остались прежними и составили  $0,89\pm 0,14$  усл. ед. и 130 мг/л соответственно.

Таким образом, полученные нами данные свидетельствуют, что комбинированная терапия препаратами L-карнитина и коэнзима  $Q_{10}$  дает значительный позитивный эффект в отношении мышечной слабости,

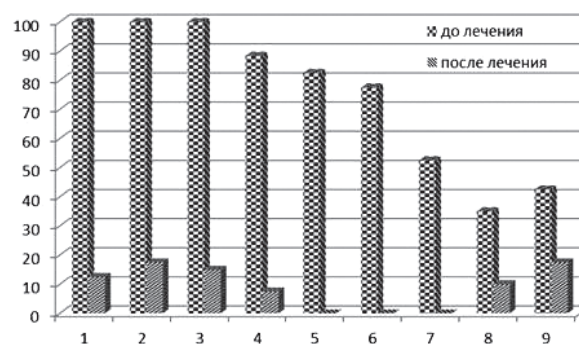


Рис. 2. Динамика изменения симптомов при назначении комплекса препаратов Элькар и Кудевита.

утомляемости, переносимости физической нагрузки, беспричинной сонливости и жалоб на нарушение памяти и концентрации внимания. У детей практически исчезли полиартралгии, головная и мышечные боли, а у многих прекратились боли в области сердца и исчез синдром сердцебиения. Наиболее выраженная клиническая эффективность в отношении синдрома хронической усталости при пролапсе митрального клапана была продемонстрирована при сочетанном применении такого терапевтического комплекса в течение 3 мес. При этом наблюдается достоверное уменьшение содержания малонового диальдегида, индекса окисления диеновых конъюгатов, прослеживается четкая тенденция к снижению интенсивности хемилюминесценции сыворотки крови, что может свидетельствовать об уменьшении интенсивности свободнорадикальных реакций в сыворотке крови, которые лежат в основе митохондриальной недостаточности.

Полученные результаты, показавшие высокую клиническую эффективность примененных нами препаратов, подтверждают необходимость лечения синдрома хронической усталости комплексом энерготропных лекарственных средств. Максимально раннее выявление митохондриальной дисфункции необходимо для своевременного назначения комплексной терапии, улучшающей качество жизни детей с пролапсом митрального клапана.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Оганов Р.Г., Лебедькова С.Е., Челпаченко О.Е., Суменко В.В. Дисплазии соединительной ткани. М 2009; 50—68. (Oganov R.G., Lebed'kova S.E., Chelpachenko O.E., Sumenko V.V. Connective tissue dysplasia. Moscow 2009; 50—68.)
2. Богмат Л.Ф., Ахназарянц Э.Л., Кашина В.Л. и др. Дисплазия соединительной ткани — основа формирования воспалительных и дегенеративных процессов у детей и подростков. 2005; 6: 4: 381—384. (Bogmat L.F., Akhnazaryants E.L., Kashina V.L. et al. Connective tissue dysplasia — the basis of the formation of inflammatory and degenerative processes in children and adolescents. 2005; 6: 4: 381—384.)
3. Демин В.Ф., Ключников С.О., Ключникова М.А. Значение соединительнотканых дисплазий в патологии детского возраста. Вопросы современной педиатрии 2005; 1: 50—56. (Demin V.F., Klyuchnikov S.O., Klyuchnikova M.A. Fybrodisplations value in the pathology of childhood. Current Pediatrics 2005; 1: 50—56.)
4. Нечаева Г., Викторова И., Друк И. Дисплазия соединительной ткани: распространенность, фенотипические признаки, ассоциации с другими заболеваниями. Врач 2006; 1: 19—23. (Nechaeva G., Viktorova I., Druk I. Connective tissue dysplasia: prevalence, phenotypic traits, association with other diseases. Physician 2006; 1: 19—23.)
5. Суменко В.В. Недифференцированный синдром соединительнотканной дисплазии в популяции детей и подростков: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Оренбург 2000; 46. (Sumenko V.V. Undifferentiated connective tissue

- dysplasia syndrome in a population of children and adolescents: Abstract. dis. ... cand. med. Orenburg 2000; 46.)
6. Сухоруков В.С., Николаева Е.А. Нарушение клеточного энергообмена у детей. М: АТЕС МЕДИКА софт 2004; 79. (Sukhorukov V.S., Nikolaeva E.A. Violation of cellular energy exchange in children. M: АТЕС МЕДИКА SOFT 2004; 79.)
  7. Сухоруков В.С. Энергодефицитный диатез у детей. М: Медпрактика-М 2009; 28 (Sukhorukov V.S. Power shortages diathesis in children. Moscow: Medpraktika-M 2009; 28.)
  8. Сухоруков В.С. Очерки митохондриальной патологии. М: Медпрактика-М 2011; 288. (Sukhorukov V.S. Essays on mitochondrial pathology. M: Medpraktika-M 2011; 288.)
  9. Леонтьева И.В., Лебедькова С.Е. Миокардиодистрофия у детей и подростков. М: Медицина 2010; 131. (Leont'eva I.V., Lebed'kova S.E. Myocardial at children and teenagers. M: Medicine 2010; 131. (Leont'eva I.V., Lebed'kova S.E. Moscow: Meditsina 2010; 131.)
  10. Белозеров Ю.М., Османов И.М., Длин В.В. и др. Болезни митрального клапана. М 2010; 268. (Belozеров Yu.M., Osmanov I.M., Dlin V.V. et al. Mitral valve disease. Moscow 2010; 268.)
  11. Неудахин Е.В., Таболин В.А. Хронотерапевтический подход к применению лекарственных препаратов в педиатрии. М 2004; 96. (Neudakhin E.V., Tabolin V.A. Hronoterapevtichesky approach to the use of drugs in pediatrics. M 2004; 96.)
  12. Коэнзим Q<sub>10</sub> в клинической практике. Под ред. Л.П. Гринио. М: Медицина 2006; 120. (Coenzyme Q<sub>10</sub> in clinical practice. Ed. LP Green. M: Medicine 2006; 120.)
  13. Царегородцев А.Д., Николаева Е.А., Сухоруков В.С. Коррекция метаболических нарушений при различных патологических состояний у детей (опыт использования препарата Элькар). М: Медпрактика-М 2006; 87. (Tsaregorodtsev A.D., Nikolaeva E.A., Sukhorukov V.S. Correction of metabolic disorders in various pathological conditions in children (experience with the drug Elkar). M: Medpraktika-M 2006; 87.)

