

РОССИЙСКИЙ ВЕСТНИК ПЕРИНАТОЛОГИИ И ПЕДИАТРИИ

18+

Том 60

(ВОПРОСЫ ОХРАНЫ МАТЕРИНСТВА И ДЕТСТВА)

3.2015

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

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

В.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)

3.2015

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:

ООО "Nacionalnaja pediatricheskaja akademija nauki i innovacij" /

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

Nekommercheskaja organizacija "Rossijskaja asociacija pediatricheskih centrov" /

Non-profit organization "Russian Association of pediatric centers"

EDITORIAL BOARD

Editor-in-Chief A.D. Tsaregorodtsev

Deputy Editor-in-Chief V.V. Dlin

Executive Secretary V.S. Sukhorukov

Scientific Editor E.A. Nikolayeva

Editorial Director T.V. Pantelyushina

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

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

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

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

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

"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

ЮБИЛЕИ

И.В. Леонтьева

5 I.V. Leontyeva

ПЕРЕДОВАЯ

Игнатова М.С., Длин В.В.

Роль генетики в развитии детской нефрологии

6 Ignatova M.S., Dlin V.V.

EDITORIAL

Role of genetics in the development of pediatric nephrology

ОБЗОРЫ ЛИТЕРАТУРЫ

Сухоруков В.С., Воронкова А.С., Литвинова Н.А.

Клиническое значение индивидуальных особенностей митохондриальной ДНК

10 Sukhorukov V.S., Voronkova A.S., Litvinova N.A.

Clinical relevance of individual mitochondrial DNA characteristics

Николаева Е.А.

Гетерогенность митохондриальных заболеваний, обусловленных дефектами комплекса I дыхательной цепи

21 Nikolaeva E.A.

Heterogeneity of mitochondrial diseases caused by defects in mitochondrial respiratory chain complex I

Леонтьева И.В., Царегородцев Д.А.

Болезнь Данона как причина гипертрофической кардиомиопатии

26 Leontyeva I.V., Tsaregorodtsev D.A.

Danon's disease as a cause of hypertrophic cardiomyopathy

Лысова Е.В., Савенкова Н.Д.

Механизмы развития и тяжесть синдрома анемии при хронической болезни почек у детей

31 Lysova E.V., Savenkova N.D.

Mechanisms for development of anemia and its severity in children with chronic kidney disease

Немкова С.А., Заваденко Н.Н., Суворинова Н.Ю.

Применение кортексина в комплексной нейрореабилитации у детей

37 Nemkova S.A., Zavadenko N.N., Suvorinova N.Yu.

Use of cortexin in the multimodal neurorehabilitation of children

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

ORIGINAL ARTICLES

ПЕРИНАТОЛОГИЯ И НЕОНАТОЛОГИЯ

PERINATOLOGY AND NEONATOLOGY

Гансбургский А.Н., Ялцев А.В.

Особенности морфогенеза кровеносных сосудов плода при плацентарной недостаточности беременных

45 Gansburgsky A.N., Yaltsev A.V.

The morphogenesis of fetal blood vessels in placental insufficiency in pregnant women

Барычева Л.Ю., Голубева М.В., Кабулова М.А.,

Косторная И.В.

Клинические и морфологические особенности пороков развития у детей с врожденными цитомегаловирусной и токсоплазменной инфекциями

50 Barycheva L.Yu., Golubeva M.V., Kabulova M.A.,

Kostornaya I.V.

Clinical and morphological characteristics of malformations in infants with congenital cytomegalovirus infection and congenital toxoplasmosis

Шеголев А.И., Туманова У.Н., Шувалова М.П.,

Фролова О.Г.

Сравнительный анализ мертворождаемости в Российской Федерации в 2010 и 2012 г.

58 Shchegolev A.I., Tumanova U.N., Shuvalova M.P.,

Frolova O.G.

Comparative analysis of stillbirth rates in the Russian Federation in 2010 and 2012

НАСЛЕДСТВЕННЫЕ БОЛЕЗНИ

HEREDITARY DISEASES

Ни А.Н., Фадеева Т.Ю., Васильева Т.Г., Шишацкая С.Н.

Частота генетических маркеров фолатного цикла у новорожденных с задержкой внутриутробного развития

63 Ni A.N., Fadeeva T.Yu., Vasilyeva T.G., Shishatskaya S.N.

The frequency of genetic markers of the folate cycle in newborns with intrauterine growth retardation

Акперова Г.А.

Диагностика клинического полиморфизма дефицита глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы у больных с гипербилирубинемией

67 Akperova G.A.

Diagnosis of the clinical polymorphism of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in patients with hyperbilirubinemia

КАРДИОЛОГИЯ

CARDIOLOGY

Шарыкин А.С., Трунина И.И., Тележникова Н.Д.,

Рыбалко Н.А., Карелина Е.В., Ванеева А.М.,

Кулышова О.Г., Изимариева Д.В.

Различные способы оценки гипертрофии миокарда левого желудочка у подростков с артериальной гипертензией и избыточной массой тела

71 Sharykin A.S., Trunina I.I., Telezhnikova N.D.,

Rybalko N.A., Karelina E.V., Vaneeva A.M., Kulyshova O.G.,

Izimarieva D.V.

Different procedures for evaluation of left ventricular hypertrophy in overweight hypertensive adolescents

ЭКОЛОГИЧЕСКАЯ ПЕДИАТРИЯ

Балева Л.С., Сипягина А.Е., Яковлева И.Н., Карахан Н.М., Егорова Н.И., Землянская З.К.
Иммунологические особенности нарушений у детей, проживающих в регионах с различным уровнем радионуклидного загрязнения после аварии на Чернобыльской АЭС

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

Беленикин М.С., Жилина С.С., Баринов А.А., Шорина М.Ю., Брюханова Н.О., Магомедова Р.М., Мещерякова Т.И., Петрин А.Н., Демидова И.А., Прокопьев Г.Г., Мутовин Г.Р., Притыко А.Г.
Аллельный вариант врожденной миопатии Салиха

Скрипченко Н.В., Пунтусова О.Н., Клишкин А.В., Иванова Г.П., Иванова М.В., Конев А.И., Войтенков В.Б.
Спинальная мышечная атрофия у ребенка с проявлениями острого вялого паралича

ОБМЕН ОПЫТОМ

Казначеев К.С., Казначеева Л.Ф., Скидан И.Н., Волохова К.С., Чеганова Ю.В., Дубровина Л.Н., Коновалова О.Н.
Пилотное исследование использования продуктов класса ОРГАНИК в питании детей с атопическим дерматитом

Ботвиньев О.К., Дубровина Г.М., Колотилина А.И.
Поражение отделов желудочно-кишечного тракта у детей с синдромом Жильбера

Сахарова Е.С., Кешисиян Е.С., Алямовская Г.А.
Динамика заболеваемости и исходов развития к 3 годам жизни у недоношенных детей, наблюдавшихся в специализированном центре

НЕКРОЛОГ

Памяти профессора К.А. Сотниковой
Памяти профессора В.А. Доскина

ENVIRONMENTAL PEDIATRICS

81 *Baleva L.S., Sipyagina A.E., Yakovleva I.N., Karakhan N.M., Egorova N.I., Zemlianskaya Z.K.*
Immunological characteristics of disorders in children residing in differently radionuclide-contaminated regions after the Chernobyl accident

CLINICAL OBSERVATIONS

89 *Belenikin M.S., Zhilina S.S., Barinov A.A., Shorina M.Yu., Bryukhanova N.O., Magomedova R.M., Meshcheryakova T.I., Petrin A.N., Demidova I.A., Prokopiev G.G., Mutovin G.R., Prityko A.G.*
An allelic variant of congenital Salih myopathy

94 *Skripchenko N.V., Puntusova O.N., Klimkin A.V., Ivanova G.P., Ivanova M.V., Konev A.I., Voitenkov V.B.*
Spinal muscular atrophy in a child with manifestations of acute flaccid paralysis

EXCHANGE OF EXPERIENCE

98 *Kaznacheev K.S., Kaznacheeva L.F., Skidan I.N., Volokhova K.S., Cheganova Yu.V., Dubrovina L.N., Konovalova O.N.*
Pilot study of the use of ORGANIC food products in the diet of infants with atopic dermatitis

104 *Botvinyev O.K., Dubrovina G.M., Kolotilina A.I.*
Pathology of different portions of the gastrointestinal tract in children with Gilbert's syndrome

108 *Sakharova E.S., Keshishian E.S., Alyamovskaya G.A.*
Trends in morbidity rates and developmental outcomes by 3 years of life in premature children followed up in a specialized center

OBITUARY

113 In memoriam professor K.A. Sotnikova
114 In memoriam professor V.A. Doskin

ИРИНА ВИКТОРОВНА ЛЕОНТЬЕВА (К 60-летию со дня рождения)

27 февраля 2015 г. исполнилось 60 лет Леонтьевой Ирине Викторовне — профессору, доктору медицинских наук, главному научному сотруднику отделения патологии сердечно-сосудистой системы Научно-исследовательского клинического института педиатрии ГБОУ ВПО «РНИМУ им. Н.И. Пирогова» Минздрава России.

Ирина Викторовна родилась в Туле в семье потомственных врачей, в связи с чем выбор профессии врача был не случаен. В 1978 г. она закончила 2-й Медицинский институт им. Н.И. Пирогова и до 1981 г. проходила обучение в клинической ординатуре на кафедре факультетской педиатрии, где встретила с выдающимся детским кардиологом профессором Натальей Алексеевной Белоконой, что определило направление дальнейшей работы.

Вся профессиональная деятельность И.В. Леонтьевой связана с отделом наследственных заболеваний сердечно-сосудистой системы Московского НИИ педиатрии и детской хирургии (теперь НИКИ педиатрии), который был организован проф. Н.А. Белоконой в 1981 г. Ирина Викторовна была первым аспирантом этого отдела, в 1984 г. ею была защищена кандидатская диссертация, посвященная факторам риска сердечно-сосудистых заболеваний у детей с отягощенной наследственностью по ишемической болезни сердца. С 1984 по 1991 г. она работала младшим, затем старшим научным сотрудником. Продолжала исследования в области артериальной гипо- и гипертензии, кардиалгий, факторов риска формирования сердечно-сосудистых заболеваний. В 1991 г. И.В. Леонтьева защитила докторскую диссертацию на тему «Функциональная кардиоваскулярная патология у детей с отягощенной наследственностью по ишемической болезни сердца и подходы к профилактике сердечно-сосудистых заболеваний». С 1991 по 1999 г. Ирина Викторовна работала ведущим научным сотрудником, с 1999 по 2009 г. — главным научным сотрудником, а с 2009 по 2015 гг. заведовала отделением патологии сердечно-сосудистой системы.

С 1992 г. Ирина Викторовна Леонтьева ведет исследования новых технологий диагностики и лечения детей с кардиомиопатиями. Ею были предложены критерии выявления нарушений клеточной энергетики при кардиомиопатиях у детей. Разработаны факторы риска внезапной смерти при гипертрофических кардиомиопатиях.

Спектр профессиональных интересов профессора И.В. Леонтьевой широк, охватывает проблемы как функциональных, так и органических сердечно-сосудистых нарушений, в частности, артериальных гипертензий, миокардиодистрофии. Впервые в педиатрии ею был внедрен метод суточного мониторинга артериального давления, обоснованы показания к дифференцированной терапии артериальной гипертензии и предложены критерии диагностики по-



ражения органов-мишеней. Высокая распространенность среди детей и подростков, гетерогенность причин и клинической картины синкопальных приступов явились причиной активного изучения вазовальных обморочных состояний у детей.

Под руководством Ирины Викторовны защищены 10 кандидатских и 5 докторских диссертаций, в 2001 г. ей было присвоено звание профессора. Она автор 4 монографий, 21 главы в монографиях, ею подготовлены более 35 методических рекомендаций, лекций, пособий для врачей, новых медицинских технологий, 4 патента на изобретения, более 200 статей в центральной печати.

И.В. Леонтьева выполняет большую лечебно-консультативную работу; постоянно внедряет в педиатрическую практику новые методы диагностики и терапии заболеваний органов кровообращения, проводит педагогическую работу, активно участвует в работе курсов повышения квалификации врачей по детской кардиологии. Высокая эрудиция, несомненные педагогические способности, стремление преподнести самые новые научные сведения в доступной для слушателей форме снискали И.В. Леонтьевой заслуженный авторитет. Она является членом Европейской ассоциации педиатров-кардиологов, Московского общества детских врачей, Московского общества кардиологов, вице-президентом Ассоциации детских кардиологов России, членом редколлегии журнала «Российский вестник перинатологии и педиатрии».

Сотрудники института, редколлегия журнала горячо поздравляют Ирину Викторовну, желают ей здоровья и творческих успехов.

Роль генетики в развитии детской нефрологии

М.С. Игнатова, В.В. Длин

Научно-исследовательский клинический институт педиатрии ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

Role of genetics in the development of pediatric nephrology

M.S. Ignatova, V.V. Dlin

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

На основании собственных наблюдений и анализа современной литературы представлены обобщенные данные о роли медицинской генетики в развитии детской нефрологии. Показано, что внедрение генетических исследований в практику педиатра-нефролога позволяет изменить представление об этиологии многих заболеваний, расшифровать сущность ряда нефропатий, причина которых была неясна, уменьшить количество идиопатических заболеваний. Это особенно важно для определения тактики терапии и появления новых патогенетических препаратов, позволяющих улучшить прогноз и качество жизни пациентов при ряде генетических заболеваний. Особое внимание обращено на наследственные нефропатии, протекающие с гематурией, и, в частности на синдром Альпорта, для которого характерно прогрессирующее течение. Развитие и внедрение достижений генетики в клиническую практику привело недавно к выделению новой нозологической формы — наследственного С3-гломерулонефрита как результата мутации гена CFHR5. В ближайшем будущем в нефрологии благодаря развитию генетических технологий, несомненно, будут открыты новые генетические заболевания.

Ключевые слова: дети, наследственная нефропатия, врожденные аномалии, генетика.

Generalized data on the role of medical genetics in the development of pediatric nephrology are given on the basis of the authors' observations and modern literature. It is shown that the introduction of genetic researches into the practice of a pediatric nephrologist can change the view of the etiology of many diseases, decipher the essence of a number of nephropathies, the cause of which was unclear, and reduce the number of idiopathic diseases. This is particularly important for the determination of therapeutic tactics and the emergence of new pathogenic agents that can improve prognosis and quality of life in patients in a number of genetic diseases. Particular attention is drawn to hereditary nephropathy accompanied by hematuria and particularly to Alport syndrome characterized by a progressive course. The development of genetics and clinical introduction of its advances have recently led to the identification of a new nosological entity — hereditary C3 glomerulonephritis as a result of CFHR5 gene mutation. Thanks to the development of genetic technologies, new genetic kidney diseases are certain to be disclosed in the next future.

Key words: babies, hereditary nephropathy, congenital malformations, genetics.

После вторичного открытия законов Г. Менделя в 1900 г. генетика прошла огромный путь через экспериментальное накопление фактов формальной генетики к молекулярно-биологическому пониманию сущности гена, его структуры и функции, от теоретических построений о гене как абстрактной единице наследственности к пониманию его материальной природы как фрагмента молекулы ДНК, кодирующего аминокислотную структуру белка, и до создания подробных генетических карт человека, животных, идентификации генов, мутации которых сопряжены с тяжелыми наследственными недугами, разработки методов биотехнологии и геномной инженерии, позволяющих направленно получать организмы с заданными наследственными признаками, а также проводить коррекцию мутант-

ных генов человека, т.е. генотерапию наследственных заболеваний.

Медицинская генетика, являясь важнейшей частью теоретической медицины, изучает роль наследственности в патологии человека, закономерности передачи от поколения поколению наследственных болезней, а также разрабатывает методы диагностики, лечения и профилактики наследственной патологии, в том числе и болезней с наследственной предрасположенностью, объединяя, таким образом, медицинские и генетические открытия и достижения для борьбы с недугами. Медицинская генетика выясняет значение наследственных (сочетание генов, мутаций) и средовых факторов, а также их соотношения в этиологии болезней. Как теоретическая и клиническая дисциплина медицинская генетика продолжает интенсивно развиваться в разных направлениях: молекулярной цитогенетики, молекулярной и биохимической генетики, иммуногенетики, генетики развития, популяционной генетики, клинической генетики.

Наследственные заболевания этиологически связаны с различными типами мутаций (генные, хромосомные) [1]. В нефрологической практике чаще

© М.С. Игнатова, В.В. Длин, 2015

Ros Vestn Perinatol Pediat 2015; 3:6–9

Адрес для корреспонденции: Игнатова Майя Сергеевна — д.м.н., проф., гл.н.с. отдела наследственных и приобретенных болезней почек Научно-исследовательского клинического института педиатрии РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Длин Владимир Викторович — д.м.н., проф., зав. этим же отделом 125412 Москва, Талдомская, д. 2

всего встречаются заболевания, обусловленные мутацией единственного гена или хромосомными аномалиями. Однако наименее изученными являются нефрологические заболевания полигенной и мультифакторной природы, обусловленные мутациями нескольких генов. Мультифакторные болезни обусловлены совокупностью факторов наследственного предрасположения и реализуются в болезнь лишь при воздействии неблагоприятных агентов внешней среды. Среди нескольких пораженных генов одна мутация может быть доминирующей, но обычно речь идет об аддитивном влиянии нескольких генов. Таким образом, в этих случаях наследуется предрасположенность, а не само заболевание. Именно эти заболевания доминируют в структуре хронической патологии человека, в том числе и при заболеваниях органов мочевой системы [1].

В случае предположения о возможности наследственной патологии органов мочевой системы требуется тщательное клинико-генетическое обследование, оптимально по единой схеме, не только ребенка, но и ближайших родственников (в первую очередь родителей). Для подтверждения многих наследственных заболеваний мочевой системы обязательно проведение морфологического исследования почек, так как выявление в биоптате признаков неправильного развития ткани, обнаружение фокально-сегментарного гломерулярного склероза обычно свидетельствует о наследственной патологии. И, наконец, для окончательного решения о сущности заболевания в ряде случаев необходимо молекулярно-генетическое исследование.

Почечная недостаточность при большинстве наследственных нефропатий проявляется, как правило, тубулярными нарушениями [2]. Именно поэтому функциональные изменения описывались чаще всего при таких наследственных нефропатиях, как тубулопатии [3]. Однако по мере изучения состояния почечных функций у лиц разного возраста и с различными нефропатиями стала очевидной необходимость обращения внимания на состояние фильтрационной способности почек [4].

Внедрение ультразвуковой диагностики на ранних сроках беременности нередко выявляет тяжелые аномалии мочевой системы, в том числе комбинированные аномалии почек и органов мочевого выведения (САКУТ-синдром), что позволяет своевременно ставить вопрос о прерывании беременности. Наличие врожденных аномалий органов мочевой системы у близких родственников обосновывает необходимость проведения молекулярно-генетического исследования у членов семьи.

Серьезные генетические исследования проводятся при многих патологических состояниях органов мочевой системы. В первую очередь следует говорить о наследственных нефропатиях, протекающих с гематурией. На первое место можно поставить на-

следственный нефрит, который в настоящее время чаще называют синдромом Альпорта вне зависимости от наличия поражения слуха. Для синдрома Альпорта характерна мутация одного из генов коллагена *COL4A5*, *COL4A4*, *COL4A3*. Обнаружение мутаций этих генов обычно не вызывает сомнений в происхождении гематурии у ребенка. При этом выявляется своеобразное утолщение гломерулярной базальной мембраны с ее деструкцией, напоминающей пчелиные соты. Мутации генов коллагена *COL4A4* и *COL4A3* могут быть связаны с болезнью тонких базальных мембран, что требует проведения дифференциальной диагностики. Важность дифференцирования синдрома Альпорта и болезни тонких базальных мембран обусловлена тем, что в последнем случае имеется значительно более благоприятное течение. До последнего времени это состояние называли «доброкачественной семейной гематурией». В настоящее время все чаще от данного термина отказываются в связи с возможностью прогрессирования заболевания с развитием почечной недостаточности. Это обусловлено присоединением иммунокомплексной гломерулопатии, с чем нам приходилось неоднократно встречаться на практике [5].

К одним из недавних генетических открытий у детей с семейной гематурией относится описание наследственного С3-гломерулонефрита как результата мутации гена *CFHR5* (*CFHR5*-нефропатия). С. Deltas и соавт. (2013) [6] представили наблюдение за 21 семьей на Кипре, считая заболевание эндемичной патологией. Однако подобное заболевание было описано и в других странах, о чем те же авторы писали в 2012 г. [7]. Ген *CFHR5* принадлежит к семейству пяти генов (*CFHR1–5*), расположенных на хромосоме 1q32, кодирующих белки, которые принимают участие в регуляции альтернативного пути активации комплемента. *CFHR5* связывает С3b и локализуется в гломерулярной базальной мембране у больных с гломерулонефритом.

В последнее время в нефрологической клинике института обследуются дети, у которых в первые месяцы после рождения отмечалась микрогематурия, усиливающаяся после ОРВИ. Предполагается наличие IgA-нефропатии, которая верифицируется только после иммуногистологического и светооптического изучения почечной биопсии. Болезнь Берже по существу классическим меркам не относится к наследственным заболеваниям, хотя и высказывается возможность генетического предрасположения, которое реализуется при воздействии вирусной инфекции. X. Zhou и соавт. (2013) [8] показали, что у 25% пациентов основой для предрасположенности к IgA-нефропатии является полиморфизм генов *FCGR*. Наиболее выраженная ассоциация IgA-нефропатии отмечалась с вариантами *FCGR2B* rs12118043.

Актуальной проблемой современной нефрологии детского возраста является своевременное определение генетически детерминированных забо-

леваний мочевой системы и почечного дизэмбриогенеза. При наличии наследственной патологии в той или иной степени выражен дизэмбриогенез органов мочевой системы, хотя его выявление далеко не всегда предполагает наследственный характер болезни. Это касается не только детей. Можно согласиться с мнением Н.П. Шабалова, высказанным им в актовой речи (2009), что здоровье и хронические заболевания взрослого человека формируются в детстве, начиная с внутриутробного периода.

В последние годы в педиатрической нефрологии большое внимание обращается на наличие кистозов почек, причем они выявляются в различные возрастные периоды [9]. Повышенный интерес связан, очевидно, с теми исследованиями, которые касаются роли первичных цилий, обнаружение патологии которых при поликистозных болезнях позволило называть эти заболевания «цилиопатиями». По мнению J. Badano и соавт. (2006) [10], цилиопатии — это класс наследственной патологии, связанный с мутациями первичных цилий и клинически проявляющийся наличием кистоза (чаще почечного). Наиболее распространенным наследственным заболеванием мочевой системы с частотой встречаемости 1:1000 новорожденных оказывается аутосомно-доминантная поликистозная болезнь почек, которая относится к цилиопатиям. До сравнительно недавнего времени эта патология фигурировала как «взрослый» тип поликистозной болезни [11]. В последнее время более частое выявление аутосомно-доминантной поликистозной болезни почек в детском возрасте связано с широким внедрением в клиническую практику ультразвукового исследования.

В настоящее время большое внимание обращается на редкие (орфанные) заболевания. К ним относится ангиокератома Фабри [12]. Это заболевание при-

надлежит к наследственно-обусловленным лизосомальным болезням накопления, развивается в связи с мутацией гена *GLA*, кодирующего фермент α -галактозидазу А. Основным проявлением болезни Фабри, определяющим качество и продолжительность жизни, является поражение почек [13, 14]. Ген *GLA* локализован на длинном плече X-хромосомы (локус Xq22.1), он состоит из 7 экзонов. В настоящее время насчитывается более 450 мутаций гена *GLA* (по данным Human Gene Mutation Database). При впервые диагностированном заболевании, как правило, обнаруживаются кровные родственники с аналогичной мутацией гена, но описаны и спорадические случаи болезни, обусловленные спонтанными мутациями *de novo* [15]. Выявление мутаций у лиц с низкой или отсутствующей активностью фермента является важным атрибутом диагностики болезни.

Заключение

Таким образом, с появлением новых технологических возможностей, получением новых научных данных в области генетики становится очевидным, что дальнейшее развитие педиатрической нефрологии неразрывно связано с медицинской генетикой. Если до сравнительно недавнего времени в нефрологии часто ставился диагноз: «идиопатическое нефрологическое заболевание», то в настоящее время благодаря современным исследованиям, в том числе молекулярно-цитогенетическим и молекулярно-генетическим, в большинстве случаев удается расшифровать генетическую природу болезни и подобрать адекватную терапию [16]. Роль медицинской генетики особенно важна для понимания этиологии и патогенеза многих болезней органов мочевой системы. Особенно ярко это проявляется при диагностике редких (орфанных) заболеваний.

ЛИТЕРАТУРА

- Новиков П.В. Семиотика наследственных болезней у детей (симптом—синдром—болезнь). М: Триада-X 2009; 432. (Novikov P.V. Semiotics of hereditary diseases in children (symptom-syndrome-disease). M: Triada-X 2009; 432.)
- Игнатова М.С., Гроссман П. (ред.). Хроническая почечная недостаточность у детей. М: Медицина 1986; 224. (Ignatova M.S., Grossman P. (eds). Chronic renal failure in children. Moscow: Medicina 1986; 224.)
- Папаян А.В., Савенкова Н.Д. Клиническая нефрология детского возраста. Руководство для врачей. Ст-Петербург: СОТИС 1997; 718. (Papayan A.V., Savenkova N.D. Clinical Nephrology of childhood. Guidelines for physicians. St-Petersburg: SOTIS 1997; 718.)
- K/DOQI. Clinical practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation Classification Stratification. Am J Kidney Dis 2002; 39: 2: Suppl 1: S1–266.
- Ignatova M., Prikodina L., Golitsina E. et al. Association of TBMN with glomerulonephritis in children. Pediatr Nephrol 2006; 21: 357.
- Deltas C., Gale D., Cook T. et al. C3 Glomerulonephritis/CFHR5 Nephropathy Is an Endemic Disease in Cyprus: Clinical and Molecular Findings in 21 Families. Adv Exp Med Biol 2013; 734: 189–196.
- Deltas C., Gale D., Cook T. et al. The role of molecular genetics in diagnosing familial hematuria(s). Pediatr Nephrol 2012; 27: 8: 1221–1231.
- Zhou X., Cheng F., Qi Y. et al. FCGR2B and FCRLB Gene Polymorphisms Associated with IgA Nephropathy. PloS One 2013; 8: 4: e61208.
- Medullary cystic disease and medullary sponge kidney. In Greenberg A. ed. Primer on kidney diseases. Boston: Academic Press 1994; 224.
- Badano J.L., Mitsuma N., Beale P., Katsan S. The ciliopathies: An Emerging Class of Human Genetic Disorders. Annu Rev Genomics Human Genet 2006; 7: 125–148.
- Кутырина И.М. Поликистоз почек. Нефрология. Под ред. И.Е. Тареевой. М: Медицина 2000; 437–443. (Kutyryna I.M. Polycystic kidney disease. Nephrology. I.E. Tareeva (ed). Moscow: Medicina 2000; 437–443.)
- Соболева М.К. Непропатии при болезни Фабри. Детская нефрология. Под ред. М.С. Игнатовой. М: МИА 2011; 330–351. (Soboleva M.K. Nephropathy in patients with Fabry

- disease. *Pediatric Nephrology*. M.S. Ignatova (ed). Moscow: MIA 2011; 330–351.)
13. Краснопольская К.Д. Наследственные болезни обмена веществ. М: РОО «Фохат» 2005; 364. (Krasnopol'skaja K.D. Inborn errors of metabolism in children. M: ROO «Fohat» 2005; 364.)
14. Desnick R.J., Brady R.O. Fabry disease in childhood. *J Pediatr* 2004; 144: 1: 20–26.
15. Scriver C.R. The Metabolic & Molecular Bases of Inherited Disease. 8th edition. McGraw-Hill, New York, 2001; 6855.
16. Lifton R., Gharavi A., Geller D. Molecular Mechanisms of human hypertension. *Cell* 2001; 1: 104: 545–556.

Поступила 12.12.13

ИНФОРМАЦИОННОЕ ПИСЬМО

Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова начинает проведение образовательных циклов по оригинальной программе повышения квалификации «Клиническая и молекулярная генетика для практикующих врачей» в объеме 72 часов.

К обучению на циклах приглашаются терапевты, педиатры, неонатологи и врачи других специальностей.

Целью программы является: обучение практикующих врачей выявлению показаний к проведению и составлению плана лабораторного генетического обследования пациента с признаками наследственного заболевания и определению тактики его ведения в зависимости от полученных результатов.

В рамках программы будут освещены:

- основные положения медицинской генетики;
- принципы семиотики наследственных болезней;
- современные методы лабораторной диагностики наследственных болезней;
- основы нейрогенетики и генетики соматических наследственных заболеваний;
- основы генетики гематологических и иммунологических болезней;
- основы генетики наследственных эндокринных заболеваний и болезней обмена веществ;
- основы генетики онкологических заболеваний;
- общие принципы лечения и профилактики наследственных болезней.

По итогам обучения по данной программе будет проведена аттестация, при успешной сдаче которой слушателям выдадут удостоверения о повышении квалификации установленного образца.

Сроки проведения:

- с 14 сентября по 30 октября 2015 года по 5,1 часа 2 раза в неделю;
 - с 05 октября по 16 октября 2015 года по 7,2 часа 5 дней в неделю.
- Набор слушателей начинается с 01 июня 2015 года.

Информация для контакта:

Барабанова Елена Васильевна;
тел. раб.: 8 (499) 739-56-93;
тел. моб.: 8-903-198-72-56;
e-mail: e.v.barabanova@mail.ru

Гребенкина Ирина Владимирована;
тел. раб.: 8 (495) 434-81-90;
тел. моб.: 8-917-528-87-79;
e-mail: fuv219@rambler.ru

Клиническое значение индивидуальных особенностей митохондриальной ДНК

В.С. Сухоруков, А.С. Воронкова, Н.А. Литвинова

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

Clinical relevance of individual mitochondrial DNA characteristics

V.S. Sukhorukov, A.S. Voronkova, N.A. Litvinova

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

Широко известно, что мутации митохондриальной ДНК могут оказывать существенное влияние на развитие и течение различных мультисистемных заболеваний. Однако митохондриальный геном крайне вариабелен, даже при отсутствии патологических мутаций, он несет в себе важные индивидуальные черты. Некоторые полиморфизмы митохондриальной ДНК закреплены наследованием на протяжении тысяч лет, они филогенетически развивались по мере расселения человечества. В настоящее время эти полиморфизмы систематизированы в так называемые гаплогруппы. Целью настоящего обзора явился анализ литературы последних лет, посвященной взаимосвязи наследственного паттерна митохондриального генома (т.е. гаплогрупп) с фенотипическими особенностями. Структура митохондриальной ДНК фенотипически может проявляться как физиологические особенности организма, предрасположенность к тому или иному виду спортивной нагрузки, долгожительство. С другой стороны, индивидуальная структура митохондриальной ДНК может влиять на риск развития метаболических расстройств, заболеваний мозга, иммунной системы, психических заболеваний, воспалительных процессов и сепсиса. Многие исследования посвящены влиянию особенностей митохондриальной ДНК на предрасположенность к раку и течение этого заболевания. Отдельного внимания заслуживает влияние особенностей структуры митохондриального генома на чувствительность к различным видам лечения: трансплантация, антиретровирусная терапия и др. В настоящем обзоре не только выделены наиболее интересные исследования последних лет, но и рассматриваются современные методологические подходы к изучению митохондриальных гаплогрупп. В связи с глобальной разрозненностью результатов анализа гаплогрупп на сегодняшний день крайне важно максимально широкое освещение проводимых исследований.

Ключевые слова: дети, митохондрии, митохондриальная ДНК, митохондриальные гаплогруппы, клиническое значение.

It is widely known that mitochondrial DNA mutations may have a substantial impact on the development and course of different multisystem diseases. However, the mitochondrial genome is highly variable; even in the absence of pathological mutations, it carries important individual traits. Some mitochondrial DNA polymorphisms have been fixed by inheritance for thousands of years; they have phylogenetically developed as mankind has been settling in new places. Up to date, these polymorphisms are arranged into the so-called haplogroups. The purpose of this review is to analyze the recent literature on the relationship of the inheritance pattern of the mitochondrial genome (i.e. haplogroups) to phenotypic features. The structure of mitochondrial DNA can phenotypically manifest itself as the body's physiological properties, predisposition to one or other type of a sport load, and longevity. On the other hand, the individual mitochondrial DNA structure can influence the risk of developing metabolic disturbances, brain disorders, immune system diseases, mental disorders, inflammation, or sepsis. Many investigations deal with the impact of mitochondrial DNA characteristics on predisposition to cancer and the course of this disease. The influence of mitochondrial DNA characteristics on susceptibility to different treatment modalities, such as transplantation, antiretroviral therapy, etc., deserves special attention. This review not only identifies the most interesting recent investigations, but also considers up-to-date methodological approaches to studying mitochondrial haplogroups. Due to the global disembodied results of an analysis of haplogroups today, it is very important to highlight ongoing studies as widely as possible.

Key words: children, mitochondria, mitochondrial DNA, mitochondrial haplogroups, clinical relevance.

Митохондриальная ДНК и ее мутации

В 1963 г. было обнаружено, что митохондрия — одна из восьми обязательных органелл цитоплазмы эукариотической клетки, несет в своем матриксе собственные молекулы ДНК. Тогда, на фоне потрясений, которые испытывала биология в результате недавнего определения молекулярной природы гена, мало кто

мог предположить, какое влияние это открытие окажет в недалеком будущем на медицину. Но практически одновременно с этим появилось первое описание заболевания, в основе патогенеза которого, как постулировали авторы, лежало системное повреждение митохондрий [1]. А через четверть века были получены сразу несколько доказательств того, что мутации митохондриальной ДНК (мтДНК) могут быть причиной развития тяжелых болезней [2, 3].

Одна из них — наследственная атрофия зрительных нервов Лебера, клинически описанная этим автором еще в 1871 г. Заболевание характеризуется прогрессирующим повреждением сетчатки, развитием таких неврологических симптомов, как атаксия, дистония, паралич, с дебютом в возрасте 15–30 лет преимущественно (80–90%) у мужчин. Первая точечная мутация

© Коллектив авторов, 2015

Ros Vestn Perinatol Pediat 2015; 3:10–20

Адрес для корреспонденции: Сухоруков Владимир Сергеевич — д.м.н., проф., зав. научно-исследовательской лабораторией общей патологии НИКИ педиатрии РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Воронкова Анастасия Сергеевна — н.с. той же лаборатории

Литвинова Наталья Александровна — н.с. той же лаборатории

125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

у больных и их родственников по материнской линии была обнаружена группой под руководством D. Wallace в 1988 г. [4] в одном из генов I комплекса дыхательной цепи (ND4). Впоследствии мутации с соответствующим этиологическим значением были обнаружены (и обнаруживаются до сих пор) как в этом, так и в других участках мтДНК [5].

Практически одновременно D. Wallace и его сотрудники определили связь нарушения внутримитохондриальной трансляции с развитием синдрома миоклонус-эпилепсии с «рванными» красными волокнами скелетных мышц (MERRF) [6]. Несколько позже была уточнена причина болезни — мутация в позиции 8344, нарушающая аминокислотирование транспортной РНК (тРНК) лизина и приводящая к преждевременной термации трансляции на митохондриальных рибосомах (в первую очередь белков I и IV комплексов дыхательной цепи) [7]. Возраст дебюта и клиническая картина синдрома MERRF крайне вариабельны: он может проявиться как в грудном, так и в пожилом возрасте, а в его клинической картине наряду с миоклонией наиболее часто доминируют атаксия, деменция, потеря слуха и мышечная слабость, а также ряд других симптомов в разных сочетаниях.

Наконец, в том же 1988 г. было выявлено этиологическое значение крупных делеций мтДНК в развитии заболеваний человека, в первую очередь синдрома Кернса—Сейра [8], клинически включающего в себя пигментный ретинит, наружную офтальмоплегия и полную блокаду сердца.

К настоящему времени митохондриальный геном хорошо изучен. Он представлен несколькими копиями (100–10 000 на клетку, что зависит от ее энергетического потребления) суперспирализованной двучепочечной кольцевой ДНК. У человека объем мтДНК составляет ~16 569 пар нуклеотидов (п.н.) и находится в комплексе с белками, образуя, как и ядерный геном, так называемый нуклеоид. Структурно митохондриальный геном состоит из 37 генов, из них 2 гена рибосомальной РНК (рРНК), 22 гена тРНК и 13 генов полипептидов [9].

Все полипептиды, синтезируемые под контролем мтДНК являются субъединицами электронно-транспортной цепи окислительного фосфорилирования. Семь генов (*MTND1*, *MTND2*, *MTND3*, *MTND4L*, *MTND4*, *MTND5*, *MTND6*) кодируют субъединицы респираторного комплекса I (НАДФ дегидрогеназы, или НАДФ убихинон оксидоредуктазы); 1 ген (*MTCYB*) кодирует компоненты комплекса 3 (убихинон цитохром с оксидаза); 3 гена (*MTCO1*, *MTCO2*, *MTCO3*) кодируют составляющие комплекса 4 (цитохром с оксидаза, или COX) и два гена (*MTATP6* и *MTATP8*) кодируют субъединицы респираторного комплекса 5 (АТФ-синтазы) [2, 9, 10].

Генетический код мтДНК отличен как от ядерного кода всех млекопитающих, так и от бактериального.

Так, кодон АУА кодирует метионин вместо изолейцина. Кодоны АГА и АГГ, обычно кодирующие аргинин, в митохондриях являются стоп-кодонами. Кодон же УГА, стандартно являющийся стоп-кодоном, кодирует триптофан [11].

По сравнению с ядерным митохондриальный геном высокоэффективен — около 93% его нуклеотидов являются кодирующими генами. В мтДНК отсутствуют интроны, а некоторые гены, к примеру, *MTATP6* и *MTATP8*, перекрываются. Большинство генов являются смежными и разделены одной—двумя некодирующими парами нуклеотидов. В мтДНК существует только один некодирующий регион — петля смещения, или D-петля [9].

Так же, как и в случае с уже упомянутой атрофией Лебера, различные клинически значимые дефекты мтДНК активно описываются вплоть до настоящего времени. Так, по данным сайта MITOMAP, на момент подготовки статьи (март 2015 г.) описаны 593 точечные мутации (303 мутации генов тРНК и рРНК; 290 мутаций генов, кодирующих полипептиды), связанные с развитием различных вариантов миопатий, энцефалопатий, нарушений слуха и зрения, эпилепсий, заболеваний внутренних органов и крови [5]. Динамику пополнения этих знаний можно проиллюстрировать следующим фактом: в октябре 2012 г. таких мутаций было известно немногим более двухсот.

Соответственно расширяются и наши представления о патологических процессах, связанных с мутациями мтДНК. Если двадцать лет назад основные заболевания такого рода ограничивались сравнительно небольшим кругом (в первую очередь синдромы MERRF, MELAS, NARP, Пирсона, Лебера, Кернса—Сейра, «офтальмоплегия +», митохондриальные миопатии и некоторые другие), то сейчас круг заболеваний, зависящих от полисистемных мутаций мтДНК, несравнимо шире. К ним, помимо вышеперечисленных, относятся варианты эпилепсий и невропатий, миоклонуса, лейкоэнцефалодистрофий, рассеянного склероза, миопатий и миодистрофий, миоглобинурии, сенсонейральной тугоухости и глухоты, оптической нейропатии и ретинопатии, атаксии, кардиомиопатий, нарушений артериального давления, тубулоинтерстициального нефрита и фокально-сегментарного гломерулосклероза, псевдообструкции кишечника и других гастроинтестинальных заболеваний, диабета, гипомегалии, циклической рвоты, мигреней, нарушений психики, деменции, синдрома внезапной младенческой смерти, астенозооспермии.

Уже один этот перечень свидетельствует о том, что продукты внеядерного генома связаны с реализацией огромного числа физиологических процессов, а мутации мтДНК могут приводить к большому числу патологических механизмов как умеренно проявляющихся, так и летальных.

Митохондриальные гаплогруппы и их связь с фенотипом

Эволюция полиморфизмов мтДНК

Столь выраженное значение митохондриальных мутаций при развитии патологических процессов не могло не послужить основанием для поиска корреляций между вариабельностью строения мтДНК и индивидуальными физиологическими особенностями. Соответствующие взаимосвязи были обнаружены относительно недавно при анализе так называемых гаплогрупповых различий в строении генома митохондрий. Географические особенности строения мтДНК начали изучать более 30 лет назад [12]. Следует отметить, что с самого начала ведущую роль в этих исследованиях сыграл уже упоминавшийся выше D. Wallace. Во множестве публикаций [13–15 и др.] им и его коллегами были собраны многочисленные факты, анализ которых впоследствии лег в основу его основополагающих теоретических представлений как о роли митохондриальных гаплогрупп, так и о значении учета митохондриальной физиологии в построении современной биомедицинской парадигмы [16].

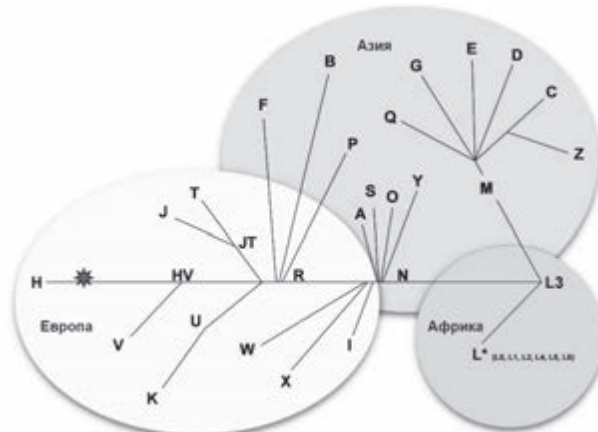
При обсуждении вопроса об эволюционном возникновении популяционного полиморфизма, представленного несколькими консервативными вариантами мтДНК, с особой остротой возникает проблема кажущегося противоречия между таким консерватизмом и значительной мутационной нестабильностью этих молекул, во всяком случае по сравнению с ядерной ДНК (частота генетических нарушений в митохондриях выше более чем в 10 раз, чем в ядре). Это связано и со значительно меньшей эффективностью митохондриальных ферментов репарации, в частности, их неспособностью корректировать или удалять некоторые модифицированные основания [17]. Каким же образом эти факты соответствуют данным о консервативности мтДНК? Несомненно, должны существовать эффективные фильтры, отсеивающие мутантные мтДНК из яйцеклеток и/или зигот. По крайней мере одним из таких фильтров, как недавно выяснено, является, по всей видимости, процесс атрезии, который происходит примерно в 99,9% примордиальных фолликулов яичника и запускается повышенным количеством мутантных мтДНК в яйцеклетке [18]. Умеренные изменения мтДНК при передаче от поколения к поколению могут при этом, по крайней мере частично, объясняться гетероплазмией митохондриального генома яйцеклеток [19]. Однако небольшое количество изменений, выигрышных с точки зрения адаптации к климату и условиям питания, могло закрепляться естественным отбором, что и привело к популяционному разнообразию мтДНК.

Гаплогруппа мтДНК человека представляет собой набор полиморфизмов, присущий определенной дискретной материнской линии наследования. Гаплогруппы начали формироваться более 100 000 лет назад, развиваясь по мере расселения человечества как результат генетического дрейфа и/или селекции специфической митохондриальной функции для адаптации к условиям внешней среды [20].

Основными гаплогруппами являются: L, L3; M; N. При этом генеалогически L3 является подгруппой L, а M и N подгруппами L3. Гаплогруппа M, в свою очередь, включает в себя подгруппы C, D, E, G, Q, Z; а гаплогруппа N включает в себя подгруппы A, I, O, S, W, X, Y и R-ветвь, состоящую из B, F, P, H, V, T, J, U, K подгрупп. Каждая из основных групп определяется 1–3 стандартными полиморфизмами, а каждая подгруппа 1–2 дополнительными. Частота встречаемости гаплогрупп среди этносов неодинакова и по большей части соответствует процессу расселения человечества. Детальное изучение гаплогрупп привело к значительным достижениям в области изучения новейшей эволюции человека и позволило выстроить карту в виде так называемого дерева мтДНК (см. рисунок) [5].

Влияние на физиологические особенности

Митохондриальная ДНК различной гаплогрупповой принадлежности в первую очередь характеризуется различной экспрессией своих генов и некоторыми другими особенностями. Так, значительное влияние гаплогрупповые особенности оказывают на число копий мтДНК. В частности, показано, что гаплогруппы U5A1 и T2 характеризуются относительно более высоким уровнем копийности [21]. В ряде работ продемонстрировано, что для людей, имеющих митохондриальную гаплогруппу H, характерна большая (на 30%) митохондриальная активность, более высокие показатели $VO_2 \max$ (максимальный уровень потребления кислорода — измеряется при физической нагрузке возрастающей интенсивности) и концентрации активных форм кислорода, в частности по сравнению с гаплогруппой U [22], однако эти данные разрознены



Схематичное изображение филогенетического дерева митохондриальных гаплогрупп [5]

и не всегда находят подтверждения в других работах. Некоторые авторы также ассоциируют гаплогруппу Н с повышенной выживаемостью при сепсисе [23] и повышенной подвижностью сперматозоидов [24].

Спорт

С точки зрения оценки физиологического значения гаплогрупповых особенностей человека очень интересны данные, получаемые при исследованиях, проводимых у спортсменов. Так, японские авторы провели исследование с участием 185 элитных спортсменов для определения возможного влияния гаплогрупповых особенностей на спортивный потенциал организма [25]. При этом было обнаружено, что среди так называемых «выносливых» атлетов (бег, плавание на длинные дистанции и т.п.) чаще, чем в общей популяции, встречаются подгруппы D4e2 и D4g, а среди «спринтеров» чаще, чем в контроле, встречаются подгруппы G и G2a. Кроме того, частота редких вариантов 12S-рибосомальной РНК и 1-й субъединицы гена NADH-дегидрогеназы (ферментного комплекса 1 дыхательной цепи) была достоверно выше у спортсменов-спринтеров, чем в контроле. Таким образом, авторы пришли к выводу, что индивидуальные особенности мтДНК связаны с реализацией физического статуса элитных спортсменов.

Полиморфизмы мтДНК, повышающие уровень разобщения окисления и фосфорилирования и соответственно интенсивность работы митохондрий для выработки необходимого количества АТФ, а также уровень продукции тепла, могут иметь важное значение при климатической адаптации и соответственно являются объектом позитивной селекции. Предполагается, что субгаплогруппа J2 и гаплогруппа К являются «разобщающими геномами» (uncoupling genomes). Предположительно благодаря меньшей продукции активных форм кислорода эти геномы способствуют долгожительству, однако неблагоприятны в ситуациях, когда необходим высокий уровень продукции АТФ, например, для выступлений выносливых атлетов (стайеров). Финскими авторами было проведено исследование мтДНК у таких спортсменов и обнаружено, что среди них практически не встречаются люди с гаплогруппой К или субгаплогруппой J2 (характерных для долгожителей) [26].

Существующие и постоянно приумножающиеся данные о специфичности митохондриальных гаплогрупп в этнических изолятах [27, 28] уже сами по себе свидетельствуют о важной роли этих полиморфизмов в реализации фенотипических проявлений, в том числе имеющих медицинское значение.

Долгожительство

Существуют данные о влиянии гаплогрупп на такие физиологические показатели, как особенности метаболизма, адаптация к холодному климату, долгожительство, IQ, подвижность сперматозоидов

и многие другие. Логично появление гипотезы о том, что митохондриальные гаплогруппы являются генетическим фактором, предрасполагающим к индивидуальным особенностям процесса старения. Данные, свидетельствующие в пользу этой гипотезы, появляются при соответствующих исследованиях как у животных [29], так и у людей в различных странах: Италии [30], Испании [31], Китае [32] и т.д.

В то же время активно проводимые исследования связи гаплогрупп мтДНК с долгожительством не всегда обнаруживают искомые корреляции. Так, авторы, которые попытались найти особенности мтДНК у японских долгожителей, констатировали лишь, что выявление соответствующих взаимосвязей требует огромных популяционных исследований и средств [33].

Гаплогруппы и митохондриальные болезни

Неудивительно, что одними из первых указаний на клиническую важность учета особенностей мтДНК были данные о том, что гаплогруппа может послужить неким «фоном» для проявления митохондриальных заболеваний. Так, в случае с оптической нейропатией Лебера [34] у пациентов с гаплогруппой J заболевание проявляется более выражено за счет относительно повышенного уровня разобщения окисления/фосфорилирования и светочувствительной выработки активных форм кислорода в сетчатке в то время как у европейцев с гаплогруппой Н риск заболевания снижен, так как сцепление процессов в митохондриях более эффективно и активные формы кислорода лучше утилизируются. Описаны случаи мутаций, ассоциированных с этим заболеванием, на фоне гаплогруппы L3. Вероятен кумулятивный механизм проявления синдрома на фоне этой гаплогруппы, так как описанные мутации встречаются и у здоровых людей того же этноса [35]. В работе исследователей из Китая показано, что частота встречаемости гаплогрупп А и F значительно ниже среди пациентов с нейропатией Лебера, чем в общей китайской популяции (106 человек) [36]. В то же время гаплогруппа M10a встречается у 9,8% пациентов с этим заболеванием и не встречается ни в одном из контрольных геномов. К тому же, средняя пенетрантность оптической нейропатии для семей-носителей гаплогруппы M10a составляет 46,13%, что значительно превышает ее пенетрантность среди других гаплогрупп. Данные результаты позволяют предположить, что гаплогруппа M10a может повышать риск потери зрения при оптической нейропатии Лебера.

Болезни мозга

Митохондриальная дисфункция и оксидативный стресс, нарушения процессов аутофагии и белкового обмена — хорошо известно, что все эти патологические процессы участвуют в старении мозга [37]. Митохондриальная дисфункция, в частности, проявляет-

ся на ранней стадии нейродегенеративных процессов и предвещает гибель нейронов, а также раннее формирование β -амилоидных пептидов ($A\beta$) при болезни Альцгеймера [38]. Сразу несколько ключевых ферментов, ответственных за митохондриальный энергетический метаболизм, подвергается серьезным негативным воздействиям при этом заболевании, особенно много указаний в литературе на ключевую роль в данных процессах нарушений функционирования комплекса I [39]. Ингибирование комплекса I приводит к повышенной генерации активных форм кислорода, снижению продукции АТФ и индукции апоптоза. Таким образом, есть основание полагать, что и генетическая вариабельность этого комплекса может иметь непосредственное отношение к нейродегенеративному процессу. В одном из популяционных исследований, проведенных среди пожилых африканцев, была сделана попытка сопоставить гаплогрупповую вариабельность с риском деменции, длительных когнитивных изменений при параллельной оценке маркеров оксидативного стресса и β -амилоидных пептидов [39]. При изначальном отсутствии проявлений деменции последняя развивалась у 18% обследованных в течение последующих 10–12 лет. Повышенный риск клинических и лабораторных проявлений болезни Альцгеймера был значительно выше у пациентов с гаплогруппой L1 по сравнению с лицами, имеющими гаплогруппу L3. В другой работе показано, что наличие гаплогруппы H5a, которая несет мутацию tRNA(Gln) A8336G, может повышать риск болезней Альцгеймера, Паркинсона и других нейродегенеративных заболеваний [40].

Травматическое поражение головного мозга связано с метаболическим стрессом, ассоциированным со сниженным уровнем окислительного фосфорилирования и генерации активных форм кислорода в нервной ткани [41]. Результаты исследований группы P. Chinnery [42] позволяют предположить протективный в этом отношении эффект гаплогруппы K. Ферментативные компоненты электронно-транспортной цепи, кодируемые геном гаплогруппы K, не столь тесно ассоциированы между собой, как в обычном случае. Это способствует снижению генерации активных форм кислорода, которые являются ключевыми медиаторами вторичного повреждения нейронов (инсульт, травма) [41].

Болезни других органов и систем

Не только особенности нарушения нервной и мышечной систем связаны с гаплогрупповыми вариантами мтДНК. Быстро расширяющийся круг научных работ демонстрирует, что практически нет систем или органов, на которые эти особенности не оказывают влияния. Так, анализ мтДНК больных с **артериальной гипертензией** [43] показал, что они являются носителями одних и тех же гомоплазмических мутаций: tRNAMet/tRNAGlnA4401G и tRNACysG5821A, а также спектра полиморфизмов, характерных для во-

сточно-азиатской гаплогруппы C. Мутация A4401G может влиять на процессинг предшественников tRNAMet и tRNAGln, таким образом, изменяя метаболизм tPHK. Мутация G5821A гена tRNACys расположена в акцепторной части гена. Из-за этой мутации спаривание доменов G6 – C67 становится невозможным, таким образом, нарушается структура и стабильность гена tRNACys, что ведет к митохондриальной дисфункции.

У пациентов с **кератоконусом** определяется больше повреждений мтДНК, чем у людей с нормальной роговицей. Среди пациентов с кератоконусом гаплогруппы H и R представлены значимо чаще, чем у здоровых людей той же национальности [44]. Однако в другой работе не найдено корреляций между гаплогрупповыми особенностями и вероятностью кератопатии [45]. У больных после трансплантации почки митохондриальная гаплогруппа H повышает риск **диабетического осложнения** на фоне лечения такролимусом [46].

Часто митохондриальные дисфункции описываются при широкой группе функциональных расстройств, таких как **мигрени, депрессии, синдром циклической рвоты, синдром повышенной усталости** и др. Следует отметить, что во многих случаях при этом доказана эффективность энерготропной терапии [47]. Связь полиморфизма мтДНК с такого рода состояниями была исследована в одной из недавних работ, касающихся **синдрома раздраженного кишечника** [48]. Более чем у 15% больных отмечено материнское наследование синдрома. В цитируемой работе было обнаружено, что у этой подгруппы пациентов с высокой частотой определялся полиморфизм мтДНК 16519T, который также ранее был ассоциирован с другими функциональными расстройствами (были обследованы только пациенты с гаплогруппой H, имеющейся у 30% американцев). Полученные результаты позволяют предположить, что лица с нарушением работы митохондрий в связи с мутацией в мтДНК могут составлять подгруппу среди указанных больных. Мутация 16519T находится в некодирующем контрольном регионе и может присутствовать во множестве митохондриальных геномов клетки. У небольшой, но статистически значимой подгруппы больных с синдромом раздраженного кишечника и материнским наследованием мутации 16519T других мутаций, которые могли бы ассоциироваться с данным заболеванием, не обнаружено. В случае если эти результаты о роли мтДНК при синдроме раздраженного кишечника будут подтверждены, можно предположить и митохондриальный характер коморбидных расстройств: гастроинтестинальных нарушений, головной боли, утомляемости и др.

По всей видимости достаточно широко влияние гаплогрупповых особенностей мтДНК на **иммунную** систему. Так, показано, что различия в гаплогруппах связаны с риском отторжения трансплантата

почки [49], в частности у пациентов-европейцев с гаплогруппами V и J этот риск достоверно ниже, чем у пациентов с гаплогруппой H.

Острое и хроническое воспаление, как недавно было показано, влияет на митохондриальные функции. Предложена модель такого влияния при сепсисе, по которой воспалительные сигналы ведут к изменению активности цитохромоксидазы, снижению мембранного потенциала митохондрий, недостаточности энергии и смерти [50].

Исследование на выборке из более 300 пациентов с тяжелым сепсисом [51] показало, что пациенты с гаплогруппой JT выживают с большей вероятностью как на сроке 30 дней, так и через 6 мес. Эти результаты, скорее всего, связаны с точечной мутацией, которая характерна для гаплогруппы JT (но не субгаплогрупп J или T по отдельности). Получены данные о том, что у пациентов с сепсисом, которые были живы через 6 мес, повышен уровень тромбоцитарной цитохромоксидазы по сравнению с теми, кто в этот период умер, а молекулярные особенности гаплогруппы JT как раз могут приводить к синтезу большего количества цитохромоксидазы в тромбоцитах, чем в других кластерах мтДНК.