Поступила 28.01.15



# ЛЕЧЕНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА ЭНЕРГОДЕФИЦИТНЫХ СОСТОЯНИЙ

- ▶ **недоношенность, гипотрофия**
- ▶ **вегетативные расстройства**
- ▶ **нарушения нервно-психического развития**
- ▶ **патология эндокринной системы, ожирение**
- ▶ **заболевания сердечно-сосудистой системы**
- ▶ **патология почек и мочевой системы**
- ▶ **иммунодефицитные состояния**
- ▶ **митохондриальные болезни**
- ▶ **нервно-мышечные заболевания**
- ▶ **болезни соединительной ткани**
- ▶ **наследственные болезни обмена**
- ▶ **профилактическая медицина, спорт**



Рег. № ЛСР - 006143/10

## Элькар®

ЛЕВОКАРНИТИН

### ФОРМА ВЫПУСКА:

- ✓ раствор для приема внутрь **300 мг/мл**  
• 100 мл • 50 мл • 25 мл
- ✓ раствор для инъекций **100 мг/мл**

- **ВОЗДЕЙСТВУЕТ НА ВАЖНЕЙШИЕ ПРОЦЕССЫ ОБМЕНА ВЕЩЕСТВ И ЭНЕРГИИ**
- **ИМЕЕТ ШИРОКИЙ СПЕКТР ПРИМЕНЕНИЯ У ДЕТЕЙ И ВЗРОСЛЫХ**
- **ВЫСОКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ**



## Источник дополнительной энергии

ООО «ПИК-ФАРМА»

125047 Москва, Оружейный пер., д. 25, стр. 1

тел./факс: (495) 925-57-00

[www.elkar.ru](http://www.elkar.ru)



ПИК-ФАРМА

## Особенности карнитинового обмена у юных спортсменов

А.А. Биктимирова, Н.В. Рылова, И.В. Золкина, Т.Е. Кулагина, В.С. Сухоруков

Казанский государственный медицинский университет; Казанская государственная медицинская академия; Научно-исследовательский клинический институт педиатрии Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова, Москва

### Carnitine metabolic features in young athletes

A.A. Biktimirova, N.V. Rylova, I.V. Zolkina, T.E. Kulagina, V.S. Sukhorukov

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

**Цель исследования:** выявление различий в состоянии карнитинового обмена у спортсменов, специализирующихся в различных видах спорта. Исследовано содержание свободного (С0) и связанного карнитина (АК) в периферической крови, подсчитан индекс АК/С0 у 121 ребенка: 46 хоккеистов, 48 пловцов, а также 27 здоровых школьников. Определение осуществляли методом жидкостной тандемной хромато-масс-спектрометрии с ионизацией в электроспрее. Установлено, что содержание свободного карнитина в группе хоккеистов составило  $29,9 \pm 0,95$  мкмоль/л, что достоверно ниже, чем в группе пловцов ( $36,29 \pm 0,84$  мкмоль/л; при  $p < 0,001$ ). Индекс АК/С0 в группе хоккеистов равен  $0,54 \pm 0,02$ , в группе пловцов —  $0,46 \pm 0,02$  (различия достоверны при  $p < 0,01$ ). При анализе половых различий выяснено, что самый низкий уровень свободного карнитина оказался в группе девочек-хоккеисток, а самый высокий уровень коэффициента АК/С0 — у мальчиков-хоккеистов. Это говорит о более эффективной клеточной энергетике у пловцов — представителей циклического вида спорта (преимущественно выполняющих аэробные нагрузки).

**Ключевые слова:** дети, спортсмены, энергообмен, карнитин, ацилкарнитины.

**Objective:** to reveal differences in the carnitine metabolism of children going in for various sports. The peripheral blood levels of free (FC) and bound carnitine (BC) were studied; a BC/FC ratio was calculated using liquid chromatography-electrospray ionization-tandem mass spectrometry in 121 children, including 46 ice-hockey players, 48 swimmers, and 27 healthy schoolchildren. The study established that the levels of FC in the group of ice-hockey players were  $29,9 \pm 0,95$   $\mu\text{mol/L}$ , which was significantly lower than those in the group of swimmers ( $36,29 \pm 0,84$   $\mu\text{mol/L}$ ) at  $p < 0,001$ . In the ice-hockey players and swimmers, the BC/FC ratio was  $0,54 \pm 0,02$  and  $0,46 \pm 0,02$ , respectively (the differences were significant;  $p < 0,01$ ). Analysis of gender-related differences revealed the lowest FC level in the group of female ice-hockey players and the highest BC/FC ratio in that of male ice-hockey players. This suggests that the swimmers, cyclical sports representatives (who perform mainly aerobic activity), have a more effective cellular energy.

**Key words:** children, athletes, energy exchange, carnitine, acylcarnitines.

Процесс активного развития и популяризации детско-юношеского спорта ведет к тому, что врачам многих специальностей, физиологам, а также тренерам и педагогам приходится решать большое количество совместных задач. В частности, становится актуальным вопрос об эффективной и быстрой диагностике различных физиологических и патологических состояний. Спорт, в том числе и детско-юношеский, направлен на достижение наивысшего результата, но очень важно помнить о сохранении здоровья юных атлетов. Развитие профилактической направленности в педиатрии, а также медицинской

«митохондриологии» позволило создать эффективный диагностический инструментарий — предложить клинические, биохимические, морфологические и молекулярно-генетические критерии митохондриальной недостаточности. Это позволяет оценивать полисистемность нарушения клеточного энергообмена, что особенно важно при изучении индивидуальных особенностей организма [1].

Интенсивные занятия спортом, несомненно, ведут к изменениям клеточной энергетике. Энергетическое обеспечение осуществляется за счет универсальных клеточных органелл — митохондрий и окислительно-фосфорилирования с использованием углеводов и липидов в качестве энергетического субстрата [2]. Митохондриальная дисфункция приводит к недостаточности энергообеспечения клеток, нарушению многих других важных обменных процессов, дальнейшему развитию клеточного повреждения, вплоть до гибели клетки. Поэтому от состояния митохондрий зависит энергетическое состояние организма в целом [3]. Несмотря на то что окислительная способность мышц определяется количеством митохондрий и активностью окислительных ферментов в них, клеточный метаболизм в конечном счете зависит от

© Коллектив авторов, 2015

*Ros Vestn Perinatol Pediat* 2015; 2: 105–107

**Адрес для корреспонденции:** Биктимирова Алина Азатовна — асп. кафедры госпитальной педиатрии с курсом поликлинической педиатрии Казанской государственной медицинской академии

Рылова Наталья Викторовна — д.м.н., проф. той же кафедры

420012 Республика Татарстан, Казань, ул. Бутлерова, д. 49

Золкина Ирина Вячеславовна — к.б.н., ст.н.с. научно-исследовательской лаборатории общей патологии Научно-исследовательского клинического института педиатрии РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Кулагина Татьяна Евгеньевна — биотехнолог той же лаборатории

Сухоруков Владимир Сергеевич — д.м.н., проф., зав. лабораторией 125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

адекватности снабжения клеток кислородом. При интенсивной физической нагрузке в тканях возникает дефицит кислорода. В условиях гипоксии изменяется метаболизм жирных кислот, который характеризуется нарушением  $\beta$ -окисления жирных кислот. Этот процесс сопряжен со снижением внутриклеточного уровня карнитина, в результате чего происходит накопление большого количества промежуточных продуктов окисления: жирных кислот, ацилкарнитинов, ацил-КоА. Промежуточные продукты обмена жирных кислот содействуют усугублению энергодефицита, это способствует возникновению тяжелого ацидоза и повреждению мембран клетки. Зачастую митохондриальная дисфункция клинически проявляется в виде наступления утомления и снижения аэробной работоспособности, что особенно важно для спортсменов, выполняющих упражнения, которые требуют высоких энергетических затрат [4].

Карнитин — вещество, которое принимает непосредственное участие в метаболических процессах в клетке и поддержании сохранности тканей. В организме карнитин выполняет две основные функции. Первая заключается в участии в энергетическом обеспечении клетки. Это происходит за счет транспорта остатков длинноцепочечных жирных кислот в форме ацилкарнитинов через митохондриальную мембрану с целью дальнейшего  $\beta$ -окисления и образования АТФ. Детоксицирующая функция карнитина заключается в связывании и выведении из клеток органических кислот, которые являются промежуточными продуктами окисления. Несмотря на то, что 25% необходимого карнитина синтезируется эндогенно клетками печени, в условиях гипоксии тканей может возникать дефицит этого вещества [5]. В данном случае речь идет об относительной недостаточности карнитина и повышенной потребности в нем. Вследствие этих процессов происходит изменение метаболизма жирных кислот в виде нарушения их  $\beta$ -окисления. Снижение уровня карнитина ведет к накоплению жирных кислот, ацилкарнитинов, ацил-КоА, подавлению транспорта адениннуклеотидов в митохондриях, уменьшению активности ацил-КоА-синтетазы [6]. Пониженный уровень карнитина также негативно влияет на проницаемость митохондриальных мембран, что ведет к накоплению продуктов окислительно-восстановительных процессов.

Целью исследования явилось определение особенностей карнитинового обмена у юных спортсменов, а также выяснение различий исследуемых показателей (свободного и связанного карнитина) у представителей разных видов спорта и детей, не занимающихся спортом.

#### Характеристика детей и методы исследования

В рамках исследования проведено определение уровня свободного и связанного карнитина, а также

подсчет коэффициента связанный карнитин/свободный карнитин у 121 ребенка. Набор материала производился в Казанском государственном медицинском университете, анализ полученных проб — в Научно-исследовательской лаборатории общей патологии Научно-исследовательского клинического института педиатрии РНИМУ им. Н.И. Пирогова. Обследуемые были разделены на три группы в зависимости от интенсивности занятий спортом. В 1-ю группу вошли 48 спортсменов (средний возраст  $16,13 \pm 0,21$  года), занимающихся хоккеем на траве, во 2-ю — 46 пловцов (средний возраст  $15,89 \pm 0,21$  года). Критерием включения в первые две группы явились занятия интенсивной физической нагрузкой активностью 3 раза и более (6 ч) в неделю в течение последних 6 мес. В 3-ю (контрольную) группу вошли 27 детей (средний возраст  $16,13 \pm 0,09$  года), учеников школы, длительность занятий физической культурой у которых не превышает 3 ч в неделю. Исследование проводилось после получения добровольного информированного согласия.

Исследование уровня свободного и связанного карнитина проводилось методом тандемной хромато-масс-спектрометрии с ионизацией в электроспрее. В настоящее время данный метод является одним из ведущих в диагностике нарушений метаболизма аминокислот, органических и жирных кислот. Он позволяет определять даже следовые концентрации вещества. Исследование было реализовано с помощью аппарата Agilent 6410 (США). Образец капиллярной крови после высушивания на специальной фильтровальной бумаге подвергался стандартной преаналитической процедуре, а затем процессу спектрометрии. В результате автоматической обработки данных с помощью компьютерной программы выдавался результат содержания ацилкарнитинов — АК (связанного карнитина), свободного карнитина (С0) в мкмоль/л. Преимуществом данной методики является возможность хранения образцов после высушивания в течение длительного времени, а также анализ большого количества образцов одновременно.

#### Результаты и обсуждение

Все полученные в ходе исследования показатели в трех группах находились в пределах возрастной нормы. Результаты после статистической обработки представлены в виде средних значений и ошибки средней ( $M \pm m$ ). Достоверность различий количественных величин оценивалась с помощью  $t$ -критерия Стьюдента. Полученные данные представлены в таблице.

Свободный карнитин используется для транспорта длинноцепочечных жирных кислот из цитозоля клетки в матрикс митохондрий для производства энергии в процессе  $\beta$ -окисления. При выполнении аэробных нагрузок (плавание) необходимо большее количество энергии. В ходе анализа полученных данных отмечена тенденция различий в содержании свободного

Таблица. Содержание свободного и связанного карнитина, соотношение АК/С0 в исследуемых группах

Показатель	1-я группа (хоккей на траве)		2-я группа (плавание)		3-я группа (контроль)	
	мальчики, n=29	девочки, n=19	мальчики, n=31	девочки, n=15	мальчики, n=7	девочки, n=20
Свободный карнитин (С0), мкмоль/л	31,77±1,35	27,03±0,96	36,29±1,1	36,3±1,3	40,57±2,5	29,95±0,83
Связанный карнитин (АК), мкмоль/л	18,41±0,94	12,27±0,5	17,38±0,82	13,98±0,87	11,14±0,93	15,46±0,4
АК/С0	0,59±0,02	0,46±0,02	0,49±0,03	0,4±0,04	0,27±0,01	0,52±0,01

*Примечание.* Содержание свободного карнитина у девочек, занимающихся плаванием, достоверно выше, чем у хоккеисток ( $p<0,001$ ), и достоверно выше, чем у девочек контрольной группы ( $p<0,001$ ). Этот же показатель у хоккеисток достоверно ниже, чем у девочек контрольной группы ( $p<0,05$ ).

карнитина, а также индекса АК/С0 с учетом видов спорта, требующих разного рода спортивных навыков (плавание – аэробную выносливость, хоккей на траве – скоростно-силовые качества). В ходе статистической обработки были также учтены гендерные различия в содержании свободного карнитина.

Особый интерес представляет соотношение связанного карнитина/свободный карнитин. Этот показатель используется для дополнительной характеристики содержания ацилкарнитинов (АК) и свободного карнитина (С0) и отражает эффективность клеточной энергетики. Таким образом, чем ниже данный коэффициент, тем эффективнее энергообмен. Нормальные значения этого показателя менее 0,7. Увеличение данного соотношения указывает на недостаточность свободного карнитина, что отражает несовершенство клеточной энергетики. Несмотря на то что показатели во всех группах укладываются в пределы нормы, данный индекс достоверно выше у хоккеистов в сравнении с группой пловцов и контрольной группой ( $p<0,01$ ), что косвенно указывает на меньшую эффективность клеточной энергетики представителей этого вида спорта.

Таким образом, самый высокий индекс соотношения АК/С0 у мальчиков-хоккеистов и отличия данного

показателя от группы мальчиков-пловцов достоверны при  $p<0,01$ , а от группы контроля при  $p<0,001$ . Отличия от соответствующих контрольных значений у девочек в обеих группах (хоккей на траве и плавание) достоверны при  $p<0,01$ .

### Заключение

В ходе проведенного исследования выяснилось, что уровень свободного карнитина в группе хоккеистов оказался достоверно ниже, чем в группе пловцов ( $p<0,001$ ). Самое низкое содержание свободного карнитина – в группе девочек, играющих в хоккей на траве. При подсчете соотношения АК/С0 и свободного карнитина средние величины данного индекса оказались достоверно выше ( $p<0,01$ ) в группе хоккеистов, в частности, у мальчиков. Коэффициент АК/С0 используется для дополнительной оценки эффективности клеточной энергетики.