Гаплогруппа JT определяется четырьмя полиморфизмами: m.4216C, m.11251G, m.15452A и m.16126C. Второй полиморфизм синонимичен, четвертый находится в контрольном регионе (несмотря на то что в некоторых работах [48] описано влияние полиморфизмов контрольного региона на клинический фенотип, в данном исследовании он отсекается как незначимый). Таким образом, сочетание полиморфизмов m. 4216TC и m.15452CA, которые приводят к замене аминокислот в цитохромоксидазе, ответственно за полученные результаты.

Выявлено, что в клеточных линиях, помещенных в стрессовые условия, экспрессия гена интерлейкина-6 выше у пациентов с гаплогруппой H по сравнению с имеющими гаплогруппу J [51]. Примечательно, что экспрессия указанного гена положительно связана с уровнем смертности в отделениях реанимации. Таким образом, пониженный уровень экспрессии данного цитокина у пациентов с гаплогруппой J может быть фактором, обуславливающим повышенную выживаемость пациентов с тяжелым сепсисом.

Описано влияние гаплогрупп на чувствительность к лечению пациентов, коинфицированных ВИЧ и вирусом гепатита С [52]. Митохондрии играют критическую роль в функционировании и метаболизме Т-клеток. Прямая связь и механизм воздействия митохондриальных гаплогрупп на развитие СПИД или восстановление CD4-клеток на сегодняшний день не установлены. Однако существуют данные о том, что наличие гаплогрупп J и U5a ускоряет развитие СПИД и наступление летального исхода, а Uк, H3, IWX и в особенности H, напротив, оказывают протекторное действие. Некоторыми авторами опи-

сано замедленное восстановление и общее снижение активности CD4-клеток у людей с гаплогруппой L2. Согласно результатам некоторых работ гаплогруппа H ассоциирована с пониженным риском инсулинорезистентности, которая является фактором развития липодистрофии при лечении СПИД.

Рак

Влияние структуры митохондриальной ДНК на предрасположенность к раку и протекание болезни описано во многих работах. Фокус существенной части работ направлен на рак молочной железы, вероятно, в том числе, в связи с материнским типом наследования мтДНК [53].

В ряде исследований показано, что раковые клетки несут в себе соматические мутации, связанные с митохондриальной дисфункцией. Это в свою очередь может приводить к нарушениям в развитии ядерных процессов и в репликации ядерной ДНК, оказывать влияние на метаболический путь глюкозы и регулировать клеточный цикл окружающих стромальных клеток. Действительно, у раковых клеток крайне повышено потребление глюкозы. В результате искаженного метаболизма этих клеток глюкоза превращается в огромное количество пирувата, который в дальнейшем конвертируется в лактат и экскретируется как продукт катаболизма. Этот метаболический паттерн, реализуемый за счет усиленного аэробного гликолиза, известен под названием «эффект Варбурга». Опухолевые супрессоры (такие как белок p53) снижают интенсивность гликолиза и повышают уровень митохондриального дыхания путем активации специфических белков, ответственных за сборку цитохром-с-оксидазного комплекса [53].

Таким образом, естественно предположить, что те полиморфизмы митохондриальных гаплогрупп, для которых характерна в той или иной степени супрессорная активность, будут давать протективный эффект. Соответственно гаплогруппы с полиморфизмами, потенциально снижающими уровень митохондриального дыхания, будут обуславливать более высокую предрасположенность к развитию рака. Это подтверждают некоторые исследования других форм рака [54].

К сожалению, на сегодняшний день не существует достоверных сведений, как именно полиморфизмы митохондриальных гаплогрупп влияют на метаболизм самих органелл и клетки в целом. В различных исследованиях была выявлена более высокая встречаемость раковых заболеваний в гаплогруппах N, M, U, K, I [55]. Такая неопределенность результатов связана в первую очередь с тем, что генетический фон может маскироваться такими внешними факторами, как место проживания, образ жизни и т.д. А в ряде случаев тщательная проверка опровергает ранее высказанные предположения о влиянии гаплогрупп мтДНК на течение некоторых онкологических заболеваний. Так, авторы из Канады на основании обсле-

дования 405 пациентов с инвазивным раком яичника и 445 контрольных лиц не нашли выраженной связи между гаплогрупповыми особенностями и риском этого заболевания [56].

Точечные мутации 310, 315 в D-петле (контрольный регион) были ассоциированы с повышенным наследственным риском **рака молочной железы** [57]. Гаплогруппа N, определяемая как 489T, также ассоциирована с повышенным риском рака молочной железы (сравнение геномов пациентов и их родственников). Авторы высказали предположение, что анализ полиморфизмов в D-петле может помочь в предсказании повышенного риска данного заболевания, и, таким образом, в ранней его диагностике и выборе метода лечения.

Данные об ассоциации гаплогрупп с различными видами рака разрозненны и зачастую противоречивы. Показательным примером является несинонимичный полиморфизм m.10398A>G, который соответствует гаплогруппам JT и K. В период с 2005 по 2013 г. было опубликовано не менее 10 статей, а также несколько обзоров об ассоциации этого варианта с раком молочной железы. В критической статье A. Salas и соавт. [58] указанные публикации подверглись детальному анализу. Результатом этой работы стал ряд примеров неверного дизайна исследований, статистической обработки, а также интерпретации данных и отсутствия взаимодействия с большими базами данных митохондриальных гаплогрупп. Многие авторы не учитывают результаты своих коллег, не согласующиеся с их собственными выводами.

A. Salas и соавт. выделили несколько основных факторов, ведущих к получению нерелевантных данных. Во-первых, веское, основательное исследование ассоциации полиморфизма с заболеванием должно включать как минимум две независимые пары групп пациенты—контроль (одна пара — тестовое исследование, вторая — доказательство воспроизводимости результатов, повторное исследование). Таких исследований по полиморфизму 10398A>G было проведено несколько [59, 60], и ни в одном из них не было получено подтверждения гипотезы об его ассоциации с раком молочной железы. Большинство же результатов, подтверждающих влияние 10398A>G на развитие рака молочной железы, было получено в менее крупных исследованиях.

Одним из заблуждений, порожденным небольшим исследованием D. Covarrubias и соавт., стала концепция взаимодействия однонуклеотидных полиморфизмов (SNP-SNP interaction). В своей статье [61] авторы приводят результаты исследования, согласно которым взаимодействие полиморфизмов 12308G и 10398G повышает риск развития рака молочной железы у женщин. Авторы не скрывают, что данные, использованные в представленной статье, те же, что и в их предыдущей публикации. Таким образом, данные об SNP-взаимодействии есть не что иное как ре-

зультат логистической регрессии при повторном анализе данных. При этом в предыдущей работе [62] авторами был сделан вывод о том, что гаплогруппа K повышает риск развития рака молочной железы. Для определения гаплогруппы K были использованы полиморфизмы 9055A и 12308G, которые на самом деле определяют чуть более обширную гаплогруппу U8b. Неудивительно, что при повторном анализе данных авторы выявили взаимосвязь 12308G и 10398G, так как эти полиморфизмы определяют гаплогруппу K1, к которой принадлежит большая часть европейской популяции и которая составляет 80–90% гаплогруппы K или U8b. При ближайшем рассмотрении выясняется, что к гаплогруппе K1 принадлежит 17% пациентов, в то время как к контрольной группе всего 6%. Таким образом, авторы, используя разную терминологию в двух своих статьях, всего лишь приводят результаты сравнения пациентов гаплогруппы K1 с контрольной группой.

Следует отметить недопонимание некоторыми исследователями монофилетического характера образования некоторых гаплогрупп. Опубликованная в 1996 г. статья [63], основанная на малом количестве данных и получившая с тех пор множество дополнений, до сих пор используется многими исследователями как главный источник знаний о классификации гаплогрупп. Группа авторов вышеописанных статей дала следующий комментарий на замечание к своей работе: «Несмотря на то, что гаплогруппа K является подгруппой гаплогруппы U, многие, если не все статьи о гаплогруппах, не включают гаплогруппу K в гаплогруппу U».

В исследовании H. Fang и соавт. [64] была установлена более частая встречаемость гаплогруппы M среди больных раком. Однако авторами была допущена неточность в статистической обработке результатов — использование критерия χ^2 (вместо критерия Фишера), отсутствие поправки Йейтса. При повторном обсчете приведенных в статье данных они оказались статистически незначимыми, что говорит о случайности полученных результатов.

Путаницу в восприятии данных вносит также некорректное написание полиморфизма. Согласно общепринятой номенклатуре рассматриваемый полиморфизм записывается A10398G или m.10398A>G. В то же время в статье K. Darvishi и соавт. [65] было использовано неверное написание G10398A, что привело к повторению ошибки в последовавших статьях об этом полиморфизме. В конце концов обозначение G10398A закрепилось и стало популярнее регламентированного написания.

Несмотря на то что многие исследователи посвящают работы исследованию одной и той же локации 10398A, сложно найти статьи, в которых обозреваются конкурентные результаты. К примеру, в статье J. Canter и соавт. [59] были получены данные о негативном влиянии 10398A, т.е. гаплогруппы K1,

на риск развития рака молочной железы. В то же время D. Covaughias и соавт. [61] получили прямо противоположные результаты — о влиянии варианта 10398G, т.е. гаплогруппы Т, на риск развития рака. При этом, несмотря на то что выход данных статей разделяет всего несколько лет, авторы не упоминают о результатах друг друга.

В некоторых работах, в особенности на небольшой выборке [65, 66], можно увидеть замечание о том, что пациенты и контрольная группа принадлежат к одной и той же этнической группе и проживают в одном и том же регионе. Однако данная стратификация сомнительна, и в подобных исследованиях она должна проводиться эмпирически. Недостаток стратификации зачастую приводит к тому, что митохондриальная гаплогруппа, к которой относится значительная часть контрольной группы (K1, N и др.), предполагает наличие исследуемого полиморфизма, и поэтому получаемые данные статистически недостоверны.

Также при анализе исследования следует обращать внимание на размер выборки. Так, при исследовании по 20 человек в группе [67] (пациенты—контроль) для корректной обработки результатов просто не хватает статистической мощности. Даже при том условии, что исследования на маленьких выборках можно считать пилотными, для корректной интерпретации данных необходимо сравнение полученных результатов с базой данных митохондриальных геномов для исследуемой территории. Однако в большинстве случаев замечания о подобной проверке результатов отсутствуют.

Вышеописанные ошибки при проведении исследований ведут к негласному укоренению в научном сообществе искаженных представлений о работе митохондриального генома и влиянии гаплогрупп на то или иное заболевание.

Изучение цитоплазматических гибридов

Ярким примером того, как гаплогрупповая принадлежность мтДНК может влиять на проявления других генетически обусловленных заболеваний, может быть ситуация с **возрастной макулодистрофией**, основной причиной которой принято считать полиморфизм генов комплемента. Однако показано, что гаплогруппа J связана с высоким риском этого заболевания, тогда как гаплогруппа H является в этом отношении своего рода протектором. В одной из недавних работ, представленных сотрудниками D. Wallace [68], для определения биологических последствий гаплогрупповой принадлежности было проведено изучение гибридных клеток человека с идентичными ядрами, но с различной цитоплазмой, содержащей J или H митохондрии. Биоэнергетические профили этих гибридов различались. J-гибриды имели, по данным полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени, значительно более низкий уровень экспрессии семи генов мтДНК, коди-

рующих комплексы дыхательной цепи. Кроме того, различие касалось и экспрессии восьми ядерных генов, активность которых определяет альтернативные пути участия комплемента, воспалительных реакций и апоптоза. Полное секвенирование мтДНК показало, что наблюдаемые эффекты мтДНК в отношении вышеуказанных процессов не связаны с отдельными редкими вариантами ее полиморфизма, но определяются комбинацией однонуклеотидных полиморфизмов (SNP), характерной для J или H гаплогруппы. Таким образом, приведенная выше работа послужила серьезным подтверждением ранее высказанным представлениям о влиянии митохондрий на активность ядерного генома [16].

Другая работа вышеупомянутых авторов [69] была проведена по цитоплазматическим гибридам гаплогрупп H (Европа) и L (Африка). Несмотря на меньшее число копий мтДНК, L-гибриды демонстрировали более высокий уровень экспрессии девяти генов субъединиц дыхательных комплексов, сравнительно пониженный уровень обмена АТФ и более умеренную продукцию активных форм кислорода — параметры, отражающие активность окислительного фосфорилирования. В указанных группах были обнаружены значительные различия в экспрессии многих ядерных генов: 5 генов системы комплемента, 5 генов дерматан/хондроитинового биосинтеза и 9 генов сигнальной хемокиновой системы CCR3. Количественное изучение экспрессии ядерных генов подтвердило, что L-гибриды имеют: 1) пониженную экспрессию генов комплемента и врожденного иммунитета; 2) повышенную экспрессию сигнальных генов, связанных с воспалением. Эти данные подтвердили гипотезу о влиянии гаплогрупповых особенностей мтДНК на восприимчивость к заболеваниям.

Методы определения индивидуальных особенностей митохондриальной ДНК

В основе методических подходов к определению индивидуальных особенностей мтДНК лежат хорошо известные методы молекулярной генетики. Так, для определения гаплогрупп традиционно используется ПЦР в реальном времени и сайтспецифические рестриктазы.

Однако для полного прочтения первичной последовательности ДНК необходимы методы секвенирования. При этом для определения гаплогруппы человека в его гаплотипе выделяют определенные метки — маркеры, по которым производится сравнение; чем больше маркеров, тем более точное исследование можно провести. В настоящее время есть разные подходы к интерпретации данных секвенирования и определению гаплотипов мтДНК [70, 71]. Группой ученых из США и Канады, известной как SWGDAM, разработано руководство интерпретации последовательности мтДНК и гаплотипов для применения в судебной экспертизе [72]. Институтом судебной ме-

дицины (Инсбрук), а также медицинским университетом и Институтом математики Университета Инсбрука была разработана база данных мтДНК ЕМРОР [73]. Сравнение методов филогенетического подхода и иерархического ряда правил, где используются разные стратегии, показало, что в целом система кодирования гаплотипов одинакова [74]. Но из-за различий между подходами существует вероятность, что одна и та же последовательность может быть интерпретирована лабораториями по-разному, в частности, когда последовательности мтДНК имеют атипичные вставки и делеции. Кроме того, есть последовательности мтДНК, которые действительно отличаются только одним нуклеотидом, что может привести к сдвигу в последовательности положений нуклеотидов и проблемам определения гаплотипа мтДНК. Важно придерживаться известных моделей полиморфизмов при анализе мтДНК независимо от того, какие правила применяются, во избежание некорректного описания гаплотипов мтДНК. Например, довольно часто в существующих популяциях в положении нуклеотида 249 присутствует делеция. Когда полиморфизм в положении 247 соединен с делецией в положении 249, по правилам Н. Bandelt и W. Parson [70], код в этой области — 247del вместо 247A, 249del. Будучи не в состоянии подтвердить филогенетически установленную делецию 249, последовательности, закодированные как 247del, теперь отличаются дважды от последовательности, содержащей только 249del. Наоборот, если модель — 249del, то последовательность кодируется как 247A, 249 del и возможно одно отличие от последовательности, содержащей только 249 del.

Необходимо отметить, что, кроме множества проблем с прямой интерпретацией данных мтДНК для точной интерпретации маркеров гаплогрупп, дополнительные путаницу вносят:

— феномен гетероплазмии мтДНК, т.е. присутствие более чем одной последовательности мтДНК у индивидуума, как правило, за счет двух разных оснований ДНК в одном и том же положении нуклеотидов;

— целостность мтДНК в материале для исследования.

В связи с вышеописанными особенностями прочтение полной последовательности мтДНК является самым точным и предпочтительным методом для выявления индивидуальных особенностей мтДНК любого индивидуума.

Заключение

Таким образом, проведенный анализ научной литературы свидетельствует об активно растущем не только среди биологов, но и среди медиков интересе к индивидуальным особенностям мтДНК. Эти особенности, впервые обратившие на себя внимание в связи с прямым этиологическим значением некоторых из них для развития относительно редких заболеваний (синдромы Кернса—Сейра, Лебера, Пирсона, MELAS, MERRF и др.), имеют огромное влияние на становление индивидуальных физиологических свойств организма человека. Эволюционно зафиксированные вариации последовательности мтДНК (так называемые гаплогруппы) влияют на особенности метаболизма, мышечную работоспособность, динамику старения и вероятность долгожительства, на предрасположенность ко многим широко распространенным заболеваниям и их клинические особенности. Уже очевидно, что вариабельность мтДНК определяет индивидуальный характер течения атеросклероза и диабета, воспаления и сепсиса, многих соматических и неврологических нарушений, онкологических заболеваний. Скорость накопления соответствующих фактов настолько велика, что не может не сопровождаться ошибками и ложными данными. Однако количество достоверной информации также быстро растет, что убеждает в актуальности исследований индивидуальных особенностей мтДНК для различных областей медицинских знаний и персонализированной медицины в целом.

Статья написана при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта 15-04-08416

ЛИТЕРАТУРА

1. Luft R., Ikkos D., Palmieri G., Ernster L., Afzelius B. A case of severe hypermetabolism of non-thyroid origin with a defect in the maintenance of mitochondrial respiratory control: a correlated clinical, biochemical, and morphological study. *J Clin Invest* 1962; 41: 1776–1804.
2. Васильев В.Б. Генетические основы митохондриальных болезней. Ст-Петербург: Нестор-История 2006; 146.
3. Сухоруков В.С. Очерки митохондриальной патологии. М: Медпрактика-М 2011; 288. (Sukhorukov V.S. Mitochondrial pathology outlines. Moscow: Medpractica 2011; 288.)
4. Wallace D.C., Singh G., Lott M.T. et al. Mitochondrial DNA mutation associated with Leber's hereditary optic neuropathy. *Science* 1988; 242: 1427–1430.
5. <http://www.mitomap.org/>
6. Wallace D.C., Zheng X., Lott M.T. et al. Familial mitochondrial encephalomyopathy (MERRF): genetic, pathophysiological, and biochemical characterization of a mitochondrial DNA disease. *Cell* 1988; 55: 601–610.
7. Shoffner J.M., Lott M.T., Lezza A.M. et al. Myoclonic epilepsy and ragged-red fiber disease (MERRF) is associated with a mitochondrial DNA tRNA-lys mutation. *Cell* 1990; 61: 931–937.
8. Holt I.J., Harding A.E., Morgan-Hughes J.A. Deletions of muscle mitochondrial DNA in patients with mitochondrial myopathies. *Nature* 1988; 331: 717–719.
9. Chinnery P.F., Hudson G. Mitochondrial genetics. *Br Med Bull* 2013; 106: 1: 135–159.
10. Anderson S., Bankier A.T., Barrell B.G. et al. Sequence and or-

- ganization of the human mitochondrial genome. *Nature* 1981; 290: 5806: 457–465.
11. Barrell B.G., Bankier A.T., Drouin J. A different genetic code in human mitochondria. *Nature* 1979; 282: 5735: 189–194.
12. Denaro M., Blanc H., Johnson M.J. et al. Ethnic variation in HpaI endonuclease cleavage patterns of human mitochondrial DNA. *Proc Natl Acad Sci USA* 1981; 78: 5768–5772.
13. Johnson M.J., Wallace D.C., Ferris S.D. et al. Radiation of human mitochondrial DNA types analyzed by restriction endonuclease cleavage patterns. *J Mol Evol* 1983; 19: 255–271.
14. Torroni A., Schurr T.G., Cabell M.F. et al. Asian affinities and continental radiation of the four founding Native American mtDNAs. *Am J Hum Genet* 1993; 53: 3: 563–590.
15. Chen Y.-S., Torroni A., Excoffier L. et al. Analysis of mtDNA variation in African population reveals the most ancient of all human continent-specific haplogroups. *Am J Hum Genet* 1995; 57: 133–149.
16. Wallace D.C., Fan W. Energetics, epigenetics, mitochondrial genetics. *Mitochondrion* 2010; 10: 24–31.
17. Neiman M., Taylor D.R. The causes of mutation accumulation in mitochondrial genomes. *Proc R Soc B* 2009; 276: 1201–1209.
18. Fan W., Waymire K.G., Narula N. et al. A mouse model of mitochondrial disease reveals germline selection against severe mtDNA mutations. *Science* 2008; 319: 5865: 958–962.
19. Ma J., Purcell H., Showalter L., Aagaard K.M. Mitochondrial DNA sequence variation is largely conserved at birth with rare de novo mutations in neonates. *Am J Obstet Gynecol* 2015; 212: 4: 530: e1–8.
20. Hongzhi L., Danhui L., Jianxin L. et al. Physiology and Pathophysiology of Mitochondrial DNA. *Advances in Experimental Medicine and Biology* 2012; 942: 39–51.
21. Ridge P.G., Maxwell T.J., Foutz S.J. et al. Mitochondrial genomic variation associated with higher mitochondrial copy number: the Cache County Study on Memory Health and Aging. *BMC Bioinformatics* 2014; 15: 7: 6.
22. Larsen S., Diez-Sánchez C., Rabol R. et al. Increased intrinsic mitochondrial function in humans with mitochondrial haplogroup H. *Biochim Biophys Acta* 2014; 1837: 226–231.
23. Baudouin S.V., Saunders D., Tiangyou W. et al. Mitochondrial DNA and survival after sepsis: a prospective study. *Lancet* 2005; 366: 2118–2121.
24. Ruiz-Pesini E., Lapena A.C., Diez-Sanchez C. et al. Human mtDNA haplogroups associated with high or reduced spermatozoa motility. *Am J Hum Genet* 2000; 67: 682–696.
25. Mikami E., Fuku N., Kong Q.P. et al. Comprehensive analysis of common and rare mitochondrial DNA variants in elite Japanese athletes: a case-control study. *J Hum Genet* 2013; 58: 12: 780–787.
26. Niemi A.K., Majamaa K. Mitochondrial DNA and ACTN3 genotypes in Finnish elite endurance and sprint athletes. *Eur J Hum Genet* 2005; 13: 965–969.
27. Gubina M.A., Gergol'kau L.A., Babenko V.N. et al. Mitochondrial DNA polymorphism in populations of aboriginal residents of the Far East. *Genetika* 2013; 49: 7: 862–76.
28. Mitchell S., Goodloe R., Brown-Gentry K. et al. Characterization of mitochondrial haplogroups in a large population-based sample from the United States. *Hum Genet* 2014; 133: 7: 861–868.
29. Ballard J.W.O., Katewa S.D., Melvin R.G. et al. Comparative Analysis of Mitochondrial Genotype and Aging. *Ann NY Acad Sci* 2007; 1114: 93–106.
30. De Benedictis G., Carrieri A.G., Varcasia A.O. et al. Inherited Variability of the Mitochondrial Genome and Successful Aging in Humans. *Ann N Y Acad Sci* 2000; 908: 208–218.
31. Pinós T., Nogaes-Gadea G., Ruiz J.R. et al. Are mitochondrial haplogroups associated with extreme longevity? A study on a Spanish cohort. *Age (Dordr)* 2012; 34: 1: 227–33.
32. Feng J., Zhang J., Liu M. et al. Association of mtDNA haplogroup F with healthy longevity in the female Chuang population, China. *Exp Gerontol* 2011; 46: 12: 987–993.
33. Nishigaki Y., Fuku N., Tanaka M. Mitochondrial haplogroups associated with lifestyle-related diseases and longevity in the Japanese population. *Geriatr Gerontol Int* 2010; 10: 221–235.
34. Tońska K., Kodroń A., Bartnik E. Genotype-phenotype correlations in Leber hereditary optic neuropathy. *Biochim Biophys Acta* 2010; 1797: 7: 1119–1123.
35. Behbehani R., Melhem M., Alghanim G. et al. ND4L gene concurrent 10609T>C and 10663T>C mutations are associated with Leber's hereditary optic neuropathy in a large pedigree from Kuwait. *Br J Ophthalmol* 2014; 98: 6: 826–831.
36. Meng X., Zhu J., Gao M., Zhang S. et al. The analysis of mitochondrial DNA haplogroups and variants for Leber's hereditary optic neuropathy in Chinese families carrying the m.14484T>C mutation. *Yi Chuan* 2014; 36: 4: 336–345.
37. Bishop N.A., Lu T., Yankner B.A. Neural mechanisms of ageing and cognitive decline. *Nature* 2010; 464: 7288: 529–535.
38. Leuner K., Müller W.E., Reichert A.S. From mitochondrial dysfunction to amyloid beta formation: novel insights into the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Mol Neurobiol* 2012; 46: 1: 186–193.
39. Tranah G., Yokoyama J., Katzman S. et al. Mitochondrial DNA sequence associations with dementia and amyloid- β in elderly African Americans. *Neurobiol Aging* 2014; 35: 2: 442e1–442.e8.
40. Coskun P., Wyrembak J., Schriener S.E. et al. A mitochondrial etiology of Alzheimer and Parkinson disease. *Biochim Biophys Acta* 2012; 1820: 5: 553–564.
41. Lifshitz J., Sullivan P.G., Hovda D.A. et al. Mitochondrial damage and dysfunction in traumatic brain injury. *Mitochondrion* 2004; 4: 705–713.
42. Bulstrode H., Nicoll J., Hudson G. et al. Mitochondrial DNA and Traumatic Brain Injury. *Ann Neurol* 2014; 75: 186–195.
43. Xu M., He Y., Geng J. et al. The mitochondrial tRNAMet/tRNAGlnA4401G and tRNACysG5821A mutations may be associated with hypertension in two Han Chinese families. *Yi Chuan* 2014; 36: 2: 127–134.
44. Abu-Amro K.K., Azad T.A., Sultan T. et al. Association of mitochondrial haplogroups H and R with keratoconus in Saudi Arabian patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014; 55: 5: 2827–2831.
45. Schurr T.G., Dulik M.C., Cafaro T.A. et al. Genetic Background and Climatic Droplet Keratopathy Incidence in a Mapuche Population from Argentina. *PLoS One* 2013; 8: 9: e74593.
46. Távira B., Gomez J., Diaz-Corte C. et al. Mitochondrial DNA haplogroups and risk of new-onset diabetes among tacrolimus-treated renal transplanted patients. *Gene* 2014; 538: 195–198.
47. Боулс Р. Эффективность комбинированной терапии с применением коэнзима Q10, L-карнитина и амитриптилина в лечении синдрома циклической рвоты и сопутствующих функциональных расстройств. *Рос вестн перинатол педиат* 2012; 57: 4: 2: 105–111 (Boles R.G. Combination therapy with co-enzyme Q10, L-carnitine and amitriptyline is highly efficacious in the treatment of cyclic vomiting syndrome and associated functional symptomatology. *Ros vestn perinatol pediat* 2012; 57: 4: 2: 105–111.)
48. Van Tilburg M.A., Zaki E.A., Venkatesan T. et al. Irritable bowel syndrome may be associated with maternal inheritance and mitochondrial DNA control region sequence variants. *Dig Dis Sci* 2014; 59: 7: 1392–1397.
49. Jiménez-Sousa M.A., Tamayo E., Guzmán-Fulgencio M. et al. Relationship between European mitochondrial haplogroups and chronic renal allograft rejection in patients with kidney transplant. *Int J Med Sci* 2014; 11: 11: 1129–1132.
50. Lee I., Huitemann M. Energy crisis: The role of oxidative phosphorylation in acute inflammation and sepsis. *Biochim Biophys Acta* 2014; 1842: 9: 1579–1586.

51. Lorente L., Iceta R., Martin M.M. et al. Severe Septic Patients with Mitochondrial DNA Haplogroup JT Show Higher Survival Rates: A Prospective, Multicenter, Observational Study. PLoS ONE 2013; 8: 9: e73320.
52. Hart A., Samuels D., Hulan T. The Other Genome: A Systematic Review of Studies of Mitochondrial DNA Haplogroups and Outcomes of HIV Infection and Antiretroviral Therapy. AIDS Rev 2013; 15: 4: 213–220.
53. Weigl S., Paradiso A., Tommasi S. Mitochondria and familial predisposition to breast cancer. Curr Genomics 2013; 14: 3: 195–203.
54. Ericson N., Kulawiec M., Vermulst M. et al. Decreased mitochondrial DNA mutagenesis in human colorectal cancer. PLoS Genet 2012; 8: 6: e1002689.
55. Shen L., Fang H., Chen T. et al. Evaluating mitochondrial DNA in cancer occurrence and development. Ann N Y Acad Sci 2010; 1201: 26–33.
56. Earp M.A., Brooks-Wilson A., Cook L. et al. Inherited common variants in mitochondrial DNA and invasive serous epithelial ovarian cancer risk. BMC Research Notes 2013; 6: 425.
57. Cheng M., Guo Z., Li H. et al. Identification of sequence polymorphisms in the mitochondrial displacement loop as risk factors for sporadic and familial breast cancer. Tumour Biol 2014; 35: 5: 4773–4777.
58. Salas A., García-Magariños M., Logan I. et al. The saga of the many studies wrongly associating mitochondrial DNA with breast cancer. BMC Cancer 2014; 14: 659.
59. Canter J.A., Kallianpur A.R., Parl F.F. et al. Mitochondrial DNA G10398A polymorphism and invasive breast cancer in African-American women. Cancer Res 2005; 65: 17: 8028–8033.
60. Francis A., Pooja S., Rajender S. et al. A mitochondrial DNA variant 10398G>A in breast cancer among South Indians: an original study with meta-analysis. Mitochondrion 2013; 13: 6: 559–565.
61. Covarrubias D., Bai R.-K., Wong L.-J.C. et al. Mitochondrial DNA variant interactions modify breast cancer risk. J Hum Genet 2008; 53: 10: 924–928.
62. Bai R.K., Leal S.M., Covarrubias D. et al. Mitochondrial genetic background modifies breast cancer risk. Cancer Res 2007; 67: 10: 4687–4694.
63. Torroni A., Wallace D.C. Classification of European mtDNAs from an analysis of three European populations. Genetics 1996; 144: 1835–1850.
64. Fang H., Shen L., Chen T. et al. Cancer type-specific modulation of mitochondrial haplogroups in breast, colorectal and thyroid cancer. BMC Cancer 2010; 10: 421.
65. Darvishi K., Sharma S., Bhat A.K. et al. Mitochondrial DNA G10398A polymorphism imparts maternal Haplogroup N a risk for breast and esophageal cancer. Cancer Lett 2007; 249: 2: 249–255.
66. Czarnecka A.M., Krawczyk T., Zdrozny M. et al. Mitochondrial NADH-dehydrogenase subunit 3 (ND3) polymorphism (A10398G) and sporadic breast cancer in Poland. Breast Cancer Res Treat 2010; 121: 2: 511–518.
67. Sultana G.N., Rahman A., Shahinuzzaman A.D. et al. Mitochondrial DNA mutations—candidate biomarkers for breast cancer diagnosis in Bangladesh. Chin J Cancer 2012; 31: 9: 449–454.
68. Kenney M.C., Chwa M., Atilano S.R. et al. Molecular and bioenergetic differences between cells with African versus European inherited mitochondrial DNA haplogroups: Implications for population susceptibility to diseases. Biochim Biophys Acta 2014; 1842: 208–219.
69. Kenney M.C., Chwa M., Atilano S.R. et al. Inherited mitochondrial DNA variants can affect complement, inflammation and apoptosis pathways: insights into mitochondrial–nuclear interactions. Hum Mol Genet 2014; 23: 13: 3537–3551.
70. Bandelt H.J., Parson W. Consistent treatment of length variants in the human mtDNA control region: a reappraisal. Inter J Legal Med 2008; 122: 11–21.
71. Budowle B., Polanskey D., Fisher C. et al. Automated Alignment and Nomenclature for Consistent Treatment of Polymorphisms in the Human Mitochondrial DNA Control Region, J Forensic Sci 2010; 55: 5: 1190–1195.
72. SWGDAM. Interpretation Guidelines for Mitochondrial DNA Analysis by Forensic DNA Testing Laboratories. 2013.
73. <http://empop.org/>
74. Polanskey D., Den Hartog B.K., Elling J.W. et al. Comparison of Mitotyper Rules and Phylogenetic-based mtDNA Nomenclature Systems. J Forensic Sci 2010; 55: 5: 1184–1189.

Поступила 21.04.15

Гетерогенность митохондриальных заболеваний, обусловленных дефектами комплекса I дыхательной цепи

Е.А. Николаева

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

Heterogeneity of mitochondrial diseases caused by defects in mitochondrial respiratory chain complex I

Е.А. Nikolaeva

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

Частой причиной митохондриальных заболеваний являются наследственные дефекты комплекса I дыхательной цепи, которые составляют около 30% случаев митохондриальной патологии у детей. Комплекс I представляет собой наиболее крупный и сложный ферментный комплекс дыхательной цепи электронов. Его функционирование находится под контролем и ядерного и митохондриального генома и, по-видимому, определяется не менее чем 300 генами. Комплекс I состоит из 45 субъединиц: 7 из них кодируются митохондриально, остальные — ядерной ДНК. Кроме того, существуют дополнительные факторы, локализованные вне комплекса I, но определяющие его стабильность и активность. Представлен анализ клинических форм заболеваний, обусловленных недостаточностью комплекса I, самой частой из них является синдром Ли. Заболевания, как правило, отличаются ранним дебютом, тяжелым поражением нервной, мышечной, сердечно-сосудистой систем. При отсутствии эффективного лечения особую важность имеет идентификация генной мутации для подтверждения диагноза, а также дородовой диагностики.

Ключевые слова: дети, синдром Ли (Leigh), лактат-ацидоз, кардиомиопатия, лейкоэнцефалопатия, энцефаломиопатия, комплекс I дыхательной цепи, гены *NDUFS1*, *NDUFS2*, *NDUFV1*, *NDUFB9*, *NUBPL*, *ACAD9*, диагностика, экзомное секвенирование, лечение.

The common cause of mitochondrial diseases is hereditary defects in mitochondrial respiratory chain complex I, which account for about 30% of the cases of mitochondrial diseases in children. Complex I is the largest and most complicated enzyme complex of the respiratory electron chain. The function of Complex I is controlled by both nuclear and mitochondrial genomes and it seems to be determined by at least 300 genes. Complex I is comprised of 45 subunits: 7 of them are encoded by mitochondrial DNA, the others are by nuclear DNA. Besides, there are additional factors that are located outside Complex I, but determine its stability and activity. The paper analyzes the clinical forms of Complex I deficiency-induced diseases; the most common of them is Leigh syndrome. The diseases are generally characterized by an early onset, severe involvement of the nervous, muscular, and cardiovascular systems. If the treatment is ineffective, it is particularly important to identify a gene mutation to verify the diagnosis, as well as antenatal diagnosis.

Key words: children, Leigh's syndrome, lactic acidosis, cardiomyopathy, leukoencephalopathy, encephalomyopathy, respiratory chain complex I, *NDUFS1*, *NDUFS2*, *NDUFV1*, *NDUFB9*, *NUBPL*, and *ACAD9* genes, diagnosis, exome sequencing, treatment.

Исследования последних лет показали, что митохондриальные заболевания вносят существенный вклад в детскую заболеваемость, смертность и инвалидность. Распространенность митохондриальных болезней оценивается как 1:10 000 населения [1], частота среди новорожденных — 1:7000 [2]. Клинические проявления заболеваний характеризуются большим разнообразием. Хотя для совершенствования диагностики предложено использовать диагностические критерии [3, 4], в настоящее время многие авторы высказывают мнение, что при митохондриальных заболеваниях ключевое значение для установления диагноза и генетического консультирования имеет определение генной мутации, лежащей в основе патологии.

Широкое внедрение молекулярно-генетических исследований показало, что состояния, обусловленные мутациями митохондриальной ДНК, составляют меньшую часть митохондриальных заболеваний, а большая часть — связана с дефектами генов ядерной ДНК. Предполагается, что у взрослых они ответственны за 1/2 случаев митохондриальных болезней, у детей — до 75–80% [5–8]. Показано, что при митохондриальных заболеваниях часто страдает комплекс I дыхательной цепи, дефекты которого обуславливают около 30% случаев митохондриальной патологии у детей [9–13]. Однако выявление указанных заболеваний остается поздним, сохраняется актуальность изучения данных форм патологии, поиск путей их диагностики и терапии.

© Е.А. Николаева, 2015

Ros Vestn Perinatol Pediat 2015; 3:21–25

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 125412 Москва, ул.Талдомская, д. 2

Строение комплекса I дыхательной цепи

Комплекс I митохондриальной дыхательной цепи никотинамидадениндинуклеотид (NADH) убихинон-оксидоредуктаза (EC 1.6.5.3) представляет собой наиболее крупный и сложный ферментный комплекс дыхатель-

ной цепи электронов. В составе комплекса обнаружено несколько редокс-компонентов, участвующих в переносе электронов от NADH на убихинон: а именно флавиномононуклеотид (первичный акцептор электронов), несколько железосерных кластеров и прочно связанный убихинон [14–16].

По данным электронной микроскопии комплекс I имеет L-образную форму и построен из двух крупных доменов, расположенных перпендикулярно друг другу и состоящих из многих полипептидов. Гидрофобное плечо погружено в липидный бислой внутренней митохондриальной мембраны, другое плечо выступает в митохондриальный матрикс.

Комплекс I окисляет NADH, отбирая у него два электрона и перенося их на растворимый в липидах убихинон, который внутри мембраны диффундирует к комплексу III. Вместе с этим комплекс I перекачивает 2 протона и 2 электрона из матрикса в межмембранное пространство митохондрии. Таким образом, осуществляется постоянная регенерация окисленной формы NAD⁺, которая необходима для протекания окислительного распада органических веществ. Убихинон, будучи гидрофобным, тесно связан с гидрофобным мембранным доменом комплекса, на котором, по-видимому, существует несколько хинон-связывающих центров. В структуре комплекса выделяют 3 активных модуля: N-модуль, осуществляющий окисление NADH; Q-модуль, отвечающий за восстановление убихинона; P-модуль, обеспечивающий транспорт протонов [14, 16].

Генетическое кодирование комплекса I дыхательной цепи

Функционирование комплекса находится под контролем и ядерного, и митохондриального генома и, по-видимому, определяется не менее чем 300 генами [13, 17]. Комплекс I состоит из 45 субъединиц: 7 из них кодируются митохондриально, они локализованы на гидрофобном плече комплекса, погруженном во внутреннюю митохондриальную мембрану (табл. 1). Остальные 38 субъединиц кодируются в ядре, синтезируются в цитоплазме и транспортируются во внутреннюю мембрану митохондрий, часть из них под-

Таблица 1. Гены митохондриальной ДНК, кодирующие комплекс I дыхательной цепи

Символ гена	Позиция нуклеотидов митохондриальной ДНК
<i>MTND1</i>	3307–4262
<i>MTND2</i>	4470–5511
<i>MTND3</i>	10 059–10 404
<i>MTND4L</i>	10 470–10 766
<i>MTND4</i>	10 760–12 137
<i>MTND5</i>	12 337–14 148
<i>MTND6</i>	14 149–14 673

вергается посттрансляционной модификации [15, 18]. Среди 38 кодируемых ядром субъединиц выделяют 7 центральных (core) субъединиц (*NDUFS1*, *NDUFS2*, *NDUFS3*, *NDUFS7*, *NDUFS8*, *NDUFV1*, *NDUFV2*) и дополнительные (supernumerary, accessory) субъединицы (см. табл. 1). Центральные субъединицы локализованы

Таблица 2. Гены ядерной ДНК, кодирующие комплекс I дыхательной цепи

Символ гена	Локализация
Гены ядерной ДНК, кодирующие отдельные субъединицы комплекса I	
<i>NDUFA1</i>	Xq24
<i>NDUFA2</i>	5q31.3
<i>NDUFA9</i>	12p13.32
<i>NDUFA10</i>	2q37.3
<i>NDUFA11</i>	19p13.3
<i>NDUFA12</i>	12q22
<i>NDUFB3</i>	2q33.1
<i>NDUFB6</i>	?
<i>NDUFB9</i>	8q24.13
<i>*NDUFS1</i>	2q33.3
<i>*NDUFS2</i>	1q23.3
<i>NDUFS3</i>	11p11.2
<i>*NDUFS4</i>	5q11.2
<i>NDUFS5</i>	1p34.3
<i>NDUFS6</i>	5p15.33
<i>NDUFS7</i>	19p13.3
<i>NDUFS8</i>	11q13.2
<i>*NDUFv1</i>	11q13.2
<i>NDUFv2</i>	18p11.22
<i>NDUFv3</i>	21q22.3
Гены ядерной ДНК, кодирующие факторы сборки и функционирования комплекса I (assembly)	
<i>*NUBPL</i>	14q12
<i>FOXRED1</i>	11q24.2
<i>NDUFAF1</i>	15q15.1
<i>*NDUFAF2</i>	5q12.1
<i>NDUFAF3</i>	3p21.31
<i>*C6ORF66 (NDUFAF4)</i>	6q16.1
<i>*C20ORF7 (NDUFAF5)</i>	20p12.1
<i>C8ORF38 (NDUFAF6)</i>	8q22.1
<i>*ACAD9</i>	3q21.3
<i>TMEM126B</i>	11q14.1

Примечание. Гены центральных (core) субъединиц выделены шрифтом;

* – имеются сообщения более чем о 10 пациентах.

на плече, выступающем в матрикс, и, по-видимому, обладают каталитической активностью, непосредственно обеспечивая биоэнергетическую функцию комплекса. Функция остальных субъединиц не уточнена. Предполагается, что они играют роль в стабилизации комплекса, регуляции его активности, предупреждении генерации реактивных форм кислорода [19]. Отдельно выделяют факторы, локализованные вне комплекса I, но также определяющие его стабильность и активность, — так называемые факторы *assembly* (см. табл. 1). Существование подобных факторов впервые было установлено в 2002 г, а в 2005 г. представлено клиническое наблюдение за ребенком, заболевание которого было обусловлено дефектом фактора *assembly*. В настоящее время известно о 10 таких факторах [20–23].

По данным S. Calvo (2010) [17], 15–20% случаев дефицита комплекса I обусловлено мутациями митохондриальной ДНК. Примерно такое же количество (около 15%) связано с мутациями ядерно-контролируемых субъединиц. То есть суммарно мутации 7 митохондриальных и 38 ядерных генов лежат в основе около 1/3 случаев дефицита комплекса I. Таким образом, приблизительно у 60% пациентов этой категории генетический дефект остается нераспознанным, у части из них в последние годы выявляют мутации генов факторов *assembly* [17, 24, 25].

К 2004 г. были доказаны случаи митохондриальных болезней, обусловленные дефектами всех 7 митохондриальных генов и 8 генов ядерной ДНК, кодирующих комплекс I [26]. К 2010 г. были установлены случаи заболеваний, вызванные мутациями 25 генов ядерной ДНК, в том числе 6 генов факторов *assembly* [17, 27, 28]. К 2015 г. появились сообщения о клинических наблюдениях дефектов еще 2 генов ядерной ДНК. Выделено более 100 генов-кандидатов, дефекты которых могут вызывать нарушение функционирования комплекса I.

Недостаточность комплекса ведет к нарушению трансформации NADH в NAD⁺, редукции транспорта электронов, повышенному образованию реактивных форм кислорода, снижению продукции АТФ и накоплению лактата. Это приводит к тому, что в первую очередь страдают особенно энергозависимые органы и ткани — нервная, мышечная, сердечно-сосудистая системы, печень, почки.

Характеристика заболеваний, обусловленных дефицитом комплекса I дыхательной цепи

Среди заболеваний (клинических фенотипов), обусловленных дефектами митохондриальных генов, которые кодируют субъединицы комплекса I, преобладают состояния с относительно поздним дебютом, меньшая часть представлена рано манифестирующими формами. Наиболее часто указанные дефекты клинически проявляются нейропатией Лебера, болезнью Паркинсона, синдромами Ли и MELAS. Реже у паци-

ентов диагностируют митохондриальную миопатию, птоз с офтальмоплегией, билатеральный стриатальный некроз, миоклонус-эпилепсию, гипертрофическую кардиомиопатию, снижение интеллекта, болезнь Альцгеймера [26, 29]. Заболевания, обусловленные точковыми мутациями митохондриальных генов субъединиц комплекса I, наследуются по материнской линии с высоким риском — цитоплазматическое, или митохондриальное наследование.

Мутации генов ядерной ДНК, контролирующих функционирование комплекса I, ведут, как правило, к рано манифестирующим и тяжелым клиническим проявлениям. Заболевания характеризуются аутомно-рецессивным наследованием с высоким (25%) риском для sibсов пробанда. Исключение составляют формы патологии, связанные с дефектами гена *NDUFA1*, которые отличаются сцепленным с хромосомой X наследованием с минимальной симптоматикой у девочек.

У большей части пациентов диагностируют синдром Ли (у 40%) или инфантильный лактат-ацидоз, которые обычно сочетаются с гипертрофической кардиомиопатией [25, 28]. Кроме того, у ряда больных заболевание проявляется лейкоэнцефалопатией или энцефаломиопатией. Тяжесть состояния варьирует от фатального неонатального лактат-ацидоза до поздно манифестирующей энцефаломиопатии, имеющей стабильное течение и минимальные проявления [9, 11, 19, 30]. Четких генофенотипических корреляций не получено: больные с мутациями в одном и том же гене могут демонстрировать разные клинические фенотипы. Например, у детей с дефектами гена *NDUFS8* описан синдром Ли с гипертрофической кардиомиопатией, дебютировавший с первых месяцев жизни, и синдром Ли с поздней (с 7 лет) манифестацией и без поражения сердца [31].

Проведенный S. Koene и соавт. (2012) [28] анализ 130 случаев с изолированным дефицитом комплекса I, обусловленным мутациями ядерной ДНК, показал, что медиана возраста манифестации составляет 4 мес. У большинства (59%) детей заболевание манифестировало в младенчестве, у 26% — в неонатальном периоде. Сходные данные получили H. Swalwell и соавт. (2011) [27] при анализе результатов обследования 109 больных детей с изолированным дефицитом комплекса I: дефекты митохондриальных генов были установлены у 29% из них, мутации генов ядерной ДНК — у 38%. В обеих подгруппах наиболее часто встречавшимся клиническим фенотипом был синдром Ли. Медиана возраста начала болезни у пациентов с дефектами ядерной ДНК была 3 мес, а у больных с мутациями митохондриальных генов — 12 мес.

Как показывает анализ сведений литературы, при дефиците комплекса I наиболее часто выявляют дефекты следующих генов ядерной ДНК: *NDUFS1*, *NDUFS4*, *NDUFv1*, *NUBPL*, *NDUFAF2*, *NDUFAF4*, *NDUFAF5*, *ACAD9*. Согласно наблюдениям S. Koene

и соавт (2012) [28], S. Rahman и D. Thorburn (2013) [28], мутации ядерных генов структурных субъединиц комплекса I встречаются в 2 раза чаще, чем мутации генов факторов assembly. В подгруппе с дефектами структурных субъединиц обнаружено небольшое превалирование мальчиков — 1,7:1. Не установлено различий по возрасту манифестации болезни. В то же время при мутациях генов структурных субъединиц отмечено значительно более раннее наступление летального исхода, что, по-видимому, отражает более тяжелое течение болезни [25].

При подавляющем большинстве форм, к сожалению, не обнаружены патогномичные клинические признаки, позволяющие заподозрить наличие у пациента определенного генного дефекта. Исключением служат мутации гена *NUBPL*, которые проявляются лейкоэнцефалопатией с поражением коры мозжечка, белого вещества мозга, ствола мозга и мозолистого тела. Причем нейрорадиологические данные по мере течения заболевания претерпевают некоторую динамику: улучшается состояние белого вещества мозга и мозолистого тела, нарастают изменения в мозжечке и стволе мозга [17, 32].

Лечение заболеваний, обусловленных дефицитом комплекса I дыхательной цепи

Эффективное лечение подавляющего большинства форм рассматриваемых заболеваний не разработано [33]. Назначением комплекса терапии, включающей витамины и кофакторы, в частности убихинон и L-карнитин, обычно удается добиться временного улучшения состояния пациентов. В то же время получены данные о благоприятном действии высоких доз рибофлавина (300 мг/сут) на процессы окислительного фосфорилирования и клинические проявления у больных с дефектом гена *ACAD9* [34]. Высказано предположение, что применение рибофлавина может быть эффектив-

ным при мутациях других генов комплекса I, например, при мутациях *NDUFV1* гена [13, 25].

Заключение

Заболевания, обусловленные дефектами комплекса I дыхательной цепи, составляют значительную долю митохондриальной патологии детского возраста. В большинстве случаев эти формы энцефалопатий сопровождаются тяжелым поражением нервной, мышечной, сердечно-сосудистой систем, обуславливая ранний неблагоприятный исход.

Отсутствие эффективного лечения при большинстве форм митохондриальных болезней выводит на первый план вопросы медико-генетического консультирования и пренатального выявления заболеваний с целью предупреждения распространения патологии в семье. Дородовая диагностика при митохондриально наследуемых состояниях представляет пока не решенную проблему. В то время как пренатальное установление диагноза в семьях высокого риска по менделирующим заболеваниям — надежный способ обеспечить рождение здорового ребенка. Диагностические трудности, связанные с генетической гетерогенностью заболеваний, препятствуют эффективному медико-генетическому консультированию. Точная идентификация генной мутации не только необходима для окончательного подтверждения диагноза, но и является непременным условием успешной дородовой диагностики в семье. За редкими исключениями на основании клинических данных невозможно прогнозировать наличие того или иного генного дефекта и направить больного ребенка на определенное молекулярно-генетическое исследование. В связи с этим особую важность приобретают современные методы секвенирования ядерной ДНК, позволяющие провести анализ большого числа генов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Schaefer A.M., McFarland R., Blakely E.L. et al. Prevalence of mitochondrial DNA disease in adults. *Ann Neurol* 2008; 63: 35–39.
2. Skladal D., Halliday J., Thorburn D.R. Minimum birth prevalence of mitochondrial respiratory chain disorders in children. *Brain* 2003; 126: Pt 8: 1905–1912.
3. Bernier F.P., Boneh A., Dennett X. et al. Diagnostic criteria for respiratory chain disorders in adults and children. *Neurology* 2002; 59: 1406–1411.
4. Wolf N.I., Smeitink A.M. Mitochondrial disorders: a proposal for consensus diagnostic criteria in infants and children. *Neurology* 2002; 59: 1402–1405.
5. Zeviani M., Carelli V. Mitochondrial disorders. *Curr Opin Neurol* 2003; 16: 585–594.
6. Finsterer J. Overview on visceral manifestations of mitochondrial disorders. *Neth J Med* 2006; 64: 3: 61–71.
7. Haas R.H., Parikh S., Falk M.J. et al. The in-depth evaluation of suspected mitochondrial disease. *Mol Genet Metab* 2008; 94: 1: 16–37.
8. Shchelochkov O.A., Li F.Y., Wang J. et al. Milder clinical course of type IV 3-methylglutaconic aciduria due to a novel mutation in TMEM70. *Mol Genet Metab* 2010; 101: 2–3: 282–285.
9. Loeffen J.L., Smeitink J.A., Trijbels J.M. et al. Isolated complex I deficiency in children: clinical, biochemical and genetic aspects. *Hum Mutat* 2000; 15: 123–134.
10. Büntz P., Chretien D., Kadhon N. et al. Large-scale deletion and point mutations of the nuclear NDUFV1 and NDUF51 genes in mitochondrial complex I deficiency. *Am J Hum Genet* 2001; 68: 6: 1344–1352.
11. Distelmaier F., Koopman W.J., van der Heuvel L.P. et al. Mitochondrial complex I deficiency: from organell dysfunction to clinical disease. *Brain* 2009; 132: 833–842.
12. Goldstein A.C., Bhatia P., Vento J.M. Mitochondrial Disease in Childhood: Nuclear Encoded. *Neurotherapeutics* 2013; 10: 2: 212–226.
13. Rahman S., Thorburn D.R. 189th ENMC International workshop Complex I deficiency: Diagnosis and treatment. 20–22

- April 2012; Naarden, The Netherlands. Neuromuscular Disorders 2013; 23: 6: 506–515.
14. Гривенникова В.Г., Виноградов А.Д. Митохондриальный комплекс I. Успехи биологической химии 2003; 43: 19–58. (Grivennikova V.G., Vinogradov A.D. Mitochondrial complex I. Uspekhi biologicheskoy khimii 2003; 43: 19–58.)
15. Carroll J., Fearnley I.M., Skehel J.M. et al. Bovine complex I is a complex of 45 different subunits. J Biol Chem 2006; 281: 32724–32727.
16. Angerer H., Zwicker K., Wumaier Z. et al. A scaffold of accessory subunits links the peripheral arm and the distal proton-pumping module of mitochondrial complex I. Biochem J 2011; 437: 279–288.
17. Calvo S.E., Tucker E.J., Compton A.G. et al. High-throughput, pooled sequencing identifies mutations in NUBPL and FOXRED1 in human complex I deficiency. Nat Genet 2010; 42: 10: 851–858.
18. Pagniez-Mammeri H., Loublier S., Legrand A. et al. Mitochondrial complex I deficiency of nuclear origin I. Structural genes. Mol Genet Metab 2012; 105: 2: 163–172.
19. Lazaroua M., Thorburn D.R., Ryana M.T., McKenziea M. Assembly of mitochondrial complex I and defects in disease. Biochim Biophys Acta 2009; 1793: 1: 78–88.
20. Janssen R., Smeitink J., Smeets R., van Den Heuvel L. CIA30 complex I assembly factor: a candidate for human complex I deficiency? Hum Genet 2002; 110: 264–270.
21. Ogilvie I., Kennaway N.G., Shoubridge E.A. A molecular chaperone for mitochondrial complex I assembly is mutated in a progressive encephalopathy. J Clin Invest 2005; 115: 2784–2792.
22. Vogel R.O., Smeitink J.A., Nijtmans L.G. Human mitochondrial complex I assembly: a dynamic and versatile process. Biochim Biophys Acta 2007; 1767: 1215–1227.
23. Pagniez-Mammeri H., Rak M., Legrand A. et al. Mitochondrial complex I deficiency of nuclear origin II. Non-structural genes. Mol Genet Metab 2012; 105: 2: 173–179.
24. Di Mauro S., Davidzon G. Mitochondrial DNA and disease. Ann Med 2005; 37: 222–232.
25. Nouws J., Nijtmans L., Smeitink J.A. et al. Assembly factors as a new class of disease genes for mitochondrial complex I deficiency: cause, pathology and treatment options. Brain 2011; 135: 1: 12–22.
26. Kirby D.M., Salemi R., Sugiana C. et al. NDUF6 mutations are a novel cause of lethal neonatal mitochondrial complex I deficiency. J Clin Invest 2004; 114: 6: 837–845.
27. Swalwell H., Kirby D.M., Blakely E.L. Respiratory chain complex I deficiency caused by mitochondrial DNA mutations Eur J Hum Genet 2011; 19: 7: 769–775.
28. Koene S., Rodenburg R.J., van der Knaap M.S. et al. Natural disease course and genotype-phenotype correlations in Complex I deficiency caused by nuclear gene defects: what we learned from 130 cases. Inherit Metab Dis 2012; 35: 5: 737–747.
29. Sarzi E., Brown M.D., Lebon S. et al. A novel recurrent mitochondrial DNA mutation in ND3 gene is associated with isolated complex I deficiency causing Leigh syndrome and dystonia. Am J Med Genet 2007; 143A: 33–41.
30. Finsterer J., Melichart M., Wuhrer A. Complex-I defect with minimal manifestations. Arch Med Sci 2014; 10: 1: 200–202.
31. Haack T.B., Haberberger B., Frisch E.M. et al. Molecular diagnosis in mitochondrial complex I deficiency using exome sequencing. J Med Genet 2012; 49: 4: 277–283.
32. Kevelam S.H., Rodenburg R.J., Wolf N.I. et al. NUBPL mutations in patients with complex I deficiency and a distinct MRI pattern. Neurology 2013; 80: 17: 1577–1583.
33. Kanabus M., Heales S.J., Rahman S. Development of pharmacological strategies for mitochondrial disorders Br J Pharmacol 2014; 171: 8: 1798–1817.
34. Gerards M., van den Bosch B.J., Danhauser K. et al. Riboflavin-responsive oxidative phosphorylation complex I deficiency caused by defective ACAD9: new function for an old gene. Brain 2011; 134: 210–219.