По результатам исследования и их статистической обработки можно предположить, что большее содержание свободного карнитина у приверженцев плавания (циклического вида спорта, требующего большей выносливости) является отражением более эффективного клеточного энергообмена у пловцов.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Царегородцев А.Д., Сухоруков В.С. Митохондриальная медицина – проблемы и задачи. Рос вестн перинатол и педиат 2012; 4: 2: 5–14. (Tsaregorodtsev A.D., Sukhorukov V.S. Mitochondrial medicine: Problems and tasks. Ros Vestn Perinatol i Pediat 2012; 4: 2: 5–14.)
2. Eynon N., Morán M., Birk R. et al. The champions' mitochondria: is it genetically determined? A review on mitochondrial DNA and elite athletic performance. Physiological Genomics 2011; 43: 789–798.
3. Richard H. Mitochondrial Disease: A Practical Approach for Primary Care Physicians. Pediatrics 2007; 6: 1326–1333.
4. Леонтьева И.В. Диагностика и лечение метаболических кардиомиопатий, возникающих при нарушениях обмена жирных кислот, у детей. Лечащий врач 2012; 9: 57–62. (Leont'eva I.V. Diagnosis and treatment of metabolic cardiomyopathy resulting in disorders of fatty acid metabolism in children. Lechashhij vrach 2012; 9: 57–62.)
5. Ключников С.О., Ильяшенко Д.А., Ключников М.С. Эффективность Карнитона и Кудесана у подростков. Клинико-функциональное и психологическое исследование. Практика педиатра 2009; 2: 23–27. (Kljuchnikov S.O., Il'jashenko D.A., Kljuchnikov M.S. Efficiency of Carniton and Qudesan to adolescents. Clinical- functional and psychological research. Praktika peditra 2009; 2: 23–27.)
6. Huang A., Owen K. Role of supplementary L-carnitine in exercise and exercise recovery. Med Sport Sci 2012; 59: 135–42.

Поступила 23.01.15



## Психогенно обусловленные расстройства приема пищи у детей раннего возраста и способы их коррекции

О.Н. Комарова, А.И. Хавкин

Научно-исследовательский клинический институт педиатрии ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова», Москва

## Psychogenic eating disorders in infants and ways of their correction

O.N. Komarova, A.I. Khavkin

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

Расстройство приема пищи наблюдается у детей на разных этапах развития. Это состояние может быть обусловлено сопутствующими заболеваниями, органической патологией или психогенными причинами. Начиная с периода новорожденности у ребенка формируется пищевое поведение, которое во многом зависит от тех взаимоотношений, которые складываются между ним, его матерью и другими членами семьи. К расстройствам приема пищи может приводить любое нарушение детско-материнских отношений: неадекватное поведение матери, избыточность или недостаточность родительского внимания. Лечение расстройства приема пищи предусматривает комплексный подход, включающий поведенческую и диетологическую коррекцию, которая рассматривается в настоящей статье.

*Ключевые слова:* дети раннего возраста, отказ от пищи, расстройство питания, расстройство приема пищи, нарушение пищевого поведения.

Eating disorder is observed in infants at different developmental stages. This condition may be caused by comorbidities, organic diseases, or psychogenic causes. After birth, a child's eating behavior evolves, which largely depends on the relations arising between him, his mother, and other family members. Eating disorders may be caused by an impaired child-mother relationship: inadequate maternal behavior, excessive or poor parenteral attention. The treatment of eating disorders involves a comprehensive approach, including behavioral and dietary correction that is considered in this paper.

*Key words:* infants, apastia (avoidance of food), malnutrition, eating disorders, eating behavior disorders.

Расстройство приема пищи характерно для детей любого возраста и часто сопутствует широкому спектру патологий: логопедической, неврологической, врожденной патологии сердечно-сосудистой системы, органов дыхания, печени, желудочно-кишечного тракта, метаболическим заболеваниям. Так, по данным литературы, трудности при вскармливании преобладают у детей-инвалидов и отмечаются в среднем у 80% пациентов. Однако эти нарушения распространены и у детей с нормальным развитием — по статистике у каждого четвертого ребенка раннего возраста отмечаются трудности при употреблении пищи [1, 2].

При отсутствии органических причин расстройств питания нарушение пищевого поведения может оказаться единственной причиной отказа от приема пищи. В МКБ-10 (1994) под кодом F50 описаны «Расстройства приема пищи, относящиеся к психогенным поведенческим синдромам, которые связаны с нарушениями в приеме пищи».

Расстройство приема пищи может наблюдаться с периода новорожденности. Именно с данного

возраста формируется пищевое поведение ребенка, которое во многом зависит от взаимоотношений, складывающихся между ним и его матерью. Формирование пищевого поведения на первом году жизни происходит в соответствии с нижеуказанными периодами вскармливания [3].

*Период исключительно грудного вскармливания* начинается с момента первого прикладывания к груди и продолжается до появления у ребенка интереса к воде и пище взрослых — примерно к 4—6 мес жизни. К этому времени созревают ферменты желудочно-кишечного тракта и происходит подготовка пищеварительной системы к возможности знакомства с новой пищей в следующем периоде вскармливания.

*Период переходного питания* — от начала немолочного питания до формирования способности потреблять рацион, используемый для общего стола с выделением нескольких подпериодов:

— *период адаптации к прикорму* — от начала введения педагогического прикорма (см. ниже) до полного формирования прикорма в качестве источника энергии, солей, витаминов. В данный период грудное молоко способствует оптимальной метаболизации нутриентов, обеспечивая адаптацию к рациону, последующим за молочным периодом питания;

— *период значимых (энергетических) прикормов* — сохранение двух прикладываний к груди;

— *период отлучения* — менее двух прикладываний к груди.

© О.Н. Комарова, А.И. Хавкин, 2015

*Ros Vestn Perinatol Pediat* 2015; 2:108—113

Адрес для корреспонденции: Комарова Оксана Николаевна — к.м.н., ст.н.с. отделения гастроэнтерологии НИКИ педиатрии ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова»

Хавкин Анатолий Ильич — д.м.н., проф., рук. указанного отделения  
125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

В основе формирования пищевого поведения в периоде исключительно грудного вскармливания лежат биологические причины, связанные с запаховыми и зрительными ассоциациями. С момента первого прикладывания к груди ребенок дифференцирует запах своей матери и соответственно предпочитает его другим. Данные литературы свидетельствуют о более ярком предпочтении лица матери в ситуации выбора у новорожденных в возрасте 7—23 дней жизни. Ребенок реагирует также на тепло матери и вкус материнского молока. В первые 2 мес жизни ребенок может сосать молоко как в период бодрствования, так и во сне. Совместный сон с матерью в сочетании с кормлением вызывает у ребенка чувство безопасности, необходимое для формирования полноценной уравновешенной психики.

По мере взросления, с 3-месячного возраста, поведение ребенка во время кормления меняется. Он может отвлекаться, отталкиваясь от груди руками и ногами, выгибаясь дугой, или сжимать грудь деснами, вызывая болезненные ощущения. Это первые действия ребенка, направленные на отделение своего «я» от «я» матери. Спустя 2 мес ребенок начинает отвлекаться во время кормления на любой стимул извне: звук, шорох, движение. Эта особенность поведения становится характерной с 5-месячного возраста.

С 5—7-месячного возраста период исключительно грудного вскармливания завершается в связи с появлением у ребенка интереса к пище взрослых. В данном возрасте происходят изменения в его пищеварительном тракте — созревание и повышение активности ряда пищеварительных ферментов; усиление секреции соляной кислоты; уменьшение повышенной проницаемости слизистой оболочки кишечника: созревание гликопротеидного компонента слизи, снижение текучести мембран энтероцитов; формирование достаточного уровня местного иммунитета кишечника (повышение уровня секреторного иммуноглобулина А), а также созревание механизмов, позволяющих малышу проглатывать полужидкую и твердую пищу (отмечается угасание «рефлекса выталкивания ложки»), и появление способности поддерживать туловище в вертикальном положении. Все это диктует необходимость введения продуктов прикорма.