Поступила 23.03.15

Болезнь Данона как причина гипертрофической кардиомиопатии

И.В. Леонтьева, Д.А. Царегородцев

Научно-исследовательский клинический институт педиатрии ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова», Москва; ГБОУ ВПО «Первый медицинский университет им. И.М. Сеченова», Москва

Danon's disease as a cause of hypertrophic cardiomyopathy

I.V. Leontyeva, D.A. Tsaregorodtsev

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

Гипертрофическая кардиомиопатия — наиболее частое наследственное заболевание сердечной мышцы. Причины заболевания гетерогенны, первичная форма возникает вследствие мутаций генов, кодирующих белки сердечного саркомера, вторичные формы (метаболические и синдромальные) развиваются при мутациях генов, кодирующих белки несаркомерного комплекса. Наиболее частой среди метаболических причин гипертрофической кардиомиопатии служат гликогенозы. Болезнь Данона (LAMP2-кардиомиопатия) является одной из форм гликогеноза и характеризуется типичной триадой: гипертрофическая кардиомиопатия, умственная отсталость и скелетная миопатия. Заболевание возникает при мутации гена лизосомассоциированного мембранного протеина (LAMP2), наследование — сцепленное с хромосомой X, доминантное. По клиническим проявлениям LAMP2-кардиомиопатия практически не отличается от тяжелой формы гипертрофической кардиомиопатии, развивающейся вследствие мутаций генов белков саркомерного комплекса. Заболевание характеризуется неблагоприятным прогредиентным течением с высокой вероятностью внезапной смерти или прогрессирования тяжелой сердечной недостаточности. Основным методом профилактики возникновения внезапной сердечной смерти является имплантация кардиовертера дефибрилятора.

Ключевые слова: дети, гипертрофическая кардиомиопатия, болезнь Данона, лизосомассоциированный мембранный протеин, гликогеноз, внезапная сердечная смерть, профилактика.

Hypertrophic cardiomyopathy is the most common inherited disease of the myocardium. The causes of the disease are heterogeneous; its primary form results from mutations in the genes encoding cardiac sarcomeric proteins; its secondary (metabolic and syndromic) forms develop due to mutations in the genes encoding non-sarcomeric proteins. Glycogenosis is the most common cause of the metabolic ones of hypertrophic cardiomyopathy. Danon's disease (lysosome-associated membrane protein 2 (LAMP2)-cardiomyopathy) is a form of glycogenosis and it is characterized by a typical triad: hypertrophic cardiomyopathy, mental retardation, and skeletal myopathy. The disease occurs with mutations in the LAMP2 gene; X-linked dominant inheritance. LAMP2-cardiomyopathy does not virtually differ in its clinical manifestations from the severe form of hypertrophic cardiomyopathy, which results from mutations in the sarcomeric protein genes. The disease is characterized by a poor progressive course with the high probability of causing sudden death or with the progression of severe heart failure. Implantation of a cardioverter defibrillator is a main method to prevent sudden cardiac death.

Key words: children, hypertrophic cardiomyopathy, Danon's disease, genetics; lysosome-associated membrane protein, glycogenosis, sudden cardiac death, prevention.

Гипертрофическая кардиомиопатия — тяжелое заболевание сердечной мышцы, характеризующееся изменением структуры миокарда в виде массивной гипертрофии межжелудочковой перегородки, в ряде случаев в комбинации с гипертрофией других отделов миокарда, возможна обструкция выходного тракта левого желудочка [1, 2]. Заболевание ассоциируется с высоким риском внезапной сердечной смерти. Ежегодная смертность для всех пациентов с гипер-

трофической кардиомиопатией составляет около 1%, увеличиваясь до 5% среди пациентов с 1 или более фактором риска внезапной сердечной смерти [1, 3, 4].

Гипертрофическая кардиомиопатия является одним из наиболее частых наследственных заболеваний сердца, ее распространенность среди взрослого населения составляет 1:500 [1, 2]. Наиболее частый тип наследования — аутосомно-доминантный. Как правило, заболевание прослеживается у нескольких членов семьи, хотя возможны и спорадические случаи. В 50% причиной заболевания служат мутации генов, кодирующих белки саркомерного комплекса: β -миозина тяжелый цепей (MYH7), миозин связывающего белка (MYBPC3), тропонина Т (TNNT2), α -тропомиозина (TPM1), миозина легких цепей (MYL3), сердечного актина (ACTS), тропонина I (TNNI3). Наиболее часто встречаются мутации в генах β -миозина тяжелый цепей (MYH7) и миозинсвязывающего белка (MYBPC3) [5, 6].

© И.В. Леонтьева, Д.А. Царегородцев, 2015

Ros Vestn Perinatol Pediat 2015; 3:26–30

Адрес для корреспонденции: Леонтьева Ирина Викторовна — д.м.н., проф., гл.н.с. патологии сердечно-сосудистой системы НИКИ педиатрии РНИМУ им. Н.И. Пирогова

125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

Царегородцев Дмитрий Александрович — к.м.н., доц. кафедры факультетской терапии №1 лечебного факультета Первого медицинского университета им. И.М. Сеченова

119992 Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Вместе с тем описаны мутации генов, кодирующих белки несаркомерного комплекса, также ответственные за развитие гипертрофической кардиомиопатии. Мутации указанных генов могут вызывать синдромальные формы заболевания. Так, мутация в гене *PTPN11* (Non-receptor protein tyrosin phosphatase SHP2) вызывает синдромы Нунан, LEOPARD, кожно-лицекардиальный синдром (CFC). Ген локализуется на длинном плече хромосомы 12 (12q24), наследование мутаций — аутосомно-доминантное. Ген *KRAS2* (V-KI-RAS2 Kirsten rat sarcoma viral) также локализуется на хромосоме 12 (12p12.1); дефекты гена обуславливают синдромы Нунан, Костелло, кожно-лицекардиальный синдром с аутосомно-доминантным наследованием.

Гипертрофическая кардиомиопатия часто служит составляющей различных метаболических заболеваний, возникающих в результате мутаций генов белков несаркомерного комплекса, следствием чего является отложение продуктов метаболизма в цитоплазме или лизосомах кардиомиоцитов [5, 6]. К таким заболеваниям относятся болезни Помпе, Кори, Фабри, амилоидоз [7–9]. Локализация генов, вызывающих эти заболевания, и типы наследования представлены в таблице. Гликогенозы доминируют среди метаболических форм гипертрофической кардиомиопатии [7].

Мутации ряда генов белков несаркомерного комплекса — гена *PRKAG2* (γ 2-субъединица аденозинмонофосфатактивирующей протеинкиназы) [9], гена *LAMP2* (лизосомассоциированный мембранный протеин 2) [5, 10] — вызывают гипертрофическую кардиомиопатию, по фенотипическим проявлениям очень сходную с первичными формами заболевания, возникающими в результате мутаций генов саркомерного комплекса. В этих случаях продукты метаболизма (гликоген) откладываются преимущественно в миокарде [10, 11].

Впервые заболевание, причиной которого является мутация гена *LAMP2*, было описано М. Danon в 1981 г. [12]. Следствием мутации гена является дефицит лизосомассоциированного мембранного

протеина 2 — важного компонента лизосомальной мембраны. Болезнь Данона наследуется доминантно, сцепленно с хромосомой X. В настоящее время у пациентов, проживающих в различных странах (США, Австралия, Швеция, Италия, Великобритания, Китай), описано более чем 60 мутаций в гене *LAMP2* [13–19].

Морфологические изменения. Заболевание относится к лизосомальным гликогеновым болезням накопления типа В (гликогеноз без дефицита кислой мальтазы) [13, 16, 19, 20]. Дефекты гена приводят к нарушению функции лизосомальной мембраны, следствием чего является нарушение структурной целостности лизосом, а также нарушение транспорта продуктов деградации лизосомального содержимого в цитоплазму. В кардиомиоцитах и клетках скелетной мускулатуры накапливаются вакуоли, в которых находится большое количество гликогена [13, 20]. Это приводит к увеличению размеров клеток, а в ряде случаев — к гибели клеток, что проявляется выраженной гипертрофией в сочетании с рубцовыми изменениями в миокарде [13, 16, 17, 20, 21]. По данным аутопсии, у пациентов с болезнью Данона масса сердца достигает 1265–1425 г, отмечается выраженная гипертрофия миокарда, распространенный фиброз, включающий субэпикардальное расположение. По данным электронной микроскопии, в кардиомиоцитах выявляют большое количество вакуолей, содержащих фрагменты аутофагического материала и гликогена, возможны участки дезорганизации мышечных волокон, при этом признаки воспаления, «рваные» красные волокна (RRF) отсутствуют [19, 22].

Распространенность болезни Данона в популяции неизвестна. В отдельных исследованиях оценивалась частота заболевания среди детей с гипертрофической кардиомиопатией. Так, по данным Z. Yang и соавт. [23], среди 50 детей с гипертрофической кардиомиопатией болезнь Данона диагностирована у 2, при этом частота патологии составила 4%. По данным M. Arad и соавт. [7], частота болезни Данона среди указанного

Метаболические формы гипертрофической кардиомиопатии, обусловленные мутациями генов белков несаркомерного комплекса

Ген	Аббревиатура	Локализация	Наследование	Нозологическая форма
Альфа-глюкозидаза	<i>GAA</i>	17q25	Аутосомно-рецессивное	Гликогеноз II типа, болезнь Помпе
Амилон-1,6-глюкозидаза	<i>GDE</i>	1p21	То же	Гликогеноз IIIa типа, болезнь Кори/Форбса
Альфа-галактозидаза	<i>GLA</i>	Xq22	Сцепленное с хромосомой X	Болезнь Фабри
Фртаксин	<i>FRDA</i>	9q	Аутосомно-рецессивное	Атаксия Фридрейха
Транстиретин	<i>TTR</i>	18q11	Аутосомно-доминантное	Амилоидоз I типа
G2 регуляторная субъединица АМФ-активирующей протеинкиназы	<i>PRKAG2</i>	7 q36	То же	Гликоген-ассоциированная кардиомиопатия
Лизосом-ассоциированный мембранный протеин 2	<i>LAMP2</i>	Xq24-Xq25	Сцепленное с хромосомой X	Болезнь Данона

контингента больных оказалась еще более высокой, составив 5,7% (2 из 35 пациентов).

Клинические проявления болезни Данона характеризуются типичной триадой: кардиомиопатией, скелетной миопатией (периферические мышечные нарушения) и отставанием в умственном развитии [13, 15–18, 23]. Вместе с тем у ряда пациентов описана минимальная выраженность мышечных и когнитивных нарушений [11]. Тяжесть клинического течения заболевания вариабельна: от асимптоматического до тяжелого, обусловленного прогрессирующей сердечной недостаточностью [11, 14, 17, 19]. Описаны случаи внезапной сердечной смерти, связанные с возникновением жизнеугрожающих аритмий на фоне электрофизиологических аномалий [13, 17, 19].

Основными жалобами со стороны сердечно-сосудистой системы у пациентов с болезнью Данона являются сердцебиение и эпизоды потери сознания. Синкопальные состояния имеют аритмогенный генез. Гипертрофическая кардиомиопатия часто бывает основным клиническим проявлением болезни. Эхокардиография выявляет концентрическую гипертрофию левого желудочка в сочетании с выраженной систолической дисфункцией. Особенностью является экстремально выраженная гипертрофия, при этом толщина стенок левого желудочка колеблется от 29 до 65 мм [7, 17, 19, 23–25]. Реже гипертрофия распространяется и на стенки правого желудочка [7]. У части пациентов возможно возникновение обструкции выходного тракта левого желудочка за счет переднего систолического движения створки митрального клапана [17, 24]. В динамике часто развивается расширение полости левого желудочка на фоне выраженной систолической дисфункции, при этом величина фракции выброса варьирует от 20 до 35% [14, 26]. Метаболическая причина гипертрофии миокарда — отложение гликогена в кардиомиоцитах вследствие мутации гена *LAMP2* — часто остается нераспознанной. Возможно сочетание гипертрофии миокарда с участками некомпактного миокарда [26].

По данным ЭКГ, у большинства пациентов регистрируется синусовый ритм. Синдром Вольфа—Паркинсона—Уайта (WPW), или синдром предвозбуждения желудочков в виде высокого вольтажа комплекса *QRS*, глубоких инвертированных зубцов *T*, укорочения интервала *PQ*, расширения комплекса *QRS*, дельта-волны на восходящем колене зубца *R* является типичным для болезни Данона. В связи с этим ряд исследователей предлагает считать наличие указанного синдрома в качестве скрининг-критерия диагностики болезни Данона [7, 17, 18]. Так, в исследовании М. Arad и соавт. мутация гена *LAMP2* была выявлена у 4 (16,7%) из 24 пациентов с гипертрофией миокарда и ЭКГ-паттерном предвозбуждения желудочков [7]. Дополнительные предсердно-желудочковые сообщения являются субстратом для возникновения нарушений сердечного ритма в виде суправентрикулярной тахикардии. Неустойчивая суправентрику-

лярная тахикардия может трансформироваться в фибрилляцию предсердий, в ряде случаев рефрактерную к медикаментозной терапии. Описано развитие также и желудочковой тахикардии [3, 26].

Гендерные особенности. Синдром более типичен для мужчин [13, 19]. Существуют значительные различия в выраженности симптомов и времени дебюта заболевания между мужчинами и женщинами, что зависит от X-сцепленного наследования. Большой интерес представляют семейные случаи, иллюстрирующие клинический полиморфизм и более тяжелое течение патологии у лиц мужского пола [23]. У мужчин заболевание возникает уже в подростковом возрасте, тогда как у женщин на 15 лет позже и протекает более благоприятно [13]. Гипертрофическая кардиомиопатия чаще развивается у мужчин; у женщин возможна как гипертрофическая, так и дилатационная кардиомиопатия, но чаще встречается последний вариант [13, 18, 19].

Особенности заболевания в детском возрасте. Учитывая, что к настоящему времени в литературе имеются описания лишь единичных случаев данной патологии среди детей и подростков, их анализ представляет значительный интерес. Так, Z. Yang и соавт. [23] привели описание случаев болезни Данона среди членов одной семьи. У пробанда (мальчик) заболевание возникло в возрасте 13 лет в виде гипертрофической кардиомиопатии (умеренная гипертрофия межжелудочковой перегородки максимально в средней трети и верхушке) в сочетании с синдромом WPW, проявлявшемся залпами суправентрикулярной тахикардии, что потребовало проведения радиочастотной абляции. Через 2 года, в возрасте 15 лет возникла обструкция выходного тракта левого желудочка. В дальнейшем заболевание быстро прогрессировало с трансформацией в дилатационную кардиомиопатию с развитием застойной сердечной недостаточности, что потребовало трансплантации сердца. Также была выявлена мышечная слабость, связанная со скелетной миопатией. Идентифицирована гемизиготная нонсенс-мутация 1075C>T (Q359X) в 8-м экзоне гена *LAMP2*. У сестры пробанда в 14 лет диагностирована умеренная концентрическая гипертрофическая кардиомиопатия без скелетной миопатии и синдрома WPW. Выявлена одинаковая с братом мутация гена *LAMP2* в гетерозиготном состоянии. У матери пробанда гипертрофическая кардиомиопатия была диагностирована в возрасте 31 года, заболевание протекало неблагоприятно, в возрасте 41 года планировалась трансплантация сердца, однако женщина умерла до операции. У нее отсутствовали симптомы мышечной дистрофии и нарушения сердечного ритма. Дядя по материнской линии страдал гипертрофической кардиомиопатией и мышечной дистрофией, умер в 22 года. У матери и дяди ДНК анализ не проводился, однако X-сцепленное доминантное наследование не вызывало сомнений. У отца мутации не выявлено.

Мышечные изменения служат частой составляющей болезни Данона [12, 20]. Мышечная слабость

может носить транзиторный характер и провоцироваться стрессовыми ситуациями. По данным мышечной биопсии скелетных мышц отмечается широкая вариабельность размеров мышечных волокон, участки рубцовых изменений, признаки миофибриллярной миопатии. Описан случай острой диффузной мышечной слабости, возникшей у пациента с болезнью Данона в послеоперационном периоде после трансплантации сердца, проведенной в связи с выраженной систолической дисфункцией на фоне синдрома некомпактного миокарда [26].

Офтальмологические изменения характеризуются пигментной ретинопатией, часто по типу «соль и перец» [17].

Отклонения в лабораторных показателях при болезни Данона неспецифичны и отражают повреждение кардиомиоцитов вследствие массивной гипертрофии и ишемии; наблюдается повышение уровня тропонина I (0,46 нг/мл) и лактатдегидрогеназы (2307 Е/л). Миопатический синдром сопровождается повышением уровня креатинкиназы в 2–3 раза по сравнению с нормой, показатель МВ-креатинкиназы варьирует от 8 до 10,0 нг/мл. Отмечаются проявления цитолиза гепатоцитов: повышение уровня печеночных ферментов (аспарагинтрансферазы от 137 до 257 Е/л; аланинаминотрансферазы от 90 до 173 Е/л) [13, 15].

Течение заболевания. Заболевание может протекать асимптоматично до подросткового возраста, затем наступает фаза быстрого развития симптомов и прогрессирования с высокой смертностью, возникающей внезапно на фоне желудочковой тахикардии или вследствие прогрессирования сердечной недостаточности [16–19]. Наиболее длительное проспективное наблюдение сроком 8,6 года за 7 подростками (6 мальчиков и 1 девочка) в возрасте от 14 до 24 лет с верифицированным диагнозом болезни Данона провели В. Maron и соавт. [17]. Заболевание было диагностировано в возрасте 7–16 лет при обследовании в связи с наличием шума в сердце, изменениями на стандартной ЭКГ (синдром предвозбуждения желудочков, резко увеличенный вольтаж R- или S-зубцов от 15 до 145 мм, в среднем 69 ± 39 мм, глубокие инвертированные T-зубцы) и отягощенной наследственностью по сердечно-сосудистым заболеваниям. Дети предъявляли жалобы на боли в сердце или обморочные состояния, в одном случае имела место фибрилляция предсердий. У всех детей в клинической картине доминировали сердечные расстройства без признаков умственной отсталости или мышечных нарушений. По данным первичного осмотра все пациенты имели минимальные признаки сердечной недостаточности I функционального класса (NYHA). В период последующего наблюдения в течение 8 лет у всех 7 пациентов отмечено неблагоприятное течение заболевания в возрасте от 14 до 26 лет. Наблюдалось развитие дилатации левого желудочка, резкое снижение систолической функции (уменьшение фракции выброса до 25%); 4

больных умерли от прогрессирующей рефрактерной недостаточности, у одного проведена трансплантация сердца. У двух пациентов возникли жизнеугрожающие аритмии, и с целью профилактики внезапной сердечной смерти был имплантирован кардиовертер дефибриллятор. У одного пациента дефибрилляция была успешной, у другого фибрилляция желудочков оказалась рефрактерной к дефибрилляции, и больной умер.

N. Dougu [15] приводит описание семьи, в которой одна и та же мутация имела различные фенотипические проявления у брата и сестер. Так, у мальчика уже в пятилетнем возрасте была выявлена гипертрофическая кардиомиопатия, умеренная скелетная миопатия. Имелись выраженные отклонения в лабораторных показателях (трансаминаз, лактатдегидрогеназы). К 17 годам отмечено нарастание гипертрофии левого желудочка в комбинации со снижением систолической функции и развитием дилатации. При биопсии мышечной ткани выявлена вакуолизация в мышечных волокнах. У матери в 39 лет диагностирована дилатационная кардиомиопатия, в возрасте 43 лет она умерла от сердечной недостаточности. У старшей сестры в возрасте 20 лет выявлена небольшая гипертрофия левого желудочка, изменения на ЭКГ. У младшей сестры также обнаружена умеренная гипертрофия левого желудочка и синдром WPW. У пробанда идентифицирована гемизиготная мутация c.573delA в 5-м экзоне гена *LAMP2*.

Профилактика смертельных случаев. Имплантация кардиодефибриллятора используется как первичная профилактика внезапной сердечной смерти. Вместе с тем многими исследователями продемонстрирована недостаточная эффективность дефибрилляции желудочков для купирования желудочковой тахикардии при стандартной (трансвенозной) имплантации электродов [3]. В связи с чем предложено применение подкожных систем имплантации кардиодефибриллятора (S-ICD) для устранения залпов желудочковой тахикардии [27]. Однако, по мнению ряда исследователей, имплантация кардиодефибриллятора для первичной профилактики внезапной сердечной смерти недостаточно эффективна, предпочтительным выбором является трансплантация сердца [14, 20]. Абсолютным показанием для трансплантации сердца является выраженное снижение систолической функции [25, 26].

Показания для генетической диагностики. Учитывая тот факт, что фенотипические проявления поражения сердца при болезни Данона имеют очень много сходных характеристик с первичной гипертрофической кардиомиопатией, обусловленной мутациями генов, кодирующих синтез белков саркомерного комплекса, показаниями для проведения генетического обследования с определением мутации в гене *LAMP2* являются выраженная концентрическая гипертрофия миокарда, гигантский вольтаж комплекса QRS в сочетании с синдромом предвозбуждения желудочков и/или мышечной слабостью, изменениями в биохимических показателях [13, 16–18].

Заключение

Таким образом, болезнь Данона может быть причиной тяжелой гипертрофической кардиомиопатии, клинически характеризующейся экстремально выраженной гипертрофией миокарда, нарушениями сердечного ритма, электрической нестабильностью миокарда. Болезнь Данона должна быть заподозрена и верифицирована данными генетического анализа при сочетании диффузной симметричной гипертрофии левого желудочка и синдрома WPW с экстракардиальными симптомами (скелетная миопатия, снижение интеллектуального развития) и лабораторными маркерами (увеличение активности креатинфосфокиназы и печеночных трансаминаз).

ЛИТЕРАТУРА

1. Elliott P.M., Anastasakis A., Borger M. et al. ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy The Task Force for the Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 2014; doi:10.1093/eurheartj/ehu284. www.escardio.org/guidelines
2. Gersh B.J., Maron B.J., Bonow R.O. et al. 2011 ACCF/AHA Guideline for the Diagnosis and Treatment of Hypertrophic Cardiomyopathy: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation 2011; 124: 213–260.
3. Maron B.J., Spirito P., Shen W. et al. Implantable cardioverter-defibrillators and prevention of sudden cardiac death in hypertrophic cardiomyopathy. JAMA 2007; 298: 13: 1516.
4. Christiaans I., Birnie E., Bonse G.J. et al. Manifest disease, risk factors for sudden cardiac death, and cardiac events in a large nationwide cohort of predictively tested hypertrophic cardiomyopathy mutation carriers: determining the best cardiological screening strategy. Eur Heart J 2011; 32: 9: 1161–1170.
5. Van Langen I., Baars H., Bikenkamp R. Genetic diagnostics and genetic counselling in hypertrophic cardiomyopathy (HCM) Netherlands Heart J 2010; 18: 3: 144–165.
6. Tariq M., Ware S. Importance of genetic evaluation and testing in pediatric cardiomyopathy. World J Cardiol 2014; 6: 11: 1156–1165.
7. Arad M., Maron B., Gorham J. Glycogen storage diseases presenting as hypertrophic cardiomyopathy. N Engl J Med. 2005; 352: 362–372.
8. Kishnani P.S., Steiner R.D. Pompe disease diagnosis and management guideline. Genetics in Medicine 2006; 8: 5: 267–288.
9. Sachdev B., Takenaka T., Teraguchi H. et al. Prevalence of Anderson–Fabry disease in male patients with late onset hypertrophic cardiomyopathy. Circulation 2002; 105: 1407–1411.
10. Blair E., Redwood C., Ashrafian H. et al. Mutations in the gamma (2) subunit of AMP-activated protein kinase cause familial hypertrophic cardiomyopathy: evidence for the central role of energy compromise in disease pathogenesis. Hum Mol Genet 2001; 10: 1215–1220.
11. Kim J., Parikh P., Mahboob M. Asymptomatic Young man with Danon disease. Nex Hert Inst 2014; 41: 3: 332–334.
12. Danon M.J., Oh S.J., Di Mauro S. et al. Lysosomal glycogen storage disease with normal acid maltase. Neurology 1981; 31: 51–57.
13. Sugie K., Yamamoto A., Murayama K. et al. Clinicopathological features of genetically confirmed Danon disease. Neurology 2002; 58: 12: 1773–1778.
14. Echaniz-Laguna A., Mohr M., Epailly E. et al. Novel LAMP-2 gene mutation and successful treatment with heart transplantation in a large family with Danon disease. Muscle Nerve 2006; 33: 3: 393–397.
15. Dougu N., Joho S., Shan L. et al. Novel LAMP-2 Mutation in a Family With Danon Disease Presenting With Hypertrophic Cardiomyopathy. Circ J 2009; 73: 376–380.
16. Boucek D., Jirikowic J., Taylor M. Natural history of Danon disease. Genet Med 2011; 13: 6: 563–568.
17. Maron B.J., Roberts W.C., Arad M. et al. Clinical outcome and phenotypic expression in LAMP2 cardiomyopathy. JAMA 2009; 301: 12: 1253.
18. Charron P., Villard E., Sebillon P. et al. Danon's disease as a cause of hypertrophic cardiomyopathy: a systematic survey. Heart 2004; 90: 842–846.
19. Cheng Z., Fang Q. Danon disease: focusing on heart. J Hum Genet 2012; 57: 7: 407–410.
20. Tanaka Y., Guhde G., Suter A. et al. Accumulation of autophagic vacuoles and cardiomyopathy in LAMP-2-deficient mice. Nature 2000; 406: 6798: 902–906.
21. Nishino I., Fu J., Tanji K. et al. Primary LAMP-2 deficiency causes X-linked vacuolar cardiomyopathy and myopathy (Danon disease). Nature 2000; 406: 906–910.
22. Maron B.J. A phenocopy of sarcomeric hypertrophic cardiomyopathy: LAMP cardiomyopathy (Danon disease) from China. Eur Heart J 2012; 33: 570–572.
23. Yang Z., McMahon C.J., Smith L.R. et al. Danon disease as an underrecognized cause of hypertrophic cardiomyopathy in children. Circulation 2005; 112: 11: 1612–1617.
24. Maron B.J., Roberts W.C., Ho C.Y. et al. Profound left ventricular remodeling associated with LAMP2 cardiomyopathy. Am J Cardiol 2010; 106: 1194–1196.
25. Шрейдер Е.В., Базаева Е.В., Стукалова О.В. и др. Болезнь накопления гликогена: синдром Данона. Кардиология 2012; 1: 91–98 (Shreider E. V., Bazaeva E.V., Stukalova O.V. Glycogen Storage Disease: Danon syndrome Cardiologya 2012; 1: 91–98.)
26. Van Der Starre P., Deuse T., Pritts C. et al. Late profound muscle weakness following heart transplantation due to Danon disease. Muscle Nerve 2013; 47: 1: 135–137.
27. Zaki A., Zaidi A., Newman W.G., Garratt C.J. Advantages of a subcutaneous implantable cardioverter-defibrillator in LAMP2 hypertrophic cardiomyopathy. J Cardiovasc Electrophysiol 2013; 24: 9: 1051–1053.

Поступила 20.04.15

Механизмы развития и тяжесть синдрома анемии при хронической болезни почек у детей

Е.В. Лысова, Н.Д. Савенкова

ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет»

Mechanisms for development of anemia and its severity in children with chronic kidney disease

E.V. Lysova, N.D. Savenkova

Saint Petersburg State Pediatric Medical University

В обзоре литературы обобщены современные сведения о причинах и механизмах развития синдрома анемии при хронической болезни почек у детей. Продемонстрирована связь между тяжестью анемии и состоянием обмена железа, уровнем гепсидина, дефицитом эритропоэтина, изменением уровня HIF-1 и HIF-2 на разных стадиях хронической болезни почек у детей. Приведены данные о значении HIF-1 α в стимуляции эритропоэза на ранних стадиях хронической болезни почек. По результатам исследований показано снижение уровня HIF-1 α на поздних стадиях заболевания.

Ключевые слова: дети, хроническая болезнь почек, синдром анемии, эритропоэтин, гипоксией индуцированный фактор (HIF- α), гепсидин, дефицит железа, стабилизаторы HIF.

The literature review summarizes current information on the causes of and mechanisms for the development of anemia in children with chronic kidney disease. It demonstrates the relationship between the severity of anemia and iron metabolism, hepcidin, erythropoietin deficiency, and changes in the levels of hypoxia-inducible factor 1 (HIF-1) and HIF-2 in different stages of chronic kidney disease in children. There are data on the value of HIF-1 α in stimulating erythropoiesis in the early stages of chronic kidney disease. The studies have shown a reduction in HIF-1 α in the later stages of this disease.

Key words: children, chronic kidney disease, anemia, erythropoietin, hypoxia-inducible factor 1 α , hepcidin, iron deficiency, HIF stabilizers.

Анемия, развивающаяся при хронической болезни почек, нормохромная нормоцитарная; уровень гемоглобина может снижаться до 50–80 г/л; при появлении дефицита железа имеет место гипохромная микроцитарная анемия [1]. Анемия при хронической болезни почек является гипопролиферативной, морфологически неотличимой от анемии при хронических заболеваниях [2].

Анемию диагностируют при хронической болезни почек у детей старше 15 лет, если концентрация гемоглобина ниже 130 г/л у мальчиков и ниже 120 г/л у девочек, у детей в возрасте от полугода до 5 лет, если концентрация гемоглобина ниже 110 г/л, у детей 5–12 лет ниже 115 г/л и у детей 12–15 лет ниже 120 г/л [3]. Данные об уровне гемоглобина, при котором необходимо начинать обследование по поводу анемии, представлены в руководстве KDIGO (2012) [2, 3].

М. Atkinson и соавт. (2010) выявили расовые особенности показателей гемоглобина у детей на терминальных стадиях болезни почек [4]. По результатам исследования, афроамериканская раса имеет более низкие значения гемоглобина при хронической болезни почек по сравнению с белой. Уровень гемоглобина наиболее различается на нижних границах распределения в каждой популяции [4].

© Е.В. Лысова, Н.Д. Савенкова, 2015

Ros Vestn Perinatol Pediat 2015; 3:31–36

Адрес для корреспонденции: Лысова Елена Валентиновна — асп. кафедры факультетской педиатрии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета

Савенкова Надежда Дмитриевна — д.м.н., проф., зав. той же кафедрой 194100 Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2

Причиной развития анемии при хронической болезни почек является дефицит эритропоэтина и железа, а также ряд других факторов: уменьшение продолжительности жизни эритроцитов (в результате метаболического ацидоза), содержание в крови ингибиторов эритропоэтина, гемолиз, кровопотери, гиперпаратиреоз, алюминий интоксикация, повышение активности протеаз и гликозидаз, инфекции, нарушение гормонального гомеостаза [5]. Основные причины анемии при хронической болезни почек у детей [6]:

- дефицит эритропоэтина;
- недостаток железа при кровопотери вследствие флэбэктомии, гемодиализа, менструации, желудочно-кишечных потерь, при недостатке железа в питании и недостаточном всасывании в желудочно-кишечном тракте, при истощении запасов железа во время терапии эритропоэтин-стимулирующими препаратами;
- хроническое воспаление: активация системы комплемента на диализе, системные воспалительные заболевания, хирургические процедуры;
- подавление костного мозга: факторы ингибирования, гиперпаратиреоз, лекарства (иммуносупрессивные препараты);
- повышенный красноклеточный оборот: дефицит карнитина, основное почечное заболевание (гемолитико-уремический синдром);
- нарушение питания: недостаток витамина B12 и/или фолатов, дефицит карнитина;
- интоксикация алюминием.

Механизм, приводящий к дефициту синтеза эритропоэтина почками, до конца не изучен. В соответствии

с основной теорией дефицит эритропоэтина объясняется прогрессивным снижением количества перитубулярных фибробластоподобных интерстициальных клеток в почках, продуцирующих это вещество [7].

Когда показатели гематокрита в пределах нормы, синтезируется низкий уровень эритропоэтина. Синтез эритропоэтина осуществляется фибробластами в глубоком корковом слое и поверхностном внешнем слое мозгового вещества [8]. Необходимость в увеличенном синтезе эритропоэтина при анемии предполагает прогрессивный рост интерстициальных фибробластов, который распространяется в направлении от коры к капсуле и внутреннему слою мозгового вещества. Даже при максимальной стимуляции менее чем 20% фибробластоподобных клеток продуцируют эритропоэтин. М. Nangaku и соавт. (2007) предположили, что существует еще одна подгруппа специализированных интерстициальных клеток, которые могут вырабатывать эритропоэтин [8]. Основным фактором, определяющим синтез эритропоэтина, является транскрипция его гена в почках, что связано с местным напряжением кислорода в тканях. Синтезирование находится в обратной зависимости от наличия кислорода как эффективная ответная реакция, которая контролирует эритропоэз [8]. Снижение напряжения кислорода в почках продемонстрировано в ряде экспериментальных моделей хронической болезни почек. Это привело к широкому признанию того, что хроническая гипоксия почек является окончательным механизмом, ведущим к прогрессированию болезни почек [9]. В этих условиях, при низкой напряженности кислорода в тканях накапливаются факторы транскрипции — факторы индуцируемые гипоксией (hypoxia-inducible factors, HIF's), которые играют важную роль в кислородно-чувствительном механизме и репаративных реакциях [9].

Факторы, индуцированные гипоксией, — HIF-1 и HIF-2, являются ключевыми медиаторами клеточного гомеостаза кислорода, контролируют передачу кислорода тканям и адаптацию к кислородному истощению путем регуляции экспрессии генных продуктов, включающихся в клеточный энергетический метаболизм, вазомоторную регуляцию, транспорт глюкозы, эритропоэз, ангиогенез, апоптоз, клеточную пролиферацию и другие процессы, влияя как на межклеточное взаимодействие, так и взаимодействие клетка—субстрат [10].

HIF-1 α субъединицы обнаружены в клетках почек — в кортикальном и модулярном слоях, в S-тельцах и гломерулярных клетках. В регуляции эритропоэза почки играют очень важную роль, поскольку служат основным физиологическим кислородным сенсором, отвечая на системную гипоксию быстрым увеличением продукции эритропоэтина в почечных интерстициальных клетках. Печень также участвует в выработке этого вещества, но в значительно меньшем количестве, и при нарушении продукции эритропоэтина в почках

внепочечный синтез не может компенсировать его почечные потери. Главным регулятором продукции эритропоэтина является HIF-1 α , который был открыт при изучении регуляции эритропоэтина. Однако в настоящее время показано, что и HIF-2 принимает участие в регуляции эритропоэза как в печени, так и в почках, но в печени его значение более выражено [11].

Гены, которые активируют HIF, можно схематически классифицировать на три функциональные группы, которые могли бы остановить прогрессирование хронической болезни почек [9]: белки, участвующие в эритропоэзе, увеличивают поставку кислорода тканям, например, эритропоэтин, трансферрин, рецептор трансферрина, гем оксигеназа-1; белки, которые повышают локальную доставку кислорода в ткани, например, белки синтеза оксида азота и сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF); белки, требующиеся для адаптации к анаэробному клеточному метаболизму: транспортер глюкозы-1 и большинство гликолитических ферментов [9].

Фактор (VEGF) играет физиологическую и патофизиологическую роль. В почках фактор VEGF экспрессируется в висцеральных эпителиальных клетках клубочка, проксимальных и дистальных извитых канальцах и может вызвать нефрогенез и васкулогенез. Это обеспечивает клеточную пролиферацию, дифференциацию, способствует выживанию и ремоделированию интерстициальной матрицы. Таким образом, HIF-1 α путем активирования фактора VEGF оказывает благотворное влияние на почечную ткань [12]. С другой стороны, HIF-1 α стимулирует экспрессию профиброгенных генов, таких как тканевый ингибитор металлопротеиназы-1 (TIMP1), фактор роста соединительной ткани (CTGF) и ингибитор активатора плазминогена-1, тем самым HIF-1 α ускоряет фиброзирование тканей путем активации факторов профиброгенеза [12].

По данным К. Kimura и соавт. (2008), постоянный синтез HIF-1 α эпителиальными клетками канальцев почек способствует развитию интерстициального фиброза [13]. Результаты V. Naase (2006) подтверждают, что активация HIF-систем связана с развитием и прогрессированием ренального фиброза [11].

Однако в работе Т.-W. Hung и соавт. (2013) [14] повышенный уровень HIF-1 α был зарегистрирован у тех лиц, кто не имел значительного повреждения почек и фиброза. Авторы показали, что синтез HIF 1 α снижен при выраженном фиброзе и при нарушении скорости клубочковой фильтрации. Более высокий уровень HIF-1 α наблюдался при менее тяжелом повреждении почек [14]. Интенсивность синтеза HIF-1 α в почках играет роль в патогенезе хронической болезни почек. Выявлено, что выраженность синтеза HIF-1 α обратно пропорциональна скорости клубочковой фильтрации и степени фиброзирования ткани. Т.-W. Hung и соавт. предположили, что высокий уровень HIF-1 α дает положительный

эффект, когда его действие происходит на ранних стадиях заболевания почек [14].

В настоящее время не установлено, является ли повышенный уровень HIF-1 α стабилизатором патологического процесса и обладает нефропротекторным свойством или же способствует прогрессированию фиброза. Для этого необходимо дальнейшее исследование с целью уточнения влияния HIF-1 α на прогрессирование болезни почек.

Важно отметить, что в настоящее время широко изучается окислительный стресс и его влияние при хронической болезни почек [9]. Уремические токсины, которые циркулируют между одноклеточными клетками, бионесовместимым диализатором, загрязненным диализатором и инфекцией, могут выступать в качестве триггеров окислительного стресса [9]. У пациентов с терминальной почечной недостаточностью на диализе снижен уровень витаминов С и Е, селена и β -каротина и отмечается более низкая активность антиоксидантных ферментов — параоксоназы, каталазы супероксиддисмутазы, гемоксигеназы и глутатионпероксидазы [9]. В литературе имеется несколько исследований, оценивающих влияние окислительных процессов на прогрессирование хронической болезни почек у детей.

Е. Nared и соавт. (2012) изучили гипоксию и биомаркеры окислительного стресса у детей с хронической болезнью почек, находящихся на гемодиализе [9]. В исследование были включены 40 пациентов и 20 здоровых детей. Результаты показали, что общая антиоксидантная способность значительно ниже у пациентов с хронической болезнью почек как до, так и после диализа, чем у здоровых детей. Общая пероксидазная способность, индекс окислительного стресса и уровень фактора VEGF выше у пациентов до и после диализа в сравнении с группой здоровых детей. Уровень лактата и HIF-1 α значительно выше до диализа, чем в контрольной группе здоровых детей. До диализа общая антиоксидантная способность и отношение лактат/пируват ниже, чем после диализа. До диализа уровень фактора VEGF прямо пропорционально связан с уровнем пирувата. HIF-1 α и индекс окислительного стресса прямо пропорционально связаны с общей пероксидазной способностью, но обратно пропорционально коррелируют с общей антиоксидантной способностью. После диализа прослеживается обратно пропорциональная связь HIF-1 α с общей пероксидазной способностью и индексом окислительного стресса, последний положительно коррелирует с общей пероксидазной способностью. В результате проведенного исследования авторы пришли к заключению, что у пациентов с хронической болезнью почек имеет место значительная тканевая гипоксия с окислительным стрессом [9].

Также в настоящее время широко исследуется новый уремический токсин — сульфат индоксила (Indoxyl sulfate) и его влияние на прогрессирование хрониче-

ской болезни почек [14]. Сульфат индоксила ускоряет прогрессирование заболевания. Это вещество является метаболитом триптофана пищевых белков и синтезируется в печени из индола, который вырабатывается кишечной флорой, в том числе кишечной палочкой. Сульфат индоксила выводится с мочой, при снижении скорости клубочковой фильтрации накапливается в сыроворотке из-за его сниженного почечного клиренса [15].

Другой важной причиной анемии при хронической болезни почек является «абсолютный» или «функциональный» дефицит железа. Абсолютный дефицит железа возникает тогда, когда запасы железа истощаются в результате повышенной потери или сниженного потребления с пищей. Функциональный дефицит железа возникает, когда сохраняется повышенная потребность в железе для синтеза гемоглобина, нарушается транспорт железа [5–7].

В ретроспективном исследовании R. Вагоссо и соавт. (2011) выявлена различная частота дефицита железа в зависимости от стадии заболевания у детей. Дефицит железа определялся как снижение уровня ферритина и насыщения трансферрина <20% в сыроворотке крови. Дети, получающие препараты железа, рассматривались как имеющие дефицит железа (т.е. включены в исследование). Дефицит железа присутствовал у 42% всех пациентов с хронической болезнью почек, у детей с дефицитом железа синдром анемии наблюдался в 42,9% случаев. Более высокая частота встречаемости дефицита железа выявлена у девочек (64,3%). Частота встречаемости дефицита железа у детей с анемией повышалась с 4,3% на 2-й стадии хронической болезни почек до 29,6% на 3-й стадии болезни ($p < 0,03$) [16].

М. Atkinson и соавт. (2012) описали связь между общими маркерами железа и уровнем гемоглобина у детей с хронической болезнью почек. Показано, что скорость клубочковой фильтрации связана с уровнем гемоглобина. В группе детей с высоким уровнем ферритина отмечена связь с низкими значениями гемоглобина. Сниженные показатели железа сыроворотки в ассоциации с нормальным или повышенным уровнем ферритина и уровнем гемоглобина ниже среднего являются индикаторами железодефицитного кроветворения [17].

Роль универсального гуморального регулятора метаболизма железа выполняет гепсидин — синтезируемый в печени 25-аминокислотный пептид, богатый цистеином, с 4 дисульфидными мостиками. Человеческий гепсидин образуется из С-терминальной части 84-аминокислотного предшественника [18]. Впервые гепсидин был изолирован из мочи С. Park и соавт. [19]. В дальнейшем этот пептид был выделен также из плазмы. Пропептид гепсидина кодируется м-РНК, генерируемой 3-м экзоном USF-2 гена, расположенного на хромосоме 19 [18].

Основное действие гепсидина заключается в связывании и усвоении железа с помощью белка-транс-

портера — ферропортина, который представлен на энтероцитах, макрофагах и гепатоцитах. В нормальных условиях железо проникает в организм путем адсорбции через двенадцатиперстную кишку и теряется с эпителием и при кровопотерях. При повышенном уровне гепсидина его действие направлено на связывание и блокировку ферропортина, тем самым гепсидин предотвращает всасывание железа из желудочно-кишечного тракта, а также уменьшает высвобождение железа из макрофагов и паренхиматозных органов. Это в свою очередь приводит к снижению как уровня железа сыворотки, так и насыщения трансферрина и к снижению запасов железа через некоторое время. Существуют следующие регуляторы уровня гепсидина в крови: запасы железа, анемия, гипоксия, воспаление [20].

При анемиях и гипоксии наблюдается уменьшение экспрессии гена гепсидина, что ведет к увеличению захвата железа как из макрофагов, так и из кишечника. При гипоксии происходит увеличение гипоксией индуцированного фактора HIF-1 α , который контролирует экспрессию гена эритропоэтина, тем самым включаясь в метаболизм железа. HIF, как и эритропоэтин синтезируется в почках и непосредственного взаимодействия между гепсидином и HIF, видимо, происходить не может, однако прослеживается опосредованное влияние этих гормонов на метаболизм железа. Параллельно происходит увеличение уровня эритропоэтина и эритропоэтической активности, что ведет к быстрой мобилизации железа из ретикулоэндотелиальных клеток и использованию его для синтеза гемоглобина [18].

В исследовании, проведенном J. Zaritsky и соавт. (2009) у 48 детей со II–IV стадией хронической болезни почек, 26 детей, находившихся на диализе, и 32 взрослых со II–IV стадией хронической болезни почек, уровень сывороточного гепсидина сравнивался с таковым в контрольной группе детей и взрослых. У детей как на додиализном этапе, так и на терминальных стадиях хронической почечной недостаточности уровень гепсидина оказался значительно выше, чем в контрольной группе ($p < 0,001$) [21].

Кроме железодефицита и дефицита эритропоэтина, причинами анемии при хронической болезни почек могут быть хроническое воспаление, гиперпаратиреоз, дефицит витамина B12 и фолиевой кислоты, дефицит L-карнитина, побочные эффекты лекарственной терапии (в частности, прием ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента) и др. [5–7].

В исследование M. Atkinson и соавт. (2014) были включены 133 ребенка в возрасте от 1 года до 16 лет с хронической болезнью почек II–IV стадии. Показано, что повышенный уровень гепсидина ассоциированы с сниженным показателем гемоглобина и с высоким риском развития анемии. Выявлена обратная связь между повышенными уровнями гепсидина и снижением скорости клубочковой фильтрации

($r = 0,22$; $p = 0,01$) и прямая связь между уровнем гепсидина и уровнем ферритина ($r = 0,22$; $p = 0,01$) [22].

Как известно, частота и тяжесть анемии нарастают по мере ухудшения почечных функций [6]. Показано, что частота выявления анемии у детей на III стадии хронической болезни почек составляет 73%, на IV стадии — 87% и на V стадии >93% [23].

По результатам исследования J. Fadowski и соавт. [24], у 340 детей с хронической болезнью почек установлена линейная зависимость между уровнем гемоглобина и скоростью клубочковой фильтрации с использованием иогексола для ее определения. При снижении скорости клубочковой фильтрации ниже 43 мл/мин/1,73 м² наблюдалась линейная зависимость — 3 г/л снижения уровня гемоглобина на 5 мл/мин уменьшения скорости клубочковой фильтрации. При скорости клубочковой фильтрации выше 43 мл/мин/1,73 м² эта зависимость оказалась незначимой (1 г/л снижения уровня гемоглобина на 5 мл/мин уменьшения скорости клубочковой фильтрации) [24].

В других исследованиях показано, что частота развития нефрогенной анемии коррелирует со степенью тяжести хронической болезни почек: при клиренсе эндогенного креатинина более 60 мл/мин/1,73 м² анемия выявляется у 1% больных, а при клиренсе эндогенного креатинина менее 60 мл/мин/1,73 м² — у 25% больных [25].

В исследовании, проведенном A. Staples и соавт. (2009), участвовали 2779 детей в возрасте 2 лет и старше с хронической болезнью почек II–V стадии. Дети, находившиеся на диализе, и после успешной трансплантации почки в исследование не включались. Частота выявления анемии составила от 18,5% при II стадии до 68% при V стадии болезни [26].

В работе Р.А. Жетишева и А.М. Мамбетовой [27] были обследованы 22 ребенка, разделенные на две группы по степени тяжести хронической болезни почек различной этиологии. Группа сравнения — 12 здоровых детей со средним уровнем гемоглобина 130,3 $\pm$ 2,2 г/л. В группе детей с хронической болезнью почек I–II стадии анемия была обнаружена у 53,8%, в группе у детей со II–III стадией болезни — у 55,5%. В 1-й группе ни у кого из детей с приобретенной патологией почек анемии не выявлено, но отмечался более низкий уровень эритропоэтина по сравнению со здоровыми детьми. Среди детей с врожденной патологией наоборот не обнаружено угнетение синтеза эритропоэтина и отмечена тенденция к более высокому его уровню, чем у здоровых детей без анемии. Выявлена сильная обратная связь между уровнем гемоглобина, количеством эритроцитов и содержанием эритропоэтина. У детей 2-й группы с азотемическими стадиями хронической почечной недостаточности отмечено выраженное снижение уровня эритропоэтина по сравнению со здоровыми детьми [27].

Г.А. Маковецкая и соавт. [28] при обследовании у 428 детей с хронической болезнью почек выявили

прогрессирующее нарастание анемии на III–IV стадии и V стадии болезни.

Нами обследован 41 ребенок с анемией при хронической болезни почек. В 1-ю группу вошли 24 пациента в додиализной стадии, в том числе 7 получали терапию препаратами железа и эритропоэтином, а 17 лечение не получали. У 10 (60%) была II стадия болезни, у 3 детей — III стадия, у 3 детей — IV стадия, у 1 ребенка — V стадия. Во 2-ю группу вошли 17 пациентов, находившихся на диализе, (12 — на гемодиализе, 5 — на перитонеальном диализе), которые получали терапию препаратами эритропоэтина и железа, из них у 2 детей была IV стадия, более чем у 15 детей — V стадия болезни. У детей 2-й группы уровень эритропоэтина составлял $55,03 \pm 12,08$ мМЕ/л, уровень HIF-1 α — $0,025 \pm 0,064$ нг/мл ($M \pm m$) [28]. У детей 1-й группы, не получавших препаратов эритропоэтина и железа, выявлен неизменный уровень эритропоэтина ($27,89 \pm 4,7$ мМЕ/л) и повышенный уровень HIF-1 α ($0,058 \pm 0,01$ нг/мл, при норме $0,043 \pm 0,007$ нг/мл). Установлено, что у детей, находившихся на диализе, получавших терапию препаратами железа и эритропоэтина, уровень HIF-1 α в крови статистически достоверно ниже, чем у пациентов на додиализной стадии, не получавших терапию ($p < 0,05$). Результаты дают основание полагать, что HIF-1 α играет роль в стимуляции эритропоэза на ранних стадиях хронической болезни почек у детей [29].

Синдром анемии у детей с хронической болезнью почек связан с многочисленными неблагоприятными последствиями, частой заболеваемостью, повышенным риском сердечно-сосудистых заболеваний, снижением качества жизни и толерантности к физической нагрузке [5–7]. Среди подростков, находящихся на гемодиализе, снижение уровня гемоглобина явилось сильным и независимым индикатором смертности [5–7].

Тяжелая анемия при хронической болезни почек увеличивает риск смерти у детей, у которых начата диализная терапия [6, 7]. Увеличение риска госпитализации у детей с анемией отмечено не только у пациентов, находящихся на диализе, но и при додиализной стадии болезни [5–7]. A. Staples и соавт. (2009) продемонстрировали, что анемия связана с увеличением риска гос-

питализации на 40% у детей на II стадии хронической болезни почек [26]. Анемия, как известно, повышает риск гипертрофии левого желудочка, которая преобладает у детей с хронической болезнью почек, и повышает риск сердечно-сосудистых заболеваний. Эта связь прослежена у пациентов и на диализе, и на додиализных стадиях болезни [6].

Показано, что сниженные значения гемоглобина коррелируют с гипертрофией миокарда левого желудочка у детей с хронической болезнью почек. У больных на ранних стадиях болезни отмечена обратная связь между концентрацией гемоглобина и гипертрофией левого желудочка [30]. По данным M. Atkinson и соавт. (2010), анемия, независимо от других факторов, включая основной диагноз, гипертензию, стадию болезни, повышает риск прогрессирования хронической болезни почек [23]. Связь между синдромом анемии и гипертрофией миокарда левого желудочка прослежена в недавнем исследовании у детей на перитонеальном диализе [31]. Выявлено значительное повышение смертности у детей, получающих перитонеальный диализ (от 2 до 5% через 12 мес, от 4 до 8% через 24 мес и от 10 до 11% через 36 мес; $p = 0,03$) и имеющих средний уровень гемоглобина < 110 г/л [31].

Коррекция анемии снижает смертность детей с хронической болезнью почек [5–7, 32]. Лечение анемии с использованием препаратов, стимулирующих эритропоэз, улучшает качество жизни, аппетит, повышает толерантность к физическим нагрузкам [5–7].

Заключение

При хронической болезни почек у детей обнаружена связь между тяжестью анемии и состоянием обмена железа, уровнем гепсидина, дефицитом эритропоэтина и изменением уровня HIF(1–2), дефицитом витаминов B₁₂ и фолатов сыворотки. В новой стратегии терапии анемии при хронической болезни почек планируется разработать HIF-стабилизаторы, которые стимулируют факторы, индуцированные гипоксией (hypoxia inductor factors — HIF's) при их сниженном синтезе, а также препараты, воздействующие на гены эритропоэтина, для стимуляции его синтеза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Папаян А.В., Жукова Л.Ю. Анемии у детей: руководство для врачей. Ст.-Петербург: Питер 2001; 351–358. (Papayan A.V., Zhukova L. Ju. Anemia in children: Guide for Physicians. St-Petersburg: Piter 2001; 351–358.)
2. KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease. Kidney International 2012; 2: Suppl: 331–335.
3. Практические клинические рекомендации KDIGO по анемии при хронической болезни почек 2012. Нефрология и диализ 2012; 15: 1: 14–53. (Clinical Practice Guideline KDIGO for Anemia in Chronic Kidney Disease 2012. Nefrologiya i dializ 2012; 15: 1: 14–53.)
4. Atkinson M.A., Pierce C.B., Zack R.M. et al. Hemoglobin differences by race in children with CKD. Am J Kidney Dis 2010; 55: 6: 1009–1017.
5. Koshiy S.M., Geary D.F. Anemia in children with chronic kidney disease. Pediat Nephrol 2008; 23: 209–219.
6. Avner E.D., Harmon W.E., Niaudet P., Yoshikawa N. Pediatric Nephrology. In: R. VanDeVoorde, B.A. Warady. Management of Chronic Kidney Disease, Sixth Completely Revised, Updated and Enlarged Edition, Volume 2. Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2008; 1660–1692.
7. Atkinson M.A., Furth S.L. Anemia in children with chronic kidney disease. Nat Rev Nephrol 2011; 7: 635–641.
8. Nangaku M., Eckardt K.U. Hypoxia and the HIF system in kid-

- ney disease. *J Mol Med* 2007; 85: 12: 1325–1330.
9. *Hamed E.A., El-Abaseri T.B., Mohamed A.O. et al.* Hypoxia and oxidative stress markers in pediatric patients undergoing hemodialysis: cross section study. *BMC Nephrol* 2012; 13: 136.
 10. *Левина А.А., Макешова А.Б., Мамукова Ю.И. и др.* Регуляция гомеостаза кислорода. Фактор, индуцированный гипоксией (HIF) и его значение в гомеостазе кислорода. *Педиатрия* 2009; 88: 4: 92–97. (Levina A.A., Kasenova A.B., Mamukova Ju.I. et al. Regulation of homeostasis of oxygen. Factor-inducible hypoxia (HIF) and its significance in oxygen homeostasis. *Pediatriya* 2009; 88: 4: 92–97.)
 11. *Haase V.H.* Hypoxia-inducible factors in the kidney. *Am J Physiol Renal Physiol* 2006; 291: 271–281.
 12. *Gunaratnam L., Bonventre J.V.* HIF in kidney disease and development. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 9: 1877–1887.
 13. *Kimura K., Iwano M., Higgins D.F. et al.* Stable expression of HIF-1 α in tubular epithelial cells promotes interstitial fibrosis. *Am J Physiol Renal Physiol* 2008; 295: 4: 1023–1029.
 14. *Hung T.W., Liou J.H., Yeh K.T. et al.* Renal expression of hypoxia inducible factor-1 α in patients with chronic kidney disease: a clinicopathologic study from nephrectomized kidneys. *Indian J Med Res* 2013; 137: 1: 102–110.
 15. *Bolati D., Shimizu H., Yisireyili M. et al.* Indoxyl sulfate, a uremic toxin, downregulates renal expression of Nrf2 through activation of NF- κ B. *BMC Nephrology* 2013; 14: 56.
 16. *Baracco R., Saadeh S., Valentini R.* Iron deficiency in children with early chronic kidney disease. *Pediat Nephrol* 2011; 26: 11: 2077–2080.
 17. *Atkinson M.A., Pierce C.B., Fadrowski J.J.* Association between common iron store markers and hemoglobin in children with chronic kidney disease. *Pediat Nephrol* 2012; 27: 12: 2275–2283.
 18. *Левина А.А., Казюкова Т.В., Цветаева Н.В.* Гепсидин как регулятор гомеостаза железа. *Педиатрия* 2008; 87: 1: 67–74. (Levina A.A., Kochetova T.V., Cvetaeva N.V. Hepcidin as a regulator of iron homeostasis. *Pediatriya* 2008; 87: 1: 67–74.)
 19. *Park C.H., Valore E.V., Waring A.J. et al.* Hepcidin: a urinary antibacterial peptide synthesized in the liver. *J Biol Chem* 2001; 276: 11: 7806–7810.
 20. *Coyne D.W.* Hepcidin: utility as a diagnostic tool and therapeutic target. *Kidney Int* 2011; 80: 3: 240–244.
 21. *Zaritsky J., Young B., Wang H.J. et al.* Hepcidin-a potential novel biomarker for iron status in chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4: 6: 1051–1056.
 22. *Atkinson M.A., Kim J.Y., Roy C.N. et al.* Hepcidin and risk of anemia in CKD: a cross-sectional and longitudinal analysis in the CKiD cohort. *Pediat Nephrol* 2015; 30: 4: 635–643.
 23. *Atkinson M.A., Martz K., Warady B.A., Neu A.M.* Risk for anemia in pediatric chronic kidney disease patients: a report of NAPRTCS. *Pediat Nephrol* 2010; 25: 9: 1699–1706.
 24. *Fadrowski J.J., Pierce C.B., Cole S.R. et al.* 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: 2: 457–462.
 25. *Hollowell J.G., Van Assendelft O.W., Gunter E.W. et al.* Hematological and iron-related analytes – reference data for persons aged 1 year and over: United States, 1988–1994. National Center for Health Statistics. *Vital Health Stat Vital Health Stat* 2005; 247: 1–156.
 26. *Staples A.O., Wong C.S., Smith J.M. et al.* Anemia and risk of hospitalization in pediatric chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4: 1: 48–56.
 27. *Жетисуев Р.А., Мамбетова А.М.* Анемический синдром у детей и подростков с хронической почечной недостаточностью. *Педиатрия* 2005; 4: 39–41. (Zhetishev P.A., Mambetova A.M. Anemic syndrome in children and adolescents with chronic renal failure. *Pediatriya* 2005; 4: 39–41.)
 28. *Маковецкая Г.А., Мазур Л.И., Балашова Е.А.* Особенности формирования анемии при хронической болезни почек у детей. *Педиатрия* 2009; 88: 3: 6–12. (Makovetska G.A., Mazur L.I., Balashova E.A. Features of formation of anemia in chronic kidney disease in children. *Pediatriya* 2009; 88: 3: 6–12.)
 29. *Лысова Е.В., Савенкова Н.Д.* Эритропоэтин (ЭПО), гипоксией индуцированный фактор (HIF-1 α) у детей с анемией при хронической болезни почек (ХБП). *Рос вестн перинатол и педиат* 2014; 59: 5: Приложение: 107. (Lysova E.V., Savenkova N.D. Erythropoietin (EPO), hypoxia-induced factor (HIF-1 α) in children with anemia in chronic kidney disease (CKD). *Ros Vestn Perinatol i Pediat* 2014; 59: 5: Suppl: 107.)
 30. *Mitsnefes M.M.* Progression of left ventricular hypertrophy in children with early chronic kidney disease: 2-year follow-up study. *J Pediat* 2006; 149: 5: 671–675.
 31. *Borzych-Duzalka D., Bilginer Y., Ha I.S. et al.* Management of anemia in children receiving chronic peritoneal dialysis. *J Am Soc Nephrol* 2013; 24: 4: 665–676.
 32. *Игнатова М.С., Лебеденкова М.В., Длин В.В. и др.* Хронические болезни почек: точка зрения педиатра. *Рос вестн перинатол и педиат* 2008; 53: 6: 4–10. (Ignatova M.S., Lebedenkova M.V., Dlin V.V. et al. Chronic kidney disease: the point of view of the pediatrician. *Ros Vestn Perinatol i Pediat* 2008; 53: 6: 4–10.)

Поступила 24.02.15

Применение кортексина в комплексной нейрореабилитации у детей

С.А. Немкова, Н.Н. Заваденко, Н.Ю. Суворонова

ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова», Москва

Use of cortexin in the multimodal neurorehabilitation of children

S.A. Nemkova, N.N. Zavadenko, N.Yu. Suvorinova

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

Представлен обзор исследований, посвященных применению полипептидного ноотропного и нейрометаболического стимулятора — кортексина в комплексной реабилитации пациентов с заболеваниями нервной системы. Показано, что высокая эффективность применения кортексина обусловлена сочетанием ноотропного, нейротрофического, нейропротекторного, репаративного и антиконвульсивного эффектов, а также антиоксидантного, метаболического и антистрессорного действия, что определяет его высокую терапевтическую эффективность в комплексной нейрореабилитации.

Ключевые слова: дети, кортексин, детский церебральный паралич, когнитивные нарушения, нейрореабилитация.

The article reviews studies dealing with the use of the polypeptide nootropic and neurometabolic stimulant cortexin in the multimodal rehabilitation of patients with central nervous system diseases. The high efficiency of using cortexin is shown to be due to a combination of nootropic, neurotrophic, neuroprotective, reparative, and anticonvulsive effects, as well as antioxidant, metabolic, and anti-stress activities, which determines its high therapeutic efficacy in multimodal correction.

Key words: children, cortexin, infantile cerebral palsy, cognitive impairments, neurorehabilitation.

Показатель детской инвалидности в мире увеличивается ежегодно на 10%, при этом в ее структуре преобладают болезни нервной системы — 19,5%, психические расстройства — 14,3% и врожденные аномалии — 21% [1, 2], что определяет актуальность поиска новых, высокоэффективных методов комплексной нейрореабилитации. Разнообразие этиологических и патогенетических механизмов неврологических нарушений (в основе которых лежит действие гипоксически-ишемических, травматических, токсических и инфекционно-аллергических факторов, приводящих как к непосредственному повреждению нервной системы, так и к сопутствующим нарушениям проницаемости гематоэнцефалического барьера, иммунологическим, нейрометаболическим и нейротрофическим расстройствам) определяет необходимость разработки и расширения внедрения в практику лекарственных средств комплексного действия, влияющих на различные звенья патогенеза формирования неврологического дефицита, и открывает новые перспективы медико-социальной реабилитации [2–6].

Одним из комплексных препаратов, который в последние годы нашел активное применение в лечении заболеваний нервной системы, является кортексин (МНН — полипептиды коры головного мозга скота, производитель — «Герофарм», Россия) [7–9].

Кортексин — полипептидный препарат, представляющий комплекс низкомолекулярных пептидов, принадлежит к фармакологической группе Ноотропы (нейрометаболические стимуляторы). По АТХ-системе (анатомо-терапевтически-химической) классификации препарат относится к рубрике N06BX (ноотропные препараты). Кортексин — инновационный препарат, его субстанция и лекарственные формы защищены патентами РФ (РФ №21047026 22759246 2195297) и других стран [9]. Кортексин содержит не только нейропептидные субстанции, но и аминокислоты, витамины и минеральные вещества, что объясняет его высокую нейрохимическую активность. В составе кортексина содержится комплекс из 20 важнейших аминокислот: аспарагиновая кислота, глицин, серин, треонин, глутаминовая кислота, пролин, аланин, валин, изолейцин, тирозин, фенилаланин, гистидин, лизин, аргинин и др. Уникальный баланс аминокислот обеспечивает как оптимальные ноотропные, так и противосудорожные свойства кортексина. Аминокислотный состав представлен L-формами, т.е. левовращающимися молекулярными структурами (в отличие от аминокислот, синтезированных химическим путем), что позволяет им легче встраиваться в метаболизм нейрона и обеспечивает высокую биодоступность препарата в сочетании с минимумом побочных эффектов. Стабилизатором препарата является свободная аминокислота глицин, роль которой в нормализации когнитивных функций доказана.

В кортексине представлен и ряд витаминов, а именно, водорастворимые: тиамин (витамин B₁), рибофлавин (витамин B₂), ниацин (витамин B₃, витамин PP, никотиновая кислота); а также жирорастворимые: ретинол (витамин A), альфа-токоферол (витамин E).

© Коллектив авторов, 2015

Ros Vestn Perinatol Pediat 2015; 3:37–44

Адрес для корреспонденции: Немкова Светлана Александровна — д.м.н., проф., кафедры неврологии, нейрохирургии и медицинской генетики педиатрического факультета РНИМУ им. Н.И. Пирогова

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

Суворонова Наталья Юрьевна — к.м.н., доц. той же кафедры

117519 Москва, Ленинский проспект, д. 117, корп. 2

Кортексин содержит ряд макро- и микроэлементов: медь, железо, кальций, магний, калий, натрий, серу, фосфор, цинк, молибден, кобальт, марганец, селен, алюминий, литий. Перечисленные микроэлементы участвуют в поддержании активности более 1000 внутриклеточных белков и ферментов, регулирующих процессы нейроклеточной динамики и апоптоза, и обеспечивают механизмы нейропротекции.

Принципиальным отличием кортексина от других ноотропных препаратов является [5, 6]:

- уникальный состава препарата и многокомпонентный механизм действия при всех известных патологических процессах, происходящих в нервной ткани головного мозга, что приводит к запуску эндогенных механизмов компенсации;
- короткий курс терапии обеспечивает нарастание эффектов, которые сохраняются 3–6 мес;
- способность снижать энергетические затраты мозга, а это означает, что кортексин не истощает клетку, может и должен применяться повторно курсами; повторные курсы дают приращение эффективности.

Кортексин выпускается в виде лиофилизата во флаконах по 10 мг. Содержимое флакона перед инъекцией растворяют в 1,0–2,0 мл 0,5% раствора новокаина, воды для инъекций или изотонического раствора хлорида натрия. 29 апреля 2009 г. в Российской Федерации была зарегистрирована новая форма препарата кортексин для детей, представляющая собой лиофилизат для приготовления раствора для внутримышечного введения и содержащая 5 мг кортексина (комплекс водорастворимых полипептидных фракций с молекулярной массой не более 10 000 Д) вместо 10 мг, присутствующих в стандартной форме препарата кортексин, а также глицин 6 мг как стабилизатор. Препарат назначают внутримышечно, детям с массой тела до 20 кг – в дозе 0,5 мг/кг, с массой тела более 20 кг – в дозе 10 мг. Продолжительность курса 10 дней.

Кортексин нашел широкое применение в комплексном лечении энцефалопатий различной этиологии, сопровождающихся снижением когнитивных функций, что обусловлено непосредственным влиянием препарата на метаболизм нервных клеток, нормализацией мозгового и системного кровообращения, снижением проявлений судорожного синдрома [7–10]. В последние годы кортексин активно применяется в лечении заболеваний нервной системы у детей [7–9]. Накоплен значительный положительный опыт его применения в остром периоде перинатальной церебральной патологии, тяжелой черепно-мозговой травмы, инфекционных менингоэнцефалитов [11]. Показано, что использование кортексина в комплексной терапии критических состояний у детей сокращает длительность интенсивной терапии и сроки пребывания больных в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии, средний срок стационарного лечения и этап первичной неврологической реабилитации, что существенно улучшает прогноз восстановления

когнитивных функций и неврологического статуса пациента в целом [12–14]. Накоплен значительный опыт применения кортексина в реабилитации детей первых лет жизни с последствиями перинатального поражения ЦНС, который свидетельствует о значительном улучшении двигательных и когнитивных функций, а также предречевого и речевого развития [15, 16]. При изучении эффективности восстановительного лечения с использованием кортексина у 67 детей в возрасте от 3 мес до 3 лет с нарушениями развития психоневрологических функций перинатального генеза отмечалось достоверно более интенсивное формирование функций зрительного, слухового восприятия, импрессивной речи, коммуникативных функций, чем при лечении без кортексина [8].

Клиническое и психологическое обследование 96 пациентов в возрасте 1–15 лет с церебральной патологией различного генеза (последствия черепно-мозговой травмы, нейроинфекции и перинатального поражения ЦНС) при использовании кортексина в комплексном лечении выявило у 70,2% пациентов хороший клинический эффект в виде улучшения самочувствия, повышения успеваемости в школе, улучшения интегративных функций мозга. Удовлетворительный результат достигнут у 22,4% пациентов [7]. В контрольной группе удовлетворительные и «без изменений» результаты отмечались в 2 раза чаще. Оценивалась функция внимания по данным корректурной пробы Бурдона до и после лечения, также определялись такие параметры внимания, как вработываемость и устойчивость. Отмечено достоверное улучшение функции внимания по данным корректурной пробы: увеличение количества просмотренных знаков за отведенный отрезок времени (до лечения $1222 \pm 82,3$, после лечения с применением кортексина – $1700,2 \pm 83,4$, после лечения в контрольной группе без кортексина – $1487,4 \pm 103,1$) и уменьшение количества ошибок (до лечения – $15,6 \pm 1,93$, после лечения с использованием кортексина – $5,68 \pm 0,85$, после лечения без кортексина – $8,1 \pm 1,7$). В ходе лечения и после его окончания регистрировались данные ЭЭГ: у больных, получавших кортексин, показатели улучшились в 76% случаев (в контрольной группе – в 50%), что выражалось в повышении индекса, регулярности и зональных различий альфа-ритма, значительном уменьшении или исчезновении гиперсинхронных тета-высышек как в покое, так и при функциональных нагрузках [7].

Известно, что в патогенезе декомпенсации отдаленных последствий приобретенных энцефалопатий ведущая роль принадлежит гипоксическим процессам, которые служат причиной структурных нарушений мембраны клеток мозга и изменения проницаемости гематоэнцефалического барьера, в результате чего мозговая фракция креатининфосфокиназы (КФК-ВВ) проникает в сыворотку крови. Авторами было выявлено, что под влиянием лечения кортексином у 62,2% обследованных происходит отчетливое снижение со-

держания КФК-ВВ, степень накопления которой служит показателем патологического состояния ЦНС. Уровень КФК-ВВ стал достоверно ниже, чем при традиционном лечении, что позволило сделать предположение о нейропротекторном действии препарата, который обеспечивает метаболическую поддержку пострадавшего нейрона и способствует восстановлению нарушенных функций головного мозга [7].

При обследовании 135 детей (в возрасте от 1 мес до 5 лет) с последствиями перинатального поражения ЦНС наблюдалась выраженная положительная нейрофизиологическая динамика на фоне использования кортексина. В результате пятилетнего лечения с применением препарата полная компенсация двигательных и когнитивных нарушений отмечалась у 74%, а без него — у 9,6% пациентов [15], что определяет целесообразность регулярного курсового применения кортексина при перинатальной патологии.

Проведено сравнительное изучение влияния кортексина в сочетании с кинезотерапией на нарушенные двигательные и когнитивные функции у 118 пациентов в возрасте от 1 года до 18 лет с детским церебральным параличом (ДЦП). При этом 73 больным основной группы была осуществлена реабилитация методом кинезотерапии в комплексе с лечением кортексином, 45 больным контрольной группы — только кинезотерапия. К концу двухмесячного курса лечения выявлено существенное положительное влияние кортексина, проявлявшееся в улучшении как двигательных возможностей, так и показателей когнитивной деятельности (слухоречевая память, внимание, предметная деятельность) детей [17].

В ходе наблюдения 25 детей в возрасте 6—15 лет с ДЦП было показано, что на фоне применения кортексина (5 курсов по 10 инъекций с интервалом по 3 мес) значительно увеличился объем двигательной активности, набор моторных навыков, улучшилась зрительно-моторная координация, нормализовался цикл «сон—бодрствование», улучшился эмоциональный фон, уменьшились нарушения со стороны артикуляционного аппарата. При повторных курсах терапии кортексином положительные эффекты нарастали и сохранялись длительное время — от 6 до 18 мес после окончания курса лечения [9]. При обследовании 22 больных в возрасте 11—18 лет с ДЦП в процессе комплексной реабилитации с 20-дневным применением кортексина (курсовая доза 200 мг) отмечено значительное улучшение самочувствия, поведения, коммуникабельности и интегративных функций у 62,1% пациентов, умеренное улучшение в виде снижения выраженности субъективных проявлений — у 33,3% [18].

Изучение результатов применения кортексина у 33 пациентов в возрасте 14—18 лет с неврастенией (лечебный курс состоял из 10 инъекций по 10 мг ежедневно или через день) свидетельствовало о выраженном улучшении психического состояния (повышении внимания и памяти, снижении утомляемости) у 78,8% больных,

при этом у 62,1% уменьшились головная боль и показатели реактивной тревожности. При визуальной оценке ЭЭГ после курса лечения кортексином отмечалась положительная динамика организации биоэлектрической активности мозга в виде уменьшения встречаемости низкочастотных колебаний, особенно в передних областях и увеличения мощности альфа-ритма в теменно-затылочных отведениях [19]. При исследовании динамики интеллектуально-мнестического состояния у 23 детей в возрасте 10—11 лет с депрессивным синдромом в ходе лечения трициклическими антидепрессантами, транквилизаторами и нейролептиками в сочетании с кортексином выявлено статистически значимое улучшение когнитивных функций, в то время как без кортексина изменений не было зарегистрировано [20].

Отмечена высокая эффективность кортексина при лечении когнитивных нарушений у детей с синдромом дефицита внимания и гиперактивности [21, 22]. При анализе результатов лечения кортексином (курс 10 инъекций по 10 мг ежедневно или через день) 163 детей в возрасте 5—15 лет, страдающих указанной патологией, выявлено клиническое улучшение, снижение показателей гиперактивности, а также повышение внимания у 72,3% (в контрольной группе из 45 детей, получавших 30-дневную терапию пирацетамом, — у 57,8%), наиболее выраженное у пациентов с резидуально-органическим и церебрастеническим вариантами заболевания. ЭЭГ-динамика выражалась в уменьшении встречаемости низкочастотных колебаний, особенно в передних областях, увеличении количества β -волн в лобных областях, возрастании представленности α -активности в затылочных областях [21].

При оценке эффективности кортексина методом когнитивных вызванных потенциалов при синдроме дефицита внимания и гиперактивности у 30 детей в возрасте 5—16 лет была отмечена положительная динамика в виде улучшения вызванных потенциалов коррелятов внимания и памяти у 93,3% пациентов [22].

Специфические расстройства развития речи в настоящее время являются одним из наиболее распространенных патологических состояний детского возраста. Проведенные исследования показали высокую эффективность кортексина в коррекции речевых расстройств у детей [23, 24]. При применении кортексина у 48 детей со специфическими расстройствами речи положительный результат (в виде улучшения речевой активности, понимания обращенной речи, снижения количества грамматических ошибок, астенических проявлений, а также повышения внимания и усидчивости) отмечен у 62,5% пациентов, страдающих расстройством экспрессивной и импрессивно-рецептивной речи, но при этом значимого улучшения звукопроизношения не наблюдалось. В подгруппе с нарушением развития преимущественно экспрессивной речи положительная динамика отмечалась в 65,5% случаев (в виде повышенной активности использования словарного запаса, улучшения грамматического строя речи, увели-

чения количества слогов в повторяемых фразах). В подгруппе со специфическим расстройством артикуляции наблюдалось улучшение речевой активности у 66,7% детей. Кроме улучшения речевой функции, отмечалась положительная динамика таких коморбидных состояний, как дефицит внимания, гиперактивность, тики, энурез. Данные ЭЭГ свидетельствовали об увеличении мощности α -ритма в теменно-затылочных отведениях и снижении мощности колебаний θ -диапазона в проекции центрально-лобных отделов коры [23].

Показан высокий результат лечения речевых расстройств при ДЦП кортексином в сочетании с рефлексотерапией [24]. В амбулаторных условиях лечение получили 78 детей в возрасте от 2 до 7 лет с ДЦП. Все дети имели речевые нарушения различной степени выраженности: от тяжелого психоречевого дефекта до асинергии мышц речевого аппарата. Для лечения применили курсы микротокковой рефлексотерапии по авторской методике в сочетании с курсом кортексина. В 1-ю (основную) группу вошли 40 пациентов, получивших лечение микротокковой рефлексотерапией в сочетании с кортексином, во 2-ю (контрольную) группу — 38 больных, получивших только рефлексотерапию. Рефлексотерапия проводилась курсами по 15 процедур с перерывами 1 мес после 1-го курса и 2 мес после 2-го курса. Лечение кортексином проводилось курсами из 10 инъекций по окончании 1-го и 3-го курсов микротокковой рефлексотерапии. Состояние пациентов оценивали до начала лечения и по окончании 6-месячной лечебной программы. Анализ результатов комплексного лечения с сочетанием рефлексотерапии и кортексина показал его высокую эффективность в восстановлении речевых функций у детей с ДЦП по отношению к пациентам контрольной группы сравнения [24].

При анализе эффективности использования кортексина (курс 10 дней по 10 мг ежедневно) у 20 детей в возрасте 5–6 лет, страдающих специфическими расстройствами экспрессивной речи, отмечена более выраженная положительная динамика по сравнению с 20 детьми контрольной группы, получавшими сосудистую и витаминотерапию. При исследовании различных видов памяти и внимания у детей, лечившихся кортексином, было выявлено статистически более значимое улучшение исследуемых параметров, чем в контрольной группе [25]. При использовании кортексина в комплексном лечении детей с гидроцефалией выявлена его эффективность как для коррекции интеллектуально-мнестических расстройств, так и в целях профилактики эпилепсии [26, 27].

Одной из актуальных проблем нейрорепедиатрии является эпилепсия, которая нередко протекает на фоне задержки психомоторного развития, нарушения когнитивных функций, когда наряду с базовой антиконвульсантной терапией имеется необходимость назначения препарата, обладающего церебропротективным и нейротропным свойствами, а также не вызывающего повышения судорожной активности [28–33]. Исследование

эффективности применения кортексина у детей с эпилепсией показало, что после курса лечения препаратом ни у одного пациента не произошло рецидива эпилептических приступов, у 40–50% детей улучшились показатели памяти, внимания, отмечена положительная динамика психомоторного и речевого развития [28].

При изучении эффективности кортексина у детей, страдающих генерализованной эпилепсией (21 ребенок в возрасте 10–11 лет, кортексин применялся в возрастных дозировках курсами по 10 дней), также не было выявлено рецидива эпилептических приступов, при этом улучшение памяти и положительная динамика в психоречевом развитии отмечались у 70% пациентов [34]. Отмечены особые условия назначения кортексина в качестве средства ноотропной терапии у больных эпилепсией: стойкая ремиссия, а в случае сохранения приступов — не ранее чем через 2 мес от последней смены противоэпилептической терапии [35].

Накоплен положительный опыт применения кортексина при лечении последствий черепно-мозговых травм у взрослых и детей. Л.А. Пак (2006) при использовании кортексина в лечении первичной головной боли напряжения у детей в возрасте 7–16 лет отметила уменьшение ее частоты и интенсивности, а также улучшение когнитивных функций [36]. При использовании кортексина у 66 детей в возрасте от 1 года до 15 лет с последствиями закрытой черепно-мозговой травмы отмечалось улучшение показателей внимания (коррекционная проба Бурдона) на 39%, что в 1,5 раза превышало результаты традиционного лечения. Кроме того, также установлено снижение уровня в крови КФК-ВВ (изофермента, коррелирующего с нарушением метаболизма нервных клеток) у 62% больных, положительная динамика на ЭЭГ — у 76%. Достигнут хороший результат коррекции вегетативных нарушений у 70,2% больных, что в 2 раза превышало данные контрольной группы [37, 38]. При применении кортексина у 30 пациентов в возрасте 10–18 лет выраженная положительная динамика неврологического статуса с улучшением ЭЭГ-паттерна отмечалась у 65%, умеренная динамика — у 35% [39]. Обследование 187 взрослых с последствиями черепно-мозговой травмы, получавших лечение с применением кортексина, свидетельствовало о положительной динамике восстановления когнитивных функций (памяти, внимания, зрительно-моторной координации) у 61% пациентов, параметров ЭЭГ — у 49%, улучшение мозгового кровотока по данным реоэнцефалографии — у 40% [40].

Выявлен положительный эффект применения кортексина у пациентов с дисциркуляторными расстройствами [41–46]. Показано, что у этой категории больных улучшение когнитивных функций отмечается уже на 8–10-й день применения кортексина, сопровождается улучшением неврологического статуса, а также редукцией невротических и психосоматических расстройств более чем у 80% пациентов [41, 42].

В отдельных исследованиях показана эффективность кортексина в остром периоде ишемического

ВОССТАНАВЛИВАЕТ НОРМАЛЬНОЕ РАЗВИТИЕ РЕБЕНКА

Если ребенок
~~не~~ дотягивается –

Кортексин придет на помощь

- Улучшает восприятие,
обучение, память



ГЕРОФАРМ
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПАНИЯ

Центральный офис в Санкт-Петербурге

Местонахождение: 197022, г. Санкт-Петербург,

Академика Павлова, д.5

Тел./факс: +7 (812) 703-79-75

Телефон горячей линии: 8-800-333-4376 (звонок по России бесплатный),
www.cortexin.ru, www.geropharm.ru



КОР-2015-7

Регистрационный номер: P N003862/09

и геморрагического инсульта. У пациентов, получавших препарат, отмечался значительный регресс неврологических симптомов, улучшение ЭЭГ и когнитивных показателей начиная с 5-го дня лечения, более быстрое восстановление двигательных функций, что давало возможность более раннего начала реабилитационных мероприятий [43–46].

Мультицентровое проспективное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование (в которое включались пациенты в возрасте от 50 до 85 лет) эффективности и безопасности применения кортексина при полушарном ишемическом инсульте показало его положительное влияние в остром периоде заболевания как на общемозговые, так и на очаговые неврологические симптомы (оценка по шкале NIHSS) [43]. Уже на 3–7-й день лечения у больных, получавших кортексин, отмечалась положительная динамика в восстановлении нарушенных функций по сравнению с группой больных, принимавших плацебо, достигая степени достоверности к 11-м суткам. При этом восстановление неврологических функций наблюдалось в группе больных, получавших кортексин в течение первых 6 ч с момента развития патологических симптомов. К 28-м суткам от начала развития инсульта в группе больных, получавших кортексин, летальность составила 3,1%, а в группе плацебо — 10%. Число больных с хорошим восстановлением увеличивалось в группе больных, получавших кортексин, значительно быстрее по сравнению с группой, получавшей плацебо. Опережающее восстановление функционального состояния появлялось с 1-х суток инсульта, достигая степени достоверности между группами к 3–7-м суткам лечения. При сравнении динамики функционального восстановления, оцениваемой по шкале Бартель, несмотря на отсутствие достоверных различий между группами на 28-е сутки инсульта, при анализе функциональной активности у больных, получавших кортексин в течение

первых 6 ч, был выявлен достоверно больший балл по шкале Бартель, чем в группе плацебо (81,8 и 68,3 соответственно; $p < 0,05$). Оценивая зависимость функционального восстановления от глубины ишемического повреждения по шкале Рэнкин, лучшее восстановление у больных, получавших кортексин, отмечалось при подкорковой локализации ишемического очага. Достоверно больший балл шкалы Рэнкин наблюдался с 3-х суток инсульта, достигая максимального различия по сравнению с группой больных с корковой локализацией ишемии к 11-суткам лечения (3,5 и 1,7 соответственно). Кроме того, у больных, лечившихся кортексином, отмечалось меньшее увеличение объема очага поражения к 3-м суткам заболевания и отсутствие глиозной трансформации к 28-му дню. Таким образом, проведенное исследование показало, что применение кортексина в остром периоде ишемического инсульта ведет к снижению летальности, способствует регрессу очаговой неврологической симптоматики и улучшению клинического состояния пациентов. При этом эффект кортексина зависит от времени начала терапии — чем раньше начато лечение, тем более выражен результат, что создает предпосылки для использования кортексина в первые часы после инсульта в условиях скорой помощи и в отделениях нейрореанимации [43].

Таким образом, кортексин эффективен при широком спектре клинических состояний (при большинстве известных патологических процессов нейрона), благодаря запуску многочисленных эндогенных механизмов компенсации — ноотропного, нейротрофического, нейропротекторного, репаративного и антиконвульсивного эффектов, а также его антиоксидантному, метаболическому и антистрессорному действию. Представленные результаты подтверждают высокую терапевтическую эффективность препарата кортексин в комплексной реабилитации при различных заболеваниях центральной нервной системы у взрослых и детей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баранов А.А., Кучма В.Р., Намазова-Баранова Л.С. и др. Стратегия «Здоровье и развитие подростков России» (гармонизация Европейских и Российских подходов к теории и практике охраны и укрепления здоровья подростков). М 2010; 108. (Baranov A. A., Kuchma V. R., Namazova-Baranova L. S. et al. The strategy of «Adolescent Health and Development of Russia» (harmonization of European and Russian approaches to the theory and practice of protecting and promoting the health of adolescents). Moscow 2010; 108.)
2. Немкова С.А., Маслова О.И., Каркашадзе Г.А. и др. Использование полипептидного стимулятора в комплексном лечении когнитивных нарушений у детей с заболеваниями центральной нервной системы. Педиатрическая фармакология 2012; 9: 5: 81–84. (Nemkova S.A., Maslova O.I., Karkashadze G.A. et al. The use of stimulant polypeptide in treatment of cognitive impairment in children with diseases of the central nervous system. *Pediatricheeskaja farmakol* 2012; 9: 5: 81–84.)
3. Немкова С.А. Детский церебральный паралич: современные технологии в комплексной диагностике и реабилитации когнитивных расстройств. М: Медпрактика-М 2013; 440. (Nemkova S.A. Cerebral Palsy: modern technologies in integrated diagnostics and rehabilitation of cognitive disorders. Moscow: Medpraktika-M 2013; 440.)
4. Немкова С.А., Заваденко Н.Н., Медведев М.И. Современные принципы ранней диагностики и комплексного лечения перинатальных поражений центральной нервной системы и детского церебрального паралича. Методическое пособие. ЦКМС ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова. М 2013; 76. (Nemkova S.A., Zavadenko N.N., Medvedev M.I. Modern principles of early diagnosis and comprehensive treatment of perinatal lesions of the central nervous system and cerebral palsy. Pirogov Russian National Research Medical University. Moscow 2013; 76.)
5. Бархатов Д.Ю., Коновалов Р.Н., Федин П.А. и др. Эффективность нейропротекции в терапии когнитивных нарушений при хронической ишемии мозга РМЖ 2011; 30: 1880. (Barhatov D.Yu., Kononov R.N., Fedin P.A. et al. The effectiveness of neuroprotection in therapy of cognitive impairment in chronic cerebral ischemia. *Russkij medicinskij zhurnal* 2011; 30: 1880.)

6. Евзельман М.А., Александрова Н.А. Когнитивные нарушения у больных с ишемическим инсультом и их коррекция. Журн неврол и психиат 2013; 10: 36–39. (Evzelman M.A., Aleksandrova N.A. Cognitive impairment in patients with ischemic stroke and their correction. Zhurn nevroi i psihat 2013; 10: 36–39.)
7. Платонова Т.Н. Использование кортексина в комплексном лечении заболеваний нервной системы у детей. Terra medica 2000; 4: 50–53. (Platonova T.N. Using cortexin in complex treatment of diseases of the nervous system in children. Terra medica 2000; 4: 50–53.)
8. Клейменова И.С. Эффективное лечение нарушений развития психоневрологических функций у детей раннего возраста. В кн.: Нейропротекция при острой и хронической недостаточности мозгового кровообращения. Под ред. А.А. Скоромца, М.М. Дьяконова. Ст-Петербург: Наука 2007; 159–165. (Klejmenova I.S. Effective treatment of disorders of the psycho-neurological function in infants. In: Neuroprotection in acute and chronic cerebrovascular insufficiency. A.A. Skoromets, M.M. Dyakonov (eds). St-Petersburg: Nauka 2007; 159–165.)
9. Студеникин В.М., Пак Л.А., Шелковский В.И. и др. Применение кортексина в детской неврологии: опыт и перспективы. Фарматека 2008; 14: 23–29. (Studenikin V.M., Pak L.A., Shelkovskij V.I. et al. Application cortexin Pediatric Neurology: experience and prospects. Farmateka 2008; 14: 23–29.)
10. Регистр лекарственных средств России «Энциклопедия лекарств». М: РЛС-МЕДИА 2012; 1368. (Register of drugs Russia “Encyclopedia of Drugs”. Moscow 2012; 1368.)
11. Шмаков А.Н., Касымов В.А., Кохно В.М. Адьюванты интенсивной терапии острой церебральной недостаточности новорожденных. Журн неврол и психиат 2011; 2: 60–63. (Shmakov A.N., Kasymov V.A., Kohno V.M. Adjuvants intensive therapy of acute cerebral insufficiency of newborns. Zhurn nevroi i psihat 2011; 2: 60–63.)
12. Кузнецова А.В., Большакова Л.А., Бабинцева А.А. и др. Эффективность кортексина в комплексной терапии недоношенных новорожденных в критическом состоянии, обусловленном поражением ЦНС и респираторного тракта перинатального генеза. Неврол вестн 2008; XL: 3: 38–41. (Kuznesova A.V., Bolshakova L.A., Babinceva A.A. et al. Cortexin efficiency in complex therapy of preterm infants in critical condition due to lesions of the central nervous system and respiratory tract perinatal origin. Nevrol vestn 2008; XL: 3: 38–41.)
13. Никерова Т.В., Глухов Б.М., Васюнин А.В. и др. Эффективность Кортексина в лечении церебральной ишемии у новорожденных детей. Материалы I Сибирского конгресса «Человек и лекарство». Красноярск 2003; 1: 125. (Nikerova T.V., Gluhov B.M., Vasjunin A.V. et al. Efficacy in treating Cortexin cerebral ischemia in newborns. Proceedings of the I Siberian Congress “Man and medicine.” Krasnoyarsk 2003; 1: 125.)
14. Белоусова Т.В., Рязина Л.А. Основы реабилитации и терапии в остром периоде перинатальной церебральной патологии. Журн неврол и психиат 2010; 11: 2: 31–35. (Belousova T.V., Rjazhina L.A. Fundamentals of rehabilitation and therapy in acute perinatal cerebral pathology. Zhurn nevroi i psihat 2010; 11: 2: 31–35.)
15. Громада Н.Е. К лечению отдаленных последствий перинатального поражения ЦНС. В кн.: Нейропротекция при острой и хронической недостаточности мозгового кровообращения. Под ред. А.А. Скоромца, М.М. Дьяконова. Ст-Петербург: Наука 2007; 149–151. (Gromada N.E. For the treatment of long-term effects of perinatal CNS. In: Neuroprotection in acute and chronic cerebrovascular insufficiency. A.A. Skoromets, M.M. Dyakonov (eds). St-Petersburg: Nauka 2007; 149–151.)
16. Правдухина Г.П., Скоромец А.П., Голочалова С.А. Влияние кортексина на динамику неврологических и нейроиммунологических изменений у детей с перинатальным гипоксически-ишемическим поражением ЦНС. Бюллетень Сибирской медицины 2008; 2: 125–128. (Pravduhina G.P., Skoromets A.P., Golochalova S.A. Cortexin influence on the dynamics of neurological and neuroimmunologicheskikh changes in children with perinatal hypoxic-ischemic lesions of the central nervous system. Byulleten Sibirskoj mediciny 2008; 2: 125–128.)
17. Исанова В.А., Исмагилов М.Ф. Кортексин в комплексной реабилитации больных детским церебральным параличом. Неврол вестн 2008; 15: 4: 125–127. (Isanova V.A., Ismagilov M.F. Cortexin in complex rehabilitation of patients with cerebral palsy. Nevrol vestn 2008; 15: 4: 125–127.)
18. Иванникова Н.В., Эсаулова И.В., Авдонина В.Ю. и др. Кортексин в комплексной абилитации и реабилитации детей с ограниченными возможностями. Terra Medica 2004; Спецвыпуск: 7–8. (Ivannikova N.V., Jesaulova I.V., Avdonina V.Ju. et al. Cortexin a comprehensive habilitation and rehabilitation of children with disabilities Terra Medica 2004; Special issue: 7–8.)
19. Чутко Л.С., Кропотов Ю. Д., Сурушкина С.Ю. и др. Применение кортексина при неврастении у подростков. Журн неврол и психиат 2006; 2: 50–51. (Chutko L.S., Kropotov Ju. D., Surushkina S.Ju. et al. Application cortexin in neurasthenia in adolescents. Zhurn nevroi i psihat 2006; 2: 50–51.)
20. Иванова Т.И., Крахмалева О.Е., Дворкина Т.В. Опыт использования препарата кортексин в коррекции когнитивного дефицита у детей с депрессивными расстройствами. Сборник работ Российской конференции с международным участием «Когнитивные расстройства: современные аспекты диагностики и лечения». М 2005; 174–175. (Ivanova T.I., Krahmaleva O.E., Dvorkina T.V. Experience in the use of the drug cortexin correction of cognitive deficits in children with depressive disorders. Collection of works of the Russian conference with international participation “Cognitive disorders: modern aspects of diagnosis and treatment”. M 2005; 174–175.)
21. Чутко Л.С., Сурушкина С.Ю., Ливинская А.М. и др. Синдром дефицита внимания с гиперактивностью: клиническая типология и подходы к лечению. Педиатрия 2009; 87: 2: 79–81. (Chutko L.S., Surushkina S.Ju., Livinskaja A.M. et al. Attention deficit hyperactivity disorder: a clinical typology and approaches to treatment. Pediatriya 2009; 87: 2: 79–81.)
22. Козырева Е.А., Одинцова Г.В. Оценка эффективности кортексина методом когнитивных вызванных потенциалов при синдроме дефицита внимания с гиперактивностью у детей. Материалы 2-го Балтийского конгресса по детской неврологии. Ст-Петербург 2009; 51–52. (Kozyreva E.A., Odincova G.V. Evaluating the effectiveness of the method cortexin cognitive evoked potentials in attention deficit hyperactivity disorder in children. Material 2 Baltic Congress on Pediatric Neurology. St-Petersburg 2009; 51–52.)
23. Чутко Л.С., Ливинская А.М., Никишена И.С. и др. Нейропротекция резидуально-органического поражения головного мозга с проявлением специфических расстройств речи у детей. В кн.: Нейропротекция при острой и хронической недостаточности мозгового кровообращения. Под ред. А.А. Скоромца, М.М. Дьяконова. Ст-Петербург: Наука 2007; 166–171. (Chutko L.S., Livinskaja A.M., Nikishena I.S. et al. Neuroprotection of residual-organic brain damage with the manifestation Specific language impairment in children. In: Neuroprotection in acute and chronic cerebrovascular insufficiency. A.A. Skoromets, M.M. Dyakonov (eds). St-Petersburg: Nauka 2007; 166–171.)
24. Уханова Т.А., Горбунов Ф.Е., Иванова В.В. Лечение речевых расстройств при детском церебральном параличе сочетанием рефлексотерапии с кортексином. Журн неврол и психиат 2011; 8: 19–22. (Uhanova T.A., Gorbunov F.E., Ivanova V.V. Treatment of speech disorders with cerebral palsy combination of acupuncture with cortexin. Zhurn nevroi i psihat 2011; 8: 19–22.)

25. Оноприйчук Е.И., Треймут Ю.А., Иванова Н.В. Специфические расстройства речи у детей, эффективность кортексина. В кн.: Кортексин – пятилетний опыт отечественной неврологии. Под ред. А.А. Скоромца, М.М. Дьяконова. СПб.: Наука, 2005; 42–48. (Onopriychuk E.I., Trejmut Ju.A., Ivanova N.V. Specific language impairment in children, efficiency cortexin. In: Cortexin – five years experience of domestic neurology. St-Petersburg: Nauka 2005; 42–48.)
26. Принципы реабилитации интеллектуально-мнестических функций у детей с гидроцефалией. Пособие для врачей. М 2006; 44. (Principles of rehabilitation intellectual and memory functions in children with hydrocephalus. Manual for physicians. Moscow 2006; 44.)
27. Симптоматическая эпилепсия при врожденной гидроцефалии у детей. Методические рекомендации. М 2005; 32. (Symptomatic epilepsy in congenital hydrocephalus in children. Methodical recommendations. Moscow 2005; 32.)
28. Гузева В.И., Трубачева А.Н. Применение кортексина в комплексном лечении эпилепсии у детей. Terra Medica 2003; 2: 19–21. (Guzeva V. I., Trubacheva A. N. Cortexin application in treatment of epilepsy in children. Terra Medica 2003; 2: 19–21.)
29. Студеникин В.М., Шелковский В.И., Балканская С.В. Локализационно-обусловленные формы эпилепсии у детей и их лечение. Лечащий врач 2008; 5: 29–33. (Studenikin V.M., Shelkovskij V.I., Balkanskaja S.V. Localization-mediated forms of epilepsy in children and their treatment. Lechashij vrach 2008; 5: 29–33.)
30. Калинин В.В., Железнова Е.В., Соколова Л.В. и др. Когнитивные и психотропные эффекты препарата кортексин при лечении больных эпилепсией. Психиат и психофармакотер 2009; 11: 3: 50–54. (Kalinin V.V., Zheleznova E.V., Sokolova L.V. et al. Cognitive and psychiatric effects of the drug cortexin in patients with epilepsy. Psihiat i psihofarmakoter 2009; 11: 3: 50–54.)
31. Zelnik N., Konopnicki M., Bennett-Back O. et al. Risk factors for epilepsy in children with cerebral palsy. Eur J Paediatr Neurol 2010; 14: 1: 67–72.
32. Mert G.G., Incecik F., Altunbasak S. et al. Factors affecting epilepsy development and epilepsy prognosis in cerebral palsy. Pediatr Neurol 2011; 45: 2: 89–94.
33. Головкин В.И. Кортексин в лечении эпилепсии. В кн.: Кортексин – пятилетний опыт в отечественной неврологии. Под ред. А.А. Скоромца, М.М. Дьяконова. Ст-Петербург: Наука 2005; 107–113. (Golovkin V. I. Cortexin in the treatment of epilepsy. In: Cortexin – five years of experience in domestic neurology. A.A. Skoromets, M.M. Dyakonov (eds). St-Petersburg: Nauka 2005; 107–113.)
34. Федунцова Г.В., Сысоева Е.Н. Опыт применения кортексина при симптоматической эпилепсии у детей. Главный врач 2008; 4: 16: 32. (Fedunova G.V., Sysoeva E.N. Experience of using cortexin with symptomatic epilepsy in children. Glavnyj vrach 2008; 4: 16: 32.)
35. Королева Н.Ю., Воронкова К.В., Тарабрин П.П. Нарушение когнитивных функций у больных с эпилепсией, влияние антиэпилептической терапии и коррекция нарушений. Обзорение психиат и мед психол им. В.М. Бехтерева 2010; 4: 41–46. (Koroleva N.Ju., Voronkova K.V., Tarabrin P.P. Cognitive impairment in patients with epilepsy, the effect of anti-epileptic therapy and correction of violations. Obozrenie psihiat i med psihol im. V.M. Behtereva 2010; 4: 41–46.)
36. Пак Л.А. Клиническое значение оксида азота при первичных головных болях у детей: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М 2006; 26. (Pak L.A. Clinical importance of nitric oxide in primary headaches in children: Avtoref. diss. ... kand. med. nauk. M 2006; 26.)
37. Платонова Т.Н. Терапевтическая коррекция отдаленных последствий приобретенных энцефалопатий у детей: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Ст-Петербург 1998; 24. (Platonova T.N. Therapeutic correction of remote consequences of acquired encephalopathy in children: Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. St-Petersburg 1998; 24.)
38. Шабалов Н.П., Скоромец А.А., Платонова Т.Н. Многолетнее использование кортексина в детской неврологической практике. Terra medica 2004; 1: 2–4. (Shabalov N.P., Skoromets A.A., Platonova T.N. Perennial cortexin use in pediatric neurological practice. Terra medica 2004; 1: 2–4.)
39. Верижникова Е.В., Шоломов И.И. Медикаментозная оптимизация коррекции черепно-мозговой травмы у детей и подростков. Реабилитационные технологии 21 века. Саратов 2006; 26–27. (Verizhnikova E.V., Sholomov I.I. Drug optimization correction of traumatic brain injury in children and adolescents. Rehabilitation technologies of the 21st century. Saratov 2006; 26–27.)
40. Емельянов А.Ю., Емелин А.Ю., Бицадзе А.Н. Кортексин в лечении последствий травм головного мозга. Вестн Рос Военно-мед Акад 2004; 2: 12: 77–82. (Emel'janov A.Ju., Emelin A.Ju., Bicaдзе A.N. Cortexin in the treatment of the effects of brain injury. Vestn Ros Voenno-med Akad 2004; 2: 12: 77–82.)
41. Шоломов И.И., Лутоскина Е.Б. Оценка эффективности применения кортексина у больных с цереброваскулярной патологией. Terra medica 2002; 3: 27: 31–32. (Sholomov I.I., Lutoshkina E.B. Evaluating the effectiveness of cortexin in patients with cerebrovascular disease. Terra medica 2002; 3: 27: 31–32.)
42. Левин О.С., Сагова М.М. Влияние кортексина на нейропсихологические и двигательные нарушения при дисциркуляторной энцефалопатии (рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование). Terra Medica 2004; 1: Спецвыпуск: 15–18. (Levin O.S., Sagova M.M. Cortexin influence on neuropsychological and motor disorders in vascular encephalopathy (randomized, double-blind, placebo-controlled study). Terra Medica 2004; 1: Special Issue: 15–18.)
43. Скоромец А.А., Стаховская Л.В., Белкин А.А., Скворцова В.И. Кортексин: новые возможности в лечении ишемического инсульта. В кн.: Нейропротекция острой и хронической недостаточности мозгового кровообращения. Под ред. А.А. Скоромца, М.М. Дьяконова. Ст-Петербург: Наука 2007; 7–16. (Skoromets A.A., Stahovskaja L.V., Belkin A.A., Skvorcova V.I. Cortexin new possibilities in the treatment of ischemic stroke. In: Neuroprotection acute and chronic cerebrovascular insufficiency. A.A. Skoromets, M.M. Dyakonov (eds). St-Petersburg: Nauka 2007; 7–16.)
44. Герасимова М.М., Шоломов И.И. Кортексин. Terra medica nova 2004; 1: 1–24. (Gerasimova M.M., Sholomov I.I. Cortexin. Terra medica nova 2004; 1: 1–24.)
45. Скороходов А.П., Дудина А.А., Колесникова Е.А. Нейропротекция и восстановление нарушенных функций при ишемическом инсульте. Consilium medicum 2014; 16: 2: 76–80. (Skorohodov A.P., Dudina A.A., Kolesnikova E.A. Neuroprotection and restoration of disturbed functions in ischemic stroke. Consilium medicum 2014; 16: 2: 76–80.)
46. Алиферова В.М., Дадашева М.Н., Доронин Б.М. и др. Клиническая эффективность и фармакоэкономические характеристики нейропротекции низкими дозами кортексина в терапии острого ишемического инсульта. Журн неврол и психиат 2014; 4: 41–46. (Aliferova V.M., Dadashева M.N., Doronin B.M. et al. Clinical efficacy and pharmacoeconomic characteristics neuroprotection low doses cortexin in the treatment of acute ischemic stroke. Zhurn nevrol i psihiat 2014; 4: 41–46.)

Поступила 31.03.15

Особенности морфогенеза кровеносных сосудов плода при плацентарной недостаточности беременных

А.Н. Гансбургский, А.В. Яльцев

ГБОУ ВПО «Ярославский государственный медицинский университет»

The morphogenesis of fetal blood vessels in placental insufficiency in pregnant women

A.N. Gansburgsky, A.V. Yaltsev

Yaroslavl State Medical University

Изучен морфогенез дополнительных гладкомышечных структур артерий внутренних органов плода и плаценты при ее гипоплазии с целью выявления особенностей их строения, локализации и значения для кровообращения. Гистологическими, гистохимическими и морфометрическими методами исследованы фрагменты желудочков сердца, легких, печени, почек, мозга, плаценты и пупочного канатика 34 плодов, погибших от хронической плацентарной недостаточности при беременности 28–29 нед. Группа сравнения – 10 наблюдений того же срока с соответствием массы плаценты и плода продолжительности гестации. Показано, что в артериальном бассейне плода и плаценты при гипоплазии детского места в условиях уменьшения терминальных ворсин и просвета их капилляров стимулируется развитие комплекса гладкомышечных структур внутренней оболочки сосудов. Регуляторные приспособительные элементы, участвующие в изменении просвета артерий, разделяются на полиповидные подушки, сфинктеры и интимальную мускулатуру, способствуют рациональному распределению потоков крови в органах и плаценте, снижая трофическое и кислородное голодание плода.

Ключевые слова: плацента, плод, плацентарная недостаточность, адаптационные структуры артерий.

The morphogenesis of additional smooth muscle structures of the visceral arteries of the fetus and placenta in its hypoplasia was examined to identify the features of their structure, localization, and values for circulation. Histological, histochemical, and morphometric studies were used to investigate the fragments of ventricles, lung, liver, kidney, brain, placenta, and umbilical cord from 34 fetuses that had died from chronic placental insufficiency at 28–29 weeks' gestation. A comparison group included 10 cases in the same period, fetal and placental masses, and gestational age. The development of a set of smooth muscle structures of the inner coat of vessels is shown to be stimulated in the arterial bed of the fetus and placenta in placental hypoplasia in circumstances where the terminal villi and lumen of their capillaries are reduced. The regulatory adaptive elements involved in arterial luminal changes are divided into polypoid cushions, sphincters, and intimal muscles; they promote the rational distribution of blood streams in the organs and placenta, by reducing trophic and oxygen deprivation in the fetus.

Key words: placenta, fetus, placental insufficiency, adaptive structures of arteries.

Проблемы фето- и органогенеза представляют значительный интерес для перинатологии и акушерства, так как именно морфологическое созревание плода определяет жизнеспособность новорожденного ребенка [1]. Плацента – провизорный орган человека, главной особенностью которого является снабжение кислородом, питательными и биологически активными веществами, обеспечивающими нормальные условия фетогенеза [1, 2]. У беременных женщин гипоплазия детского места является врожденным пороком, приводящим к гемодинамической плацентарной недостаточности [3, 4], что негативно отражается на внутриутробном формировании плода и его сосудистой системы [5, 6]. В морфологических лабораториях Ярославского государственного меди-

цинского университета (ЯГМУ) успешно разрабатываются в эксперименте и на секционном материале вопросы структурной адаптации артериального русла в условиях нарушения кровообращения [7–9]. В то же время в доступной литературе отсутствуют сведения о компенсаторно-приспособительных изменениях артерий внутренних органов и плаценты в условиях хронической плацентарной недостаточности¹.

Цель исследования – анализ строения, локализации и значения приспособительных изменений внутриорганных сосудов плода и плаценты при ее гипоплазии.

Материал и методы

Проведено исследование плодов, погибших антенатально при сроке беременности 28–29 нед вследствие хронической плацентарной недостаточности при гипоплазии плаценты. Масса 34 плодов колебалась от 850 до 900 г, детского места – от 180 до 210 г. Возраст беременных женщин 26–32 года, из них у 12 (37%) отмечалась умеренная гипотермия, повышение

¹ Проведен поиск по электронным ресурсам Российской национальной библиотеки (<http://elibrary.ru>) и PubMed NCBI (<http://www.ncbi.nlm.gov/pabmed>) за период с 1990 по 2014 г.

© А.Н. Гансбургский, А.В. Яльцев, 2015

Ros Vestn Perinatol Pediat 2015; 3:45–49

Адрес для корреспонденции: Гансбургский Андрей Николаевич – д.м.н., проф. кафедры гистологии, цитологии и эмбриологии Ярославского государственного медицинского университета

Яльцев Андрей Владимирович – д.м.н., проф. кафедры патологической анатомии с курсом судебной медицины и медицинского права того же учреждения

150000 Ярославль, ул. Революционная, д. 5

артериального давления, что возможно оказало влияние на формирование плаценты. Группу сравнения составили 10 наблюдений антенатальной смерти того же срока гестации при соответствии массы плаценты (290–320 г) и плода (1200–1300 г) продолжительности беременности.

Материал получен из родильных домов г. Ярославля, патоморфологическое исследование выполнено в Клинической больнице им. Н.В. Соловьева. Возраст плодов отнесен в соответствии с классификацией А.П. Милованова и С.В. Савельева [1] к поздне-фетальному периоду раннего развития человека. Исследование получило одобрение этического комитета ЯГМУ (протокол №4 от 24 сентября 2014 г.).

Для гистологического анализа иссекали фрагменты правого и левого желудочка сердца, различных отделов легких, печени, почек, мозга, плодной и материнской части плаценты (в парацентральных и краевых областях), а также пупочного канатика. Материал фиксировали в 10% нейтральном формалине, жидкости Карнуа, заключали в парафин. Серийные срезы 4–5 мкм окрашивали гематоксилином с эозином по Массону, Харту, импрегнировали серебром по Гомори. Содержание гликогена в гладких миоцитах артерий выявляли ШИК-реакцией (контроль с амилазой) и оценивали на цитофотометре МИФ-К (МГУ) при длине волны 518 нм. Винтовым окуляр-микрометром МОВ-1-15х измеряли диаметр внутриорганных артерий, терминальных ворсин и их синусоидов. Адаптационные структуры артерий дифференцировали согласно известной классификации И.К. Есиповой (1971) [10]. О значимости различий судили по величине *t*-критерия Стьюдента.

Результаты и обсуждение

Показано, что недоразвитая плацента отличается рядом структурных особенностей. Средняя масса в группе сравнения (норма) – 305 ± 5 г, ее терминальные ворсины имеют диаметр $42,0 \pm 1,4$ мкм, а их синусоидные капилляры – $16,4 \pm 0,3$ мкм. В условиях гипоплазии детского места (масса 95 ± 4 г; $p < 0,01$) размер терминальных ворсин снижается в 1,4 раза ($31,0 \pm 0,9$ мкм; $p < 0,01$), а просвет синусоидов уменьшается в 1,6 раза ($10,2 \pm 0,2$ мкм; $p < 0,01$). При этом обращают на себя внимание выраженные преобразования внутриоргана артериального русла плода и плаценты, которые развиваются во внутренней оболочке сосудов и связаны с реакцией гладких миоцитов.

Пучки гладкомышечных клеток, продольно и косо ориентированных в tunica intima (интимальная мускулатура), встречаются в артериях диаметром 400–1000 мкм в области их поворотов или ветвлений (рис.1). Наибольшая их протяженность отмечена в сосудах плаценты и пупочного канатика. Сосуды с такими морфологическими особенностями принято обозначать замыкающими, а слой миоцитов в интима – функциональным [10]. Замыкающие артерии,

выявленные в ходе исследования, имеют различное строение. В ряде случаев функциональный слой тонкий, в других он заходит в среднюю оболочку. Артерии также отличаются по ориентации миоцитов в стенке. В одних ветвях слой косопродольной гладкой мускулатуры охватывает поперечное сечение, в других – развит неравномерно в виде одного или нескольких валиков. Цитоплазма гладких миоцитов отличается высоким содержанием гликогена. Важной особенностью таких артерий является развитый ретикулярный и эластический каркас функционального слоя. Сосуды с косопродольной мускулатурой в интима при ее сокращении укорачиваются и скручиваются, мышечные пучки в виде подушек выбухают в просвет, снижая или перекрывая циркуляцию крови [10], и поэтому способны регулировать кровоток в плацентарном и внутриорганном сосудистом бассейне.