В данном возрасте начинается знакомство с новой пищей и адаптация к ней. У ребенка появляется активный пищевой интерес, который состоит в желании попробовать новую пищу. Можно приучать малыша к совместной трапезе за одним столом. Однако рекомендуется вводить в рацион питания ребенка продукты, которые разрешены для данного возраста в соответствии с принятой схемой введения продуктов и блюд прикорма. Очень важно предлагать ребенку пищу с определенной степенью измельчения в зависимости от возраста (от гомогенизированных до пюрированных, мелко- и крупноизмельченных).

Основываясь на собственном опыте, мы считаем, что понятие педагогического прикорма подразумевает знакомство с новой пищей и адаптацией к ней в рамках разрешенного и не включает употребление пищи с общего стола — шей, хлеба, котлет, баранок и т.п., так как употребление данных продуктов не является физиологичным и, более того, может быть крайне опасным (например, возможность аспирации крошкой хлеба).

Знакомство с пищей взрослых может продолжаться до 8—12 мес жизни. Примерно в этом возрасте у малыша появляется потребность не только попробовать какой-либо продукт, но и насытиться им, что обозначается периодом значимых (энергетических) прикормов. На данном этапе ребенок начинает использовать пищу именно для удовлетворения потребности в энергии.

Этап отлучения от груди начинается в период между 1,5 и 2 годами жизни. Как правило, он совпадает с инволюцией молочной железы и заканчивается полным отказом ребенка от грудного вскармливания. В данный период малыш практически полностью переходит на общий рацион питания.

Среди периодов формирования пищевого поведения выделяются два особенно критических, в которых прослеживается выраженная привязанность к матери со стороны младенца [4]. Это первые часы—дни жизни ребенка и затем возраст 8—9 мес. В основе формирования первого периода, как указано выше, лежат биологические причины, а в 8—9-месячном возрасте — сложные эволюционные и психологические механизмы, такие как уверенность в защищенности, страх. Объективное наличие этого периода известно давно и проявляется в настороженности по отношению к незнакомцу, начиная с 8-го месяца жизни.

Следовательно, любое нарушение отношений между матерью и ребенком в указанные периоды (неадекватное поведение матери, разлука и т.п.) может приводить к расстройствам приема пищи. В основе формирования таких расстройств питания, носящих психологический характер, лежит конфликт, возникающий во время кормления между родителями и ребенком. Родители (или лица, ухаживающие за ребенком), исполняя свой родительский долг, принуждают к приему пищи или кормят насильно, тогда как ребенок отказывается от кормления [1].

Специалистами клиники Wolfson (Израиль), в частности, А. Levin и соавт., разработаны критерии отказа от пищи (критерии Wolfson), которые мы активно используем в работе:

- стойкий отказ от пищи в течение более 1 мес;
- отсутствие других очевидных заболеваний, способных вызвать отказ от приема пищи;
- возраст манифестации — у детей моложе 2 лет, возраст на момент постановки диагноза — моложе 6 лет;

— наличие как минимум одного признака — неправильные типы питания или рвотные движения [5, 6].

Выделены неправильные типы кормления, которые приводят к нарушению пищевого поведения ребенка. Один из них — ночное кормление во время сна, когда, пытаясь восполнить недостающий объем питания, мать начинает кормить ребенка. Как правило, во время сна дети, находящиеся на грудном вскармливании или получающие смесь через бутылочку, охотно съедают все предложенное. В результате они насыщаются и отказываются принимать пищу днем.

Другой причиной отказа ребенка от кормления является запрограммированное расписание, т.е. кормление по времени с употреблением заданного необходимого количества еды. Это стандартная врачебная рекомендация, которую родители старательно выполняют. Вместе с тем в данной ситуации не учитываются возникающие индивидуальные потребности ребенка, который сам регулирует свои потребности, определяя частоту и количество необходимой пищи.

Когда родители пытаются накормить ребенка запрограммированным объемом, а он ест неохотно, такое кормление растягивается во времени. Продолжительное (более 30 мин) кормление также способствует существенному сокращению интервала до следующего кормления, а следовательно, ребенок еще не успевает проголодаться. Обычно дополнением к «неохотному» потреблению пищи являются развлечения во время еды. Это не только не разрешает, а, напротив, усугубляет проблему, способствуя стойкому отказу ребенка от еды.

Результатом неправильного кормления часто бывает возникновение рвотных позывов в начале кормления, когда соска бутылочки или ложечка касаются губ ребенка или пища попадает в рот, но еще не проглочена. Вариантом отказа от еды неорганического характера может быть рвота, возникающая уже при виде пищи.

Развитие расстройства питания вплоть до стойкого отказа возможно в результате травматического или связанного с ним воздействия (например, постановка назогастрального зонда), эпизода удушья, тяжелой рвоты или аспирации. В такой ситуации ребенок нередко отказывается от приема пищи из одной посуды, но соглашается на прием пищи из другой или только из бутылочки. Если прием пищи сопровождается травмирующими переживаниями, кормление становится главным источником беспокойства для малыша и отказ от кормления уменьшает его беспокойство.

Психиатрами выделяются четыре основные формы расстройств пищевого поведения, преимущественно связанные с нарушениями детско-материнских отношений:

— регургитационные и жевательные расстройства в младенческом возрасте;

— нервная анорексия у младенцев (инфантильная анорексия);

— пищевое недоразвитие;

— постоянное поедание несъедобных веществ.

Регургитационные и жевательные расстройства — это отрыгивания пищи с дальнейшим пережевыванием и проглатыванием. Наблюдаются в возрасте 3—12 мес и могут продолжаться в течение 2—6 лет. В основе данного расстройства лежит как избыточность, так и недостаточность родительского внимания. В отдельных случаях жвачка является замещающей формой поведения, приносящей удовлетворение. В соответствии с нейрхимической гипотезой, одним из основных условий продукции опиатов, в частности, содержащихся в организме эндорфинов, является фактор привязанности. При низком уровне привязанности или полной депривации появляются условия для развития эндогенной эндорфиновой недостаточности. В этом случае пережевывание пищи, возможно, стимулирует продукцию эндорфинов. По мнению Б.Е. Микиртумова и соавт., регургитационные и жевательные расстройства следует рассматривать как результат взаимодействия биологических (пороки развития, неврологические и инфекционные заболевания, перинатальная патология), депривационных факторов или факторов гиперстимуляции (поведение матери), а также фактора развития самого ребенка (усвоенные модели поведения, купирование эндорфиновой недостаточности и т.д.) [7].

Нередкой причиной отказа от питания является инфантильная анорексия [4]. Выделяют несколько диагностических критериев данного состояния: активный или пассивный отказ от пищи, избирательность в еде и недоедание.