Мышечно-эластические сфинктеры в стенке артерий плаценты и внутренних органов выявляются в сосудах диаметром до 400–600 мкм и располагаются

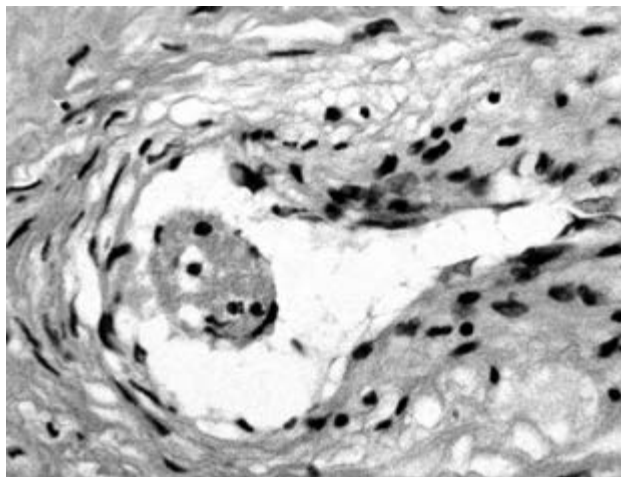


Рис. 1. Интимальная мускулатура в стенке отходящей артерии; плодная оболочка.

Здесь и на рис. 2–4: Окраска гематоксилином с эозином. $\times 400$.

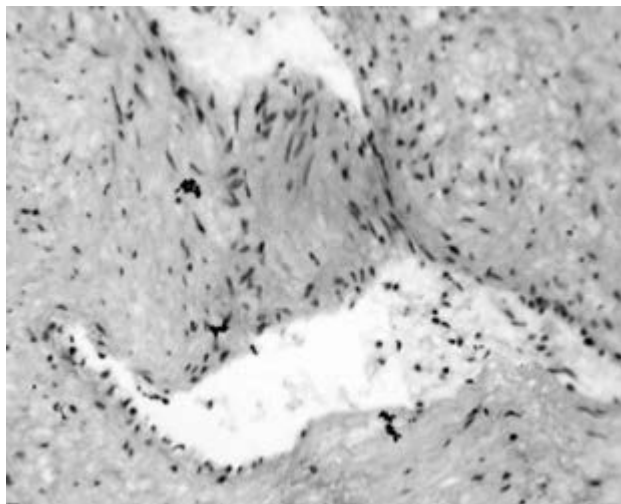


Рис. 2. Мышечно-эластический сфинктер в виде одного клапана ветви легочной артерии.

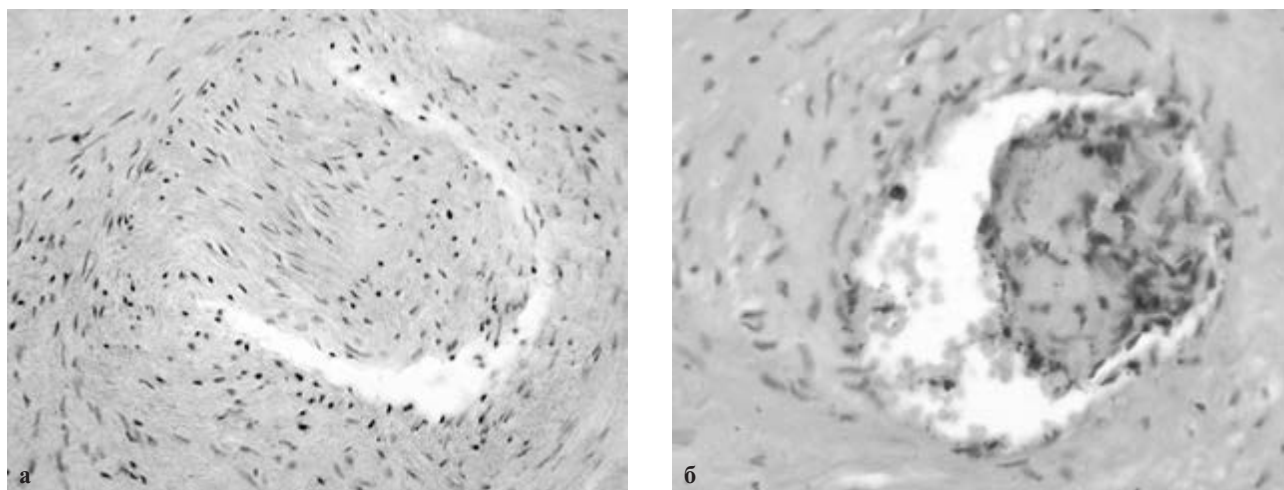


Рис. 3. Полиповидные подушки внутриорганных артерий печени (а) плода и стволовой ворсины плаценты (б): на толстой (а) и (б) тонкой ножке.

в устьях боковых ветвей (рис. 2). Изучение серийных гистологических срезов позволило выявить два варианта их строения. Один вид сфинктеров в поперечном сечении отходящей ветви образует замкнутое кольцо, а в продольном — два валика, расположенных под углом. В ряде случаев валики отличаются широким основанием и незначительно выступают в просвет, в других — основание и высота одинаковы и они напоминают клапаны. Другой вид сфинктеров на поперечном срезе формирует полукольцо, в продольном — представлен валиком или клапаном. В случае, когда угол отхождения артериальной ветви от магистрального сосуда большой, устье ограничено двумя валиками. При уменьшении угла ветвления один из них уменьшается или полностью исчезает. Показано, что в области сфинктеров внутренняя эластическая мембрана расщепляется и покрывает валики боковой ветви изнутри и снаружи. Основу жома составляют гладкомышечные клетки, направленные циркулярно и спирально по отношению к устью. Миоциты выделяются высоким содержанием гликогена, окружены сетью эластических и ретикулярных фибрилл. Сокращение мускулатуры сфинктеров инициирует сужение отходящей артерии и снижение притока крови.

Полиповидные подушки tunica intima обнаружены в артериях более 1000 мкм диаметром. Детали их строения проанализированы на серийных гистологических срезах. При поперечном сечении сосуда через центр подушки можно дифференцировать тело овальной или круглой формы и ножку переменной конфигурации и размеров, соединяющую весь комплекс со стенкой артерии (рис. 3). Поверхность подушек покрыта эндотелием, расположенным на эластической мембране. Внутренняя часть состоит из идущих в разных направлениях пучков гладких миоцитов, погруженных в каркас эластических и ретикулярных волокон. Лейомиоциты подушек отличаются от мускулатуры средней оболочки арте-

рии высоким содержанием гликогена. Функциональный потенциал полиповидных подушек реализуется при констрикции миоцитов, вызывающих перемещение комплекса в просвет артерии (см. рис. 3, а) и, как следствие, снижение или прекращение движения крови. В случае расслабления мускулатуры подушки, подобно венозным клапанам, отодвигаются потоком крови в сторону и ему не препятствуют.

Выполненные наблюдения свидетельствуют, что в артериях детского места, а также сердца, головного мозга, легких, печени и почек плода, развивающегося в условиях плацентарной недостаточности, к 28–29 нед гестации формируется комплекс дополнительных образований, представленных пучками гладких мышц, как правило, локализующихся во внутренней оболочке сосуда. Они встречаются и в группе сравнения, но значительно реже. Так, полиповидные подушки дифференцируются в 3,8 раза чаще. Это свидетельствует о целесообразности морфогенеза добавочных мышечных структур артериального русла в ходе внутриутробного развития человека и их важной роли в обеспечении функций сердечно-сосудистой системы. Показано, что распространенность и степень выраженности мышечных образований в артериальном бассейне определяются не только параметрами гемодинамики, но и морфологическими особенностями органа и архитектоникой его сосудистого русла. Установлено значительное развитие дополнительных мышечных структур в артериях постоянно сокращающегося сердца (рис. 4) и в плаценте.

Значение добавочных мышечных образований различного строения в артериальном русле обсуждается авторитетными отечественными морфологами [10–13]. Подчеркивается, что любая форма адаптации никогда не осуществляется на чисто функциональной основе, а всегда должна иметь под собой соответствующую материальную базу [14]. Гладкомышечные структуры в tunica intima принято относить к адап-

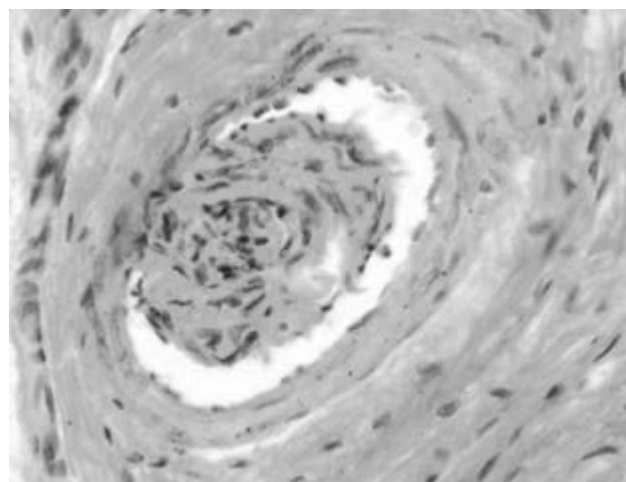


Рис. 4. Полиповидная подушка артерии левого желудочка сердца плода.

тивным вследствие их способности быстро корректировать кровоток в нормальных и патологических условиях [10, 15]. Регуляторные приспособительные элементы, участвующие в изменении просвета артерий, разделяются на три типа: полиповидные подушки, сфинктеры, интимальная мускулатура [10]. На их активное влияние указывают результаты проведенных гистохимических исследований, согласно которым в мышечных клетках интимы обнаруживается высокая концентрация гликогена. Цитофотометрическое исследование показало увеличение на 38% количества гликогена в миоцитах внутренней оболочки, в том числе и сфинктерах ($p < 0,05$ по отношению к лейомиоцитам меди). Продemonстрирована [7] высокая активность дыхательных ферментов и фосфатаз, свидетельствующая об интенсивности окислительных процессов в мышечной ткани, а также отражающая концентрацию фосфатных соединений, связанных с энергией мышечного сокращения [16].

Вопрос о происхождении добавочных гладкомышечных структур в первую очередь связан с гемодинамическими условиями, морфогенетическая роль которых убедительно продемонстрирована [10, 12].

ЛИТЕРАТУРА

1. Внутритробное развитие человека. Руководство для врачей. Под ред. А.П. Милованова, С.В. Савельева. М: МДВ 2006; 382. (Prenatal human development. A guide for physicians. Eds A.P. Milovanov, S.V. Savelyev. Moscow: MDV 2006; 382.)
2. Serikov V., Hounshell C., Larkin S. et al. Human Term Placenta as a Source of Hematopoietic Cells. *Exp Biol Med* 2009; 234: 7: 813–823.
3. Филиппов О.С. Плацентарная недостаточность. М: МЕДпресс-информ 2009; 160. (Filipov O. S. Placental insufficiency. Moscow: Medpress-inform 2009; 160.)
4. Cocqueberri M., Bernodt S., Stgond N. Comparative expression of hCG β -genes in human trophoblast from early and late first-trimester placentas. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2012; 303: 8: 950–958.
5. Кулида Л.В., Перетятко Л.П. Патоморфологические особенности плацентарной недостаточности при иммунодефицитных состояниях у новорожденных с экстремально низкой массой тела. *Вопр гин акуш и перинатол* 2011; 10: 1: 51–55. (Kulida L. V., Peretyatko L. P. Pathomorphological features of placental insufficiency in immunodeficiency States in newborns with extremely low birth weight. *Vopr gin akush i perinatol* 2011; 10: 1: 51–55.)
6. Baerger R.N. Manual of pathology of the human placenta. New York: Springer 2011; 400.
7. Шорманов С.В., Яльцев А.В., Шорманов И.С. и др. Полиповидные подушки артериального русла и их роль в регулировании регионального кровообращения. *Морфология* 2007; 131: 1: 44–49. (Shormanov S. V., Jaltsev A. V., Shormanov I. S. et al. Polypoid pillows arterial and their role

В области делителей потока происходит выраженное механическое воздействие крови на сосудистую стенку [17, 18]. Напомним известную в гидродинамике формулу [19]: $P = \rho \pi d^2 / 2 \cdot \sin \alpha / 2$, где P — сила воздействия крови на стенку артерии в месте деления, ρ — внутрисосудистое давление, $\pi = 3,14$; d — диаметр артерии; α — угол ответвления. Если в одном варианте угол $\alpha_1 = 2^\circ$, а в другом $\alpha_2 = 45^\circ$, получаем: $P_1 = 0,025d^2\rho$; $P_2 = 0,580d^2\rho$. Таким образом, сила воздействия потока на сосудистую стенку (гемодинамический стресс) при увеличении угла ветвления возрастает в 23 раза. Вазкулярные миоциты стенки артерий отвечают реорганизацией цитоскелета и миграцией [20]. Развитие интимальной мускулатуры и мышечно-эластических сфинктеров является следствием проникновения гладких миоцитов из средней сосудистой оболочки во внутреннюю через фенестры в эластической мембране [21]. Обсуждается роль в миграции миоцитов эндотелина и тромбоцитарного фактора роста [21, 22].

Проведенное исследование показало, что в артериальном бассейне плода и плаценты при гипоплазии детского места с уменьшением терминальных ворсин и просвета их капилляров стимулируется развитие комплекса дополнительных гладкомышечных структур во внутренней оболочке сосудов. Внутритробная дифференцировка внутриорганных кровеносных сосудов обеспечивает нормальный органогенез [23, 24], создает условия для оптимального распределения потоков крови на территории недоразвитой плаценты, максимально снижая трофическое и кислородное голодание плода.

Изложение материала авторы считают возможным заключить высказыванием академика Д.С. Саркисова о том, «что результаты чисто теоретических изысканий... далеких от повседневной деятельности врача... могут оказаться связанными незримыми нитями с такими самыми насущными вопросами практической медицины, как профилактика и ранняя диагностика болезней, служа опорными пунктами для наиболее эффективного ее решения» [14].

- in the regulation of regional blood flow. *Morfologiya* 2007; 131: 1: 44–49.)
8. Гансбургский А.Н., Яльцев А.В. Полиплоидия гладких миоцитов венечных артерий сердца. *Бюл эксперим биол и мед* 2004; 138: 11: 589–591. (Gansburgsky A. N., Jaltseu A. V. Polyploidy smooth myocytes of coronary arteries. *Byul ehksperim biol i med* 2004; 138: 11: 589–591.)
9. Гансбургский А.Н., Яльцев А.В. Структурно-функциональный анализ артерий церебрального бассейна в разные периоды гипертензии. *Бюл эксперим биол и мед* 2012; 153: 3: 375–377. (Gansburgsky A. N., Jaltseu A. V. Structural-functional analysis of cerebral arteries pools in different periods of hypertension. *Byul ehksperim biol i med* 2012; 153: 3: 375–377.)
10. Есипова И.К., Кауфман О.Я., Крючкова Г.С. и др. Очерки по гемодинамической перестройке сосудистой стенки. М: Медицина 1971; 310. (Esipova I. K., Kaufman O. J., Kryuchkova G.S. at al. Essays on hemodynamic reconstruction of the vascular wall. Moscow: Medicine 1971; 310.)
11. Саркисов Д.С., Аруин Л.И., Туманов В.П. Приспособительные и компенсаторные процессы. Общая патология человека. Под ред. А.И. Струкова, В.В. Серова, Д.С. Саркисова. М: Медицина 1982; 443–546. (Sarkisov D. S., Aruin L. I., Tumanov V. P. Adaptive and compensatory processes. General pathology of man. Eds A.I. Strukov, V.V. Serov, D.S. Sarkisov. Moscow: Medicine 1982; 443–546.)
12. Куприянов В.В. Спиралевидное расположение мышечных элементов в стенке кровеносных сосудов и его значение для гемодинамики. *Архив анат гистол и эмбриол* 1983; 85: 9: 46–54. (Kupriyanov V.V. Spiral arrangement of the muscular elements in the wall of blood vessels and its value for hemodynamics. *Arkhir anat gistol i ehmbriol* 1983; 85: 9: 46–54.)
13. Куприянов В.В., Ананин В.Ф. Биомеханика спирального расположения мышечных элементов сосудов и механизм ее регуляции при гемодинамике. *Архив анат гистол и эмбриол* 1988; 95: 12: 27–35. (Kupriyanov V.V., Ananin V.F. Biomechanics of the spiral arrangement of the muscular elements of the vessels and the mechanism of its regulation in hemodynamics. *Arkhir anat gistol i ehmbriol* 1988; 95: 12: 27–35.)
14. Саркисов Д.С. Клинический аспект современных представлений о структурных основах адаптации и компенсации нарушенных функций. Структурные основы адаптации и компенсации нарушенных функций. Под ред. Д.С. Саркисова. М: Медицина 1987; 57–83. (Sarkisov D.S. Clinical aspects of modern ideas about the structural basis of adaptation and compensation of disturbed functions. Structural basis of adaptation and compensation of disturbed functions. Ed. D. S. Sarkisov. Moscow: Medicine 1987; 57–83.)
15. Гансбургский А.Н., Яльцев А.В. Адаптационные структуры стенки артерий церебрального бассейна при гипоплазии плаценты. *Морфология* 2013; 144: 5: 71–72. (Gansburgsky A. N., Jaltseu A. V. Adaptation of the structure of the walls of arteries cerebral pool with hypoplasia of the placenta. *Morfologiya* 2013; 144: 5: 71–72.)
16. Киладзе А.Б., Джемухадзе Н.К. Квалиметрия в гистохимии ферментов. Вологда: Инфра-Инженерия 2013; 128. (Kiladze A. B., Dzhemuhadze N. K. Qualimetry in the histochemistry of enzymes. Vologda: Infra- Inzheneriya 2013; 128.)
17. Гансбургский А.Н. Строение артерий и особенности гемодинамики в области устьев отходящих сосудов. *Морфология* 1995; 108: 1: 82–91. (Gansburgsky A. N. The structure of arteries and features hemodynamics in the area of the mouths of outgoing vessels. *Morfologiya* 1995; 108: 1: 82–91.)
18. Фомин А.М. Особенности углов отклонения и распределения артериальных ветвей в сердце человека. *Ангиология и сосудистая хирургия* 2004; 10: 3: 50–53. (Fomin A. M. features of the angles of deviation and distribution of arterial branches in the human heart. *Angiologiya i sosudistaya khirurgiya* 2004; 10: 3: 50–53.)
19. Сологачев В.И. Гидравлика (механика жидкости и газа). Омск: СибАДИ 2010; 64. (Salagaev V. I. Hydraulics (fluid and gas mechanics). Omsk: SibADI 2010; 64.)
20. Hodebeck M., Scherer C., Wagner A.H. et al. TonEBP/NFAT5 regulates ACTBL2 expression in biomechanically activated vascular smooth muscle cells. *Front Physiol* 2014; Dec 3: 5: 467–468.
21. Jimenes M., Doret D., Choussat A. et al. Immunohistological and ultrastructural analysis of the intimal thickening in coerection of human aorta. *Cardiovasc Res* 2000; 41: 3: 737–745.
22. Шехонин Б.В., Тарарак Э.М., Грязнов О.Г. и др. Фенотипы гладкомышечных клеток при болезни Такаясу. *Архив патологии* 2003; 65: 2: 31–35. (Chekhonin B. V., Tarrak E. M., Gryaznov O.G. at al. Phenotypes of smooth muscle cells during Takayasu's disease. *Arkhir patologii* 2003; 65: 2: 31–35.)
23. Бобрик И.И., Шевченко Е.А., Черкасов В.Г. Развитие кровеносных и лимфатических сосудов. Киев: Здоровья 1991; 208. (Bobrik I. I., Shevchenko E. A., Cherkasov V.G. The Development of blood and lymphatic vessels. Kiev: Zdorov'ya 1991; 208.)
24. Sariola H. The development of the vascular system. Eds R.N. Feinberg, G.K. Sherer, R. Auerbach. New York: Basel et al. 1991; 69–80.

Поступила 13.01.15

Клинические и морфологические особенности пороков развития у детей с врожденными цитомегаловирусной и токсоплазменной инфекциями

Л.Ю. Барычева, М.В. Голубева, М.А. Кабулова, И.В. Косторная

Ставропольский государственный медицинский университет

Clinical and morphological characteristics of malformations in infants with congenital cytomegalovirus infection and congenital toxoplasmosis

L.Yu. Barycheva, M.V. Golubeva, M.A. Kabulova, I.V. Kostornaya

Stavropol State Medical University

Проведен ретроспективный анализ результатов наблюдения детей раннего возраста с внутриутробными инфекциями и пороками развития. В 127 случаях у детей с пороками развития диагностирована врожденная цитомегаловирусная инфекция, в 69 — врожденный токсоплазмоз. Целью исследования явилась характеристика пороков развития у детей с врожденными цитомегаловирусной и токсоплазменной инфекциями. Выявлено, что у детей с пороками развития при врожденной цитомегаловирусной инфекции отмечаются более высокие показатели летальности (61,4%), чем при врожденном токсоплазмозе (34,8%). По данным патоморфологического анализа у детей с врожденной цитомегалией преобладают эмбриопатии, у детей с врожденным токсоплазмозом — фетопатии. У умерших детей с врожденной цитомегаловирусной инфекцией чаще, чем при врожденном токсоплазмозе, развиваются пороки внутренних органов, в том числе пороки сердца, пневмопатии, аномалии желудочно-кишечного тракта и мочеполовых путей; при врожденном токсоплазмозе преобладают фетопатии ЦНС и глаз. У выживших детей с врожденным токсоплазмозом чаще, чем при цитомегаловирусной инфекции, формируются тяжелые инвалидизирующие последствия поражения ЦНС и глаз в виде окклюзионной гидроцефалии, детского церебрального паралича, полной или частичной слепоты, церебрастенических расстройств.

Ключевые слова: дети, врожденные инфекции, пороки развития, резидуальные исходы.

The results of following up infants with intrauterine infections and malformations were retrospectively analyzed. Infants with malformations were diagnosed as having congenital cytomegalovirus infection and congenital toxoplasmosis in 127 and 69 cases, respectively. The aim of the study was to characterize malformations in infants with congenital cytomegalovirus and congenital Toxoplasma infections. The infants with malformations in congenital cytomegalovirus infection were found to have higher mortality rates (61,4%) than those with congenital toxoplasmosis (34,8%). Postmortem analysis indicated that there was a predominance of embryopathies in infants with congenital cytomegalovirus infection and that of fetopathies in those with congenital toxoplasmosis. The dead infants with congenital cytomegalovirus infection had more commonly developed visceral defects, including heart diseases, pneumopathies, gastrointestinal and genitourinary abnormalities; fetopathies of the central nervous system and eye were prevalent in congenital toxoplasmosis. The surviving children with congenital toxoplasmosis were more frequently observed to have disabling CNS and ocular sequelae as obstructive hydrocephalus, infantile cerebral palsy, complete or partial blindness, and cerebrasthenic disorders than those with congenital cytomegalovirus infection.

Key words: infants, congenital infections, malformations, residual outcomes.

Врожденные пороки развития стабильно занимают первое место среди причин детской инвалидности и второе место в структуре смертности детей первого года жизни [1], причем их значительная часть индуцирована внутриутробными инфекциями [2, 3]. К числу инфекционных агентов, обладающих наибольшим тератогенным потенциалом, относят вирусы краснухи, цитомегалии, varicella zoster, а также возбудителей сифилиса, токсоплазмоза, микоплазменной инфекции [2, 3].

В связи с широкой иммунизацией против краснухи, ведущая роль в структуре вирусных инфекций, формирующих пороки, принадлежит врожденной цитомегаловирусной инфекции [3, 4]. Вирус цитомегалии вызывает структурные изменения в коре головного мозга и задержку миелинизации белого вещества [2, 5, 6]. Кортиковые пороки при врожденной цитомегаловирусной инфекции характеризуются развитием пахикирии, полимикрокирии, корковой дисплазии и гетеротопии [5, 6]. Среди пороков периода органогенеза диагностируют аномалии желудочно-кишечного тракта, сердечно-сосудистой и бронхолегочной систем [3, 7–9].

Большое значение в структуре инфекционных пороков новорожденных имеет и внутриутробный токсоплазмоз [10, 11]. При токсоплазменной инфекции у плода нередко развиваются фетопатии головного мозга и глаз. Ребенок рождается с постэнцефалическими дефектами: необратимыми поражениями ЦНС, полной или частичной слепотой, пороками сердца, расщепле-

© Коллектив авторов, 2015

Ros Vestn Perinatol Pediat 2015; 3:50–57

Адрес для корреспонденции: Барычева Людмила Юрьевна — д.м.н., проф. кафедры детских инфекционных болезней Ставропольского государственного медицинского университета

Голубева Марина Викторовна — д.м.н., проф., зав. той же кафедрой

Кабулова Милана Айваровна — заочный асп. той же кафедры

Косторная Ирина Васильевна — к.м.н., доц. кафедры патологической анатомии с курсом судебной медицины того же учреждения

355017 Ставрополь, ул. Мира, д. 310

нием твердого неба и верхней губы, недоразвитием конечностей, интеллектуальным дефицитом [2, 8, 10–13].

Цель исследования: сравнительная характеристика пороков развития и резидуальных исходов у детей с врожденной цитомегаловирусной и токсоплазменной инфекциями.

Материал и методы

Основу работы составил ретроспективный анализ результатов наблюдения детей раннего возраста с внутриутробными инфекциями и пороками развития. В 127 случаях у детей с пороками развития диагностирована врожденная цитомегаловирусная инфекция, в 69 – врожденный токсоплазмоз. Обследование детей и наблюдение за ними проводились в период 1992–2012 гг. на базе отделений Краевой детской клинической больницы и Краевой клинической инфекционной больницы Ставрополя.

Для диагностики врожденной цитомегаловирусной инфекции и врожденного токсоплазмоза использовался комплекс серологических и молекулярно-биологических методов с определением специфических IgM и IgG с индексом avidности к цитомегаловирусу методом иммуноферментного анализа у матерей и детей в парных сыворотках. Обнаружение ДНК цитомегаловируса и *Toxoplasma gondii* в крови осуществляли методом полимеразной цепной реакции. В работе проводился анализ протоколов вскрытий умерших детей, выполненных на базе прозектуры краевой детской клинической больницы и городской клинической больницы №4 Ставрополя; 113 случаев секционных наблюдений имели патоморфологическую картину врожденной цитомегалии, 40 – врожденного токсоплазмоза.

ДНК цитомегаловируса в крови была выявлена у 48,0% детей, IgM цитомегаловируса – у 7,1%, стойкое увеличение количества IgG при динамическом наблюдении в течение года – у 74%. В 22,8% случаев диагноз врожденной цитомегаловирусной инфекции верифицирован только после смерти по данным патоморфологического исследования.

Выявление ДНК *Toxoplasma gondii* в крови отмечалось у 26,8% детей, IgM Тохо – у 11,3 %, стойкое определение IgG Тохо в течение года – у 59,4%. У 72,5% умерших детей с врожденным токсоплазмозом диагноз верифицирован только после смерти по данным патоморфологического исследования.

Для статистического анализа результатов использовался пакет программ Attestat 10.5.1. При оценке различий качественных признаков использовался критерий χ^2 .

Результаты и обсуждение

По данным архивного материала Краевой детской клинической больницы и детских отделений Краевой клинической инфекционной больницы в период с 1992 по 2012 г. клинически манифестные формы врожденной цитомегаловирусной инфекции диагностированы у 308

детей, врожденного токсоплазмоза – у 103 детей. Пороки развития зарегистрированы у 127 (41,2%) детей и у 69 (70%) детей с цитомегаловирусной и токсоплазменной инфекциями соответственно ($p < 0,05$). Эти дети были включены в настоящее исследование.

Дети с врожденной цитомегаловирусной инфекцией часто рождались недоношенными (26,0%), с задержкой внутриутробного развития плода (22,8%). В 81,1% (103) случаев отмечалась генерализованная форма инфекции, в 18,9% (24) – церебральная. Большая часть детей родилась от матерей с отягощенным соматическим (60,6%) и акушерско-гинекологическим (65,3%) анамнезом.

У детей с церебральной формой ($n=24$) врожденной цитомегаловирусной инфекции поражение ЦНС с рождения характеризовалось неспецифической клинической симптоматикой – угнетением ЦНС – у 14 (58,3%¹), признаками гипертензионно-гидроцефального синдрома – у 13 (54,2%) и судорожного – у 5 (20,8%) синдромов. К 1,5–2 мес жизни отмечалось нарастание патологических неврологических симптомов – учащение судорог – у 9 (37,5%) детей, пирамидных расстройств – у 16 (66,7%), очаговой симптоматики в виде нистагма – у 4 (16,7%), асимметрии мимической мускулатуры – у 4 (16,7%), косоглазия – у 5 (20,8%), псевдобульбарного синдрома – у 2 (8,3%). Развитие менингоэнцефалита с формированием менингеального синдрома отмечалось у 3 (12,5%) детей.

У 8 (33,3%) детей энцефалит приобрел волнообразное течение с периодами обострения в 4–6 (у 4 детей) и 7–12 мес жизни (у 5 детей). Наблюдалось постепенное нарастание симптомов интоксикации, различные нарушения уровня сознания – от заторможенности до сопора. Через 10–14 дней после начала обострения выявлялась очаговая симптоматика в виде пароксизмов горизонтального нистагма, нарушений со стороны глазодвигательного нерва, появления симптома Грефе.

У детей с генерализованной формой цитомегаловирусной инфекции ($n=103$) в дебюте заболевания преобладающей являлась общемозговая симптоматика. У 27 (26,2%) детей развивались судороги, у 70 (68,0%) – угнетение ЦНС, у 59 (57,3%) – явления гипертензионно-гидроцефального синдрома, у 6 (5,8%) – вегетовисцеральных нарушений. В возрасте 1–3 мес окклюзионная внутренняя гидроцефалия диагностирована у 6 (5,8%) детей, наружная и внутренняя – у 9 (8,7%).

В 33 (32,0%) случаях подтверждался текущий энцефалит с длительными очаговыми и двигательными нарушениями. Очаговые изменения характеризовались стволовыми расстройствами в виде нистагма – у 20 (19,4%), сходящегося косоглазия – у 10 (9,7%), асимметрии мимической мускулатуры – у 9 (8,7%), псевдобульбарных нарушений – у 7 (6,8%), легкой девиации языка – 5 (4,9%) пациентов. Пирамидные на-

¹ Здесь и далее % вычислен условно, так как количество детей меньше 100.

рушения выявлялись у 16 (15,5%) детей, экстрапиримидные — у 3 (2,9%) детей. В 4 (3,9%) случаях у детей с крайне тяжелым состоянием имели место расстройства глотания, сосания, дыхательные нарушения.

Геморрагические проявления в виде кровоизлияний в склеру, точечных петехий на лице, туловище, конечностях имели место у 14 (13,6%) детей. Показатели тромбоцитов снижались до $50-100 \cdot 10^9/\text{л}$.

Специфическое поражение органов дыхания с развитием цитомегаловирусной пневмонии отмечено у 50 (48,5%) детей. В 20 (19,4%) случаях был диагностирован кардит, в 19 (18,4%) — токсическая кардиопатия, в 14 (13,6%) — клинические признаки нефрита. Цитомегаловирусный гепатит диагностирован у 27 (26,2%) детей, цитолитический синдром характеризовался умеренной гипертрансфераземией (в 2–3 раза выше нормы). Гепатомегалия отмечена у 58 (56,3%) детей, спленомегалия — у 15 (14,6%).

Явления энтероколита наблюдались в 16,5% случаев. Дефицит массы регистрировался у 19 (18,1%) детей, в том числе гипотрофия первой (3,9%), второй (7,8%) и третьей (6,8%) степени.

В структуре врожденных пороков у 127 детей с цитомегаловирусной инфекцией преобладали аномалии развития ЦНС с формированием окклюзионной внутренней (18,9%) и смешанной (20,5%) гидроцефалии, микроцефалии (12,6%), полной или частичной атрофии дисков зрительного нерва (14,2%), нейросенсорной тугоухости (1,6%). Пороки развития внутренних органов составили 39,4%, в том числе 13,4% — пороки сердца, 7,9% — костно-хрящевой ткани, 7,1% — мочеполовой системы, 11,0% — желудочно-кишечного тракта.

У 78 (61,4%) из 127 детей состояние прогрессивно ухудшалось с развитием дыхательной и сердечно-сосудистой недостаточности (у 51,2% пациентов), синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (у 33,1%), отека-набухания головного мозга (у 37,8%), полиорганной недостаточности (у 12,6%), токсикодистрофического состояния (у 7,1%).

В группе с генерализованной формой заболевания умерли 76 (73,8%) из 103 детей, с церебральной формой — 2 (8,3%) из 24 детей. Количество умерших детей на первом месяце жизни составило 47, в 1–3 мес жизни — 23, в 4–6 мес жизни — 6, в 7–12 мес жизни — 2.

Морфологическая картина у умерших детей (113 случаев секционных наблюдений) характеризовалась полиорганностью поражения. Наиболее часто цитомегалическому метаморфозу подвергались клетки слюнных желез (46,9%), ткань легких (34,5%), почек (19,5%), головного мозга (10,6%), кишечника (12,4%). Специфические клетки в ткани печени обнаруживались в 7,1% случаев, поджелудочной железы — в 2,7%, надпочечников — в 1,8%, миокарда — в 1,8%.

У 80,6% умерших детей регистрировались проявления цитомегаловирусного сиалоаденита, у 59,3% — пневмонии, у 21,2% — специфического бронхита, бронхиолита, у 54,9% — межжелудочного кардита,

у 66,4% — гепатита с неспецифическим метаморфозом гепатоцитов в многоядерные гигантские клетки, у 61,1% — очагового нефрита, у 27,4% — энтероколита. В 58,4% случаев на секции выявлялись признаки поражения ЦНС в виде серозного менингоэнцефалита (40,7%), вентрикулита (6,2%), субэпендимарного энцефалита (17,7%).

У 49 выживших детей формировались инвалидизирующие последствия перенесенного процесса в виде окклюзионной внутренней — у 9 (18,4%) и смешанной — у 13 (26,5%) гидроцефалии, микроцефалии — у 9 (18,4%), детского церебрального паралича — у 13 (26,5%), эписиндрома — у 6 (12,2%), атрофии зрительного нерва — у 7 (14,3%), нейросенсорной тугоухости — у 4 (8,2%), врожденного порока сердца — у 3 (6,1%), пороков развития мочеполового тракта — у 4 (8,2%) и костно-суставной системы — у 3 (6,1%).

Врожденный токсоплазмоз был выявлен у 69 детей с пороками развития. Генерализованная форма диагностирована у 21 ребенка, менингоэнцефалическая — у 12 и энцефалическая — у 36.

Большая часть детей с врожденным токсоплазмозом родились от матерей с отягощенным соматическим — 47 (68,1%) и акушерско-гинекологическим — 26 (37,7%) анамнезом. Высокий процент женщин имели вредные привычки — курение (13%), употребление алкоголя (8,7%), наркотиков (5,8%). Значительная часть детей родились раньше срока — 33 (47,8%) с признаками задержки внутриутробного развития плода — 29 (42,0%).

Тяжесть состояния при генерализованной форме была обусловлена явлениями интоксикации или токсикоза — у 19 (90,4%) детей, формированием полиорганного поражения с развитием пневмонии — у 18 (85,7%), менингоэнцефалита — у 8 (38,1%), кардита — у 7 (33,3%), гепатита — у 9 (42,9%), нефрита — у 5 (23,8%), энтероколита — у 12 (57,1%). При неврологическом обследовании у 13 (61,9%) детей преобладали явления угнетения ЦНС с развитием комы 2–3-й степени у 4 (19,0%). В 7 (33,3%) случаях отмечались признаки повышенной нервно-рефлекторной возбудимости, в 8 (38,1%) — клонические и клонико-тонические судороги, в 2 (9,5%) — повторные апноэ. У 4 (19,0%) новорожденных выявлялась очаговая симптоматика, у 15 (71,4%) — признаки пирамидной недостаточности по гипо- и гипертоническому вариантам.

Поражение ЦНС при менингоэнцефалической форме врожденного токсоплазмоза отмечалось в 12 случаях и носило острый (5 случаев) или подострый (7) характер. У большинства детей процесс дебютировал в первые дни жизни неврологической симптоматикой с развития синдрома угнетения (у 5) и судорожного синдрома (у 4). Гипертензионно-гидроцефальные проявления регистрировались у всех новорожденных и имели прогрессирующий характер в виде нарастания внутричерепной гипертензии и появления очаговых черепно-мозговых нарушений. У 4 детей заболевание развивалось постепенно с повышенной нервно-рефлекторной возбуди-

Таблица 1. Пороки развития внутренних органов у детей с врожденными цитомегаловирусной (ВЦМВИ) и токсоплазменной (ВТ) инфекциями

Пороки развития	ВЦМВИ		ВТ	
	при жизни (n=127)	на секции (n=113)	при жизни (n=69)	на секции (n=40)
Пороки сердца	13,4 (17) (8,0–20,6)	45,1 (51)* (35,7–54,8)	1,4 (1) (0,6–7,8)	7,5 (3) (2,1–20,4)
Дефект межпредсердной перегородки	7,1 (9) (3,3–13,0)	4,4 (5) (1,5–10)	1,4 (1) (0,3–7,8)	2,5 (1) (0,3–13,1)
Дефект межжелудочковой перегородки	2,4 (3) (0,4–6,7)	4,4 (5) (1,5–10)	0	0
Стеноз устья аорты	0	0,9 (1) (0,02–4,8)	0	0
Сращение створок митрального клапана	0	0,9 (1) (0,02–4,8)	0	0
Открытый артериальный проток	0,8 (1) (0,02–4,3)	0,9 (1) (0,02–4,8)	0	0
Фиброэластоз	3,1 (4) (0,9–7,95)	32,7 (37)* (24,2–42,2)	1,4 (1) (0,1–7,8)	5,0 (2) (10,2–16,9)
Пневмопатии	0	34,5 (39)* (25,8–44,0)	0	7,5 (3)
Врожденные бронхоэктазы	0	0,9 (1) (0,02–4,8)	0	0
Врожденные ателектазы	0	10,6 (12) (5,6–17,8)	0	7,5 (3) (6,0–20,4)
Недоразвитие легочной ткани	0	12,4 (14)* (6,9–19,9)	0	0
Недоразвитие бронхов	0	8,0 (9) (3,7–14,6)	0	0
Гипоплазия доли легкого	0	0,9 (1) (0,02–4,8)	0	0
Врожденные пороки ЖКТ	11,0 (14) (6,2–17,8)	23,0 (26)* (15,6–31,9)	1,4 (1) (0,2–7,8)	5,0(2)
Атрезия пищевода	4,7 (6) (1,8–10)	4,4 (5) (1,5–10)	1,4 (1) (0,2–7,8)	2,5 (1) (0,3–13,1)
Аноректальная атрезия	3,9 (5) (1,3–8,9)	3,5 (4) (1,0–8,8)	1,4 (1) (0,2–7,8)	2,5 (1) (0,3–13,2)
Атрезия тощей и подвздошной кишки	0	3,5 (4) (1,0–8,8)	0	0
Удвоение кишечной трубки	0	2,7 (3) (0,6–7,6)	0	0
Гастрошизис	2,4 (3) (0,5–6,7)	2,7 (3) (0,6–7,6)	0	0
Общая брыжейка кишечника	0	5,3 (6) (2,1–11,2)	0	0
Аганглиоз ободочной кишки	0	0,9 (1) (0,02–4,8)	0	0
Сужение желчного протока	0	0,9 (1) (0,02–4,8)	0	2,5 (1) (0,06–13,1)
Аномалии мочеполовой системы	7,1 (9) (3,3–13,0)	29,2 (33)* (21,0–38,5)	2,9 (2) (1,6–10)	5,0 (2) (4,2–15,9)
Удвоение почек	0,8 (1) (0,02–4,3)	1,8 (2) (0,02–6,2)	1,4 (1) (0,2–7,8)	0
Отсутствие почки	0,8 (1) (0,0204,3)	0	0	0
Гипоспадия	2,4 (3) (0,5–6,7)	1,8 (2) (0,02–6,2)	1,4 (1) (0,1–7,8)	0
Крипторхизм	0	0	1,4 (1) (0,2–7,8)	0
Гипогонадизм	3,1 (4) (0,9–7,9)	3,5 (4) (1,0–8,8)	0	0
Кистозная дисплазия почек	0	3,5 (4) (1,0–8,8)	0	5 (2) (1,2–16,9)
Недоразвитие нефронов	0	18,6 (21)* (11,9–26,9)	0	0

Примечание. ЖКТ – желудочно-кишечный тракт. Здесь и в табл. 2–4 представлены показатели: верхняя строка – % (абс.), нижняя строка – 95% доверительный интервал, * – достоверность различий показателей ($p < 0,05$) у детей с ВЦМВИ и ВТ (критерий χ^2).

Таблица 2. Пороки развития костно-хрящевой ткани у детей с врожденными цитомегаловирусной (ВЦМВИ) и токсоплазменной (ВТ) инфекциями

Пороки развития	ВЦМВИ		ВТ	
	при жизни (n=127)	на секции (n=113)	при жизни (n=69)	на секции (n=40)
Костно-хрящевые пороки	7,9 (10) (3,8–14,0)	11,5 (13) (6,3–18,9)	4,3 (3) (3,0–12,2)	0
Платиспондилия	0,8 (1) (0,02–4,3)	0,9 (1) (0,02–4,8)	0	0
Полидактилия	3,1 (4) (0,9–7,9)	6,2 (7) (2,5–12,3)	0	0
Аплазия пястных костей	0,8 (1) (0,02–4,3)	0,9 (1) (0,02–4,8)	1,4 (1) (0,04–7,8)	0
Аплазия фаланг пальцев	0,8 (1) (0,02–4,3)	0,9 (1) (0,02–4,3)	1,4 (1) (0,04–7,8)	0
Неправильный рост пальцев	0,8 (1) (0,02–4,3)	0,9 (1) (0,02–4,8)	0	0
Дисплазия тазобедренных суставов	0	0,9 (1) (0,02–4,8)	2,9 (2) (0,4–10,1)	0
Двусторонняя косолапость	0,8 (1) (0,02–4,3)	0	1,4 (1) (0,04–7,8)	0
Микрогнатия	0,8 (1) (0,02–4,3)	0,9 (1) (0,02–4,8)	0	0

Таблица 3. Пороки развития ЦНС и глаз у детей с врожденными цитомегаловирусной (ВЦМВИ) и токсоплазменной (ВТ) инфекциями

Пороки развития	ВЦМВИ		ВТ	
	при жизни (n=127)	на секции (n=113)	при жизни (n=69)	на секции (n=40)
Пороки развития ЦНС	52,0 (66) (42,9–60,9)	38,9 (44) (29,9–48,6)	78,3 (54)* (71–87,3)	77,5 (31)* (69,4–89,2)
Окклюзионная гидроцефалия	18,9 (24) (12,5–26,8)	16,8 (19) (10,4–25,0)	69,6 (48)* (40,2–80,1)	62,5 (25)* (39,1–77,3)
Смешанная гидроцефалия	20,5 (26) (13,8–28,5)	19,5 (22) (12,6–28)	2,9 (2) (0,44–10,1)	10 (4) (3,4–23,7)
Микроцефалия	12,6 (16) (7,4–19,7)	0	7,2 (5) (2,4–16,1)	10 (4) (3,4–23,7)
Пахигирия	0	1,8 (2) (0,2–6,2)	0	2,5 (1) (0,1–13,2)
Агенезия мозолистого тела	0	0,9 (1) (0,02–4,8)	0	0
Пороки развития глаз	16,5 (21) (10,5–24,2)	8,0 (9) (3,7–14,6)	49,2 (34)* (26,6–61,6)	22,5 (9)* (10,8–38,5)
Микрофтальмия	0	0	10,1 (7)* (4,2–19,8)	7,5(3)* (3,6–20,4)
Колобома	1,6 (2) (0,19–5,6)	1,8 (2) (0,2–6,2)	4,3 (3) (0,6–19,8)	0
Врожденная катаракта	0,8 (1) (0,02–4,3)	2,7 (3) (0,5–7,5)	10,1 (7) (4,2–19,8)	0
Атрофия диска зрительного нерва	14,2 (18) (8,6–21,4)	3,5 (4) (1,0–8,8)	23,2 (16) (15,3–34,9)	12,5 (5) (3,4–26,8)

мости и двигательных нарушений. Сроки появления судорожного синдрома соответствовали 1–3 мес жизни.

У 3 детей имел место «латентный» (скрытый) менингоэнцефалит, реализовавшийся ко второму полугодью жизни отставанием психомоторного и речевого развития, признаками внутричерепной гипертензии, судорогами, формированием окклюзионной гидроцефалии. Поражение глаз при менингоэнцефалической форме чаще носило характер текущего воспалительного процесса. В 2 случаях отмечались хориоретиниты, в 1 – увеиты обоих глаз.

У 36 детей с энцефалической формой врожденного токсоплазмоза диагностировалась врожденная гидроцефалия. Заболевание манифестировало неврологическими нарушениями с первых часов жизни. В объективном статусе отмечались явления гипервозбудимости – у 25 (69,4%), угнетения – у 11 (30,6%), тонические судороги – у 5 (13,9%), апноэ центрального происхождения – у 7 (19,4%).

У всех пациентов регистрировалась окклюзионная внутренняя гидроцефалия, у 12 (33,3%) детей она была декомпенсированной, что требовало оперативного вмешательства. В 24 (66,7%) случаях гидроцефалия имела компенсированную форму с признаками прогрессирования процесса.

У 8 (22,2%) детей с рождения гидроцефалия сочеталась с микроцефалией. В 12 (33,3%) случаях

выявлялась очаговая симптоматика в виде нарушения черепно-мозговых нервов. Отмечались вертикальный и горизонтальный нистагм – у 7 (19,4%), расходящееся косоглазие – у 4 (11,1%), опущение угла рта – у 3 (8,3%). Двигательные нарушения формировались в течение первого месяца жизни и проявлялись спастическим парезом верхних и/или нижних конечностей – у 15 (41,7%), вялым тетрапарезом – у 4 (11,1%), дистоническими расстройствами – у 2 (5,5%).

Специфическое поражение глаз у детей при энцефалической форме наблюдалось у 32 (88,9%) детей, в том числе пороки развития – у 18 (50%). При офтальмологическом обследовании диагностировались микрофтальмия – у 7 (19,4%), колобома радужной оболочки и сетчатки – у 3 (8,3%), катаракта одного или обоих глаз – у 7 (19,4%), полная или частичная атрофия зрительных нервов – у 15 (41,7%), хориоретинит – у 8 (22,2%), увеит – у 2 (5,5%), кератит – у 2 (5,5%).

Пороки развития внутренних органов регистрировались у 9 (13%) из 69 детей, в том числе пороки сердца – у 3 (4,3%), костно-хрящевой ткани – у 5 (7,2%), желудочно-кишечного тракта – у 3 (4,3%), мочеполовой системы – у 3 (4,3%). Летальность у детей с пороками при врожденном токсоплазмозе была достоверно ниже, чем при цитомегаловирусной инфекции – 24 (34,8%) случая ($p < 0,05$).

Таблица 4. Резидуальные исходы у детей с врожденными цитомегаловирусной (ВЦМВИ) и токсоплазменной (ВТ) инфекциями

Резидуальные исходы	ВЦМВИ (n=49)	ВТ (n=45)
Окклюзионная внутренняя гидроцефалия	18,4 (9) (5,8–32,0)	95,3 (43)* (54,0–99,5)
Смешанная гидроцефалия	26,5 (13)* (14,9–41,1)	4,7 (2) (3,4–15,1)
Микроцефалия	18,4 (9) (8,8–32,0)	8,9 (4) (5,4–21,2)
Детский церебральный паралич	26,5 (13) (14,9–41,1)	53,3 (24)* (24,8–68,3)
Эписиндром	12,2 (6) (4,6–24,8)	17,8 (8) (6,1–32,1)
Аномалии развития глаз	14,3 (7) (5,9–27,2)	68,9 (31)* (12,9–81,8)
Полная или частичная слепота	8,2 (4) (2,3–19,6)	33,3 (15)* (6,2–49,0)
Нейросенсорная тугоухость	12,2 (6)* (4,6–24,8)	0
Отставание в интеллектуальном развитии	77,5 (38) (63,4–88,2)	77,8 (35) (64,8–88,8)
Олигофрения	22,5 (11) (11,8–36,6)	22,2 (10) (12,2–37,1)
Церебрастенические расстройства поведения	16,3 (8) (7,3–29,7)	62,2 (28)* (19,9–76,2)
Состояние после оперативного лечения врожденных пороков сердца	6,1 (3) (1,3–16,9)	2,2 (1) (1,7–12,8)
Аномалии мочеполовой системы	8,2 (4) (2,3–19,6)	2,2 (1) (1,2–11,8)
Аномалии костно-суставной системы	6,1 (3) (1,3–16,9)	6,7 (3) (1,4–18,3)

По данным морфологического исследования (40 секционных наблюдений) изменения в нервной системе у умерших детей с врожденным токсоплазмозом имели специфический характер. В 37,5% случаев в ткани мозга выявлялись свободные паразиты, в 25% — цисты, в 67,5% — псевдоцисты. У 57,5% отмечались кисты с зернистыми шарами, у 97,5% — очаги некроза, у 32,5% — участки обызвествления. Круглоклеточные лимфогистиоцитарные инфильтраты определялись у всех детей, располагались под эпендимой, в подкорковых центрах, мягких мозговых оболочках. Интерстициальная пневмония встречалась у 32,5% умерших, токсоплазменный гепатит — у 35%.

В 7,5% случаев в ткани печени выявлялись свободные лежащие паразиты, в 5% цисты, в 12,5% — псевдоцисты. Явления очагового или диффузного интерстициального нефрита регистрировались в 27,5% случаев. Токсоплазменный лимфаденит верифицирован у 22,5% умерших детей.

У выживших детей с врожденным токсоплазмозом ($n=45$) определялись инвалидизирующие последствия перенесенного процесса в виде гидроцефалии — у 45 (100%), микроцефалии — у 4 (8,9%), детского церебрального паралича — у 24 (53,3%), эписиндрома — у 8 (17,8%), экстрапиримидных — у 4 (8,9%) и псевдобульбарных нарушений — у 1 (2,2%), полной или частичной слепоты — у 15 (33,3%), врожденных пороков сердца — у 1 (2,2%), аномалий мочеполовой — у 1 (2,2%) и костно-мышечной — у 3 (6,7%) систем.

В соответствии с целью исследования проведена сравнительная характеристика частоты и структуры пороков развития у детей с врожденными цитомегаловирусной и токсоплазменной инфекциями. По данным патоморфологического исследования, при врожденной цитомегалии преобладали эмбриопатии (54,9% случаев), при врожденном токсоплазмозе — фетопатии (95,1%; $p<0,05$).

Врожденные пороки сердца в общей структуре пороков чаще диагностировались при цитомегаловирусной инфекции, чем при токсоплазмозе, и составляли при жизни детей 13,4 и 1,4%, на секции — 45,1 и 7,5% соответственно (табл. 1). Однако достоверные различия регистрировались только по данным исследования аутопсийного материала. Достоверно чаще, чем при врожденном токсоплазмозе, определялся эндокардиальный фиброзелостоз (32,7%; $p<0,05$).

Врожденные аномалии бронхолегочной системы у детей с рассматриваемыми врожденными инфекциями при жизни не диагностировались. При патоморфологическом анализе пневмопатии чаще выявлялись при врожденной цитомегалии (34,5 и 7,5%; $p<0,05$). При указанном заболевании чаще, чем при токсоплазмозе, определялось недоразвитие легочной ткани (12,4%; $p<0,05$).

Пороки желудочно-кишечного тракта также чаще развивались при врожденной цитомегаловирусной инфекции. При жизни их распространенность в этой

группе составила 11,0%, в группе токсоплазмоза — 1,4%, по секционным данным — 23 и 5% ($p<0,05$) соответственно (см. табл. 1).

Распространенность аномалий мочевыделительной системы в структуре пороков при врожденных цитомегаловирусной и токсоплазменной инфекциях достоверно не различались (7,1 и 2,9%). У умерших детей с цитомегалией пороки мочеполовой системы диагностировались чаще (29,2%; $p<0,05$).

Аномалии костно-хрящевой ткани при жизни были зарегистрированы у 10 (7,9%) детей с цитомегаловирусной инфекцией и у 3 (4,3%) детей с врожденным токсоплазмозом. При патоморфологическом исследовании у детей с врожденной токсоплазменной инфекцией указанные аномалии не были верифицированы. У умерших детей с цитомегаловирусной инфекцией костно-хрящевые пороки встречались в 13 (11,5%) случаях (табл. 2).

Пороки развития ЦНС в структуре врожденных пороков у инфицированных детей преобладали при врожденном токсоплазмозе ($p<0,05$) (табл. 3). Оклюзионная внутренняя гидроцефалия при жизни чаще регистрировалась у детей с врожденным токсоплазмозом — у 48 (69,6%), чем при цитомегалии — у 24 (18,9%), $p<0,05$. Смешанная гидроцефалия и микроцефалия чаще верифицировались при цитомегаловирусной инфекции, однако достоверных отличий выявлено не было. У умерших детей окклюзионная внутренняя гидроцефалия также чаще встречалась при врожденном токсоплазмозе — у 25 (62,5%) детей, реже при цитомегаловирусной инфекции — у 19 (16,8%), $p<0,05$.

Пороки развития глаз преобладали у детей с врожденным токсоплазмозом. Аномалии органа зрения были диагностированы у 34 (49,2%) пациентов и были представлены микрофтальмией, колобомой, врожденной катарактой, атрофией диска зрительного нерва. При цитомегаловирусной инфекции аномалии развития глаз в виде колобомы, врожденной катаракты, атрофии дисков зрительного нерва встречались у 21 (16,5%) ребенка (см. табл. 3).

По данным патоморфологического исследования, у умерших пациентов при врожденном токсоплазмозе пороки развития глаз были выявлены в 9 (22,5%) случаях, при цитомегаловирусной инфекции — также в 9 (8,0%) ($p<0,05$). При токсоплазмозе чаще ($p<0,05$) верифицировалась микрофтальмия.

У выживших детей с пороками развития на фоне врожденных инфекций преобладали инвалидизирующие последствия поражения ЦНС (табл. 4). Оклюзионная внутренняя гидроцефалия чаще развивалась при врожденном токсоплазмозе, смешанная гидроцефалия — при врожденной цитомегаловирусной инфекции ($p<0,05$). Микроцефалия чаще выявлялась в исходе цитомегалии (различия недостоверны). Аномалии развития глаз чаще выявлялись у детей с врожденным токсоплазмозом, в том числе с исходом в полную или ча-

стичную слепоту ($p < 0,05$). Нейросенсорная тугоухость формировалась преимущественно у детей с врожденной цитомегаловирусной инфекцией ($p < 0,05$). Церебральные расстройства поведения преобладали у детей с врожденным токсоплазмозом ($p < 0,05$).

Заключение

Таким образом, врожденные цитомегаловирусная и токсоплазменная инфекции остаются актуальной проблемой перинатологии и педиатрии, что во многом связано с тератогенным потенциалом возбудителей и высоким процентом неблагоприятных исходов. Пороки развития внутренних органов формируются преимущественно при врожденной цитомегалии (в 39,4% случаев), что обусловлено влиянием вируса на синтез ДНК, процессы митоза и повреждение хромосом при заражении чувствительных клеток [3].

В структуре пороков развития у детей с врожденным токсоплазмозом преобладают пороки ЦНС, аномалии внутренних органов диагностируются в отдельных случаях. Сегодня известны некоторые молекулярные механизмы повреждающего действия токсоплазм. Показано, что проникновение паразита в клетку приводит к образованию микропор и изменению текучести мембран клеток [3], наиболее уязвимыми являются клетки мозга, глаз, сердца, легких, печени и мышц. Кроме

того, присутствие инфекционных агентов в плаценте сопровождается продукцией провоспалительных цитокинов и протеолитических ферментов, что может оказывать мутагенное воздействие на хромосомный аппарат эмбриона или создавать неблагоприятный окружающий фон, способствующий возникновению хромосомных аномалий.

Установлено, что у детей с пороками развития при врожденной цитомегаловирусной инфекции отмечаются более высокие показатели летальности (61,4%), чем при врожденном токсоплазмозе (34,8%). По данным патоморфологического анализа, у детей с указанными инфекциями преобладают соответственно эмбриопатии и фетопатии. При врожденном токсоплазмозе на секции чаще верифицируются фетопатии ЦНС и глаз, при цитомегалии — пороки внутренних органов, в том числе пороки сердца, пневмопатии, аномалии желудочно-кишечного тракта и мочеполовых путей.

У выживших детей с врожденным токсоплазмозом чаще, чем при цитомегаловирусной инфекции, формируются тяжелые инвалидизирующие последствия поражения ЦНС и глаз в виде окклюзионной гидроцефалии, детского церебрального паралича, полной или частичной слепоты, церебральных расстройств.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гудинова Ж.В. Научные основы социально-гигиенического мониторинга инвалидности детей: Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. Омск 2005; 52. (Gudinova Zh.V. Scientific bases of social and hygienic monitoring of disability of children: Avtoref. dis. ... dr. med. sci. Omsk 2005; 52.)
2. Лобзин Ю.В., Васильев В.В., Скрипченко Н.В. и др. Актуальные аспекты врожденных инфекций в России. Журн инфектол 2010; 2; 2: 14–24. (Lobzin Yu.V., Vasil'ev V.V., Skripchenko N.V. et al. Actual aspects of congenital infections in Russia. Zhurnal infektologii 2010; 2; 2: 14–24.)
3. Zheng I.Y., Zhang T., Wang Y.F. et al. Intrauterine Infections and Birth Defects. Biomedical and environmental sciences 2004; 17: 476–491.
4. Ornoy A., Diav-Citrin O. Fetal effects of primary and secondary cytomegalovirus infection in pregnancy. Reprod Toxicol 2006; 21: 399–409.
5. Cheeran M.C.J., Lokensgard J.R., Schleiss M.R. Neuropathogenesis of Congenital Cytomegalovirus Infection: Disease Mechanisms and Prospects for Intervention. Clin Microbiol Rev 2009; 22: 99–126.
6. Pascual-Castroviejo I., Pascual-Pascual S.I., Velazquez-Fragua R. et al. Congenital cytomegalovirus infection and cortical/subcortical malformations. Neurologia 2012; 27: 336–342.
7. Голубева М.В., Барычева Л.Ю., Огузова Э.Ю. Роль врожденной цитомегаловирусной инфекции в нарушении механизмов иммунной адаптации. Медицинский вестник северного Кавказа 2008; 3: 11: 15–19. (Golubeva M.V., Barycheva L.Yu., Oguzova E.Yu. Role of a congenital tsitomegalovirus infection in violation of mechanisms of immune adaptation. Meditsinskiy vestnik Severnogo Kavkaza 2008; 3: 15–19.)
8. Орехов К.В., Барычева Л.Ю. Формирование системы иммунитета у детей с врожденными инфекциями. Ставрополь, 2006; 130. (Orehov K.V., Barycheva L.Yu. Formation of system of immunity at children with congenital infections. Stavropol, 2006; 130.)
9. Shen C., Zheng S., Wang W. et al. Relationship between prognosis of biliary atresia and infection of cytomegalovirus. World J Pediatr 2008; 2: 123–126.
10. Peyron F., Garweg J.G., Wallon M. et al. Long-term impact of treated congenital toxoplasmosis on quality of life and visual performance. Pediatr Infect Dis J 2011; 30: 7: 597–600.
11. McLeod R., Khan A.R., Noble G.A. et al. Why prevent, diagnose and treat congenital toxoplasmosis? Mem Inst Oswaldo Cruz 2009; 104: 2: 320–344.
12. Барычева Л.Ю. Клинические и иммунологические особенности врожденного токсоплазмоза. Рос вестн перинатол и педиатр 2004; 49: 2: 55–59. (Barycheva L.Yu. Clinical and immunological features of congenital toxoplasmosis. Ros vestn perinatol i pediater 2004; 49: 2: 55–59.)
13. Барычева Л.Ю., Голубева М.В., Кабулова М.А. Пороки развития у детей с врожденной цитомегаловирусной и токсоплазменной инфекциями. Современные проблемы науки и образования 2014; 1. <http://www.science-education.ru/115–12100>. (Barycheva L.Yu., Golubeva M.V., Kabulova M.A. Malformations in children with congenital Cytomegalovirus infections and congenital toxoplasmosis. Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya 2014; 1. <http://www.science-education.ru/115–12100>)

Поступила 15.12.14

Сравнительный анализ мертворождаемости в Российской Федерации в 2010 и 2012 гг.

А.И. Щеголев, У.Н. Туманова, М.П. Шувалова, О.Г. Фролова

ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова», Москва

Comparative analysis of stillbirth rates in the Russian Federation in 2010 and 2012

A.I. Shchegolev, U.N. Tumanova, M.P. Shuvalova, O.G. Frolova

Academician V.I. Kulakov Research Center of Obstetrics, Gynecology, and Perinatology, Moscow

Представлен сравнительный анализ данных Росстата о мертворождаемости по Российской Федерации и федеральным округам за 2010 и 2012 гг. Установлено, что в структуре мертворождаемости во всех округах преобладает антенатальная компонента. Наиболее частой причиной мертворождения, согласно данным Росстата, является внутриутробная гипоксия, составившая 74,6 и 73,9% от общего числа мертворождений соответственно в 2010 и 2012 гг. Увеличение общего количества мертворожденных в 2012 г., обусловленное учетом плодов, погибших на более ранних сроках (с 22-й до 28-й недели беременности), сочеталось со снижением доли мертворожденных, погибших в результате гипоксии, и увеличением доли врожденных пороков развития как причины смерти.

Ключевые слова: плод, антенатальная смерть, интранатальная смерть, мертворождаемость, причина смерти, региональные особенности.

The paper comparatively analyzes the Federal State Statistics Service's (Rosstat) data on stillbirth rates in the Russian Federation and its federal districts in 2010 and 2012. It is established that there is a preponderance of an antenatal component in the pattern of stillbirth in all the districts. According to the Rosstat data, the most common cause of stillbirth is fetal hypoxia that amounted to 74,6% and 73,9% of the total stillbirths in 2010 and 2012, respectively. The increase in the total stillbirth rates in 2012, by considering the fetal deaths occurring in earlier stages (at 22 to 28 weeks' gestation), was attended by a decline in the proportion of stillbirths due to hypoxia and by a rise in the proportion of congenital malformations as a cause of death.

Key words: fetus, antenatal death, intranatal death, stillbirth rates, cause of death, regional features.

Мертворождаемость в структуре перинатальной смертности занимает существенный удельный вес [1, 2]. При этом показатели мертворождаемости значительно различаются в странах с разным экономическим развитием, зависят от расы, национальности, возраста беременной [3–5]. Для Российской Федерации также характерны существенные региональные особенности [6, 7]. Структура таких потерь нуждается в систематическом анализе, и именно поэтому органы управления здравоохранения и статистики ведут учет всех случаев мертворождения.

В Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем (МКБ-10), [8] указано, что «мертворождением (мертворожденным плодом) является смерть продукта зачатия до его полного изгнания или извлечения из организма матери вне зависимости от продолжительности беременности».

Вместе с тем, согласно приказу Минздравсоцразвития России от 27.12.2011 №1687н «О медицинских

критериях рождения, форме документа о рождении и порядке его выдачи», мертворождением является момент отделения плода от организма матери посредством родов при сроке беременности 22 нед и более при массе тела новорожденного 500 г и более (или менее 500 г при многоплодных родах) или в случае, если масса тела ребенка при рождении неизвестна, при длине тела новорожденного 25 см и более при отсутствии у новорожденного признаков живорождения.

До 2012 г. медицинские свидетельства о перинатальной смерти (форма №106-2/у-98) оформлялись в случаях мертворождения при сроке беременности 28 нед и более (при массе тела 1000 г и более). То есть анализ данных о мертворожденных в 2012 г. в сравнении с предыдущими годами представляет особый интерес, поскольку позволяет выявить и оценить особенности мертворождаемости, обусловленные новой системой регистрации рождений детей.

Целью работы явился сравнительный анализ причин мертворождения за 2010 и 2012 гг., основанный на данных официальной статистики Росстата.

Методы исследования

В основу работы положен анализ статистических форм А-05 Росстата за 2010 и 2012 гг., относящихся к мертворождению и содержащих данные о патологии мертворожденного, сведения об экстрагениальной патологии матери и осложнений со стороны плаценты, пуповины и оболочек, способствовавших наступлению смерти.

© Коллектив авторов, 2015

Ros Vestn Perinatol Pediat 2015; 3:58–62

Адрес для корреспонденции: Щеголев Александр Иванович — д.м.н., проф., зав. 2-м патологоанатомическим отделением ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. академика В.И. Кулакова»

Туманова Ульяна Николаевна — мл.н.с. того же отделения

Шувалова Марина Петровна — к.м.н., зав. отделом медико-социальных исследований указанного учреждения

Фролова Ольга Григорьевна — гл.н.с. того же отдела
117997 Москва, ул. Академика Опарина, д. 4

Результаты и обсуждение

Характеризуя динамику количества мертворожденных и средних значений показателя мертворождаемости по Российской Федерации, следует отметить положительную тенденцию к их снижению до 2012 г. (табл. 1). Так, с 2000 по 2005 гг. показатель мертворождаемости уменьшился на 16,5%, а с 2000 по 2011 гг. — на 34%. Однако в 2012 г. в связи с переходом на новые критерии регистрации живорожденных и мертворожденных данный показатель возрос по сравнению с 2011 г. на 41,2% и составил 6,34‰. При этом общее количество зарегистрированных мертворожденных в Российской Федерации в 2012 г. по сравнению с 2011 г. увеличилось на 49,7% и достигло 12 142. Для сравнения — общее количество умерших в перинатальном периоде и показатель перинатальной смертности в 2012 г. составили соответственно 19 111 и 9,98‰, что на 47,9 и 39,4% выше соответствующих показателей 2011 г.

Показатели мертворождаемости различаются как в федеральных округах (ФО), так и в отдельных субъектах Российской Федерации. И в 2010 г., и в 2012 г. наиболее низкие показатели (4,29 и 5,33‰ соответственно) мертворождаемости наблюдались в Северо-Кавказском ФО (табл. 2). Наиболее высокий уровень (5,32 и 7,47‰ соответственно), превышающий средние показатели по стране на 15,2% в 2010 г. и на 17,8% в 2012 г., был зарегистрирован в Дальневосточном ФО. Для сравнения, в США в 2002 г. показатель мертворождаемости составил 6,4‰ [9].

Отрадно, что на протяжении последних лет наблюдается неуклонное снижение доли интранаталь-

но погибших плодов среди всех мертворожденных, что связано с широким внедрением современных акушерских технологий и оперативного родоразрешения в интересах плода. Так, в 2005 г. доля интранатально погибших плодов и показатель интранатальной мертворождаемости составляли соответственно 19,4% и 1,11‰, а в 2011 г. — 16,5% и 0,74‰ [1, 2]. Анализ соотношений антенатальной и интранатальной мертворождаемости позволяет оценить качество и полноту оказания медицинской помощи беременной и новорожденному на различных ее этапах [10]. В 2012 г. интранатальная смертность в целом в РФ составила 13,9% от всех случаев мертворождения. В свою очередь, мертворождаемость среди доношенных плодов составила 18,4%, а среди недоношенных — 11,6%.

Основной характеристикой мертворождаемости является анализ причин смерти, которые суммируются в статистической форме А-05 Росстата. Действительно, на основании записей в медицинских свидетельствах о перинатальной смерти в Росстате формируются специальные статистические формы А-05, представляющие собой перекрестные таблицы. По горизонтали в них представлена патология плода или новорожденного, явившаяся первоначальной причиной смерти, а по вертикали — экстрагенитальная патология матери, осложнения со стороны плаценты, пуповины и оболочек, осложнения родов и родоразрешения, обусловившие (способствовавшие) наступлению смерти плода или новорожденного.

Наиболее частой причиной мертворождений, согласно данным Росстата, являлась «внутриутробная гипоксия антенатальная» (Р20.0 МКБ-10) и «гипо-

Таблица 1. Показатели мертворождаемости в РФ в 2000–2012 гг.

Показатель	2000 г.	2005 г.	2010 г.	2011 г.	2012 г.
Количество мертворожденных	8494	8328	8300	8109	12 142
Показатель мертворождаемости, ‰	6,8	5,68	4,62	4,49	6,34
Темп прироста/убыли мертворождаемости, %	—	–16,5	–18,7	–2,8	+41,2

Таблица 2. Показатели мертворождаемости в федеральных округах РФ в 2010 и 2012 гг.

Регион	Количество мертворожденных		Показатель мертворождаемости, ‰	
	2010 г.	2012 г.	2010 г.	2012 г.
РФ	8300	12142	4,62	6,34
ЦФО	1885	2794	4,57	6,32
СЗФО	738	1160	4,74	6,90
ЮФО	757	1041	4,59	5,92
СКФО	703	889	4,29	5,33
ПФО	1741	2664	4,67	6,70
УФО	748	1089	4,37	5,88
СФО	1284	1847	4,7	6,37
ДФО	444	658	5,32	7,47

Примечание. Здесь и в табл. 3–4: РФ — Российская Федерация; ЦФО — Центральный федеральный округ; СЗФО — Северо-Западный; ЮФО — Южный; СКФО — Северо-Кавказский; ПФО — Приволжский; УФО — Уральский; СФО — Сибирский; ДФО — Дальневосточный.

Таблица 3. Основные причины смерти (в %) при мертворождении в РФ в 2010 и 2012 гг.

Причина смерти	Год	РФ	ЦФО	СЗФО	ЮФО	СКФО	ПФО	УФО	СФО	ДФО
Гипоксия внутриутробная	2010	74,6	73,5	71,0	77,7	51,4	79,0	80,2	79,8	74,8
	2012	73,9	74,7	66,8	75,0	61,8	79,1	69,6	79,4	68,8
Гипоксия интранатальная	2010	10,3	9,8	10,6	11,4	10,2	10,7	8,0	11,1	9,7
	2012	7,9	8,3	7,8	7,8	8,3	7,9	9,0	7,3	6,2
Врожденные аномалии развития	2010	4,7	7,1	5,1	3,7	4,1	3,6	3,1	3,9	5,2
	2012	7,2	9,0	8,4	4,3	6,0	7,1	6,9	6,7	6,2
Эндокринные, метаболические и другие нарушения	2010	2,0	2,0	6,6	0,7	3,3	1,6	0,5	0,6	2,5
	2012	2,9	2,1	5,9	2,2	3,3	1,2	7,0	2,1	3,2
Врожденные инфекции	2010	1,9	1,3	3,8	1,6	3,1	1,4	1,6	1,4	2,7
	2012	1,7	0,8	3,6	0,6	5,8	1,7	1,1	1,5	1,2
Респираторные нарушения	2010	1,1	1,2	0,1	2,1	1,0	1,0	0,5	1,4	1,4
	2012	0,9	0,6	1,0	0,8	3,1	0,9	1,1	0,3	0,8
Геморрагические и гематологические нарушения	2010	0,7	0,5	0,5	0,8	1,1	0,4	1,2	0,6	1,1
	2012	0,8	0,8	0,5	1,3	0,9	0,5	1,5	0,7	0,6
Родовая травма	2010	0,3	0,5	0	0,8	0,3	0,3	0,1	0,2	0,5
	2012	0,2	0,4	0,1	0,5	0	0,1	0,2	0	0,2
Прочие	2010	4,4	4,1	2,3	1,2	25,5	2,0	4,8	1,0	2,1
	2012	4,5	3,3	5,9	7,5	10,8	1,5	3,6	2,0	12,8

ксия плода интранатальная» (P20.1 МКБ-10) (табл. 3). В целом по России это составило 83,3% всех случаев мертворождения в 2010 г. и 81,8% — в 2012 г. То есть увеличение общего количества мертворожденных, обусловленное учетом плодов, погибших на более ранних сроках (с 22-й до 28-й недели) беременности, сочеталось со снижением доли мертворожденных, погибших в результате гипоксии.

Подобная тенденция отмечается практически во всех ФО (табл. 4), за исключением Северо-Кавказского ФО, где гипоксия (асфиксия) диагностирована в качестве первоначальной причины смерти в 61,6% случаев мертворождения в 2010 г. и в 70,1% — в 2012 г.

Закономерно, что внутриутробная (антенатальная) гипоксия встречается при мертворождении значительно чаще, чем интранатальная. Так, в целом по России внутриутробная гипоксия зарегистриро-

вана в 7,2 раза чаще по сравнению с интранатальной в 2010 г. и в 9,4 раза чаще — в 2012 г. Таким образом, в 2012 г. доля антенатальной гипоксии увеличилась до 90,3%, а доля интранатальной соответственно уменьшилась до 9,7% от общего числа наблюдений диагностируемой гипоксии (асфиксии).

В то же время в федеральных округах их соотношение несколько варьирует. Так, в 2010 г. в Уральском ФО антенатальная асфиксия была установлена в 10 раз чаще по сравнению с интранатальной, а в Северо-Кавказском ФО — лишь в 5 раз. В 2012 г. максимальные различия (в 11 раз) зарегистрированы в Дальневосточном ФО, а минимальные (в 7,4 раза) — в Северо-Кавказском ФО.

Наиболее частыми причинами внутриутробной асфиксии в целом по Российской Федерации в 2010 г. являлись отслойка плаценты (в 13,2% наблюдений)

Таблица 4. Количество мертворожденных, погибших в результате антенатальной и интранатальной асфиксии, в федеральных округах РФ в 2010 и 2012 гг.

Регион	Антенатальная асфиксия		Интранатальная асфиксия	
	2010 г.	2012 г.	2010 г.	2012 г.
РФ	5996	8977	834	959
ЦФО	1386	2087	185	231
СЗФО	524	775	78	90
ЮФО	588	781	86	81
СКФО	361	549	72	74
ПФО	1375	2108	186	210
УФО	600	758	60	98
СФО	1024	1466	143	134
ДФО	332	453	43	41

и патология пупочного канатика (8,2%) [11]. Примерно в $\frac{1}{4}$ наблюдений указывалась другая патология плаценты, что, видимо, может свидетельствовать о необходимости более тщательного (а, возможно, и более частого) ультразвукового исследования плаценты во время беременности. Частота вышеотмеченных патологий последа в ФО находилась примерно на том же уровне. Исключением являлся Дальневосточный федеральный округ, где патология пуповины была отмечена лишь в 1,5% наблюдений внутриутробной асфиксии.

Основными причинами интранатальной асфиксии в 2010 г. также являлись патология пупочного канатика (в 17,6%) и отслойка плаценты (14,6%) [11]. Так называемая другая патология плаценты была зарегистрирована в 14,2% наблюдений. При этом наиболее высокий удельный вес патологии пуповины наблюдался в Южном ФО (26,7%) и Приволжском ФО (21,5%). В Дальневосточном ФО указанная патология в качестве причины смерти отмечалась лишь в 4,7% наблюдений интранатальной асфиксии; в то же время отслойка плаценты была указана в 18,6% случаев. Реже всего отслойка плаценты как причина интранатальной асфиксии встречалась в Северо-Западном ФО — 9,0%.

Характеризуя гипоксию (асфиксию) как причину гибели плода, следует также указать, что в статистических формах А-05 Росстата, а следовательно, и в медицинских свидетельствах о перинатальной смерти, среди причин смерти при мертворождении фигурирует асфиксия при рождении (P21 МКБ-10). Однако, согласно указаниям МКБ, данный вид асфиксии должен устанавливаться лишь в наблюдениях развития асфиксии у живорожденного (при рождении живого ребенка). В случаях мертворождения речь может идти о внутриутробной гипоксии плода (развившейся до начала родов — P20.0 МКБ-10) или интранатальной гипоксии плода (развившейся во время родов — P20.1 МКБ-10). Подобное несоответствие может, видимо, обусловить различия количественных показателей причин мертворождаемости и перинатальной смертности в имеющихся данных литературы.

На втором месте по причинам гибели плода находятся врожденные аномалии развития (Q00 — Q99 МКБ-10): в 2010 г. они составили 4,7%, а в 2012 г. — 7,2%. То есть увеличение числа мертворожденных из-за учета погибших на более ранних сроках беременности сочеталось с повышением доли врожденных аномалий развития. Следует подчеркнуть, что подобная тенденция отмечалась во всех федеральных округах РФ (см. табл. 3), что указывает на необходимость более эффективного выявления аномалий развития плода на ранних сроках беременности.

Чаще всего среди пороков развития, приведших к мертворождению, фигурировали так называемые «другие виды врожденных аномалий» (Q10 — Q18, Q30 — Q34, Q50 — Q56, Q65 — Q89 МКБ-10), составившие 2,7% среди всех причин мертворождения и 37,5% от общего числа врожденных аномалий развития

в 2012 г. в целом по РФ. Среди идентифицированных пороков в 2012 г. чаще фигурировали врожденные аномалии сердца (Q20 — Q24 МКБ-10): 1,2% среди всех причин мертворождения и 16,7% от общего числа врожденных аномалий развития, явившихся причиной гибели. Врожденная гидроцефалия и spina bifida (Q03, Q05 МКБ-10) отмечались в 12,5% наблюдений мертворождения от врожденных пороков развития.

Характеризуя особенности причин мертворождения в округах, следует отметить, что в 2012 г. врожденные аномалии как причина мертворождения чаще всего фигурировали в Центральном ФО (9% среди всех причин смерти), а наиболее редко — в Южном ФО (4,3%). При этом в Центральном ФО среди идентифицированных пороков преобладали врожденные аномалии сердца (Q20 — Q24 МКБ-10), составившие 15,3%. С меньшей частотой диагностированы врожденная гидроцефалия и spina bifida (Q03, Q05 МКБ-10) (11,6% от общего числа пороков развития), а также синдром Дауна и другие хромосомные аномалии (Q90 — Q99 МКБ-10) (9,2%). В Южном ФО врожденные аномалии сердца составили 17,8%, а синдром Дауна и другие хромосомные аномалии — 4,4% от всех случаев пороков развития, обусловивших мертворождение.

Следует также отметить высокую частоту врожденных аномалий сердца в Дальневосточном ФО (26,8% от общего числа пороков развития), низкий уровень синдрома Дауна и других хромосомных аномалий в Дальневосточном ФО (2,4%) и Приволжском ФО (2,7%), а также отсутствие среди причин мертворождения пороков развития органов мочевыделительной системы (Q60 — Q64 МКБ-10) в Южном ФО и аномалий органов пищеварения (Q35 — Q45 МКБ-10) в Северо-Западном ФО и Сибирском ФО.

Третье место среди причин мертворождения в 2012 г., согласно данным Росстата, занимают эндокринные, метаболические и другие нарушения, специфичные для перинатального периода. В целом по РФ данная группа заболеваний составила 2,9% среди всех причин мертворождения. Однако в Уральском ФО они зарегистрированы в 7,0%, в Северо-Западном ФО — в 5,9%, а в Приволжском ФО — лишь в 1,2% наблюдений.

Данная группа представляет, на наш взгляд, наибольшие трудности для анализа причин смерти. Действительно, согласно сведениям Росстата, в нее входят синдром новорожденного от матери, страдающей сахарным диабетом, неонатальный сахарный диабет (P70.0 — P70.2), неонатальный гипертиреоз (тиреотоксикоз) (P72.1), другие эндокринные и метаболические нарушения (P70.3 — P70.9, P71, P72.0, P72.2 — P72.9, P74), крайне малая масса тела при рождении и крайняя незрелость плода (P07.0, P07.2), другие нарушения, связанные с продолжительностью беременности и ростом плода (P05, P07.1, P07.3, P08), другие нарушения, специфичные для перинатального периода (P29, P75 — P94, P96.0 — P96.8). Адекватный анализ заболеваний

данной группы в качестве причин мертворождения, видимо, может быть проведен только при изучении протоколов патологоанатомических вскрытий.

Действительно, согласно правилам заполнения медицинского свидетельства о смерти и выбора первоначальной причины смерти, указанным в МКБ-10 [8], недоношенность (P07) не может быть приведена в качестве причины смерти. Хотя в последующих приказах и инструкциях Минздравсоцразвития РФ указано, что недоношенность может способствовать наступлению асфиксии, родовой травмы и инфекционных заболеваний, поэтому ее следует регистрировать во всех случаях в диагнозе и в эпикризе в качестве фонового состояния.

Достаточно редко в качестве причин гибели плода фигурируют врожденные инфекции (P35 – P39, A00 – B89 кроме A34, J10 – J18). В целом по РФ они не достигают 2% от всех случаев мертворождения. Хотя в Северо-Кавказском ФО в 2012 г. эти причины составили 5,8%, в большинстве (63,5%) случаев речь шла о врожденном сепсисе.

Менее 1% всех причин смерти составляют респираторные нарушения (P22 – P28), включающие, в частности, болезнь гиалиновых мембран и врожденную пневмонию, а также геморрагические и гематологиче-

ские нарушения (P50 – P61). Отрадно, что во всех федеральных округах отмечается уменьшение количества родовой травмы как причины смерти. В целом по РФ ее доля составляла 0,3% в 2010 г. и 0,2% в 2012 г.

Заключение

Таким образом, основной причиной гибели плодов является внутриутробная гипоксия, а также гипоксия, развившаяся во время родов. Увеличение общего количества мертворожденных в 2012 г., по сравнению с 2010 г., обусловленное учетом плодов, погибших на более ранних сроках (с 22-й до 28-й недели) беременности, сочеталось с уменьшением доли мертворожденных, погибших в результате гипоксии, и увеличением доли врожденных пороков развития как причины смерти. Переход на рекомендованные ВОЗ критерии мертворождения расширяет возможности для проведения последующих сравнений с международными данными. Анализ региональных особенностей мертворождения позволяет в определенной мере оценить качество оказания акушерской помощи как на амбулаторном этапе, так и в родо-вспомогательных стационарах, что необходимо учитывать при разработке мер по снижению перинатальной смертности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Запорожец Э.Е., Фролова О.Г., Шувалова М.П. и др. Перинатальная смертность в Российской Федерации. М 2013; 32. (Zaporogec E.E., Frolova O.G., Shuvalova M.P. et al. Perinatal mortality in the Russian Federation. Moscow 2013; 32.)
2. Фролова О.Г., Письменская Т.В. Снижение антенатальных потерь – важная задача амбулаторной акушерско-гинекологической службы. Справочник фельдшера и акушерки 2014; 4: 10–13. (Frolova O.G., Pismenskaya T.V. Reduced antenatal losses – an important task of ambulatory obstetric and gynecological services. Spravochnik fel'dshera i kusherki 2014; 4: 10–13.)
3. Fretts R.C., Usher R.H. Fetal death in women in the older reproductive age group. Contemporary. Reviews in Obstetrics and Gynecology 1997; 9: 173–179.
4. Kallan J.E. Rates of fetal death by maternal race, ethnicity, and nativity: New Jersey, 1991–1998. JAMA 2001; 285: 2978–2979.
5. Vintzileos A.M., Ananth C.V., Smulian J.C., Scorza W.E., Knuppel R.A. Prenatal care and black-white fetal death disparity in the United States: heterogeneity by high-risk conditions. Obstet. Gynecol 2002; 99: 483–489.
6. Фролова О.Г., Паленая И.И., Шувалова М.П., Суханова Л.П. Региональные аспекты мертворождаемости в Российской Федерации в 2008 г. Акуш и гин 2011; 1: 105–109. (Frolova O.G., Palenaya I.I., Shuvalova M.P., Sukhanova L.P. Regional aspects of stillbirth rates in the Russian Federation in 2008. Akush i gyn 2011; 1: 105–109.)
7. Шеголев А.И., Павлов К.А., Дубова Е.А., Фролова О.Г. Мертворождаемость в субъектах Российской Федерации в 2010 г. Архив патологии 2013; 2: 20–24. (Shchegolev A.I., Pavlov K.A., Dubova E.A., Frolova O.G. Stillbirth rates in the subjects of the Russian Federation in 2010. Arkhiv patologii 2013; 2: 20–24.)
8. Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем; 10-й пересмотр. Женева: ВОЗ 2003; 2: mkb-10.com. (International statistical classification of diseases and related health problems. Geneva: World Health Organization 2003; 2: mkb-10.com.)
9. Frett R.C. Etiology and prevention of stillbirth. Am J Obstetrics and Gynecology 2005; 193: 1923–1935.
10. Стародубов В.И., Суханова Л.П., Сыченков Ю.Г. Репродуктивные потери как медико-социальная проблема демографического развития России. Социальные аспекты здоровья населения 2011; 6 <http://vestnik.mednet.ru/content/view/367/30/> (Starodubov V.Yi., Sukhanova L.P., Sychenkov Yu.G. Reproductive losses as medical social problem in demographic development of Russia. Social'nye aspekty zdorov'ja naselenija 2011; 6 <http://vestnik.mednet.ru/content/view/367/30/>)
11. Шеголев А.И., Туманова У.Н., Фролова О.Г. Региональные особенности мертворождаемости в Российской Федерации. Актуальные вопросы судебно-медицинской экспертизы и экспертной практики в региональных бюро судебно-медицинской экспертизы на современном этапе. Рязань 2013; 163–169. (Shchegolev A.I., Tumanova U.N., Frolova O.G. Regional aspects of stillbirth rates in the Russian Federation. Topical issues of a forensic medical examination and expert practice in regional bureaus of a forensic medical examination at the present stage. Rjazan 2013; 163–169.)

Поступила 06.11.14

Частота генетических маркеров фолатного цикла у новорожденных с задержкой внутриутробного развития

А.Н. Ни, Т.Ю. Фадеева, Т.Г. Васильева, С.Н. Шишацкая

ГБОУ ВПО «Тихоокеанский государственный медицинский университет»; ГАУЗ «Краевой клинический центр специализированных видов медицинской помощи», Владивосток

The frequency of genetic markers of the folate cycle in newborns with intrauterine growth retardation

A.N. Ni, T.Yu. Fadeeva, T.G. Vasilyeva, S.N. Shishatskaya

Pacific State Medical University, Vladivostok; Regional Clinical Center of Specialized Medical Care, Vladivostok

Представлены результаты исследования частоты генетических маркеров фолатного цикла у 24 новорожденных с гипотрофическим, гипопластическим типами задержки внутриутробного развития. Изучены полиморфные системы гена метилентетрагидрофолатредуктазы *MTHFR* C677C, C677T, T677T; гена метионинсинтазы *MTR* A2756A, A2756G, G2756G; гена метионинсинтазы-редуктазы *MTRR* G66G, G66A, A66A. В результате проведенного анализа была установлена ассоциация возникновения задержки внутриутробного развития у новорожденных с полиморфизмом T677T гена *MTHFR*, G2756G гена *MTR* и A66A гена *MTRR*, особенно это актуально при гипотрофическом варианте задержки развития плода и у мальчиков. Выявление групп риска, проведение генетического анализа обмена фолиевой кислоты позволяют подобрать эффективный комплекс профилактики задержки внутриутробного развития.

Ключевые слова: плод, новорожденный, задержка внутриутробного развития, гены *MTHFR*, *MTR*, *MTRR*, фолатный цикл.

The article presents the results of an investigation of the frequency of genetic markers of the folate cycle in 24 neonates with the hypotrophic or hypoplastic types of intrauterine growth retardation (IUGR). The investigators examined the polymorphisms of the methylenetetrahydrofolate reductase (*MTHFR*) gene, such as S677S, C677T, and T677T, the methionine synthase (*MTR*) gene, such as A2756A, A2756G, and G2756G, and the methionine synthase reductase (*MTRR*) gene, such as G66G, G66A, and A66A. The analysis established an association of the occurrence of IUGR in neonates with *MTHFR* T677T, *MTR* G2756G, and *MTRR* A66A polymorphisms; this is especially relevant in the hypotrophic type of IUGR and in boys. Identification of risk groups and genetic analysis of folic acid metabolism allow the choice of an effective package of measures to prevent IUGR.

Key words: fetus, newborn, intrauterine growth retardation, *MTHFR*, *MTR*, *MTRR* genes, folate cycle.

Задержка внутриутробного развития плода является объективным критерием неблагоприятного течения беременности, процесса созревания различных органов и систем, функциональных, адаптационных возможностей детского организма в раннем неонатальном периоде, в процессе роста и развития ребенка в последующие годы. Задержка внутриутробного развития плода формируется под воздействием многочисленных факторов: материнских, плацентарных, социально-биологических, генетических [1]. Несмотря на активизацию исследований в данной области, внедрение современных методов пренатальной диагностики, частота задержки внутриутробного развития плода остается высокой. Особенно актуальна эта проблема в Дальневосточном федеральном округе, где ее частота превышает средние показатели по стране в 1,5–2 раза [2, 3]. Доказана важ-

ная роль в формировании плода нутритивного статуса, уровня обеспеченности отдельными микро- и макроэлементами [4, 5]. При этом подчеркивается особая роль фолиевой кислоты, которая участвует в качестве кофактора в большом количестве клеточных реакций, в их делении, в синтезе нуклеиновых кислот, ДНК. Дефицит фолиевой кислоты ассоциирован с невынашиванием беременности, формированием врожденных пороков развития нервной системы у плода, макроцитарной анемии, гипотрофии у детей, задержки их психомоторного развития [6–8]. Биохимические, клеточные эффекты фолиевой кислоты осуществляются через каскад генетически детерминированных ферментативных реакций, роль которых в формировании задержки внутриутробного развития плода изучена недостаточно [9].

Цель исследования — обосновать патогенетические подходы к диагностике задержки внутриутробного развития плода на основе изучения отдельных аспектов нарушения фолатного обмена у детей.

Характеристика детей и методы исследования

Обследованы 24 новорожденных с задержкой внутриутробного развития (основная группа исследования). Диагноз задержки внутриутробного развития поставлен на основании сопоставления клинико-анамнестических данных с показателями биофизи-

© Коллектив авторов, 2015

Ros Vestn Perinatol Pediat 2015; 3:63–66

Адрес для корреспонденции: Ни Антонина Николаевна — д.м.н., проф. кафедры педиатрии, иммунологии и аллергологии Тихоокеанского государственного медицинского университета

Фадеева Татьяна Юрьевна — асп. той же кафедры

Шишацкая Светлана Николаевна — к.м.н., доц. той же кафедры

Васильева Татьяна Геннадьевна — д.м.н., зав. Краевой детской консультативной поликлиникой Краевого клинического центра специализированных видов медицинской помощи

690002 Владивосток, пр. Острякова, д. 2

ческого профиля плода в динамике прогрессирования беременности [10, 11]. При этом использовались данные ультразвукового исследования: фетометрии, плацентографии, определения физиологических параметров, включающего в себя регистрацию дыхательных движений, двигательной активности, тонуса плода, определение количества околоплодных вод (ультразвуковой аппарат Aloca 1700 с конвексным абдоминальным трансдюсером 3,5 МГц, оснащенный акушерской программой). У новорожденных форму задержки внутриутробного развития диагностировали (дополнительно) по данным соматометрии в сравнении с должностными параметрами для гестационного возраста с использованием соответствующих центильных таблиц. Гипопластический вариант (равномерное отставание плода в длине и массе тела с первых недель гестации) был выявлен у 8 детей. Гипотрофический (снижение массы при нормальной длине тела) — у 16 новорожденных.

У всех пациентов исследовали генотип фолатного цикла. Геномную ДНК выделяли из лимфоцитов пуповинной крови стандартным методом при помощи протеиназы К с последующей фенольной экстракцией и осаждением этанолом. Анализ полиморфных вариантов специфических участков генома проводился с использованием методов полимеразной цепной реакции и анализа полиморфизма длин рестрикционных фрагментов [12, 13]. Полученные данные сравнивали с аналогичными показателями здоровых новорожденных (контрольная группа), прошедших обследование в ГУ «НИИ медицинской генетики» ТНЦСО РАМН Томска [14]. Были изучены полиморфные системы гена *MTHFR* (метиленetetрагидрофолатредуктаза): C677C, C677T, T677T; гена *MTR* (метионинсинтаза): A2756A, A2756G, G2756G; гена *MTRR* (метионинсинтаза-редуктаза): G66G, G66A, A66A.

Оценку полученных результатов и комплексный анализ данных проводили методом вариационной статистики с вычислением средней арифметической (M), ее ошибки (m), доверительного коэффи-

циента Стьюдента (t) при заданном уровне значимости (p) и степени достоверности. Сравнительный анализ изучаемых показателей в разных группах проводился с использованием непараметрического метода Фишера. Статистическую обработку материала выполняли с помощью специализированных пакетов прикладных программ для исследований Excel 2003 и Statistica 6.0 for Windows [15]. Различия для всех видов анализа считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

При проведении генетического исследования была установлена вариабельность частоты генов фолатного цикла у новорожденных с задержкой внутриутробного развития (см. таблицу). В структуре полиморфизмов гена *MTHFR* превалировал с гетерозиготный генотип изученного полиморфизма C677T — 62,5%. Сочетание C677C и T677T составило соответственно 25 и 12,5%. При сравнительном анализе с показателями контрольной группы выявлено, что при задержке внутриутробного развития чаще, чем у здоровых новорожденных, регистрировались генотипы СТ ($p < 0,001$), ТТ ($p < 0,05$), но реже — СС ($p < 0,001$). Частота аллелей гена *MTHFR* различалась в группах пациентов. Новорожденные с задержкой физического развития в 1,3 раза реже имели аллель 677C, чем пациенты контрольной группы (56,25 и 72,3% соответственно; $p < 0,01$), но при задержке внутриутробного развития в 1,6 раза чаще выявляли мутацию 677T (43,7 и 27,7% соответственно; $p < 0,01$).

Частота генотипов *MTR* у новорожденных основной группы распределилась следующим образом. A2756A — 54,2%, A2756G — 37,5%, G2756G — 8,3% в контроле — соответственно 58,3% ($p > 0,05$), 38% ($p > 0,05$), 3,7% ($p < 0,05$). Распространенность аллелей *MTR* была практически одинаковой во всех группах исследования. При задержке внутриутробного развития аллель 2756A составил 72,9% (у здоровых детей — 77,3%), 2756G — 27,05% (у здоровых — 22,7%).

Частота генотипов и аллелей генов фолатного цикла у новорожденных (в %)

Новорожденные, $n=300$ (Томск)									
		<i>MTHFR</i>			<i>MTR</i>			<i>MTRR</i>	
Генотипы	CC	CT	TT	AA	AG	GG	GG	GA	AA
	52,0	40,7	7,3	58,3	38,0	3,7	30,0	52,3	17,73
Частота аллеля (гена)	C=72,3 T=27,7			A=77,3 G=22,7			G=56,2 A=43,8		
Новорожденные с задержкой внутриутробного развития плода, $n=24$ (Владивосток)									
		<i>MTHFR</i>			<i>MTR</i>			<i>MTRR</i>	
Генотипы	CC	CT	TT	AA	AG	GG	GG	GA	AA
	25,0	62,5	12,5	54,2	37,5	8,3	17,4	47,8	34,8
Частота аллеля (гена)	C=56,25 T=43,75			A=72,95 G=27,05			G=41,3 A=58,7		

Были получены достоверные различия в частоте генотипов гена *MTRR* в группах сравнения. Так, G66G выявлялись у 17,4% детей с признаками задержки внутриутробного развития (в контроле — 30,0%; $p < 0,05$), G66A — у 47,8% новорожденных основной группы (против 52,3%; $p > 0,05$), A66A — 34,8% (против 17,7%; $p < 0,001$). При этом отмечено увеличение частоты мутантного аллеля 66A у новорожденных с синдромом задержки внутриутробного развития по сравнению с контролем ($p < 0,05$).

При оценке влияния полиморфизма генов фолатного обмена на развитие вариантов задержки внутриутробного развития плода отмечена более высокая частота встречаемости полиморфизма C677T гена *MTHFR* (52,4%), A2756G гена *MTR* (28,6%), A66A гена *MTRR* (30%) у новорожденных с гипотрофическим вариантом задержки развития. Кроме того, полиморфный вариант C677T гена *MTHFR* (42,6%), A2756G гена *MTR* (23,8%), A66A гена *MTRR* (35%) чаще диагностировался у новорожденных мужского пола. Корреляционный анализ установил влияние изучаемых полиморфизмов на частоту формирования задержки внутриутробного развития и степень ее тяжести. При этом были выявлены соответствующие корреляции относительно полиморфизма 677T гена *MTHFR* ($r = +0,62$; $r = +0,54$; $p < 0,05$ соответственно); A66A гена *MTRR* ($r = +0,34$; $r = +0,36$; $p < 0,05$).

В результате проведенного анализа была установлена ассоциация возникновения задержки внутриутробного развития у новорожденных с полиморфизмом T677T гена *MTHFR*, G2756G гена *MTR* и A66A гена *MTRR*, особенно это актуально при гипотрофическом варианте задержки внутриутробного развития и у мальчиков. По данным проведенных ранее исследований, было выявлено, что полиморфизм 677T гена *MTHFR* связан с дефектами развития плода [6,14]. Наличие гомозиготной формы 677T/T приводит к почти десятикратному повышению риска высокого

уровня в крови гомоцистеина, дающего фетотоксический, тератогенный эффект. Аллель 2757G гена *MTR* ассоциирован с риском фетопланцетарной недостаточности, нарушения белкового обмена у плода, формированием хромосомных аномалий. Патологический полиморфизм гена *MTRR* приводит к нарушению процесса метилирования ДНК и синтеза нуклеиновых кислот [16]. Особенно негативный эффект всех указанных изменений генотипов проявляется у детей при наличии дефицита витамина B₁₂, при ассоциации изученных полиморфизмов [17].

Выводы

При задержке внутриутробного развития у новорожденных отмечается более высокая частота полиморфизмов C677T (62,5%), T677T (12,5%) гена *MTHFR*, G2756G (8,3%) гена *MTR*, A66A (34,8%) гена *MTRR* относительно здоровых детей.

Установлено наиболее выраженное влияние на формирование задержки внутриутробного развития биохимических механизмов, контролируемых генами *MTHFR* и *MTRR*. При этом установлены корреляции средней (677T гена *MTHFR*) и умеренной силы (A66A гена *MTRR*) между распространенностью полиморфизма и частотой формирования задержки внутриутробного развития, степенью ее тяжести.

Определение полиморфизмов C677T гена *MTHFR*, A2756G гена *MTR*, A66A гена *MTRR* может являться дополнительным критерием диагностики задержки внутриутробного развития плода, ее клинического типа, обоснования патогенетических подходов в проведении превентивных и лечебных мероприятий.

Работа выполнена в рамках Федеральной целевой программы «Исследования и разработки по приоритетным направлениям развития научно-технологического комплекса России на 2007–2012 гг.» при поддержке гранта по Госконтракту № 16.512.11.2072.

ЛИТЕРАТУРА

1. Шабалов Н.П. Основы перинатологии. М: МЕДпресс-информ 2002; 312. (Shabalov N.P. Fundamentals of Perinatology. Moscow: MEDpress-Inform 2002; 312.)
2. Сенькевич О.А. Микроэлементный дисбаланс в формировании патологии маловесных новорожденных на Дальнем востоке: Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. Хабаровск 2009; 28. (Senkevich O.A. Trace element imbalances in the formation of pathological low birth weight infants in the Far East: Avtoref. Dis. ... Dr. med. sciences. Khabarovsk 2009; 28.)
3. Артемьева Е.К., Сетко Н.П., Сапрыкин В.Б., Веккер И.Р. Концентрация микроэлементов в системе «мать—плацента—плод» на территориях с различным уровнем антропогенной нагрузки. Микроэлементозы в медицине. М: КМК 2004; 5: 4: 1–3. (Artemyev E.K., Setko N.P., Saprykin V.B., Vekker I.R. The concentration of trace elements in the «mother-placenta-fetus» in the territory with different levels of anthropogenic load. Microelementoses in medicine. Moscow: KMK 2004; 5: 4: 1–3.)
4. Громова О.А. Критерии выбора витаминных и минеральных препаратов. Здоровоохранение Урала 2003; 6: 24: 49–53. (Gromova O.A. Criteria for selection of vitamin and mineral preparations. Zdravookhranenie Urala 2003; 6: 24: 49–53.)
5. Kugelman A., Reichman B. Postdischarge infant mortality among very low birth weight infants: a population — based study. Pediatrics 2007; 120: 4: 788–794.
6. Вахарловский В.Г., Воронин Д.В., Соколов К.А. и др. Применение фолиевой кислоты для профилактики дефектов зародка нервной трубки у плода. Журн акуш и жен бол 2008; 2: 4–11. (Vaharlovsky V.G., Voronin D.V., Sokolov K.A. et al. The use of folic acid for the prevention of Neural tube defects in the fetus. Zhurn akush i zhen bol 2008; 2: 4–11.)
7. Поляков А.В., Тверская С.М., Бескорвайная Т.С., Гудзенко С.В. Ассоциация полиморфных аллелей генов фолатного обмена с привычным невынашиванием беременности. Пробл репрод 2006; 1: 53–60. (Polyakov A.V.,

- Tverskaya S.M., Beskorovainaya T.S., Gudzenko S.V. Association of polymorphic alleles of genes of folate metabolism with habitual miscarriage. *Probl reprod* 2006; 1: 53–60.)
8. *Доброхотова Ю.Э., Сухих Г.Т., Файзуллин Л.З. и др.* Роль гипергомоцистеинемии в генезе неразвивающейся беременности и начавшегося выкидыша. *Рус мед журн* 2005; 13: 17: 1110–1112. (Dobrokhotova J.E., Dry G.T., Faizullin L.Z. et al. The role of hyperhomocysteinemia in the genesis of developing pregnancy and miscarriage started. *Rus med zhurn* 2005; 13: 17: 1110–1112.)
 9. *Деревянчук Е.Г., Машкина Е.В., Коваленко К.А. и др.* Биохимические и генетические критерии фолатного метаболизма и нарушение эмбриогенеза человека. Современные проблемы науки и образования 2011; 4: www.science-education.ru/98-4738. (Derevyanchuk E.G., Mashkina E.V. Kovalenko K.A. et al. Biochemical and genetic criteria of folate metabolism and the violation of human embryogenesis. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya* 2011; 4: www.science-education.ru/98-4738.)
 10. *Кулаков В.И., Серов В.Н., Демидов В.Н. и др.* Алгоритм пренатального мониторинга. *Акуш и гин* 2000; 5: 56–59. (Kulakov V.I., Serov V.N., Demidov V.N. et al. The algorithm of prenatal monitoring. *Akush i gin* 2000; 5: 56–59.)
 11. *Бескоровайная Т.С.* Влияние некоторых генетических факторов на нарушение репродукции у человека: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М 2005; 89. (Beskorovainaya T.S. Influence of some genetic factors on reproduction in humans violation: Avtoref. Dis. ... kand. med. sciences. Moscow 2005; 89.)
 12. *Lissak A., Sharon A., Fruchter O. et al.* Polymorphism for mutation of cytosine to thymine at location 677 in the methylenetetrahydrofolate reductase gene is associated with recurrent early fetal loss. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181: 126–130.
 13. *Shi M.* Genotype frequencies and linkage disequilibrium in the CEPH human diversity panel for variants in folate pathway genes MTHFR, MTHFD, MTRR, RFC1, and GCP2. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2003; 67: 8: 545–549.)
 14. *Назаренко М.С., Пузырев В.П., Лебедев И.Н.* Частота полиморфизмов C677T и A1298C гена метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR) на раннем этапе индивидуального развития человека. *Генетика* 2006; 42: 5: 711–717. (Nazarenko M.S., Puzyrev V.P., Lebedev I.N. The frequency of polymorphisms C677T and A1298C methylenetetrahydrofolate gene (MTHFR) at an early stage of development of the individual person. *Genetika* 2006; 42: 5: 711–717.)
 15. *Реброва О.Ю.* Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. М: МедиаСфера 2006; 312. (Rebrova O.U. Statistical analysis of medical data. Application software package STATISTICA. Moscow: Mediasphere 2006; 312.)
 16. *Шуматова Т.А., Приходченко Н.Г., Оденбах Л.А., Ефремова И.В.* Роль метилирования ДНК и состояния фолатного обмена в развитии патологических процессов в организме человека. *Тихоокеанский мед журн* 2013; 4: 39–43. (Shumatova T.A., Prihodchenko N.G., Odenbach L.A., Efremova I.V. Role of the DNA methylation status in folate metabolism and in the development of pathological processes of humans. *Tikhookeanskiy med zhurn* 2013; 4: 39–43.)
 17. *Фетисова И.Н., Добролюбов А.С., Липин М.А., Поляков А.В.* Полиморфизм генов фолатного обмена и болезни человека. *Вестник новых медицинских технологий* 2007; 1: 23–28. (Fetisova I.N., Dobrolubov A.S., Lipin M.A., Polyakov A.V. Polymorphism of genes of folate metabolism and human disease. *Vestnik novykh meditsinskikh tekhnologiy* 2007; 1: 23–28.)

Поступила 03.03.15

Диагностика клинического полиморфизма дефицита глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы у больных с гипербилирубинемией

Г.А. Акперова

Бакинский государственный университет, Республика Азербайджан

Diagnosis of the clinical polymorphism of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in patients with hyperbilirubinemia

G.A. Akperova

Baku State University, Republic of Azerbaijan

С целью определения природы гипербилирубинемии новорожденных исследованы две азербайджанские семьи. Материалом исследований служила кровь новорожденных с желтухой, их сибсов и родителей. Составлены и проанализированы родословные пробандов, определен уровень гемоглобина, эритроцитов, билирубина и активности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, проведено ДНК-секвенирование гена *G6PD*. У пробандов установлен дефицит фермента и гемизиготность по данному гену. В семьях пробандов у родителей и сибсов также установлены гомозиготное, гетерозиготное и гемизиготное состояние. Установлены два средиземноморских варианта гена *G6PD*: с.563C>T и с.1311C>T, влияющих на клинический полиморфизм дефицита глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы в обследуемых семьях. Определение уровня общего и конъюгированного билирубина и активности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы у новорожденных может снизить тяжелые последствия гипербилирубинемии и предотвратить риск развития необратимых неврологических нарушений, вызванных ядерной желтухой.

Ключевые слова: дети, гипербилирубинемия, дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, ген *G6PD*, мутации с.563C>T, с.1311C>T.

Two Azerbaijani families were examined to determine the nature of neonatal hyperbilirubinemia. Blood samples from neonatal infants with jaundice, their siblings, and parents were an object of this investigation. The pedigrees of the probands were compiled and analyzed. The levels of hemoglobin, red blood cells, and bilirubin and the activity of glucose-6-phosphate dehydrogenase (*G6PD*) were determined; DNA sequencing of the *G6PD* gene was carried out. The probands were found to have *G6PD* deficiency and to be hemizygous for this gene. In probands' families, the parents and siblings were also established to be homozygous, heterozygous, and hemizygous. The examined families showed two Mediterranean *G6PD* gene variants: с.563 C>T and с.1311 C>T, which influenced the clinical polymorphism of *G6PD* deficiency. The determination of total and conjugated bilirubin levels and *G6PD* activity in newborn infants may reduce the severe consequences of hyperbilirubinemia and prevent the risk of irreversible neurological disorders caused by jaundice.

Key words: infants, hyperbilirubinemia, glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency, *G6PD* gene, с.563 C>T and с.1311 C>T mutations.

Сегодня в мире около 400 млн человек имеют ферментопатию — дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (OMIM № 300908). Заболевание наследуется рецессивно, сцепленно с хромосомой X, встречается преимущественно в Африке, Азии, Средиземноморье и на Ближнем Востоке [1–4]. Эта распространенная энзимопатия является основной причиной возникновения неонатальной желтухи в эндемичных популяциях. Доминирование аномальных вариантов недостаточности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы именно в популяциях тропического пояса объясняется определенной устойчивостью носителей к характерному для этой зоны заболеванию — малярии, вследствие того, что дефицит активности фермента ведет к патологическому изменению эритроцитов [5].

Среди стран СНГ болезнь наиболее распространена в Азербайджане, где в отдельных селах зарегистрировано до 38% гемизиготных мужчин [6]. Энзимопатия широко распространена в Астаринском

и Лерикском районах республики, с частотой встречаемости 28,9 и 36,4% соответственно [7].

При сильной выраженности дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы вызывает гипербилирубинемия, а прием некоторых медикаментов и определенной пищи ведет к усилению желтухи. У новорожденных с энзимопатией может развиваться ядерная желтуха с поражением ЦНС, причиной чего является нарушение функции печени и повышенное образование неконъюгированного билирубина. Неонатальная желтуха часто сопровождается низкой массой тела, резус-конфликтом, поэтому требуется проведение дифференциальной диагностики с указанными состояниями [8]. Примахиновая анемия у пациентов с гипербилирубинемией не всегда связана с дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, что доказывает ее гетерогенность, которая может быть вызвана генетическими факторами [9]. Определение содержания гемоглобина и эритроцитов, уровня непрямого билирубина и активности энзима является значимым методом дифференциальной диагностики при недостаточности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы. Для уточнения диагноза часто требуются молекулярно-генетические исследования.

© Г.А. Акперова, 2015

Ros Vestn Perinatol Pediat 2015; 3:67–70

Адрес для корреспонденции: Акперова Гюнай Афизовна — к.б.н., доц. кафедры генетики и теории эволюции Бакинского государственного университета AZ-1148 Азербайджан, Баку, ул. Халилова, д. 23

С целью определения природы заболевания нами обследованы две азербайджанские семьи, в которых были зарегистрированы случаи рождения детей с тяжелой гипербилирубинемией.

Материал и методы

Материалом исследований служила кровь пробандов с неонатальной желтухой, их сибсов и родителей. Полный анализ крови проведен на гематологическом анализаторе Coulter Counter (Sysmex KX-21N, Sysmex Corporation). Уровень общего и конъюгированного сывороточного билирубина в крови определяли на аппарате Cobas integra 400 plus (Roche, Швейцария). Определение активности фермента глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы осуществлялось качественным методом флуоресцирующих пятен по методу Beutler–Baluda [10] и количественным анализом с применением Pointe Scientific, Inc., Бельгия, согласно протоколу [11]. Тельца Гейнца определяли по методике Дейчи [12].

При клиническом обследовании пробандов составляли и анализировали родословные [13]. В числе общих причин патологической гипербилирубинемии у новорожденных исключались несовместимость по АВО-группе и резус-показателям, сепсис, гематомы и недоношенность [14].

Для проведения молекулярно-генетического анализа ДНК экстрагировали с помощью комплекта PureLink Genomic DNA Mini Kit (Invitrogen, Life Technologies, США) согласно протоколу [15]. Проверку качества/концентрации ДНК, экстрагированной из крови, проводили при помощи NanoDrop 1000 Spectrophotometer, $\lambda=260/230$ нм, $\lambda=260/280$ нм (Thermo Fisher Scientific, США) соответственно протоколу [16]. Результаты полимеразной цепной реакции проверялись на 2% агарозном геле.

ДНК-секвенирование проведено с использованием Terminator Ready Reaction Mix of ABI PRISM® Big Dye™ Terminator Cycle Sequencing Ready Reaction Kit, v 2.0 (Perkin-Elmer, Applied Biosystems, США) на ABI PRISM™ 310 DNA Sequencer (Applied Biosystems, Foster City, CA, США) и ABI PRISM™ 3500xL

Genetic Analyzer (Applied Biosystems, Hitachi). Анализ результатов секвенирования проведен с применением программы Sequencing Analysis, v. 1.1/3.1 (Applied Biosystems, Life Technologies Corporation, США).

С целью определения значимости различий сопоставляемых величин применялся критерий t Стьюдента [17].

Результаты и обсуждение

Проведены исследования в двух многодетных семьях, где новорожденные мальчики в возрасте 5 дней (А.) и 7 дней (К.) имели выраженную желтуху.

Установлено, что у пробанда А. активность фермента составляла <10% от нормы (см. таблицу). Однако у него не наблюдались тяжелые гемолитические кризы, что, вероятно, связано со свойствами мутантного фермента, а также с другими генетическими факторами.