При активном отказе от пищи ребенок поворачивает голову в сторону, отказывается открывать рот, сосать и глотать. Пассивный отказ сопровождается отвращением к возрастному рациону, формированием необычных пищевых предпочтений. Симптомы этого состояния чаще возникают во время перехода от жидкого питания к твердому, а также к самостоятельному питанию. Заподозрить наличие инфантильной анорексии возможно при следующей симптоматике: ребенок не сообщает о том, что голоден, у него отсутствует интерес именно к пище, однако во все остальное время, кроме кормления, он интересуется окружающей обстановкой и взаимодействует с лицами, которые за ним ухаживают. Избирательность при приеме пищи выражается в специфических предпочтениях определенных продуктов. Ребенок отказывается есть некоторые продукты определенного вкуса, цвета, запаха. Неприятие может проявляться гримасой отвращения, выплевыванием, рвотными движениями или рвотой. К инфантильной анорексии относят продолжительные расстройства, длящиеся более 3 мес, так как более кратковременные снижения аппетита

часто связаны с введением новых продуктов, семейными переменами (рождение брата или сестры), изменениями в уходе, госпитализацией в стационар. Наиболее часто от недоедания страдают дети, находящиеся на грудном вскармливании, чаще в связи с тем, что матери неадекватно реагируют на голодный плач ребенка. Но нередко дети с инфантильной анорексией мало плачут, они сонливы, и матери не испытывают затруднений при уходе за ними. При отсутствии нутритивной поддержки у детей развивается недостаточность питания, которая требует коррекции. Некоторые матери, напротив, не замечают признаков насыщения и продолжают насильно кормить, что вызывает сопротивление ребенка.

Для пищевого недоразвития характерно отсутствие достаточного ухода за ребенком. Чаще ситуация характерна для семей с низким социальным положением, а также матерей с психическими проблемами [7].

Характерной особенностью расстройства, сопровождаемого постоянным потреблением несъедобных веществ, является отсутствие других психических нарушений, которые могли бы вызвать такое поведение (ранний детский аутизм, детская шизофрения). Дети поедают краску, гипс, тесемки, волосы, одежду. Более старшие дети могут есть испражнения животных, собственные фекалии, песок, насекомых, листья или гальку, отвращение к пище отсутствует. Начало расстройства диагностируют обычно в возрасте от 12 до 24 мес. Малыши с подобным поведением нередко имеют задержку психического развития. Чаще это дети из социально неблагополучных семей, не имеющие должного надзора или дети из конфликтных семей. При этом отсутствуют доказательства того, что поедание несъедобного является попыткой удовлетворить недостаток в питании [7].

Как правило, все перечисленные выше состояния отказа от пищи сопровождаются задержкой темпов физического развития и, прежде всего, массы тела. Вместе с тем симптоматический отказ ребенка от пищи при наличии органических и неорганических причин имеет безусловное сходство и подлежит коррекции сходными методами.

Основным методом коррекции данного состояния считают прекращение «патологического кормления». По рекомендациям специалистов клиники Wolfson [6], родители должны уважать отказ ребенка от еды или отсутствие у него интереса к пище, поскольку это единственное, чем ребенок может манипулировать взрослыми. Если ребенок раньше времени прекращает прием пищи, в том числе и при кормлении из бутылочки, нужно предложить ему пищу через несколько минут. При повторном отказе следует завершить кормление и следующий прием пищи проводить не ранее чем через 3 ч, а лучше — когда малыш проголодается. Естественное чувство голода должно быть единственной мотивацией для приема пищи. Частые приемы

пищи и перекусы подавляют нормальное чувство голода, поэтому необходимо внимательнее относиться к желанию и потребностям ребенка.

На начальных этапах коррекции «патологического кормления» у большинства детей происходит уменьшение потребления прежнего объема пищи. Это сопряжено с сильными переживаниями и тревогой со стороны родителей. Для достижения положительных результатов нужно проводить целенаправленную работу с родителями для снижения степени их тревожности. Родителям в такой ситуации зачастую необходима психологическая и психотерапевтическая помощь.

Часто отказы от еды сопутствуют этапу введения прикорма с ложки. При отказе от ложки нужно продолжать кормление из бутылочки еще на протяжении 1 мес, подбирая соответствующие жидкие продукты прикорма. Аналогичны рекомендации для детей, которые отказываются от пищи определенной консистенции (чаще более плотной или пищи кусочками): вернуться к пище той консистенции, которую ребенок ел охотно, а далее пытаться вновь ввести блюда в рацион. У детей с расстройством питания нередко вырабатываются адаптивные способы подавления голода и оральной активности: ребенок пьет много воды, длительно сосет пустышку, что может заменить ему кормление, в связи с чем следует ограничить потребление жидкости и применение пустышки [5].

При коррекции синдрома с систематическим поеданием несъедобных веществ необходим контроль поведения ребенка для ограничения его доступа к поедаемому (бумаге, коврам и т.п.). При регургитационных и жевательных расстройствах терапия включает сужение круга ухаживающих за ребенком лиц для обеспечения постоянства и прочности эмоциональных связей, дозированное увеличение внимания, прежде всего матери [7].

Применение описанных выше рекомендаций у пациентов с расстройством питания эффективно в 85% случаев, неэффективность у остальных 15% определяется несогласием родителей, которым требуется серьезная работа с психологом, а в ряде случаев и с психиатром [6].

Помимо поведенческих методов коррекции ребенку с отказами от пищи (с целью профилактики недостаточности питательных веществ) рекомендован индивидуальный подбор питания. Когда малыш отказывается от пищи, потребляя малый суточный объем, необходимо усилить питание: для ребенка, находящегося на естественном вскармливании, — ввести докорм смесью; для ребенка на искусственном вскармливании следует подобрать смесь с большей калорийностью и содержанием основных пищевых веществ. В настоящее время широко применяют продукты энтерального питания, являющиеся нормо- или гиперкалорическими, или преформулы, со-



держание больше белка по сравнению с первыми и вторыми формулами, а также имеющие в своем составе жирные кислоты со средней длиной цепи, которые способны всасываться в систему воротной вены без предварительного расщепления липазой в кишечнике. Другим вариантом является использование модулей – белковых, углеводных, жировых. Например, для дополнительного энергетического обеспечения можно обогатить рацион питания полимерами глюкозы и/или среднецепочечными триглицеридами. При выявлении нарушений расщепления/всасывания пищевых ингредиентов целесообразно применение лечебных продуктов – смесей на основе высокогидролизованного молочного белка со среднецепочечными триглицеридами.

Пациентам с расстройством приема пищи необходимо подбирать питание в соответствии с их вкусовыми предпочтениями. Для детей старше 12 мес можно рекомендовать молочные коктейли с добавлением натуральных компонентов, например, экстракта ванили или порошка какао (марка «ФрутоНяня»). Молочные коктейли «ФрутоНяня» имеют сложную углеводную композицию (сахара, кукурузный крахмал или каррагинан); это способствует формированию быстрого насыщения, длительного чувства сытости ребенка, а также является альтернативой сладкому блюду. 100 мл молочного коктейля «ФрутоНяня» – это дотация 15% от суточной потребности углеводов и до 40% кальция для ребенка 1–2 года жизни (см. таблицу).

Таким образом, существуют различные методы коррекции питания у детей. Качественный и количественный состав пищи необходимо рассчитывать строго индивидуально, в зависимости от возраста, степени недостаточности питания, сопутствующей патологии.