Каждодневное наблюдение показало, что на 2-й день жизни уровень общего билирубина повышался почти до 11 мг/дл и впоследствии постепенно возрастал, что свидетельствовало о патологической желтухе. Как правило, этот показатель повышается до 12 мг/дл у доношенных детей на 5-й день жизни, при отсутствии аномалий метаболизма билирубина дальнейшее увеличение происходит максимум до 15 мг/дл. Повышение уровня общего билирубина выше 17 мг/дл и пропорциональное снижение содержания конъюгированного билирубина ниже 0,1 мг/дл свидетельствуют о гипербилирубинемии новорожденных. Это заболевание может быть последствием тяжелой формы дефицита глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, ведущего к патологическому ограничению поглощения билирубина печенью вследствие мутации гена *G6PD*.

Пробанд А. родился в многодетной (семеро детей) семье, в которой супруги — двоюродные сибсы. Установлено, что А. и его отец являются гемизиготами по дефициту глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы, мать и две сестры — гетерозиготы, три другие сестры — гомозиготы, у брата определяется нормальная активность фермента.

У матери и ее дочерей, гетерозиготных по недостаточности фермента, имеются слабовыраженные клинические проявления дефицита глюкозо-6-фос-

Лабораторные показатели пробандов

Параметры	Контроль	Пробанд	
		А.	К.
Гемоглобин, г/дл	16,2±2,1	8,7±2,1	5,4±3,1
Ретикулоциты, %	0,4±0,035	5,7±2,9	6,6±3,4
Эритроциты, 10 ⁶ /мкл	5,7±1,04	2,9±1,2	3,3±1,4
Билирубин, мг/дл	3,6±1,1	17,1±5,3	18,7±5,7
Г6ФД, Е/г Нб	9,8±1,5	0,5±0,09	0,3±0,09
Общий билирубин, мг/дл	0,67±0,29	22,2±5,01	24,0±5,36
Конъюгированный билирубин, мг/дл	0,18±0,09	0,04±0,01	0,03±0,01

Примечание. Г6ФД — глюкозо-6-фосфатдегидрогеназа.

фатдегидрогеназы с 50% активностью фермента (5,3 Е/г Нб). При этой форме болезни энзимопатия проявляется только при приеме определенных лекарственных препаратов и нивелируется вскоре после прекращения их приема.

В результате опроса установлено, что у девочек, гомозиготных по дефициту энзима (возраст 5, 10, 12 лет), в первые дни после рождения имели место желтушность, увеличение селезенки, выраженная анемия с резким снижением количества эритроцитов, нечастыми гемолитическими кризами. Активность фермента у них составила в среднем $2,7 \pm 1,5$ Е/г Нб.

Активность фермента у отца ($2,1 \pm 1,0$ Е/г Нб) составила 15% от нормы. Этот показатель не соответствовал умеренной тяжести клинических проявлений, что, возможно, связано с отсутствием приема лекарственных средств окислительного действия. При опросе выяснилось, что у родного брата отца после приема некоторых препаратов наблюдались гемолитические кризы, а в семье матери пробанда наблюдались спонтанные выкидыши, что еще раз свидетельствует о наследственном характере заболевания.

В семье К., родители которого не являются кровными родственниками, недостаточность фермента в гомозиготном состоянии наблюдалась только у самого пробанда, гетерозиготность — у двух сестер. Кроме того, в данном браке зарегистрирован случай мертворождения ребенка мужского пола. Мать является гомозиготной по заболеванию с 10% ($1,3$ Е/г Нб) активностью фермента, но не имеет явно выраженных клинических признаков.

У гетерозиготных девочек выявлена 60% активность фермента ($4,5$ Е/г Нб) от нормы. У них наблюдались умеренные проявления болезни, что обусловлено наличием в организме популяции нормальных и мутантных эритроцитов. Незначительные отклонения в лабораторных показателях от нормы объясняются превалированием циркулирования в крови нормальных эритроцитов. Такое явление имеет место у гетерозиготных носителей мутантного гена при неравной инактивации несущей дефект хромосомы X на ранних стадиях эмбриогенеза. В анамнезе у сестер пробанда (возраст 4,5 и 2 года) наблюдались периодические гемолитические кризы во время вирусных инфекционных заболеваний. Кризы сопровождались снижением показателя гемоглобина и повышением уровня билирубина в крови, что, вероятно, являлось следствием подавления вирусом кроветворной функции костного мозга и нарушением функций печени.

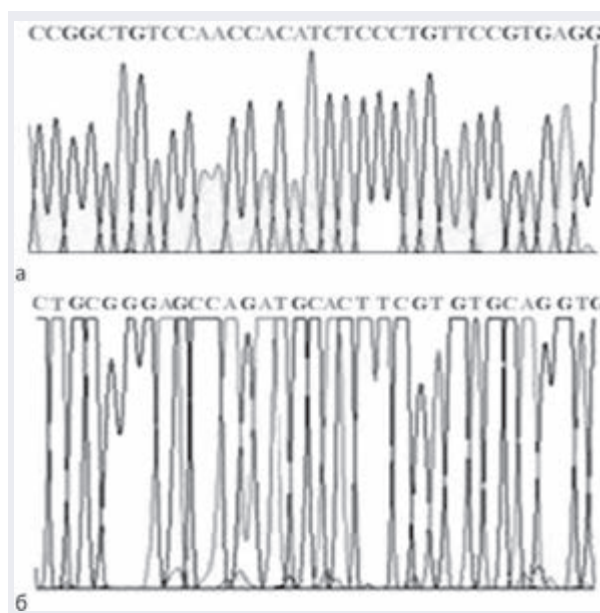
Как следует из предыдущих исследований, клинический полиморфизм дефицита глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы зависит от типа и места мутаций гена *G6PD*, состоящего из 13 экзонов и 12 интронов, общей протяженностью более 18 кб. Молекулярный анализ гена *G6PD* выявил около 200 различных мутаций, вызывающих до 400 биохимических вариантов энзимопатии [18].

Методом полного секвенирования ДНК с целью определения варианта мутации гена *G6PD*, ведущей к дефициту глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы и установления корреляция типа мутации с тяжестью клинических проявлений, проанализированы образцы ДНК пробандов и членов их семей. В результате установлены две подгруппы дефицита фермента — средиземноморский вариант мутаций с.563C>T и с.1311C>T (см. рисунок).

Мутация с.563C>T характеризуется субституцией серина на фенилаланин в позиции 188 в 6-м экзоне, ведущей к резкому снижению активности фермента глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (<1 Е/г Нб) [19]. В семье пробанда А. данный вариант мутации гена *G6PD* установлен у пробанда, его гомозиготных сибсов и отца. В семье пробанда К. данный вариант мутации обнаружен у пробанда и его матери.

У матери пробанда А., его гетерозиготных сестер установлен полиморфизм с.1311C>T в 11-м экзоне гена *G6PD*. При указанном полиморфизме цитозин метилируется в 5'-метилцитозин, который, в свою очередь, спонтанно дезаминируется в тимидин. Данная модификация экзона также обнаружена у гетерозиготных сестер пробанда К. и у его матери. В последнем случае полиморфизму с.1311C>T сопутствует мутация с.563C>T. При с.1311C>T варианте аминокислотных изменений не происходит, поэтому данная сайленс-мутация часто сопровождает мутацию с.563C>T в 6-м экзоне. Присутствие двух гаплотипов средиземноморского варианта мутации гена *G6PD* одновременно возможно является следствием как смешения популяций, так и самостоятельного повторения мутаций различными генетическими путями.

У лиц с дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы и вариантом с.1311C>T без мутации с.563C>T при-



Средиземноморский вариант мутации гена *G6PD* с.563C>T (а) и с.1311C>T (б).

существование полиморфизма объясняется моноцентричным происхождением средиземноморского варианта мутаций гена *G6PD*, а отсутствие данного полиморфизма в остальных случаях является следствием внутригенной рекомбинации. По активности фермента вариант с.1311C>T показал практически 50%-й уровень. Присутствие кодонов TAC и TAT, согласно Gene Bank, у человека встречается в 15,3 и 12,1% случаев соответственно. Среди вариантов гена *G6PD* дикого типа частота кодона TAC — 14%, TAT — 7%. Таким образом, присутствие полиморфизма с.1311C>T ведет к небольшому снижению активности фермента, вызывая легкий вариант энзимопатии.

Таким образом, определение уровня общего и конъюгированного билирубина и активности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы у новорожденных способствует ранней диагностике наследственной недостаточности фермента, может снизить тяжелые последствия гипербилирубинемии и предотвратить риск развития необратимых неврологических нарушений, вызванных ядерной желтухой.

Проведенные исследования демонстрируют доминирующий эффект действия вариантов с.563C>T

и с.1311C>T на экспрессию гена *G6PD* у гемизиготных мужчин и гомозиготных женщин. У гетерозиготных женщин обычно экспрессия гена не изменяется, однако в результате искажения X-инаktivации ведет к дефициту фермента глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы. Последнее объясняется возможным наличием мутаций за пределами регионов, охваченных анализом секвенирования, и множественностью мутаций в гене *G6PD* у женщин. Установление гетерозиготных лиц позволяет выявить наследственные аномалии фермента для успешной дифференциальной диагностики гемолитических анемий у новорожденных. Осведомленность гетерозиготных носителей о наличии у них данной патологии поможет избежать излишних диагностических исследований при гемолитических реакциях, возникающих во время инфекционных заболеваний, а также правильно назначить лечение с исключением лекарственных препаратов, являющихся потенциальными гемолитическими агентами.

Данная работа выполнена при финансовой поддержке Фонда развития науки при Президенте азербайджанской республики — Грант № Ei F-Mob-2-2013-4(10)-13/06/3.

ЛИТЕРАТУРА

1. Cappellini M., Fiorelli G. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Lancet* 2008; 371: 9606: 64–74.
2. Frank J. Diagnosis and management of G6PD deficiency. *Am Fam Physician* 2005; 72: 7: 1277–1282.
3. Mason P., Bautista J., Gilsanz F. G6PD deficiency: the genotype-phenotype association. *Blood Rev* 2007; 21: 5: 267–283.
4. Minucci A., Concolino P., Vendittelli F. et al. Glucose-6-phosphate dehydrogenase Buenos Aires: a novel de novo missense mutation associated with severe enzyme deficiency. *Clin Biochem* 2008; 41: 9: 742–745.
5. Эфендиев А.М., Мусаев М.А., Аскерова Т.А. Вторичное нарушение активности фермента глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы у больных с первичным метгемоглобином. *Аллергол и иммунол* 2006; 3: 7: 357. (Efendiyev A.M., Musesayev M.A., Askerova T.A. Secondary violation of glucose-6-phosphatdehydrogenase enzyme activity at patients with primary met-hemoglobin. *Allergol i immunol* 2006; 3: 7: 357.)
6. Гречанина Е.Я. Наследственные нарушения метаболизма. Медицинская газета «Здоров'я України» 2003; 80–84. (Grechanina E.Ya. Hereditary violations of a metabolism. *Medical newspaper "Zdorov'ya Ukrainy"* 2003; 80–84.)
7. Мухтаров З.Я. Медико-генетические исследования, регистр наследственных заболеваний и генетический груз популяции Астаринского и Лерикского районов Азербайджанской Республики. Современные достижения медицины и практического здравоохранения в Азербайджане 2002; 1: 186–192. (Mukhtarov Z.Ya. Medical-genetic researches, the register of hereditary diseases and genetic freight of population of Astara and Lerik regions of Azerbaijan Republic. *Sovremennye dostizheniya meditsiny i prakticheskogo zdravookhraneniya v Azerbajdzhanе* 2002; 1: 186–192.)
8. Tikmani S.S., Warraich H.J., Abbasi F. et al. Incidence of neonatal hyperbilirubinemia: a population-based prospective study in Pakistan. *Trop Med Int Health* 2010; 15: 5: 502–507.
9. Minucci A., Moradkhani K., Hwang M.J. et al. Glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) mutations database: Review of the "old" and update of the new mutations. *Blood Cells Mol Dis* 2012; 48: 154–165.
10. Beutler E. G6PD deficiency: a historical perspective. *Blood* 2008; 111: 16–24.
11. Glucose-6-phosphate dehydrogenase reagent set. Pointe Scientific, Inc., USA 2004.
12. Тодоров И. Клинические лабораторные исследования в педиатрии, 5-е изд. София 1966; 389. (Todorov I. *Clinical laboratory trials in pediatrics*, the 5th ed. Sofia 1966; 389.)
13. Никитин Ю.П., Лисиченко О.В., Коробкова Е.Н. и др. Клинико-генеалогический метод в медицинской генетике. Новосибирск: Наука 1983; 101. (Nikitin Yu.P., Lisichenko O.V., Korobkov E.N. et al. *The Clinical genealogical method in medical genetics*. Novosibirsk: Nauka 1983; 101.)
14. Goldstein B., Giroir B., Randolph A. International pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med* 2005; 6: 1: 2–8.
15. PureLink Genomic DNA Mini Kit, User Guide, Document Part Number 25-1012.
16. NanoDrop 2000/2000c Spectrophotometer, V 1.0 User Manual, 2009, Thermo Fisher Scientific Inc.
17. Гланц С. Медико-биологическая статистика. М: Практика 1999; 459. (Glants S. *Medical biological statistics*. M: Praktika 1999; 459.)
18. Al-Ali A.K., Al-Mustafa Z.H., Al-Madan M. et al. Molecular Characterization of Glucose-6-phosphate Dehydrogenase Deficiency in the Eastern Province of Saudi Arabia. *Clin Chem Lab Med* 2002; 40: 814–816.
19. Al-Musawi B.M., Al-Allawi N., Abdul-Majeed B.A. et al. Molecular characterization of glucose-6-phosphate dehydrogenase deficient variants in Baghdad city — Iraq. *BMC Blood Disord* 2012; 12: 4.

Поступила 10.12.14

Различные способы оценки гипертрофии миокарда левого желудочка у подростков с артериальной гипертензией и избыточной массой тела

А.С. Шарыкин, И.И. Трунина, Н.Д. Тележникова, Н.А. Рыбалко, Е.В. Карелина, А.М. Ванеева, О.Г. Кулышева, Д.В. Изимариева

ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский университет им. Н.И. Пирогова», Москва; ГБУЗ «Детская городская клиническая больница им. З.А. Башляевой», Москва

Different procedures for evaluation of left ventricular hypertrophy in overweight hypertensive adolescents

A.S. Sharykin, I.I. Trunina, N.D. Telezhnikova, N.A. Rybalko, E.V. Karelina, A.M. Vaneeva, O.G. Kulysheva, D.V. Izimarieva

N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow; Z.A. Bashlyaeva City Children's Clinical Hospital, Moscow

Исследования артериальной гипертензии у взрослых позволили выделить факторы, отягощающие ее течение и повышающие риск неблагоприятных исходов в виде инфаркта миокарда, инсульта и т. д. У детей основным маркером тяжести заболевания является наличие гипертрофии миокарда. В определенных ситуациях, в частности, при ожирении, возможна ее недооценка. В настоящей работе мы проанализировали влияние шести наиболее распространенных индексов массы миокарда (ММ) на частоту выявления гипертрофии миокарда у подростков с артериальной гипертензией: 1) ММ/Рост^{2,7} (>45 г/м^{2,7}); 2) ММ/Рост^{2,7} (>48 г/м^{2,7}); 3) ММ/Рост^{2,7} (>51 г/м^{2,7}); 4) zММ(F) (>1,65); 5) ММ/ППТ (>115 г/м²); 6) ММ/МТ (>3,0 кг). Полученные результаты зависели от используемого индекса и варьировали от 11,3 до 35,9%. Величина массы миокарда коррелировала с величиной систолического артериального давления и временем нагрузки. Гипертрофия чаще встречалась при стабильной артериальной гипертензии (28,6%; $p < 0,05$) и ожирении ($p < 0,05$). Наиболее адекватными индексами для выявления гипертрофии миокарда у таких пациентов являются ММ/Рост^{2,7} (>48 г/м^{2,7}) и zММ(F) (>1,65).

Ключевые слова: дети, артериальная гипертензия, индекс времени нагрузки, индекс массы миокарда, гипертрофия миокарда, ожирение.

Studies of arterial hypertension in adults could identify factors aggravating its course and increasing the risk of poor outcomes as myocardial infarction, stroke, etc. Myocardial hypertrophy is a major marker for disease severity in children. It may be underestimated in certain situations, in obesity in particular. This investigation analyzed the impact of the most common myocardial mass (MM) indices on the detection rate of myocardial hypertrophy in hypertensive adolescents: 1) MM/Height^{2,7} (>45 g/m^{2,7}); 2) MM/Height^{2,7} (>48 g/m^{2,7}); 3) MM/Height^{2,7} (>51 g/m^{2,7}); 4) zMM(F) (>1,65); 5) MM/BSA (>115 g/m²); 6) MM/Body weight (>3,0 g/kg). The findings depended on the used index and varied from 11,3 to 35,9%. The myocardial mass correlated with systolic blood pressure and exercise time. Hypertrophy was frequently encountered in persistent hypertension (28,6%; $p < 0,05$) and obesity ($p < 0,05$). MM/Height^{2,7} (>48 g/m^{2,7}) and zMM(F) (>1,65) are the most adequate indices for the detection of myocardial hypertrophy in these patients.

Key words: children, hypertension, exercise time index, myocardial mass index, myocardial hypertrophy, obesity.

Исследования артериальной гипертензии у взрослых позволили выделить факторы, отягощающие ее течение и повышающие риск неблагоприятных исходов (в виде инфаркта миокарда, инсульта

и т.д.). Одним из них является гипертрофия миокарда [1]. Так как у детей редко возникают указанные серьезные последствия артериальной гипертензии, наличие гипертрофии миокарда становится основным маркером тяжести заболевания. Допустимые интервалы массы сердца базируются на результатах обследования референсных популяций, во многом зависят от состава последних и тех границ, которые выбирают как пороговые. Учитывая, что у подростков одного и того же возраста возможны широкие колебания длины и массы тела, точное понятие гипертрофии миокарда для каждого пациента становится особенно важным. В то же время анализ литературы показывает, что для определения понятия гипертрофии миокарда используют принципиально различные способы индексации массы миокарда и ее пороговых величин. В результате возможна недо- или переоценка гипертрофии в определенных ситуациях, в частности, при ожирении. В настоящей работе мы проанализировали влияние наиболее распространенных индексов гипертрофии миокарда на частоту ее вы-

© Коллектив авторов, 2015

Ros Vestn Perinatol Pediat 2015; 3:71–80

Адрес для корреспонденции: Шарыкин Александр Сергеевич — д.м.н., проф. кафедры госпитальной педиатрии № 1 педиатрического факультета РНИМУ им Н.И. Пирогова

117997 Москва, ул. Островитянова, д. 1

Трунина Инна Игоревна — д.м.н., доц. той же кафедры, зав. кардиологическим отделением ДГКБ им. З.А. Башляевой

Тележникова Наталья Дмитриевна — врач-детский кардиолог того же учреждения

125373 Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 28

Рыбалко Наталья Алексеевна — врач-детский кардиолог того же учреждения

Карелина Екатерина Викторовна — врач УЗ-диагностики того же учреждения

Ванеева Анна Муратовна — врач УЗ-диагностики того же учреждения

125373 Москва, ул. Героев Панфиловцев, д. 28

Кулышева Ольга Геннадьевна — студентка 6 курса ГБОУ ВПО РНИМУ

им Н.И. Пирогова

Изимариева Диана Владимировна — студентка 5-го курса Первого МГМУ

им. И.М. Сеченова

119991 Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

явления у подростков с артериальной гипертензией, в том числе имеющих избыточную массу тела.

Характеристика детей и методы исследования

В анализ включены 106 детей мужского пола в возрасте $15 \pm 1,6$ года, проходивших обследование в ДГКБ им. З.А. Башляевой г. Москвы по поводу повышенного артериального давления. Из исследования исключены дети с вторичной гипертензией и получавшие антигипертензивную терапию в течение трех предшествующих недель.

Наличие и степень артериальной гипертензии оценивали в соответствии с рекомендациями, предложенными для детей совместно ВНОК, РМОАГ и АДКР¹ [2]. В процессе исследования использованы понятия офисного давления — измеренного троекратно по методу Короткова в покое, а также при суточном мониторинговании.

Суточное мониторирование артериального давления (СМАД) проводили с помощью прибора БиПиЛаб (Петр Телегин, Россия). Результаты оценивали в сравнении с показателями 95-го перцентиля для соответствующих длины тела и пола [3]. При сопоставлении с офисным давлением ориентировались преимущественно на дневные показатели.

Дополнительно рассчитывали три индекса систолического артериального давления (САД): 1) отношение офисного САД к величине нормативного 95-го перцентиля (САД/САД-95); 2) отношение мониторируемого САД к этой же величине (САД_{смад}/САД-95); 3) отношение мониторируемого САД к величине нормативного 95-го перцентиля САД для СМАД (САД_{смад}/САД_{смад}-95).

Эхокардиографическое исследование проводили на ультразвуковом сканере Logic P6 секторным датчиком с частотой 3–5 МГц (GeneralElectric, США) в соответствии с рекомендуемыми способами оценки размеров полостей сердца и толщины миокарда левого желудочка [4]. Измерения параметров левого желудочка выполняли в парастернальной проекции длинной оси на уровне концов створок митрального клапана в конце диастолы (в период закрытого клапана) и в систолу (непосредственно перед открытием клапана). Использовали среднюю величину из трех последовательных сердечных циклов во время выдоха.

Наличие отклонений от нормальной массы тела определяли по значениям индекса массы тела (ИМТ) для детей и подростков, которые соответствуют критериям избыточной массы тела ($\text{ИМТ} > 25 \text{ кг/м}^2$) и ожирения ($\text{ИМТ} > 30 \text{ кг/м}^2$) у взрослых [5].

Массу миокарда (ММ) вычисляли по общепринятой формуле [6]. Наличие гипертрофии миокарда оценивали с помощью наиболее часто используемых в литературе индексов — по росту в степени 2,7 с различны-

ми верхними границами нормы (>45 , >48 и $>51 \text{ г/м}^{2,7}$) [1, 2, 7], центильному распределению массы миокарда относительно каждой данной длины тела (z-фактор по Foster В. И соавт.) [8], относительно площади поверхности тела (ППТ) [4] и относительно массы тела (МТ) [9]. Таким образом, использовали шесть индексов: 1) $\text{ММ/Рост}^{2,7} (>45 \text{ г/м}^{2,7})$, 2) $\text{ММ/Рост}^{2,7} (>48 \text{ г/м}^{2,7})$, 3) $\text{ММ/Рост}^{2,7} (>51 \text{ г/м}^{2,7})$, 4) $\text{zMM(F)} (>1,65)$, 5) $\text{ММ/ППТ} (>115 \text{ г/м}^2)$, 6) $\text{ММ/МТ} (>3,0)$.

Статистическую обработку результатов проводили с помощью пакета статистических программ Statistica 8.0 (США). При нормальном распределении значений определяли среднюю (M) и стандартное отклонение ($\pm\sigma$); при распределении, отличном от нормального, — медиану (Me) и интерквартильный интервал (ИИ 25–75-й перцентиль). Для сравнения количественных показателей разных групп при нормально распределенных переменных использовали t -критерий Стьюдента, для ненормально распределенных — непараметрические статистические методы, в том числе коэффициент корреляции по Спирмену. В ходе анализа использовался уровень значимости различий $p < 0,05$. Сравнение групп по качественному бинарному признаку производили с помощью таблиц сопряженности и вычисления отношения шансов (OR — odds ratio) с указанием доверительного интервала (ДИ) [10].

Результаты

Оценка индексов гипертрофии миокарда

Все использованные нами индексы имели между собой высокую корреляцию — $r = 0,61–0,99$ ($p < 0,05$). Это позволяет предположить, что их применение может быть вполне равноценным. Однако последующий анализ выявил определенные особенности.

Различные методы оценки гипертрофии миокарда сопровождалась значительным разбросом ее частоты в исследованной когорте пациентов (табл. 1): от 11,3 до 35,9%. Наибольшее отличие от остальных измерений давал индекс $\text{ММ/Рост}^{2,7} (>45 \text{ г/м}^{2,7})$ — статистически достоверной разницы у него не было только с ближайшим индексом $\text{ММ/Рост}^{2,7} (>48 \text{ г/м}^{2,7})$. При использовании показателей, не учитывающих массу тела (первые 4), частота гипертрофии миокарда оставалась высокой и при наличии ожирения (средний ИМТ от 30,4 до 32,8 кг/м^2 , см. табл. 1). При этом доля подобных пациентов в группах была высокой и практически не различалась ($p > 0,05$). В отличие от этого индексация по ППТ привела к заметному снижению количества детей с ожирением, сочетавшимся с гипертрофией, а наименьшее их количество получено при индексации массы миокарда по массе тела ($p < 0,05$). В последней группе оказались только два пациента с избыточной массой тела (средний ИМТ в группе 23,4 кг/м^2).

Одно из наибольших соответствий наблюдалось между индексами $\text{ММ/Рост}^{2,7}$ и zMM(F) : $r = 0,9994$; $p < 0,001$. Нами проведено сравнение между данны-

¹ ВНОК — Всероссийское научное общество кардиологов, РМОАГ — Российское медицинское общество по артериальной гипертензии, АДКР — Ассоциация детских кардиологов России.

ми индексами при использовании различных верхних границ нормы (рис. 1). На рис. 1 показатели, расположенные выше горизонтальных линий, соответствуют гипертрофии миокарда по критерию $MM/Pост^{2,7}$, а правее вертикальной линии — по критерию $zMM(F)$. В квадранте В гипертрофия присутствует по обоим критериям, а в квадранте С отсутствует по обоим критериям. Оптимальное совпадение частот гипертрофии отмечено при использовании величины $MM/Pост^{2,7}$ от 48 до 51 $г/м^{2,7}$; в данном диапазоне разница в частоте гипертрофии составляла лишь 7,6% ($p>0,05$), а при снижении границы до 45 $г/м^{2,7}$ достигала 19,9% ($p<0,05$).

Индексы $MM/Pост^{2,7}$, так и $zMM(F)$, находясь в связи с ростом детей, тем не менее не коррелировали с ним, что указывает на их объективную характеристику; случаи гипертрофии миокарда отмечены при различном росте детей.

Сопоставление остальных индексов показало более значительный процент расхождения результатов между ними. На рис. 2 приведен пример высокой формальной корреляции между индексами $zMM(F)$ и $MM/ППТ$ ($r=0,8947$; $p<0,05$), однако число диагностированных гипертрофий существенно различается (до 10,4%; $p<0,001$). Сходным образом проанализированная разница между определением гипертрофии по методу $MM/Pост^{2,7}$ и $MM/ППТ$ достигала до 15,1% ($p<0,001$). Следует отметить, что все случаи гипертрофии, определенные на основании критерия MM/MT , всегда попадали в группы, оцененные по индексам $MM/Pост^{2,7}>48$ $г/м^{2,7}$, $MM/Pост^{2,7}>51$ $г/м^{2,7}$ или $zMM(F)$, и таким образом не представляли дополнительных гипертрофий.

Полученные данные позволяют выделить два основных показателя, имеющих наилучшую корреляцию, независимых от массы тела детей и в максимальной степени отражающих наличие гипертрофии миокарда: $zMM(F)$ и $MM/Pост^{2,7}$. Индекс $zMM(F)$

является наиболее строгим показателем, так как учитывает все возможные распределения величин у детей с данным ростом [8]. Несмотря на относительную сложность расчета, он может использоваться для валидации остальных индексов. Что касается второго индекса, то мы предпочитаем величину $MM/Pост^{2,7}>48$ $г/м^{2,7}$, так как она, существенно не увеличивая среднюю частоту гипертрофии в когорте, позволяет более рано зафиксировать изменения левого желудочка, в то время как уровень индекса более 51 $г/м^{2,7}$ многие авторы считают завышенным.

Данные показатели использованы нами как базовые при дальнейшем анализе результатов наблюдений.

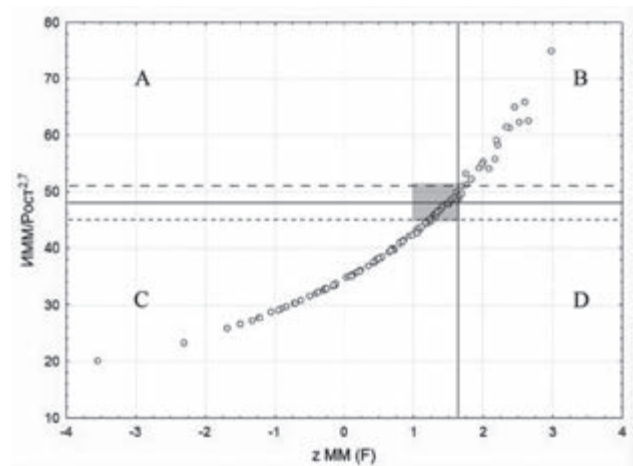


Рис. 1. Сопоставление индексов массы миокарда $MM/Pост^{2,7}$ и $zMM(F)$. Выше горизонтальных линий — случаи гипертрофии миокарда по индексу $MM/Pост^{2,7}$, правее вертикальной линии — случаи гипертрофии миокарда по индексу $zMM(F)$. Все показатели в квадранте А, расположенные от уровня 45 до 51 $г/м^{2,7}$ (серый прямоугольник), дают гипертрофию миокарда, которая не определяется с помощью $zMM(F)$, так как они не попадают в квадранты В или D.

Таблица 1. Частота гипертрофии миокарда при различных методах ее оценки у детей с артериальной гипертензией

Номер индекса	Индексы гипертрофии миокарда*	Количество пациентов с гипертрофией, абс. (%)	В том числе с ожирением, абс. (%)	Средний ИМТ, $кг/м^2$	p (для % гипертрофий)
1	$MM/Pост^{2,7}>45$ $г/м^{2,7}$	38 (35,9)	24 (63,1)	30,4	$p_{1-2}=нд$; $p_{1-3,4}<0,01$; $p_{1-5}<0,001$; $p_{1-6}<0,001$
2	$MM/Pост^{2,7}>48$ $г/м^{2,7}$	25 (23,6)	19 (76,0)	31,9	$p_{2-3,4,5}=нд$; $p_{2-6}<0,05$
3	$MM/Pост^{2,7}>51$ $г/м^{2,7}$	17 (16,0)	13 (76,0)	32,3	$p_{3-4,5,6}=нд$
4	$zMM(F)1,65\sigma$	19 (17,9)	15 (78,9)	32,8	$p_{4-5,6}=нд$
5	$MM/ППТ>115$ $г/м^2$	16 (15,1)	8 (50,0)	28,7	$p_{5-6}=нд$
6	$MM/MT>3$ $г/кг$	12 (11,3)	2 (16,7)**	23,4	—

Примечание. * Ссылки на источники нормативов приведены в тексте; ** — $p<0,05$ по сравнению с индексами 1–4; нд — различия не достоверны.

Влияние повышенного артериального давления на гипертрофию миокарда

Все пациенты были направлены на обследование в связи с повышением артериального давления, выявленным на амбулаторном этапе. В то же время при обследовании в стационаре среднее отношение измеренного и допустимого САД составило 0,97 (ДИ 0,93–1,03), то есть было меньше диагностического уровня гипертензии. Это могло быть связано с адаптацией детей к неоднократному обследованию и исключению феномена гипертензии «белого халата»; однако при последующем проведении СМАД у всех этих пациентов было зафиксировано наличие артериальной гипертензии.

Обследованные пациенты были разделены на группы с лабильной и стабильной артериальной гипертензией. Группу с лабильной гипертензией составили 22 пациента, имевшие индекс времени (ИВ) повышенного давления от 25 до 50%. В группу со стабильной гипертензией вошли 84 пациента с ИВ более 50%. Основные показатели для обеих групп приведены в табл. 2. При сравнительно одинаковых возрастных и массоростовых показателях группы различались по степени артериальной гипертензии как при измерении в покое, так и при СМАД. В группе стабильной артериальной гипертензии уровень САД превышал нормативный в среднем на 5–9%.

При сопоставлении индексов офисного САД с массой миокарда выявлено, что случаи гипертрофии миокарда имели место у 36,2% пациентов с отношением САД/САД-95 >1,0 и только у 13,5% с индексом <1,0 ($p<0,05$). Аналогичная картина наблюдалась для СМАД: 37,5% гипертрофий при индексе САД-смад/САДсмад-95 >1,0 и лишь 12,1% при его величине <1,0 ($p<0,05$). Таким образом, превышение 95-го перцентиля САД являлось одной из основных причин развития гипертрофии миокарда, независимо от метода измерения давления. Это подтверждается и выявленной корреляцией между величиной массы миокарда, в том числе индексированной, и уровнем САД во всей когорте: $r=0,44$; $p<0,05$.

Нами отмечена малая информативность применения средних величин $ММ/Рост^{2,7}$ и $zMM(F)$ для сравнительной оценки состояния миокарда в группах. Данные показатели были близки между собой, и только использование понятия гипертрофии позволило выявить различия между группами — количество пациентов с гипертрофией миокарда было достоверно выше при стабильной гипертензии, чем при лабильной: 24 (28,6%) и 1 (4,5%) соответственно, $p<0,05$ (см. табл. 2; рис. 3).

Этому соответствовало и отношение шансов развития гипертрофии миокарда, которое было значительно выше в группе со стабильной гипертензией, чем с лабильной ($OR=8,4$; ДИ 1,07–66,2). При лабильной гипертензии каких-либо зависимостей между массой миокарда и величиной артериального давления не выявлено.

Таким образом, гипертрофия миокарда отражала наличие существенной и длительной нагрузки давлением, т.е. стабильной гипертензии.

Влияние массы тела на гипертрофию миокарда

У 35 (33%) человек ИМТ находился в пределах нормы, у 71 (67%) превышал ее, в том числе в 43 (40,6%) случаях был на уровне ожирения. Средние показатели ИМТ существенно не различались в группах с лабильной и стабильной гипертензией (см. табл. 2), однако абсолютное число детей с ожирением в последней группе было больше — 40 против 3 подростков ($p<0,05$).

Для пациентов с различной массой тела, как и во всей когорте, имелись существенные вариации в частоте гипертрофии миокарда в зависимости от способа ее выявления (табл. 3). При применении индексов, ориентированных только на рост (1–4), в группе с повышенной массой тела гипертрофия миокарда выявлялась достоверно чаще, чем при нормальной массе. Выше было и отношение шансов для ее развития: $OR=11,5–17,3$ (ДИ 1,5–135,0). Следует отметить, что, несмотря на некоторую разницу в результатах между индексами 2 и 4, достоверного различия она не достигала, что свидетельствует о возможности их равноценного использования. При применении индексов, ориентированных на массу тела (5 и 6), частота гипертрофий резко уменьшалась и достоверность различий исчезала. Это было справедливо как для простого процентного соотношения, так и для отношения шансов развития патологии левого желудочка.

Индекс $ММ/Рост^{2,7}$ (>45 г/м^{2,7}), формально наиболее чувствительный и давший наибольшую долю

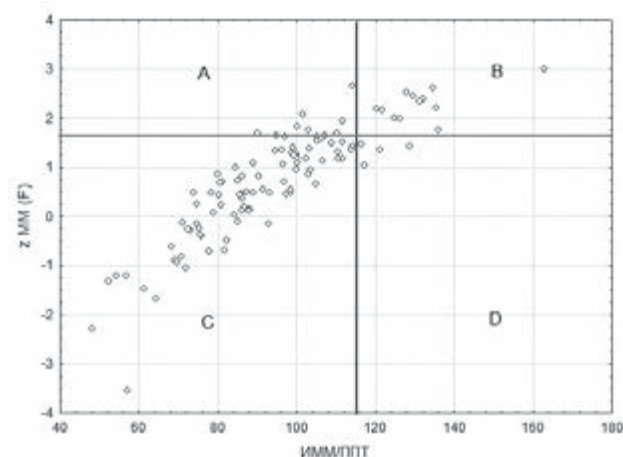


Рис. 2. Сопоставление индексов массы миокарда $zMM(F)$ и $ИММ/ППТ$. Выше горизонтальной линии — случаи гипертрофии миокарда по индексу $zMM(F)$ ($z>1,65$). Справа от вертикальной линии — случаи гипертрофии миокарда по индексу $ММ/ППТ$ (>115 г/м²). Показатели, попадающие в квадранты В и С, совпадают по трактовке. Показатели, попадающие в квадранты А и D, дают разночтения — 7 случаев гипертрофии только по $zMM(F)$ и 4 случая гипертрофии только по $ММ/ППТ$, итого 11 (10,4%) расхождений ($p<0,001$).

гипертрофий (43,7%), тем не менее сопровождался значительно более низкой величиной риска для пациентов с повышенной массой тела ($OR=3,1$), а индексы 5 и 6 оказались вообще непригодными для сопоставления результатов между группами. Приведенные данные указывают на необходимость использования адекватных индексов для оценки гипертрофии миокарда, что позволяет зафиксировать отчетливое влияние избыточной массы тела на ее формирование.

Дальнейшее сравнение групп показало, что основные гемодинамические различия между ними касались только величины ИВ (65 и 84% соответственно; $p<0,05$), т.е. при избыточной массе тела стабильная артериальная гипертензия была представлена чаще. В наибольшей степени отношение шансов для ее развития росло при наличии именно ожирения (42 из 43 пациентов): $OR=3,48$ (ДИ 1,07–11,28).

По большинству остальных показателей группы были также сопоставимы: не было разницы по возрасту, росту, величине среднего офисного САД или полученного при СМАД. Дополнительные естественные различия определялись только массой тела, ее индексом и ППТ (табл. 4).

Следует отметить, что во всей когорте подростков ИМТ, превышающий нормальные границы, увеличивал отношение шансов для развития гипертрофии миокарда: $OR=7,9$ (ДИ 1,74–35,9). И ведущую роль при этом играл фактор ожирения (рис. 4).

Полученные данные указывают на недостаточную информативность абсолютных показателей массы тела и целесообразность оценки ИМТ с точки зрения избыточности массы или ожирения. Следует, однако, от-

метить, что роль повышенной массы тела проявлялась в основном при наличии стабильной гипертензии. Их сочетание существенно повышало частоту (табл. 4, рис. 5) и отношение шансов развития патологического состояния сердца при сравнении с подгруппой с нормальным ИМТ: $OR=6,3$ (ДИ 1,36–29,76).

Прямые коррелятивные связи между массой тела и массой миокарда также были обнаружены лишь у пациентов со стабильной гипертензией. В этой группе коэффициент корреляции (r) между ИМТ и массой миокарда – абсолютной и индексированной

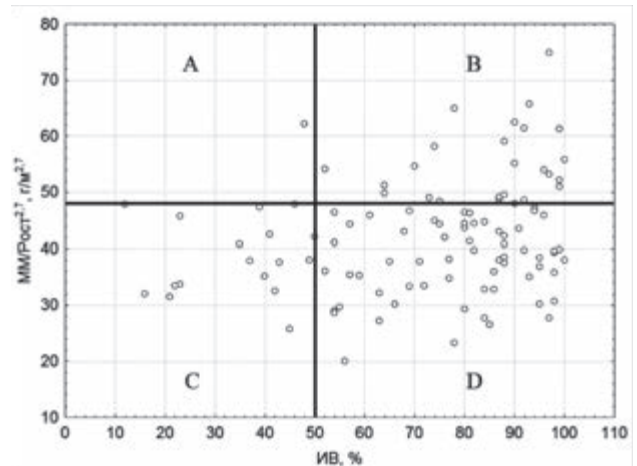


Рис. 3. Сопоставление индекса массы миокарда ($MM/Rost^{2.7}$) и индекса нагрузки повышенным давлением (ИВ). Горизонтальная линия – уровень массы миокарда $48 \text{ г/м}^{2.7}$, вертикальная линия – уровень ИВ 50%. Все случаи гипертрофии миокарда по индексу $MM/Rost^{2.7} > 48 \text{ г/м}^{2.7}$, кроме одного, расположены в квадранте В, т.е. в зоне ИВ более 50%.

Таблица 2. Показатели пациентов с лабильной и стабильной артериальной гипертензией, Ме (интерквартильные интервалы)

Показатель	Лабильная гипертензия	Стабильная гипертензия
Число пациентов	22	84
Число пациентов с ожирением, абс. (%)	3 (13,6)	40 (47,6)*
Возраст, годы	16 (15–17)	15 (13,3–16)
Рост, см	176 (167–180)	175 (166–181)
Масса тела, кг	71 (62–85)	82 (70–94)
ППТ, м ²	1,87 (1,7–1,9)	1,96 (1,81–2,11)
ИМТ, кг/м ²	23,6 (20,2–25,4)	27,8 (23,5–32,3)
САД офисное, мм рт.ст.	128 (120–130)	130 (125–140)*
САД при СМАД, мм рт.ст.	130 (125–134)	138 (135–145)**
ИВ САД, %	42 (23–50)	85 (72–94)**
САД/САД-95	0,94 (0,90–0,96)	1,0 (0,93–1,04)*
САДсмад/САД-95	0,97 (0,94–0,98)	1,05 (1,01–1,1)**
САДсмад/САДсмад-95	1,02 (0,98–1,07)	1,09 (1,01–1,16)
$MM/Rost^{2.7}$, г/м ^{2.7}	38,0 (33,4–43,0)	43,0 (35,4–49,0)
zMM(F)	0,48 (–0,15–1,05)	1,08 (0,14–1,62)
Частота гипертрофии миокарда, абс. (%)	1 (4,5)	24 (28,6)*

Примечание. * – $p<0,05$; ** – $p<0,01$.

в виде $MM/Рост^{2,7}(>48 \text{ г/м}^{2,7})$ и $zMM(F)$, составлял 0,4540, 0,4369 и 0,4327 соответственно ($p<0,05$).

Полученные данные позволяют следующим образом определить отношение шансов для развития стабильной артериальной гипертензии или гипертрофии миокарда при наличии и отсутствии соответствующих факторов риска.

Стабильная артериальная гипертензия: ожирение против нормального ИМТ — $OR=3,48$ (ДИ 1,07–11,28).

Гипертрофия миокарда: стабильная артериальная гипертензия против лабильной гипертензии — $OR=8,4$ (ДИ 1,07–66,2).

Гипертрофия миокарда: избыточный ИМТ против нормального — $OR=7,9$ (ДИ 1,74–35,9).

Гипертрофия миокарда: сочетание стабильной артериальной гипертензии и избыточного ИМТ против отсутствия данных факторов — $OR=6,3$ (ДИ 1,36–29,76).

Таким образом, развитие и прогрессирование гипертрофии миокарда оказалось связано со степенью превышения нормативных показателей САД, длительностью повышенного давления в течение дневного времени (начиная с 50% времени) и наличием ожирения.

Обсуждение

Индексация массы миокарда

Изучение состояния левого желудочка у взрослых больных с артериальной гипертензией показывает, что у значительного числа пациентов развивается его гипертрофия (т.е. превышение определенной нормативной границы массы миокарда), коррелирующая с последующими осложнениями и ухудшением прогноза заболевания [1]. Аналогичным образом существование артериальной гипертензии у детей приводит к различным неблагоприятным последствиям, в том числе поражению сердца как органа-мишени [11]. С широким внедрением эхокардиографии появилась возможность более точно контролировать размеры сердца, в том числе в динамике, однако допу-

стимые нормальные границы массы миокарда в отечественной практике не являются общепринятыми, а в зарубежной литературе постоянно уточняются. Особые сложности существуют при интерпретации состояния миокарда у детей в связи с их продолжающимся ростом и изменением пропорций органов.

Большая часть расчетов массы миокарда левого желудочка основана на линейных измерениях, полученных в М-режиме под контролем В-режима, и в последующем различным образом индексируется. Однако существуют лишь единичные работы, посвященные сопоставлению индексов, рассчитанных по разным принципам, что затрудняет сравнение данных, полученных в разных учреждениях, а также в динамике. Ситуация осложняется и тем, что на протяжении ряда лет меняются как используемые индексы, так и их контрольные величины, в частности, для пациентов мужского пола. К примеру, Европейское общество кардиологов в 2007 г рекомендовало использовать величину $MM/ППТ$, равную 125 г/м^2 , а в 2013 г — 115 г/м^2 [12, 13]. В отечественных публикациях фигурируют величины

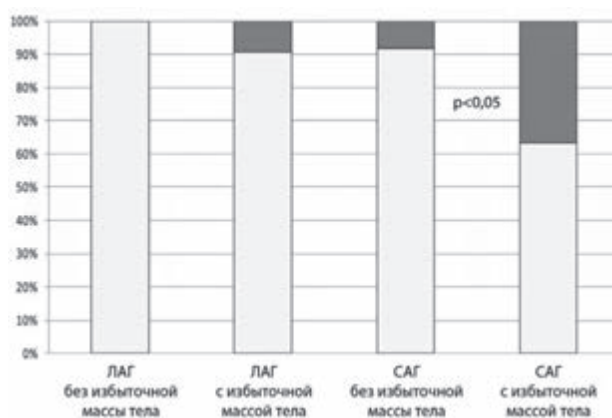


Рис. 4. Роль степени повышения массы тела в развитии гипертрофии миокарда. Наличие ожирения существенно повышает частоту гипертрофии миокарда. Темная заливка — гипертрофия миокарда.

Таблица 3. Частота гипертрофии миокарда при различных методах ее оценки в группах с нормальной и избыточной массой тела

Номер индекса	Индекс гипертрофии миокарда	Нормальная масса тела (n=35), абс. (%)	Избыточная масса тела (n=71), абс. (%)	p	OR (ДИ)
1	$MM/Рост^{2,7}(>45 \text{ г/м}^{2,7})$	7 (20)	31 (43,7)	<0,05	3,1 (1,2–8,0)
2	$MM/Рост^{2,7}(>48 \text{ г/м}^{2,7})$	1 (2,8)	24 (33,8)*	<0,001	17,3 (2,24–135,0)
3	$MM/Рост^{2,7}(>51 \text{ г/м}^{2,7})$	1 (2,8)	16 (22,5)	<0,05	9,9 (1,2–78,2)
4	$z \text{ MM}(F)>1,65 \sigma$	1 (2,8)	18 (25,3)*	<0,01	11,5 (1,5–90,8)
5	$MM/ППТ(>115 \text{ г/м}^2)$	3 (8,6)	11 (15,5)	>0,05	1,9 (0,5–7,5)
6	$MM/MT(>3 \text{ г/кг})$	5 (14,3)	4 (6,0)	>0,05	0,35 (0,08–1,4)

Примечание. * Разница между показателями 2 и 4 недостоверна; жирным шрифтом обозначены статистически достоверные величины OR.

для детей 120 и 122,5 г/м² [14, 15], а некоторые авторы просто сравнивают полученные данные с контрольной группой детей, не акцентируя внимание на наличие гипертрофии [16]. В совместных рекомендациях от 2006 г. Американского эхокардиографического общества и Европейской эхокардиографической ассоциации фигурирует величина 115 г/м² [4], в рекомендациях ВНОК 2008 г. — 124 г/м² [17].

Широкую популярность приобрел аллометрический индекс — в виде расчета ММ/Рост^{2,7}, известный еще с 1992 г. [1, 18] и учитывающий изменения пропорций тела при росте пациентов. Однако предложения по его верхней границе также варьируют. Наиболее широко использовалась универсальная граница 51 г/м^{2,7}, так как ее превышение у взрослых лиц с артериальной гипертензией было сопряжено с увеличенной смертностью и числом осложнений [18, 19]. Однако в последующем эту величину стали считать несколько завышенной, особенно у детей, в связи с чем иностранные авторы перешли на уровень 48–49 г/м^{2,7} [4], а отечественные — на 39,36 или 47,58 г/м^{2,7} [2, 15]. Считается, что последний показатель соответствует значению 99-го перцентиля кривой популяционного распределения индекса массы миокарда [19].

Р. Khoury и соавт. [7], рассчитавшие перцентильные кривые массы миокарда для различных возрастов, полагают, что у мальчиков старше 9 лет должен применяться 95-й перцентиль, соответствующий 45 г/м^{2,7}. Последние данные широко используют в зарубежных исследованиях при оценке гипертрофии миокарда у детей с заболеваниями почек [20, 21]. В то же время у детей до 9 лет отмечают резкие ко-

лебания представленного индекса, что не позволяет употреблять его в качестве универсального.

Для устранения данных проблем важное уточнение в оценку нормальных границ массы миокарда у детей внесли В. Foster и соавт. [8], показавшие, что приведенные выше нормативы в значительной мере зависят от колебаний роста детей группы контроля. По их данным, при использовании одного и того же «старого» критерия гипертрофии она не была выявлена

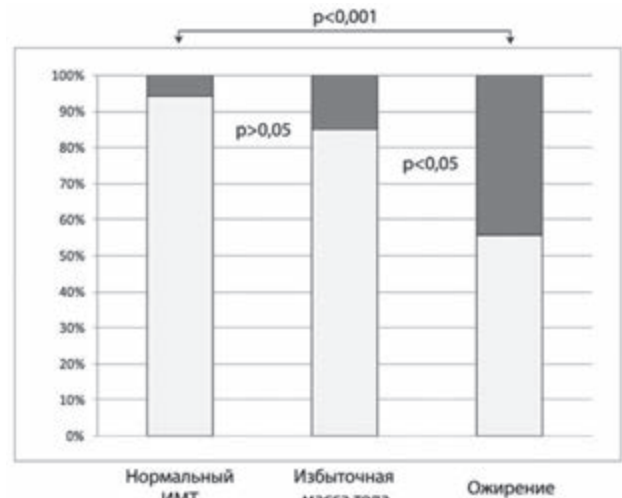


Рис. 5. Роль степени артериальной гипертензии и избыточной массы тела в развитии гипертрофии миокарда. Сочетание стабильной гипертензии и повышенной массы тела существенно повышает частоту гипертрофии миокарда ($p < 0,05$ по сравнению с предыдущими столбцами). ЛАГ — лабильная артериальная гипертензия; САГ — стабильная артериальная гипертензия. Темная заливка — гипертрофия миокарда.

Таблица 4. Показатели пациентов с нормальной и избыточной массой тела, МЕ (интерквартильные интервалы)

Показатель	Нормальная масса тела	Избыточная масса тела
Число пациентов	35	71
Возраст, годы	16 (15–17)	15 (13,3–16)
Рост, см	176 (166–181)	175 (166–181)
Масса тела, кг	64 (57–72)	88 (79–98)*
ППТ, м ²	1,79 (1,66–1,89)	2,06 (1,89–2,16)*
ИМТ, кг/м ²	21,0 (20,1–23,1)	29,4 (25,7–33,2)*
САД офисное, мм рт.ст.	130 (120–135)	130 (125–140)
САД при СМАД, мм рт.ст.	134 (126–137)	139 (134–145)
ММ/Рост ^{2,7} , г/м ^{2,7}	38,5 (33,4–44,5)	43 (36–49,7)*
zММ(F)	0,55 (–0,15–1,2)	1,08 (0,24–1,69)*
ММ/ППТ, г/м ²	96,8 (82,3–106,6)	94,5 (78,9–108,9)
ИВ САД, %	65 (46–84)	84 (69–93)**
Стабильная АГ, абс. (%)	24 (68,6)	60 (84,5)
Частота гипертрофий, абс. (%)	2 (8,3)	22 (36,7)*
Лабильная АГ, абс. (%)	11 (31,4)	11 (15,5)
Частота гипертрофий, абс. (%)	0 (0)	1 (9,1)

Примечание. * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$. АГ — артериальная гипертензия.

ни у одного из пациентов с ростом более 140 см, диагностирована в 8,4% случаев при росте менее 140 см и у 15% детей при росте менее 100 см. В связи с этим авторы предложили использовать центильную оценку массы миокарда относительно каждого данного роста, указывая ее как z-фактор, и считать величины более 95-го процентиля ($z > 1,65$) соответствующими гипертрофии миокарда. Предложенный индекс, на наш взгляд, является наиболее точным для детей, так как учитывает все возможные распределения величин внутри каждого данного роста. Расчет индекса может быть выполнен с помощью компьютерной программы или в свободном доступе по адресу: <http://parameterz.blogspot.ru/2008/09/lv-mass-z-scores.html>.

Индексы, не принимающие в расчет массу тела пациента, позволяющие избежать недооценки гипертрофии левого желудочка, особенно у тучных людей (в том числе детей), учитывая быструю динамику роста и массы последних. Применение же индексов, так или иначе использующих при расчетах массу тела, может приводить к неправильной или неполной трактовке полученных результатов. Например, в недавнем исследовании [16] приводится средний уровень массы миокарда при артериальной гипертензии II стадии, равный $96,4 \pm 10,7$ г/м², что формально соответствует норме. Однако в наших исследованиях при идентичном среднем индексе ММ/ППТ ($96,4$ г/м²) среди детей со стабильной артериальной гипертензией гипертрофия миокарда тем не менее была выявлена у 28,6%. Из материалов статьи следует также, что значительное количество пациентов (58%) имели избыточную массу тела, и использование индекса ММ/ППТ могло занизить частоту гипертрофии миокарда. Основываясь на показателях левого желудочка, приведенных в указанной работе в табл. 1, можно рассчитать, что если, к примеру, индекс массы тела пациента превышал 32 кг/рост², то индекс ММ/Рост^{2,7} должен был составить не менее $53,2$ г/м^{2,7}, а $z\text{ММ(F)}=2,0$, что соответствует гипертрофии левого желудочка. Приведенные соображения не отменяют выводы авторов о положительных изменениях левого желудочка под влиянием терапии, однако остается неясным, имелась ли позитивная динамика при «обычной» массе миокарда или удалось добиться регресса его истинной гипертрофии.

Корректная оценка наличия и степени гипертрофии миокарда является важной составляющей клинического процесса и научных исследований. В частности, на этом основаны показания для начала интенсивной антигипертензивной терапии. На наш взгляд, наиболее адекватными являются индексы ММ/Рост^{2,7} (>48 г/м^{2,7}) и $z\text{ММ(F)}$, широко применяющиеся как в зарубежной, так и в отечественной практике. Так как оба индекса не связаны с массой тела пациента, они могут быть использованы и при наличии ожирения. Индекс ММ/Рост^{2,7} (>48 г/м^{2,7}) является несколько более чувствительным, чем ин-

декс ММ/Рост^{2,7} (>51 г/м^{2,7}), соответствует 99-му перцентилю индекса массы миокарда левого желудочка у здоровых подростков и рекомендован для использования кардиологическими ассоциациями РФ [2]. Наши данные подтверждают обоснованность этих рекомендаций.

Индекс $z\text{ММ(F)}$ вполне сопоставим с приведенным выше, является достаточно строгим и удобен при повторных оценках; нами выявлены идентичные корреляции обоих индексов с величиной артериального давления как при офисном измерении, так и при СМАД. Преимуществом индекса $z\text{ММ(F)}$ является более наглядное отражение динамики измерений. Например, при обследовании пациента каждые 6 мес могут быть получены следующие величины z-фактора: $0,8-1,1-1,4$. Все они формально находятся в пределах нормы, однако зафиксированная динамика отражает тенденцию к росту массы миокарда (при учете продолжающегося роста самого пациента!), что должно насторожить врача и способствовать началу терапии.