При назначении диетотерапии рекомендуется постепенное увеличение пищевой нагрузки с учетом толерантности ребенка к пище. Для пациентов первого года жизни при недостаточности питания легкой степени расчет питания проводится на должную массу тела. Необходимо также учитывать наличие

у ребенка заболеваний, при которых требуется повышение энергетической ценности рациона питания (например, бронхолегочная дисплазия, врожденные пороки сердца и т.д.).

Алгоритм пошаговой коррекции недостаточности питания средне-тяжелой степени выглядит следующим образом: в первые 2–5 дней (период адаптации) расчет питания проводится на фактическую массу тела, число кормлений увеличивается на 1–2. Затем следует период репарации (5–7 дней), когда расчет питания проводится на должную массу тела. При достижении ребенком должной массы дальнейшее питание назначается в соответствии с возрастом и заболеванием. При отсутствии достижения должной массы рекомендуется период усиленного питания (повышение калорийности рациона до 130–145 ккал/кг в сутки, белка до 4,5 г/кг в сутки) на 1–2 мес [9].

Питание ребенок получает через рот при сохранном сосательном рефлексе и глотании. В тяжелых случаях (при тяжелой недостаточности питания) доставка грудного молока/смеси осуществляется через зонд и/или дополняется парентеральным питанием.

Начиная с периода репарации целесообразна заместительная ферментотерапия препаратами поджелудочной железы, коррекция железодефицитной анемии, рахита, назначают поливитаминные комплексы и средства, положительно влияющие на обменные процессы. Взвешенная метаболическая и диетологическая коррекция способствует восстановлению нарушенной трофической цепи организма.

Расстройство приема пищи у детей, связанное с психогенными причинами, является сложной проблемой, требующей одновременного наблюдения пациента не только психологом/психиатром (коррекция пищевого поведения), но и диетологом (коррекция питания). Для исключения сопутствующей и органической патологии необходима консультация врачей-специалистов: гастроэнтеролога, невролога, генетика, логопеда. Таким образом, только комплексный подход к лечению способствует достижению максимального клинического результата.

Таблица. Пищевая ценность молочных коктейлей «ФрутоНяня»

	Коктейль с ванилью		Коктейль с какао	
	в 100 г	% от суточной потребности ребенка 1–2 лет в одной порции 200 мл*	в 100 г	% от суточной потребности ребенка 1–2 лет в одной порции 200 мл*
Углеводы, г	7,7	8,9	10,0	11,5
Белок, г	2,7	15,0	5,5	15,6
Жир, г	2,1	10,5	2,8	12,7
Кальций, мг	90–160	22,6–40,0	90–160	22,6–40,0
Энергетическая ценность, кДж/ ккал	253,3/60,5	10,0	320/76,4	12,8

Примечание. \* Процент от нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для детей и подростков в РФ [8].

## ЛИТЕРАТУРА

1. *Chatoor I.* Diagnosis and Treatment of Feeding Disorders in Infants, Toddlers, and Young Children. Washington, DC: Zero to Three, 2009; 256.
2. *Lindberg L., Bohlin G., Hagekull B.* Early feeding problems in a normal population. *Int J Eating Dis* 1991; 10: 395–405.
3. *Фатеева Е.М., Цареградская Ж.В.* Грудное вскармливание и психологическое единство «Мать – дитя». М: Агар 2000; 184. (Fateeva E.M., Tsaregradskaya Zh.V. Breastfeeding and psychological unity «Mother child». Moscow: Agar 2000; 184.)
4. *Levine A., Bachar L., Tsangen Z. et al.* Screening criteria for diagnosis of infantile feeding disorders as a cause of poor feeding or food refusal. *J Pediat Gastroenterol Nutr* 2011; 52: 5: 563–568.
5. *Chatoor I.* Child feeding disorders in infants and toddlers: diagnosis and treatment. *Child Adolesc Psychiat Clin North Am* 2002; 11: 2: 163–183.
6. *Levy Y., Levy A., Zangen T.* Diagnostic clues for identification of nonorganic vs organic causes of food refusal and poor feeding. *J Pediat Gastroenterol Nutr* 2009; 48: 3: 355–362.
7. *Микиртумов Б.Е., Кошавцев А.Г., Гречаный С.В.* Клиническая психиатрия раннего детского возраста. Ст-Петербург: Питер 2001; 256. (Mikirtumov B. E., Koshchavtsev A.G., Grechany S. V. Clinical psychiatry of early children's age. St-Petersburg: Piter 2001; 256.)
8. *Тутельян В.А., Конь И.Я., Каганов Б.С.* Питание здорового и больного ребенка. 8-е издание. М: Династия 2014; 270. (Tutelyan V.A., Kon I.Ya., Kaganov B. S. Food of the healthy and sick child. 8th edition. Moscow: Dinastiya 2014; 270.)
9. Национальная программа оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации. Под ред. А.А. Баранова, В.А. Тутельяна. М 2010; 68. (The national program of optimization of feeding of children of the first year of life in the Russian Federation. A.A. Baranov, V.A. Tutelyan (eds). М 2010; 68.)

Поступила 24.02.15

**Нейроинфекции у детей. Под ред. Н.В. Скрипченко. Санкт-Петербург: Тактик-Студио 2015; 856.**

В 2015 г. вышла в свет уникальная монография, посвященная различным аспектам нейроинфекций у детей. Так мало в нашей стране, да и в мире учреждений, всесторонне занимающихся решением проблем инфекционных заболеваний нервной системы у детей, что выход в свет указанной монографии — это большое и знаковое событие в отечественной науке и практике. Уникальность книги, во-первых, в том, что в ней обобщен 30-летний опыт работы по данной проблеме большого коллектива НИИ детских инфекций (дир. — акад. РАН Ю.В. Лобзин), в состав которого входит единственный в России научно-практический отдел нейроинфекций у детей, и, во-вторых, в том, что монография включает три раздела: лекции, статьи и клинические случаи.

Особенностью раздела «Лекции» является то, что в нем представлены лекции по всем актуальным проблемам нейроинфекций у детей в свете современных международных тенденций. В лекции по бактериальным гнойным менингитам, энцефалитам и инфекционным полиневропатиям у детей отражены дифференцированные подходы к этиотропному лечению в зависимости от причинно-значимого фактора, отражены клинические особенности внутри- и внеочевых осложнений, тактика диагностики и ведения с учетом возраста пациентов. Возраст является одним из важных составляющих нейроинфекционной патологии детского возраста, определяющих тяжесть и исходы заболевания. В этой связи авторами отдельно представлена лекция по вирусным энцефалитам у новорожденных и по врожденным инфекциям ЦНС, диагностика которых представляет огромные сложности в связи с отсутствием единых подходов к определению случая и тактике ведения. Авторы обобщили свой большой опыт ведения пациентов с врожденными инфекциями.

Учитывая эпидемическую ситуацию по ветряной оспе в РФ, частоту осложнений, авторами представлена отдельная лекция по неврологическим осложнениям данного заболевания, в которой отражены авторские методики ранней диагностики, прогноза и лечения. Отмечено, что микст-герпесвирусы у пациентов с ветряной оспой осложняют течение основного заболевания, что существенно меняет парадигму ведения пациентов: с наблюдения на прогноз и профилактику осложнений. Чрезвычайно важной является проблема менингококковой инфекции у детей, что изложено в лекции. Описаны опорные диагностические признаки различных клинических форм менингококковой инфекции, тактика ведения детей начиная с догоспитального этапа. Следует отметить,

что авторами сделан акцент на то, что гипертоксические формы заболевания являются курабельными при условии ранней диагностики, адекватной комплексной терапии догоспитального этапа и преемственности на госпитальном этапе лечения. Дополняет этот раздел лекция по неотложным состояниям при инфекционных заболеваниях, в которой сделан акцент на современных принципах ведения пациентов с учетом новых технологий, включая экстракорпоральные методы. Также представлена лекция по полиневропатиям критических состояний, в которой впервые описаны и изложены возможные патогенетические механизмы их развития.

Чрезвычайно информационнозначимыми являются лекции по инфекциям, передаваемым клещами, энтеровирусным инфекциям, серозным менингитам, полиомиелиту, острым вялым параличам у детей, поскольку эти заболевания широко распространены и имеют социальное значение с возможными инвалидизирующими последствиями. Авторами представлены инновационные технологии диагностики, дифференциальной диагностики и дифференцированной тактике ведения, с учетом действующих нормативных документов. В отдельной лекции отражены вопросы реабилитации после перенесенных нейроинфекций.

Особую ценность представляют лекции по лабораторной диагностике инфекционных заболеваний, исследованию цереброспинальной жидкости, ультразвуковой и лучевой диагностикой нейроинфекций. Эти лекции являются уникальным справочным материалом для совершенствования диагностики нейроинфекций. В условиях государственного приоритета вакцинопрофилактики инфекционных заболеваний особенно значимы и актуальны лекции по поствакцинальным осложнениям со стороны нервной системы и вакцинопрофилактике нейроинфекций, что существенно повышает значимость монографии.

Совершенно очевидно, что в лекционном материале невозможно отразить в полном объеме глубину многолетних научных исследований, проводимых в отделе нейроинфекций по разным аспектам этих заболеваний у детей. В разделе «Статьи» авторами представлены избранные материалы, подготовленные и опубликованные в разные годы в ведущих отечественных журналах. Это статьи, посвященные значению белково-пептидного состава цереброспинальной жидкости для диагностики и прогноза бактериальных гнойных менингитов у детей, по стратегии микробиологической диагностики бактериальных гнойных менингитов, по цереброваскулярным нарушениям при нейроинфекциях у детей, по дисфунк-

ции иммунной системы в патогенезе развития осложнений при менингококковой инфекции у детей, по особенностям локальных реакций иммунной защиты при нейроинфекциях, по новым возможностям электрофизиологической диагностики поражения нервной системы при менингитах у детей, по невротизмам лицевого нерва у детей и лиц молодого возраста, по современным возможностям нейропротективной терапии при энцефалитах и др.

Безусловно, несмотря на век «стандартов и протоколов» ведения заболеваний, они не могут быть эталоном лечения и диагностики, ибо каждый пациент индивидуален, каждое заболевание имеет отличия по характеру течения, темпам развития, тяжести и т.д. В этой связи такой раздел монографии, как «Клинические случаи», представляет для практических врачей особый интерес, поскольку в нем описаны трудные для диагностики и нестандартные для ведения случаи заболеваний, прослеживается пошаговая врачебная мысль. Представлены трудные случаи, закончившиеся благоприятно, к примеру, при ботулизме, синдроме Миллера—Фишера, иксодовом

клещевом боррелиозе, вызванном *Borrelia miyamotoyi*, и др. Однако авторами описаны и случаи заболеваний с летальным исходом, например, при врожденной ветряной оспе, в которых вскрыты ошибки ведения, что представляет особую важность для практики. В целом, следует отметить, что аналогов данной книге ни в отечественной, ни в зарубежной практике нет.

Выход в свет коллективной монографии приурочен к 30-летию творческой деятельности заслуженного деятеля науки РФ, профессора Натальи Викторовны Скрипченко, выпускницы Ленинградского педиатрического медицинского института, которая всю свою профессиональную деятельность посвятила нейроинфекциям и является ведущим специалистом в этой области в нашей стране.

Книга представляет собой практическое руководство для неврологов, инфекционистов, реаниматологов, педиатров, эпидемиологов, специалистов по функциональной и лучевой диагностике, микробиологов и вирусологов, семейных врачей и врачей общей практики.

*А.А. Скоромец (Санкт-Петербург)*





XVI Всероссийский  
научный форум

# Мать и Дитя

**22–25 сентября, 2015**

г. Москва, МВЦ «Крокус Экспо». М Якинино

## Организаторы:

- Министерство здравоохранения Российской Федерации
- ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России
- Российское общество акушеров-гинекологов
- Лига акушеров России
- Конгресс-оператор «МЕДИ Экспо»



## Основные научные направления:

- Реформирование системы оказания медицинской помощи в стране;
- Повышение качества медицинской помощи женщинам, беременным и новорожденным, роль средних медицинских работников;
- Современные методы профилактики материнской и младенческой заболеваемости и смертности;
- Инфекционный контроль в акушерских и неонатальных стационарах. Клинический аудит в акушерстве и неонатологии;
- Преждевременные роды: диагностика, профилактика, тактика ведения;
- Предварительные результаты оказания помощи глубоко недоношенным новорожденным;
- Молекулярно-генетические исследования в репродуктивной медицине;
- Инновационные методы диагностики и лечения основных осложнений беременности;
- Профилактика и лечение фетоплацентарной недостаточности;
- Экстрагенитальные заболевания (ожирение, гипертоническая болезнь, диабет) и беременность;
- Метаболический синдром и беременность, развитие плода, особенности родов;
- Пренатальная диагностика по крови матери, эффективность ранней пренатальной диагностики;
- Прегравидарная подготовка, витамины и микронутриенты – необходимы ли они при беременности?
- Снижение частоты абдоминального родоразрешения, возможности ведения самопроизвольных родов после кесарева сечения;
- Профилактика осложненной операции кесарева сечения, обезболивание родов;
- Базовая помощь новорожденным, роль акушеров и медицинских сестер;
- Грудное вскармливание. Нутритивная поддержка недоношенных детей различного гестационного возраста и др.

Заявки на доклады  
**ПРИНИМАЮТСЯ**  
до 1 июня!

В рамках  
форума  
организованы:

Регистрация  
на сайте



[www.mediexpo.ru](http://www.mediexpo.ru)

II ВСЕРОССИЙСКИЙ НАУЧНО-ОБРАЗОВАТЕЛЬНЫЙ КОНГРЕСС ПО  
**ВИЗУАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ В АКУШЕРСТВЕ, ГИНЕКОЛОГИИ  
И НЕОНАТОЛОГИИ**

ВСЕРОССИЙСКАЯ КОНФЕРЕНЦИЯ

**АКУШЕРОК И МЕДИЦИНСКИХ СЕСТЕР НЕОНАТОЛОГИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ**

XVII МЕЖДУНАРОДНАЯ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННАЯ ВЫСТАВКА ОБОРУДОВАНИЯ,  
ЛЕКАРСТВЕННЫХ ПРЕПАРАТОВ ПО АКУШЕРСТВУ, ГИНЕКОЛОГИИ И НЕОНАТОЛОГИИ  
**«ОХРАНА ЗДОРОВЬЯ МАТЕРИ И РЕБЕНКА 2015»**



ufi  
Approved  
Event



**МЕДИ Экспо**

Тел./факс: +7 (495) 721-88-66 E-mail: expo@mediexpo.ru