Факторы, влияющие на развитие гипертрофии миокарда

Очевидно, что гипертрофия миокарда является, прежде всего, результатом повышенного артериального давления, однако «опасные» уровни последнего продолжают обсуждаться. Большинство авторов считают, что основные корреляции наблюдаются с результатами СМАД, а не офисного измерения давления [11]. Наши данные показывают, что величина массы миокарда слабо коррелирует с абсолютной величиной как офисного, так и мониторируемого САД, однако индексы САД $>1,0$ сопровождаются достоверно большим количеством случаев гипертрофии миокарда. Важным фактором является также длительность нагрузки на сердце повышенным давлением. Частота гипертрофии при ИВ более 50% (стабильная гипертензия) составляла 28,6%, а отношение шансов ее развития (OR) равнялось 8,4 (ДИ 1,07–66,4); при лабильной гипертензии выявлен лишь единичный случай гипертрофии левого желудочка. Тем не менее пациенты с начальными проявлениями артериальной гипертензии также нуждаются в диспансерном наблюдении, а прогрессирующее увеличение массы миокарда у них может являться свидетельством формирования настоящей стабильной гипертензии. Такой подход подтверждается наблюдениями зарубежных авторов за пациентами с так называемой латентной артериальной гипертензией, которая характеризуется нормальным офисным давлением, но повышенным при СМАД (с ИВ не менее 25%). Указанный вариант встречается приблизительно у 7% детей [22] и чаще (до 19%) при избыточной массе тела [23]. Авторы, в отличие от наших результатов, приводят сравнительно высокую частоту гипертрофии миокарда при данном виде гипертензии.

Нами ранее также были описаны наблюдения клинически бессимптомных случаев у пациентов с нормальным офисным артериальным давлением, у которых, тем не менее, при эхокардиографии была выявлена тенденция к гипертрофии межжелудочковой перегородки, а при СМАД — наличие артериальной гипертензии [24]. Данные наблюдения являются свидетельством, что тенденция к увеличению массы миокарда может быть объективным признаком скрытой хронической перегрузки сердца повышенным давлением.

Наличие избыточной массы тела считается одним из важнейших факторов развития опасного уровня артериального давления [25, 26]. J. Sorof и соавт. [27] обнаружили, что при переходе от 5-го процентиля ИМТ к 95-му частота заболевания увеличивается с 2 до 11%; по данным J. Nguyen и соавт. [28], частота развития артериальной гипертензии среди детей с ожирением повышается в два раза. Наше исследование показало, что отношение шансов для формирования стабильной гипертензии у таких пациентов по сравнению с имеющими нормальный ИМТ составляет 3,15 (ДИ 1,1–8,9). Очевидно, что перфузионное давление, необходимое для продвижения крови через мышечный и жировой массив, должно зависеть от величины этого массива и его сосудистого сопротивления. Кроме того, рост абсолютной массы тела требует от сердца увеличенного выброса крови для обеспечения этой массы кислородом, питательными веществами и т.п. Таким образом, имеются предпосылки для повышения артериального давления и, как следствие, — увеличения массы миокарда. Помимо сугубо механических факторов у больных с ожирением имеются также другие механизмы поддержания гипертензии — инсулинорезистентность и гиперинсулинемия, которые способствуют усилению реабсорбции натрия, увеличению антидиуретического эффекта, стимулируют симпатическую нервную систему и повышают продукцию катехоламинов [29]. В результате развивается системная артериальная и венозная вазоконстрикция.

Еще в 1994 г. была показана независимая роль ожирения в развитии гипертрофии миокарда [30]. В дальнейшем было замечено: чем раньше выявлена повышенная масса тела, тем более выражена последующая гипертрофия миокарда [31, 32]. В наших наблюдениях также повышалась вероятность патологических изменений левого желудочка при избыточной массе тела, однако большая доля (84,5%) детей со

стойким повышением артериального давления в данной группе не позволяет однозначно трактовать результаты. Как бы то ни было, сочетание стабильной гипертензии с повышенной массой тела значительно увеличивало шансы развития гипертрофии миокарда по сравнению с детьми, имеющими стабильную гипертензию, но нормальный ИМТ ($OR=6,3$) (ДИ 1,36–29,76). Таким образом, пациенты с указанными факторами риска остаются наиболее проблемными и должны быть основными кандидатами для активного врачебного вмешательства.

Полученные данные свидетельствуют, что патологические изменения левого желудочка встречаются не менее чем у 20% детей с высоким артериальным давлением. В таких условиях недостаточно просто констатировать увеличение размеров сердца, а необходимо использовать понятие гипертрофии, т.е. превышение определенной нормативной границы массы миокарда. Учитывая, что повышенная масса тела является частым фактором, сопутствующим артериальной гипертензии, способствует ее прогрессированию и увеличению массы миокарда, для выявления гипертрофии необходимо использовать специальные индексы, не зависящие от массы тела пациентов.

Выводы

1. Стабильная артериальная гипертензия у детей достоверно чаще встречается при наличии ожирения, при котором отношение шансов ее развития в 3,48 (ДИ 1,07–11,28) выше, чем при нормальной массе тела.
2. Масса миокарда коррелирует со степенью превышения нормативных показателей САД и временем нагрузки повышенным давлением.
3. Гипертрофия миокарда достоверно чаще встречается при стабильной, чем лабильной артериальной гипертензии и при ожирении ($p<0,05$).
4. Наиболее адекватными и хорошо коррелирующими между собой индексами для выявления гипертрофии миокарда у указанных пациентов являются индексы $MM/Рост^{2,7}(>48 г/м^{2,7})$ и $zMM(F)$.
5. Индекс $MM/Рост^{2,7}(>45 г/м^{2,7})$ не рекомендуется для использования в связи со значительными отличиями результатов от других индексов и малой пригодностью у детей до 9 лет.
6. Индексы $MM/ППТ$ и MM/MT не рекомендуются для использования в связи с малой пригодностью у детей с ожирением.

ЛИТЕРАТУРА

1. de Simone G., Devereux R.B., Daniels S.R. et al. Effect of growth on variability of left ventricular mass: assessment of allometric signals in adults and children and their capacity to predict cardiovascular risk. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 1056–1062.
2. Диагностика, лечение и профилактика артериальной гипертензии у детей и подростков. Второй пересмотр. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2009; 8: 4: Приложение 1: 253–288. (Diagnostics, treatment and prevention of arterial hypertension at children and teenagers. Second revision. *Kardiovaskuljarnaja terapija i profilaktika* 2009; 8: 4: Suppl. 1: 253–288.)
3. Wühl E., Witte K., Soergel M. et al. Distribution of 24-h ambulatory blood pressure in children: normalized reference values and role of body dimensions. *J Hypertens* 2002; 20: 1995–2007.

4. Lang R.M., Bierig M., Devereux R.B. et al. Recommendations for chamber quantification. *Eur J Echocardiography* 2006; 7: 79–108.
5. Cole T.J., Bellizzi M.C., Flegal K.M., Dietz W.H. Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey. *BMJ* 2000; 320: 7244: 1–6.
6. Devereux R.B., Alonso D.R., Lutas E.M. et al. Echocardiographic assessment of left ventricular hypertrophy: comparison to necropsy findings. *Am J Cardiol* 1986; 57: 6: 450–458.
7. Khoury P.R., Mitsniefes M., Daniels S.R. et al. Age-specific reference intervals for indexed left ventricular mass in children. *J Am Soc Echocardiogr* 2009; 22: 6: 709–714.
8. Foster B.J., Mackie A.S., Mitsniefes M. et al. A novel method of expressing left ventricular mass relative to body size in children. *Circulation* 2008; 117: 2769–2775.
9. Rijnbeek P.R., van Herpen G., Kapusta L. et al. Electrocardiographic criteria for left ventricular hypertrophy in children. *Pediatr Cardiol* 2008; 29: 923–928.
10. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. М: МедиаСфера 2003; 312. (Rebrova O.Yu. Statistical analysis of medical data. Application of a package of the applied STATISTICA programs. M: MediaSfera 2003; 312.)
11. Flynn J.T., Daniels S.R., Hayman L.L. et al. Update: Ambulatory blood pressure monitoring in children and adolescents: A scientific statement from the American Heart Association. *Hypertension* 2014; 63: 1116–1135.
12. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart J* doi:10.1093/eurheartj/ehm236.
13. Рекомендации по лечению артериальной гипертензии. ESH/ESC 2013. *Рос кардиол журн* 2014; 1: 105: 7–94. (Recommendations about treatment of an arterial hypertension. ESH/ESC 2013. *Ros kardiol zhurn* 2014; 1: 105: 7–94.)
14. Леонтьева И.В. Лекции по кардиологии детского возраста. М: ИД Медпрактика-М 2005; 536. (Leont'eva I.V. Lectures on cardiology of children's age. M: IDES of Medpraktika-M 2005; 536.)
15. Садыкова Д.И., Лутфуллин И.Я. Первичная артериальная гипертензия и гипертрофия миокарда в детском и подростковом возрасте. *Педиатрия* 2009; 88: 5: 16–21. (Sadykova D.I., Lutfullin I.Ya. Primary arterial hypertension and hypertrophy of a myocardium at children's and teenage age. *Pediatr* 2009; 88: 5: 16–21.)
16. Коровина Н.А., Творогова Т.М., Тарасова А.А. и др. Эффективность низкодозовой комбинированной антигипертензивной терапии у подростков с артериальной гипертензией. *Педиатрия* 2008; 87: 2: 25–32. (Korovina N.A., Tvorogova T.M., Tarasova A.A. et al. Efficiency of the low-dose combined antihypertensive therapy at teenagers with arterial hypertension. *Pediatr* 2008; 87: 2: 25–32.)
17. Национальные рекомендации по диагностике и лечению артериальной гипертензии. Кардиоваскулярная терапия и профилактика 2008; 7(6). Приложение 2. doi: <http://cardiocity.ru/rekomendatsii-vnok/natsionalnye-rekomendatsii-po-diagnostike-i-lecheniyu-arterialnoj-gipertonii> (National recommendations about diagnostics and treatment of an arterial hypertension. *Kardiovaskuljarnaja terapija i profilaktika* 2008; 7: 6: Suppl. 2. doi: <http://cardiocity.ru/rekomendatsii-vnok/natsionalnye-rekomendatsii-po-diagnostike-i-lecheniyu-arterialnoj-gipertonii>.)
18. de Simone G., Daniels S.R., Devereux R.B. et al. Left ventricular mass and body size in normotensive children and adults: assessment of allometric relations and impact of overweight. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20: 1251–1260.
19. Леонтьева И.В. Поражение органов-мишеней у детей и подростков с артериальной гипертензией. *Рос вестн перинатол педиат* 2010; 55: 2: 30–41. (Leont'eva I.V. Defeat of target organs at children and teenagers with arterial hypertension. *Ros vestn perinatol pediat* 2010; 55: 2: 30–41.)
20. Mitsniefes M., Flynn J., Cohn S. et al. Masked hypertension associates with left ventricular hypertrophy in children with CKD. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21: 137–144.
21. Sinha M.D., Tibby S.M., Rasmussen P. et al. Blood pressure control and left ventricular mass in children with chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6: 543–551.
22. Verberk W.J., Kessels A.G., de Leeuw P.W. Prevalence, causes, and consequences of masked hypertension: a meta-analysis. *Am J Hypertens* 2008; 21: 969–975.
23. Torok K., Palfi A., Szelenyi Z., Molnar D. Circadian variability of blood pressure in obese children. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2008; 18: 429–435.
24. Шарыкин А.С., Володина Н.И., Шильковская Е.В. Ранние эхокардиографические симптомы артериальной гипертензии у подростков. *Педиатрия* 2011; 5: 16–18. (Sharykin A.S., Volodina N.I., Shilykovskaja E.V. Early echocardiographic symptoms of arterial hypertension at teenagers. *Pediatr* 2011; 5: 16–18.)
25. Болотова Н.В., Посохова Н.В., Дронова Е.Г., Лукьянов В.Ф. Факторы риска формирования артериальной гипертензии у детей и подростков с ожирением. *Педиатрия* 2013; 92: 5: 40–44. (Bolotova N.V., Posohova N.V., Dronova E.G., Luk'janov V.F. Risk factors of formation of arterial hypertension at children and teenagers with obesity. *Pediatr* 2013; 92: 5: 40–44.)
26. Плотникова И.В., Безляк В.В., Ковалев И.А. Влияние факторов риска развития сердечно-сосудистых заболеваний на формирование эссенциальной артериальной гипертензии в подростковом возрасте. *Педиатрия* 2011; 90: 5: 11–15. (Plotnikova I.V., Bezljak V.V., Kovalev I.A. Influence of risk factors of development of cardiovascular diseases on formation of essential arterial hypertension at teenage age. *Pediatr* 2011; 90: 5: 11–15.)
27. Sorof J.M., Lai D., Turner J. et al. Overweight, ethnicity, and the prevalence of hypertension in school-aged children. *Pediatrics* 2004; 113: 3: 475–482.
28. Nguyen J.V., Robbins J.M., Houck K.L. et al. Severe obesity and high blood pressure among children, Philadelphia Health Centers, 2010. *J Primary Care & Community Health* 2014; 5: 2: 152–155.
29. Морено И.Г., Неудухин Е.В., Гурьева Е.Н. и др. Метаболический синдром у детей и подростков: вопросы патогенеза и диагностики. *Педиатрия* 2010; 89: 4: 116–119. (Moreno I.G., Neudahin E.V., Gur'eva E.N. et al. Metabolic syndrome at children and teenagers: questions of pathogenesis and diagnostics. *Pediatr* 2010; 89: 4: 116–119.)
30. de Simone G., Devereux R.B., Roman M.J. et al. Relation of obesity and gender to left ventricular hypertrophy in normotensive and hypertensive adults. *Hypertension* 1994; 23: 600–606.
31. Ghosh A.K., Hughes A., Chaturvedi N. et al. Adult life course body mass index and age at first detection of overweight are associated with future increases in left ventricular mass index. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61: 10: E1344.
32. Li X., Li S., Ulusoy E. et al. Childhood adiposity as a predictor of cardiac mass in adulthood. The Bogalusa Heart Study. *Circulation* 2004; 110: 3488–3492.

Поступила 13.03.15

Иммунологические особенности нарушений у детей, проживающих в регионах с различным уровнем радионуклидного загрязнения после аварии на Чернобыльской АЭС

Л.С. Балева, А.Е. Сипягина, И.Н. Яковлева, Н.М. Карахан, Н.И. Егорова, З.К. Землянская

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

Immunological characteristics of disorders in children residing in differently radionuclide-contaminated regions after the Chernobyl accident

L.S. Baleva, A.E. Sipyagina, I.N. Yakovleva, N.M. Karakhan, N.I. Egorova, Z.K. Zemlianskaya

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

Представлена оценка субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови детей, проживающих в регионах с различным уровнем радионуклидного загрязнения в различные сроки после аварии на Чернобыльской АЭС. У потомков облученных родителей (детей от родителей, проживающих на радиоактивно-загрязненных территориях с уровнем загрязнения почвы по ^{137}Cs более 1665 кБк/м^2) выявлена активация противоопухолевой защиты, которая характеризуется увеличением числа CD16+ лимфоцитов; активация менее выражена у детей, проживающих на территории с уровнем загрязнения почвы по ^{137}Cs ниже 1665 кБк/м^2 . Зарегистрирована тенденция к снижению количества клеток, вовлеченных в лейкоцитарную активацию с маркером «плюрипотентной активации» (клеток с маркером CD38), пролиферирующих клеток (клеток с маркером CD71) у детей из различных по уровню загрязнения территорий. Практически у всех детей из зон радионуклидной контаминации имеет место увеличение относительного количества клеток с маркером апоптоза (CD95+ лимфоцитов).

Ключевые слова: дети, показатели иммунного статуса, CD-субпопуляции лимфоцитов периферической крови, регионы радионуклидного загрязнения.

The paper estimates the subpopulation composition of peripheral blood lymphocytes in children residing in differently radionuclide-contaminated regions in different periods after the Chernobyl accident. The irradiated parents' posterities (children from the parents living in the areas where the soil is polluted with a radioactive ^{137}Cs level above 1665 kBq/m^2) have been found to have antitumor defense activation that is characterized by higher CD16+ lymphocyte counts; the activation is less marked in children residing in the areas with a ^{137}Cs soil contamination level below 1665 kBq/m^2 . There is a tendency towards lower counts of the cells involved in leukocyte activation with a pluripotency marker (cells with the marker CD38) and lower proliferating cells (cells with the marker CD71) in children from differently polluted areas. Virtually all the children from radionuclide-contaminated areas show higher relative counts of cells with an apoptotic marker (CD95+ lymphocytes).

Key words: children; immune status indicators, CD lymphocyte subpopulations, radionuclide-contaminated regions.

До катастрофы на ЧАЭС практически отсутствовал опыт наблюдения иммунных эффектов у пациентов, подвергшихся воздействию малых доз радиации в детском возрасте [1]. Изменения иммунного статуса у таких детей могут не только реализоваться в иммунодефицитные состояния с последующим развитием или активацией инфекционного процесса (в том числе оппортунистических инфекций) и хронических заболеваний, но и провоцировать канцерогенез. Так, у детей, подвергшихся воздействию радиации, отмечается высокий риск развития злокачественных за-

болеваний (лимфопролиферативных заболеваний, лейкозов, солидных опухолей), вторичных иммунодефицитных состояний, врожденных аномалий и пороков развития, может иметь место физиологическая несостоятельность потомства.

Ввиду иммуотропности воздействия радионуклидов представлялось целесообразным проведение комплексного исследования состояния иммунной системы у детей, как непосредственно подвергшихся хроническому комбинированному облучению в малых дозах, так и не подвергавшихся облучению, но являющихся потомками облученных родителей (первое поколение).

Учитывая разнообразный радионуклидный спектр: короткоживущие радиоизотопы йода (^{131}I), долгоживущие изотопы цезия (^{137}Cs) и стронция (^{90}Sr), различные пути поступления радиоизотопов (алиментарный, ингаляционный, трансплацентарный, контактный), различные сроки действия радиационного фактора (острое, хроническое облучение), особенности воздействия радиации в различные периоды онтогенеза (было обращено особое внимание на детей, находившихся в 1986–1987 гг. на этапе вну-

© Коллектив авторов, 2015

Ros Vestn Perinatol Pediat 2015; 3:81–88

Адрес для корреспонденции: Балева Лариса Степановна — д.м.н., проф., зав. отделением радиационной экопатологии детского возраста Научно-исследовательского клинического института педиатрии РНИМУ им. Н.И.Пирогова Сипягина Алла Евгеньевна — д.м.н., главн. науч. сотр. того же отделения Карахан Наталья Марковна — к.б.н., в.н.с. того же отделения Яковлева Ирина Николаевна — д.м.н., в.н.с. того же отделения Егорова Наталья Ивановна — лаборант-исследователь того же отделения Землянская Зинаида Константиновна — к.м.н., ученый секретарь Института, в.н.с. отдела организации и развития научных исследований и инновационной деятельности того же учреждения 125412 Москва, ул. Талдомская, д. 2

триутробного развития), нами были сформированы группы лиц радиационного риска, подлежащие длительному динамическому наблюдению.

Характеристика детей и методы исследования

Работа основана на длительном наблюдении 133 детей, которым было проведено полное клинико-лабораторное обследование в Детском научно-практическом центре противорадиационной защиты Научно-исследовательского клинического института педиатрии. В соответствии с когортной принадлежностью были сформированы следующие группы радиационного риска:

1-я группа ($n=17$) — дети, подвергшиеся облучению в периоде внутриутробного развития (дети, родившиеся в период с апреля 1986 г. по апрель 1987 г.) и продолжающие проживать на радиоактивно-загрязненной территории. Пренатальное облучение этих детей было обусловлено воздействием изотопов ^{131}I , ^{137}Cs , ^{90}Sr , постнатальное можно охарактеризовать как хроническое комбинированное облучение долгоживущими радионуклидами ^{137}Cs и ^{90}Sr . Совместные исследования с НИИ радиационной гигиены Минздрава России (Санкт-Петербург) позволили определить расчетные, индивидуальные дозы облучения *in utero* детей данной группы, составившие 1,3–9,2 мЗв. Медиана возраста детей составила 14 лет (13–16 лет);

2-я группа ($n=33$) — дети, проживающие на территории с плотностью загрязнения почвы ^{137}Cs до 556 кБк/кв.м. Медиана возраста детей составила 7 лет (2–15 лет);

3-я группа ($n=16$) — дети, проживающие на территории с плотностью загрязнения почвы ^{137}Cs от 556 до 1665 кБк/м². Медиана возраста детей — 6 лет (2–15 лет).

Дети 1–3-й группы родились после аварии на ЧАЭС от облученных родителей, проживающих на радиоактивно-загрязненных территориях, их постнатальное развитие проходило в условиях хронического комбинированного облучения малыми дозами ^{137}Cs и ^{90}Sr . Воздействию короткоживущих радиоизотопов ^{131}I подверглись дети 1-й группы во внутриутробном периоде.

Контрольная группа (группа сравнения) — дети, которые не подвергались радиационному воздействию, их родители также не были облучены. Медиана

на возраста обследованных в этой группе составила 10 лет (2–18 лет).

Для исследования клеточного иммунитета проводили количественную оценку лимфоцитов периферической крови с фенотипическими признаками следующих субпопуляций: CD3+; CD4+; CD8+; CD4+/CD8+; CD16+; CD25+; HLA-DR+; CD54+; CD71+; CD10+; CD23+; CD38+; CD95+. Определение поверхностных антигенов лимфоцитов осуществляли методом непрямой иммунофлюоресценции с использованием моноклональных антисывороток «Клоноспектр», производства научно-производственного объединения «Медбиоспектр» (Россия) к поверхностным антигенам. Для визуализации флюоресценции использовали ФИТЦ-меченные Fab-фрагменты IgG того же производства. Количественный анализ проб осуществляли на проточном цитофлюориметре. Использовали нормативы субпопуляций лимфоцитов крови у детей, полученные с применением моноклональных антисывороток («Клоноспектр», Протокол № 8 от 18.09.2000 г.).

Статистическую обработку полученных данных осуществляли на персональном компьютере с применением рядов вариационной статистики и корреляционного анализа. Использовали стандартные пакеты статистических программ Statistica, Excel 7.0. Определение статистической значимости проводили по *t*-критерию Стьюдента, различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Для большей информативности и наглядности полученные результаты рассматривались как самостоятельные значения, а также определялось отношение этих показателей к соответствующему контрольному значению (контрольное значение показателя при этом принималось за 1). Такой подход способствовал стандартизации степени отклонения показателя от возрастной нормы.

Результаты и обсуждение

Абсолютное количество лейкоцитов (CD3+) в обследованных группах радиационного риска в основном совпадало с референтными значениями показателей соответствующей возрастной нормы (табл. 1). Тенденция к снижению относительного количества лимфоцитов ($p > 0,05$) отмечалась у детей, проживающих в регионах с максимальным уровнем загрязнения по сравнению с контрольной группой (см. рисунок).

Таблица 1. Количество CD3+ лимфоцитов (общее число Т-лимфоцитов) периферической крови у обследованных лиц

Группа	Относительное количество, %		Абсолютное количество, ($\cdot 10^9/\text{л}$)	
	$M \pm m$	дисперсия показателя (min–max)	$M \pm m$	дисперсия показателя (min–max)
1-я ($n=17$)	66,99 $\pm$ 1,55	54,9–78,4	1,406 $\pm$ 0,117	0,867–2,459
2-я ($n=33$)	65,38 $\pm$ 1,83	24,8–80,0	1,889 $\pm$ 0,111	0,886–3,508
3-я ($n=16$)	64,11 $\pm$ 1,65	54,9–73,0	1,923 $\pm$ 0,199	0,902–3,764
Контроль ($n=19$)	67,31 $\pm$ 1,98	46,8–82,4	1,897 $\pm$ 0,221	0,985–3,813

Статистически значимых различий относительного числа Т-хелперов/индукторов (CD4+ лимфоцитов), также общего числа Т-лимфоцитов в группах обследованных лиц по сравнению с показателями в контрольной группе не выявлено. При этом среднее абсолютное количество Т-хелперов/индукторов во всех группах радиационного риска ниже, чем в контрольной группе ($0,961 \pm 0,141 \cdot 10^9/\text{л}$). Выявленные изменения продемонстрированы на рисунке. Полученные результаты подтверждают факт реакции иммунной системы на действие ионизирующей радиации в отношении лимфоцитов с функцией Т-хелперов/индукторов (CD4+ лимфоцитов) у лиц, облученных в детском возрасте в результате аварии на ЧАЭС.

В отношении параметров абсолютного количества цитотоксических клеток/супрессоров (CD8+ лимфоцитов) был зарегистрирован широкий диапазон колебаний показателя во 2-й группе с максимально низкими показателями нижней границы референтных значений (табл. 2). Уровень относительного количества CD8+ лимфоцитов во всех группах радиационного риска превышает показатели контрольной группы, причем с наибольшим отклонением в группе с максимальным уровнем радиационного загрязнения (см. рисунок). При оценке абсолютного количества CD8+ лимфоцитов и числа CD4+ клеток наглядно показано повреждающее действие ионизирующей радиации на лимфоциты с функцией цитотоксических клеток/супрессоров и Т-хелперов/индукторов.

Таким образом, нарушения Т-клеточного звена иммунитета были зарегистрированы во всех группах детей, проживающих в регионах радионуклидного загрязнения, причем это выражалось для Т-клеток с маркерами CD3, CD4, CD8.

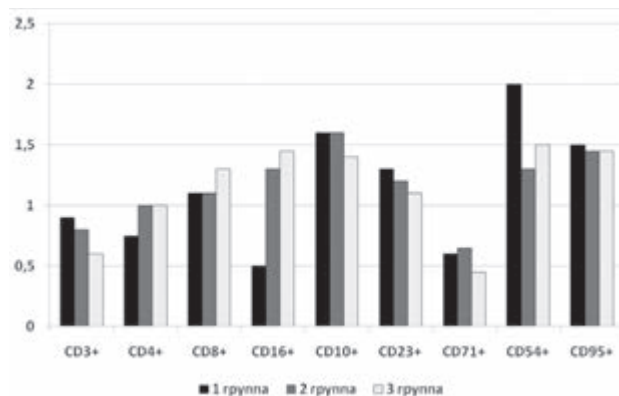
Проведенные исследования выявили признаки иммунных нарушений у обследованных лиц различных групп наблюдения, которые определялись характером и уровнем радиационного воздействия. Это, с одной стороны, позволило обоснованно предположить радиационный генез выявленных нарушений, а с другой, рекомендовать применение ряда иммунологических показателей в качестве маркеров радиационного воздействия.

Относительное число естественных киллеров с поверхностными структурами, обеспечивающими

трансдукцию сигнала «естественный киллер — макрофаг», т.е. активных киллеров (NK-клеток, CD 16+ лимфоцитов), соответствовало нормальному уровню во всех группах радиационного риска. Отмечалась тенденция к снижению абсолютного количества этих клеток у детей 1-й группы, т.е. у внутриутробно облученных (см. рисунок).

Общим, характерным признаком для всех групп радиационного риска было изменение абсолютного количества NK-клеток (CD16+ лимфоцитов), что может являться одной из причин нарушения противоопухолевого и противовирусного иммунитета у лиц, подвергшихся облучению. Причем нарушения противоопухолевого иммунитета у детей представленных групп радиационного риска имеют разнонаправленный характер: у детей 1-й группы (облученных во внутриутробном периоде развития) выявлено угнетение, у детей 2–3-й группы — активация противоопухолевого иммунитета (см. рисунок), наиболее выраженная для детей, проживающих на территориях с максимальным радионуклидным загрязнением. Таким образом, у потомков облученных (детей 2–3-й группы), проживающих на радиоактивно-загрязненных территориях, зарегистрирована тенденция к активации противоопухолевой защиты с характерным увеличением числа CD16+ лимфоцитов.

Нарушения В-клеточного звена иммунитета были зарегистрированы в виде изменений количества клеток с маркерами CD10, CD23 (см. рисунок). Статисти-



Соотношение относительного количества CD-субпопуляций лимфоцитов периферической крови обследованных детей основных и контрольной групп (показатели в контрольной группе приняты за 1).

Таблица 2. Количество CD8+ лимфоцитов (цитотоксических клеток/супрессоров) периферической крови обследованных лиц

Группа	Относительное количество, %		Абсолютное количество ($\cdot 10^9/\text{л}$)	
	$M \pm m$	дисперсия показателя (min–max)	$M \pm m$	дисперсия показателя (min–max)
1-я ($n=17$)	$25,17 \pm 1,94$	10,8–42,0	$0,433 \pm 0,050$	0,225–0,963
2-я ($n=33$)	$25,61 \pm 1,74$	5,6–62,0	$0,586 \pm 0,051$	0,050–1,284
3-я ($n=16$)	$28,18 \pm 3,67$	12,8–66,0	$0,580 \pm 0,105$	0,240–1,705
Контроль ($n=19$)	$24,43 \pm 1,56$	8,3–35,0	$0,596 \pm 0,086$	0,264–1,372

чески значимых различий абсолютного количества В-лимфоцитов (и молодых, и зрелых форм) в группах обследованных лиц по сравнению с контрольной группой не отмечалось. Абсолютное количество пре-В-клеток (CD10+ лимфоцитов) было статистически выше у лиц 2-й группы ($0,208 \pm 0,026 \cdot 10^9/\text{л}$; $p < 0,01$). Объединяющим признаком для детей 2-й и 3-й групп является то, что они родились после аварии от облученных родителей, при этом лучевая нагрузка на них осуществлялась в основном за счет внутреннего облучения долгоживущими радиоизотопами ^{137}Cs и ^{90}Sr .

Таким образом, у потомков облученных (первое поколение) наблюдаются тенденции, свидетельствующие об активации В-клеточного звена иммунной системы по сравнению с ранее выявленным снижением активности В-клеточного звена иммунитета у непосредственно облученных лиц в сроки апрель 1986 – апрель 1987 гг. [2]. Вероятно, в случаях, когда отмечается угнетение В-клеточного звена иммунитета, происходит уменьшение поступления пре-В-клеток в циркуляцию, что может являться одной из причин развития хронических воспалительных заболеваний, и не исключено, что именно эти процессы могут служить одним из факторов формирования аутоиммунной патологии. Таким образом, количество В-клеток (CD23+ лимфоцитов) и, в еще большей степени, количество пре-В-клеток (CD10+ лимфоцитов) можно рассматривать как потенциальный маркер радиационного воздействия.

Статистически значимых различий относительно количества HLA-DR+ лимфоцитов, отражающих активацию гуморального звена иммунитета, у лиц всех групп не выявлено ($p > 0,05$); статистически значимое уменьшение абсолютного количества этих клеток зарегистрировано у лиц 1-й группы ($0,236 \pm 0,025 \cdot 10^9/\text{л}$; $p < 0,05$) по сравнению с контрольной группой ($0,395 \pm 0,033 \cdot 10^9/\text{л}$).

Статистически значимых различий относительно и абсолютного количества CD25+ лимфоцитов (клеток с рецепторами для интерлейкина-2) у детей всех групп наблюдения по сравнению с контрольной группой выявлено не было ($p > 0,05$), т.е. выраженного угнетения индукции «суммарного иммунного ответа» не отмечалось.

Напротив, была зарегистрирована однонаправленная тенденция к снижению относительного коли-

чества клеток, вовлеченных в лейкоцитарную активацию с маркером «полипотентной активации» (клетки с маркером CD38) и пролиферирующих клеток (клеток с маркерами CD71). Так, относительное количество клеток с маркером «полипотентной активации» (CD38+ лимфоцитов) во всех группах радиационного риска было статистически недостоверно снижено ($p > 0,05$) по сравнению со значениями в контрольной группе. Тенденция к снижению пролиферативной активности лимфоцитов (CD71) отмечалась во всех группах радиационного риска, в большей степени выраженная для детей 3-й группы (табл. 3; см. рисунок).

Таким образом, другим общим важным признаком иммунных нарушений, характерным для детей всех групп радиационного риска, следует считать наличие аномального иммуногенеза в виде универсальной и однонаправленной тенденции к снижению количества клеток, вовлеченных в лейкоцитарную активацию с маркером «полипотентной активации» (клетки с маркером CD38) и пролиферирующих клеток (клеток с маркерами CD71). Цитологический феномен низкой пролиферативной активности лимфоцитов периферической крови был характерен для детей всех групп радиационного риска. Ранее нами было показано [2], что у большинства детей абсолютное количество лимфоцитов было снижено относительно возрастной нормы.

У детей групп радиационного риска отмечалась тенденция к увеличению относительного количества клеток с повышенной способностью к адгезии (CD54+ лимфоцитов), хотя статистически значимые различия по сравнению с контрольной группой зарегистрированы только для 1-й группы (см. рисунок). Это может свидетельствовать как о повышенной токсической активности клеток, так и о незрелости лимфоцитов периферической крови у большинства наблюдавшихся лиц.

У лиц всех групп радиационного риска относительное количество клеток с маркерами апоптоза (CD95+ лимфоцитов) было выше, чем в контрольной группе (табл. 4; см. рисунок). Выявленные закономерности указывают на нарушения иммуногенеза, проявляющиеся увеличением выхода в циркуляцию клеток с «запрограммированной гибелью». Среди причин данного явления можно рассматривать такие, как поступление в циркуляцию клеток, несостоятель-

Таблица 3. Количество CD38+ лимфоцитов (активированных полипотентных клеток периферической крови обследованных лиц

Группа	Относительное количество, %		Абсолютное количество ($\cdot 10^9/\text{л}$)	
	$M \pm m$	дисперсия показателя (min–max)	$M \pm m$	дисперсия показателя (min–max)
1-я ($n=16$)	$46,39 \pm 4,09$	15,2–69,0	$0,964 \pm 0,085$	0,316–1,435
2-я ($n=32$)	$47,78 \pm 3,75$	11,1–91,0	$1,405 \pm 0,110$	0,326–2,675
3-я ($n=14$)	$48,73 \pm 5,37$	13,0–79,0	$1,461 \pm 0,161$	0,309–2,383
Контроль ($n=17$)	$50,79 \pm 4,24$	25,2–86,0	$1,305 \pm 0,108$	0,108–0,221

ных по морфофункциональному признаку, т.е. клетки с маркером CD95 являются либо продуктом аномального иммуногенеза, о чем упоминалось выше, либо их «перепроизводство» обусловлено полноценными клетками, часть из которых оказывается невосстребованной в иммунных реакциях. Наличие у лиц всех групп радиационного риска тенденции к увеличению количества CD95+ лимфоцитов позволяет рассматривать этот показатель как наиболее информативный маркер как прямого, так и опосредованного радиационного воздействия.

Для уточнения причины, приводящей к увеличению относительного количества клеток с маркерами апоптоза (CD95+ лимфоцитов), оценивали корреляции между количеством этих клеток и другими показателями. Полученная статистически значимая отрицательная корреляционная связь ($r=-0,5952$; $p<0,01$) между клетками с маркером апоптоза и пролиферирующими клетками (CD71+ лимфоцитами), вероятнее всего, подтверждает наличие феномена «ускоренного старения» клеток. Однако не исключено, что данный феномен свидетельствует о защитно-компенсаторном механизме, позволяющем ускорить выведение из циркуляции клеток с цитогенетическими и/или функциональными нарушениями.

Данные литературы последних лет свидетельствуют, что ионизирующая радиация, даже при наличии малых доз, вызывает цитогенетические нарушения — повреждения ДНК различного характера: увеличение уровня аберрантных метафаз, аббераций хроматидного типа (одиночные фрагменты), аббераций хромосомного типа (парные фрагменты, дисцентрические, кольцевые хромосомы, транслокации, делеции) [3–7]. Полагаясь на собственные исследования и данные литературы [8], мы вправе предположить, что в дальнейшем, вслед за повреждением ДНК происходит включение защитного механизма, предусматривающего активацию генов Р-53 (специфического онкогена, контролирующего соответствие спектра белков в клетке ее клеточному реестру), арест аномальных клеток (с цитогенетическими нарушениями) в G_1 -фазе с последующей индукцией апоптоза. Такой механизм позволяет сохранить клеточный гомеостаз и избежать формирования клона клеток с опухолевой трансформацией, т.е. предупредить развитие онкогенного эффекта как у населения, под-

вергнувшегося хроническому облучению в малых дозах, так и у потомков облученных (первое—второе поколение). Следует отметить, что лица с наследственным дефектом одного из аллелей гена Р-53, как свидетельствуют данные литературы [8], будут составлять группу риска в отношении развития опухолей.

Образование активных форм кислорода является пусковым механизмом апоптоза, связанным с индукцией FAS/TNF региона (незлокачественный аутоиммунный лимфопролиферативный синдром). Также в ходе исследований, выполненных И.И. Вотриным и соавт. [9], было показано, что у обследованных детей, проживающих на радиоактивно-загрязненной территории, снижен уровень Са-Mg-зависимой эндонуклеазы лимфоцитов периферической крови. Эндонуклеазы, наряду с сериновыми и цистеиновыми протеазами, клеточными белками семейства ICE, свободными радикалами кислорода, являются важнейшим эффекторным звеном апоптотической гибели клетки. Таким образом, данные литературы и результаты собственных исследований позволяют сделать вывод о том, что высокий уровень апоптоза у детей, подвергшихся воздействию ионизирующей радиации, является ответной реакцией организма на облучение и, вероятно, служит одним из важнейших механизмов, направленных на предупреждение развития онкогенных эффектов в популяции облученных.

Таким образом, полученные данные, несмотря на отсутствие клинически манифестных форм иммунодефицита у наблюдавшихся пациентов, указывают на наличие аномалий ряда звеньев иммунитета у большинства детей групп радиационного риска. По нашему мнению, потенциальными маркерами иммуотропности радиационного воздействия следует считать следующие антигены: CD4, CD8, CD10, CD23, CD16, CD38, CD71, CD95.

Уже ранние исследования, в том числе проведенные нами в 1987–1996 гг., показали, что отклонения иммунологических параметров часто не достигали больших величин, но «были достаточно закономерны с традиционной точки зрения» [1, 2, 11]. При этом, наряду с ингибирующими, выявлялись и стимулирующие эффекты, т.е. воздействие радиации не было однонаправленным. По мнению А.А. Ярилина [1], выявленные последствия радиационного воздействия

Таблица 4. Количество CD95+ лимфоцитов (клеток с маркерами апоптоза) периферической крови обследованных лиц

Группа	Относительное количество, %		Абсолютное количество ($\cdot 10^9/\text{л}$)	
	$M \pm m$	дисперсия показателя (min–max)	$M \pm m$	дисперсия показателя (min–max)
1-я ($n=11$)	$29,32 \pm 5,44$	4,9–69,6	$0,610 \pm 0,113$	0,102–1,448
2-я ($n=20$)	$27,61 \pm 4,42$	1,6–68,8	$0,812 \pm 0,130$	0,047–2,023
3-я ($n=10$)	$27,57 \pm 8,82$	1,6–77,4	$0,824 \pm 0,266$	0,049–2,322
Контроль ($n=11$)	$19,51 \pm 4,84$	2,2–45,3	$0,501 \pm 0,124$	0,057–1,164

затрагивают в основном популяцию Т-лимфоцитов. Сегодня, спустя 28 лет после аварии на ЧАЭС, по-видимому, следует говорить о полипотентности оказываемого воздействия, поскольку обнаруженные нами изменения касаются не только, и не столько Т-лимфоцитов (CD3+, CD4+, CD8+, CD25+), сколько «незрелых» клеток, пролиферирующих клеток (CD 71+), предшественников В-лимфоцитов (CD10+ клеток), клеток «полипотентной активации» (CD 38+), а также клеток с маркерами апоптоза (CD 95+). Кажущиеся противоречия, вероятно, обусловленные многообразием причин радиационного и нерадиационного генеза, необходимо учитывать при назначении иммунокорректирующей терапии.

В особом внимании при наблюдении педиатром и иммунологом нуждаются дети с клиническими маркерами иммунной недостаточности (частые острые заболевания, обострения хронической патологии, частые рецидивы персистирующей вирусной инфекции, так называемая группа «часто и длительно болеющих детей»). Клинико-иммунологическая характеристика таких детей, как правило, неоднородна и представлена широким спектром минимальных нарушений иммунитета [10–13].

Неоднородность характера изменений иммунограмм детей различных групп радиационного риска, по нашему мнению, обусловлена имеющимися различиями радиационных характеристик каждой группы: длительность радиационного воздействия, различия величины и мощности дозы и пр. Доказательством этой точки зрения может служить наличие аналогичных по форме, но различных по степени изменений иммунограмм у детей 2-й и 3-й групп, т.е. у детей с одинаковым характером радиационного воздействия, но разной степенью интенсивности (дети проживают на территории с разной плотностью загрязнения почвы по ^{137}Cs : до 556 кБк/м² и от 556 до 1665 кБк/м². При этом чем больше плотность загрязнения почвы радиоизотопом ^{137}Cs , тем в большей степени изменены параметры иммунограмм у детей. Таким образом, дети, проживающие на радиоактивно-загрязненных территориях, нуждаются в комплексном клинико-лабораторном обследовании и неоднократном подробном исследовании иммунного профиля с целью уточнения необходимости проведения рациональной иммунокоррекции.

Изменения иммунограмм, представленных на рисунке, свидетельствуют, что у детей 2–3-й группы количественный дефицит ни одной субпопуляции клеток-эффекторов (CD3+, CD4+, CD8+, CD25+) не зарегистрирован. Однако выявлено уменьшение числа пролиферирующих клеток (CD71+) и увеличение количества клеток с маркерами апоптоза (CD95+).

Важным моментом, на который следует обратить особое внимание — повышенная вероятность развития у детей опухолевого процесса. Известно, что на-

рушения различных звеньев иммунитета являются одним из патогенетических механизмов формирования злокачественных новообразований. Показано, что у детей с клиническими проявлениями иммунодефицитных состояний вероятность развития неопластических процессов значительно выше, чем у здоровых детей. Особая роль в развитии опухолей отводится дефициту естественных киллеров (NK-клеток) и различным нарушениям фагоцитарной функции [12–14]. У подавляющего большинства обследованных нами детей имелись минимальные нарушения иммунитета (в частности, низкий уровень естественных киллеров — NK-клеток). Мы полагаем, что подобные изменения можно рассматривать как фактор риска формирования злокачественных новообразований у данного контингента больных. Однако эти предположения требуют дальнейшего углубленного исследования и наблюдения.

Известно, что иммуносупрессорные воздействия также могут являться неблагоприятным фоном, на котором повышается вероятность развития опухолей. Показано уменьшение абсолютного количества Т-хелперов/индукторов (CD4+ лимфоцитов). Точка зрения на иммуносупрессивное воздействие, высказанная нами, полностью совпадает с данными, представленными А.А. Ярилыным [1], которые свидетельствовали об увеличении числа активированных клеток, а также об изменении концентрации α_1 -тимозина, повышении титров аутоантител, реагирующих с эпителием тимуса. Автором предложена гипотетическая схема формирования Т-клеточного иммунодефицита под влиянием снижения уровня гормонов тимуса, вызываемого действием малых доз облучения.

Выявленные нарушения субпопуляционного состава лимфоцитов, в том числе активированных клеток, указывают и на повышение вероятности развития аутоиммунных заболеваний. С нашей точки зрения, гипотеза «порогового прорыва в стимуляции аутоантител к эпителиальным клеткам» может быть применена к развитию аутоиммунных процессов в облученном организме вообще и в щитовидной железе, в частности. В ходе исследований, выполненных Л.С. Балевой, И.Н. Яковлевой и соавт. [2, 15, 17], было показано, что через 10 лет после аварии на ЧАЭС наблюдался рост случаев злокачественных новообразований и аутоиммунных заболеваний щитовидной железы у пациентов, облученных в детском возрасте. При этом не исключена взаимосвязь указанных заболеваний. Обоснования значительного увеличения риска развития именно аутоиммунных заболеваний и опухолей также приводятся в исследовании И.В. Орадовской [17].

Таким образом, иммунные нарушения, обусловленные действием радиации, могут являться триггерным механизмом развития опухолей и аутоиммунных заболеваний, прежде всего щитовидной железы. Поскольку перечисленные нарушения рассматриваются

в качестве предпосылок для неопластических и аутоиммунных процессов, то дети, облученные внутриутробно, а также дети, продолжающие проживать на радиоактивно-загрязненной территории, составляют группы риска по формированию такой патологии.

Выводы

Во всех группах радиационного риска в отдаленные сроки после аварии на ЧАЭС зарегистрированы нарушения иммунного статуса. Наибольшие аномалии различных звеньев иммунитета выявлены у детей, подвергшихся хроническому комбинированному

облучению радиоизотопами ^{131}I (в интранатальном периоде), ^{137}Cs , ^{90}Sr (в постнатальном периоде).

У детей, рожденных от облученных родителей и продолжающих проживать на радиоактивно-загрязненной территории, отмечена активация противоопухолевой защиты с характерным увеличением числа CD16+ лимфоцитов.

Общим признаком изменения иммуногенеза у детей групп радиационного риска является: уменьшение числа пролиферирующих клеток (CD71+ клеток) и увеличение количества клеток с маркерами апоптоза (CD95+ клетки).

ЛИТЕРАТУРА

1. Ярилин А.А. Иммунологические нарушения у пострадавших от последствий Чернобыльской аварии и анализ их природы. В кн.: Последствия Чернобыльской катастрофы: Здоровье человека. Под ред. Е.Б. Бурлаковой. М 1996; 68–96. (Yarilin A.A. Immunologic disturbances in persons suffered as the result of Chernobyl accident and analyzing of it's origin. In book "The consequences of Chernobyl catastrophe: Humans health. Ed. by E.B. Burlakova, Moscow 1996; 68–96.)
2. Балева Л.С., Яковлева И.Н. Особенности иммунитета у лиц, подвергшихся воздействию малых доз ионизирующей радиации в детском возрасте. Вopr gematol/onkol i immunopatol v pediatri 2006; 5: 1: 22–31. (Baleva L.S., Yakovleva I.N. The immunologic particularities in persons, suffered from low doses radiation in childhood. Vopr gematol/onkol i immunopatol v pediatri 2006; 5: 1: 22–31.)
3. Сипягина А.Е. Радиочувствительность к малым дозам ионизирующего излучения у детей как основа развития соматических заболеваний: Автореф. дис... д-ра мед. наук. М 2003; 47. Avtoref. dis... d-ra med. nauk. Moscow 2003; 47.)
4. Бондаренко Н.А. Состояние здоровья детей облученных внутриутробно в различные сроки после аварии на Чернобыльской АЭС, проживающих на территории, подвергшейся воздействию радионуклидов и способы снижения негативных последствий радиационного воздействия: Автореф. дис... канд. мед. наук. М 2005; 25. (Bondarenko N.A. Health state of children radiation-exposed in utero, living in the regions radionuclide-polluted and opportunities for negative radiation consequences minimization. Avtoref. dis... kand. med. nauk. Moscow 2005; 25.)
5. Яковлева И.Н., Сусков И.И., Балева Л.С., Шилин Д.Е. Дисгеномные эффекты у пациентов, подвергшиеся воздействию различных доз радиоиода в результате аварии на Чернобыльской АЭС. Материалы III Российского конгресса «Современные технологии в педиатрии и детской хирургии». М 2004; 400. (Yakovleva I.N., Suskov I.I., Baleva L.S., Shilin D.E. Disgenomic effects in patients having been exposed with different radio-iodine doses as the result of Chernobyl accident. Materials of the III Russian congress «Update Technologies in pediatric and children surgery». Moscow 2004; 400.)
6. Воробцова И.Е. Влияние облучения родителей на физиологическую полноценность и риск канцерогенеза у потомства первого поколения организмов разных видов: Автореф. дис. ... д-ра биол. наук. Ленинград 1988; 51. (Vorobtsova I.E. The influence of parents X-irradiation on the physiological status and cancerogenic risk in F1- offspring of different types of organisms: Avtoref. dis. ... d-ra biol. nauk. Leningrad 1988; 51.)
7. Сусков И.И., Кузьмина Н.С. Проблема индуцированной геномной нестабильности в детском организме в условиях длительного воздействия малых доз радиации. Радиационная биология Радиоэкология 2001; 41: 5: 606–614. (Suskov I.I., Kuz'mina N.S. The problem of induces genomic instability in child's organism in conditions of prolonged low doses irradiation. Zh. Radiatsionnaya biologiya. Radioekologiya 2001; 41: 5: 606–614.)
8. Лушников Е.Ф., Абросимов А.Ю. Гибель клетки (апоптоз). М: Медицина 2001; 483. (Lushnikov E.F., Abrosimov A.Yu. Cell's death (apoptosis). M: Meditsina 2001; 483.)
9. Вотрин И.И., Ходарев Н.Н., Балева Л.С., Яковлева И.Н. Новая высокочувствительная тест-система на основе ДНК-ферментов в диагностике лимфопролиферативных заболеваний, в том числе у лиц группы риска из регионов с повышенной радиацией. Методические рекомендации. М 1995; 9. (Votrin I.I., Khodarev N.N., Baleva L.S., Yakovleva I.N. New high sensitive test-system basing on DNA-enzymes in lymphoproliferate diseases in risk patients from the regions with high X-radiation. Methodological recommendations. Moscow 1995; 9.)
10. Бучнева Н.Н. Роль персистентной герпетической и хламидийной инфекции в хронизации соматических заболеваний у детей, проживающих в территориях, загрязненных радионуклидами: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М 1999; 24. (Buchneva N.N. The role of persistent herpes and chlamydia infection in somatic disease's chronization in children living in radionuclide-polluted regions: Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Moscow 1999; 24.)
11. Вельтищев Ю.Е. Становление и развитие иммунной системы у детей. Иммунная недостаточность. Иммунные диатезы. Лекции для врачей. М: МНИИП и ДХ Минздрава РФ 1998; 79. (Vel'tishchev Yu.E. The immune system formation in children. Immune insufficiency. Immune disturbances. Lectures for medicines. M: MNIIP i DKh Minzdrava RF 1998; 79.)
12. Терлецкая Р.Н. Хронические заболевания легких и их лечение у детей, подвергшихся радиационному воздействию в результате аварии на Чернобыльской АЭС: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М 2003; 51. (Terletskaia R.N. Chronic lung diseases and there treatment in children radiation-exposed as a result of Chernobyl accident: Avtoref. dis. ... d-ra med. nauk. Moscow 2003; 51.)
13. Вельтищев Ю.Е., Длин В.В. Развитие иммунной системы. Иммунная недостаточность у детей. Лекции для врачей. М: МНИИП и ДХ Росздрава 2005; 78. (Vel'tishchev Yu.E., Dlin V.V. Development of immune system. Immune insufficiency in children Lectures for medicines. Moscow: MNIIP i DKh Roszdrava 2005; 78.)
14. Галактионов В.Г. Иммунология. М: РИЦ МДК 2000; 381. (Galaktionov V.G. Immunology. M: RITs MDK 2000; 381.)

15. Балева Л.С., Терлецкая Р.Н., Соха Л.Г. Использование рибомунилы при хронических заболеваниях органов дыхания у детей, проживающих в условиях радиационного воздействия. *Вопр соврем педиат* 2003; 2: 2: 22–24. (Baleva L.S., Terletsckaya R.N., Sokha L.G. Ribomunyl using in treatment of chronic lung diseases in children living in the radioactive influence conditions. *Vopr sovrem pediat* 2003; 2: 2: 22–24.)
16. Балева Л.С., Сипягина А.Е., Яковлева И.Н., Терлецкая Р.Н. Анализ качества оказания медицинской помощи больным, оперированным по поводу рака щитовидной железы, проживающим в областях Российской Федерации, загрязненных радионуклидами в результате аварии на Чернобыльской АЭС. Информационное письмо. М 1998; 12. (Baleva L.S., Sipyagina A.E., Yakovleva I.N., Terlitskaya R.N., Analyzing a quality of medical help in patients having undergone operations regarding to thyroid cancer, living in RF regions radionuclide-polluted as the result of Chernobyl accident. Information letter. Moscow 1998; 12.)
17. Орадовская И.В. Иммунологический мониторинг контингента лиц, принимавших участие в ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС. Итоги 10-летнего наблюдения. Концепция радиогенного иммунологического синдрома. В кн.: Последствия Чернобыльской катастрофы: Здоровье человека. Под. ред. Е.Б. Бурлаковой. М 1996; 96–130. (Oradovskaya I.V.. Immunological monitoring in persons, having took part in liquidation of Chernobyl catastrophe. The results of 10-years monitoring. The conception of radiogenic immunological syndrome. In book: The consequences of Chernobyl catastrophe: Humans health.. Ed. by E.B. Burlakova. М 1996; 96–130.)

Поступила 28.01.15

Аллельный вариант врожденной миопатии Салиха

М.С. Беленикин, С.С. Жилина, А.А. Баринов, М.Ю. Шорина, Н.О. Брюханова, Р.М. Магомедова, Т.И. Мещерякова, А.Н. Петрин, И.А. Демидова, Г.Г. Прокопьев, Г.Р. Мутовин, А.Г. Притыко

ФГБУ «Научно-практический центр медицинской помощи детям с пороками развития черепно-лицевой области и врожденными заболеваниями нервной системы», Москва; ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова», Москва; ГАУЗ «Московская городская онкологическая больница №62»

An allelic variant of congenital Salih myopathy

M.S. Belenikin, S.S. Zhilina, A.A. Barinov, M.Yu. Shorina, N.O. Bryukhanova, R.M. Magomedova, T.I. Meshcheryakova, A.N. Petrin, I.A. Demidova, G.G. Prokopiev, G.R. Mutovin, A.G. Prityko

Research and Practical Center of Medical Care for Children with Craniofacial Anomalies and Congenital Diseases of the Nervous System, Moscow; N.I. Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow; Moscow Cancer Hospital Sixty-Two

Статья посвящена описанию этапов и проблем диагностики врожденной миопатии с ранними дыхательными нарушениями. В рамках дифференциального диагноза рассмотрены врожденные миопатии, при которых встречается раннее поражение сердца. Поскольку течение заболевания у наблюдавшейся пациентки отличалось от таких нозологических форм и манифестировало не только мышечной слабостью, но и ранними нарушениями дыхания, по клинической картине заболевания и результатам гистологического исследования мышц нам не удалось определиться с нозологической принадлежностью и было решено провести экзомное секвенирование. Молекулярно-генетическое исследование позволило найти гетерозиготные мутации в гене титина (TTN). Полученные данные свидетельствуют о врожденной проксимальной миопатии с ранней дыхательной недостаточностью, являющейся аллельным вариантом миопатии Салиха. Этот случай представляет собой первое и пока единственное описание данного заболевания в России.

Ключевые слова: дети, врожденная миопатия Салиха, дыхательные нарушения, титин, ген TTN.

The paper describes the steps and problems of diagnosing congenital myopathy with early respiratory disorders. While differentially diagnosing, the authors consider congenital myopathies, in which early cardiac involvement is encountered. Since the course of the disease in an observed female patient differed from that of such nosological entities and appeared as not only muscle weakness, but also as early respiratory disorders, we could not identify what nosological entity the disease belonged to in view of its clinical presentation and the results of muscle histological examination and we decided to perform exome sequencing. Molecular genetic testing could find heterozygous mutations in the titin (TTN) gene. The findings are suggestive of congenital proximal myopathy with early respiratory failure, which is an allelic variant of Salih myopathy. This case is the first and so far only description of this disease in Russia.

Key words: children, congenital Salih myopathy, respiratory disorders, titin, TTN gene.

Заболевания, описание которых ограничено единичными наблюдениями в зарубежных изданиях, могут представлять сложную диагностическую про-

блему. Одним из таких заболеваний является врожденная миопатия Салиха [1–3].

Известно, что врожденная мышечная слабость нередко сочетается с дыхательными нарушениями, требующими вентиляционной поддержки. Разнообразие причин таких состояний существенно затрудняет дифференциальную диагностику различных по своей этиологии форм миопатий. Между тем правильная постановка диагноза является необходимым условием адекватной терапии и эффективного медико-генетического консультирования. Демонстрацией диагностических проблем, возникающих при обследовании детей с проявлениями миопатии и нарушениями дыхания, служит представленное ниже наблюдение.

Девочка в возрасте 4 мес поступила в отделение реанимации и интенсивной терапии Научно-практический центр (НПЦ) медицинской помощи детям с диагнозом «врожденная миопатия неуточненная».

Старший sibс здоров. Пробанд от второй беременности, вторых родов в срок. Оценка по шкале Апгар 8/9 баллов, масса при рождении 3500 г. Находилась на грудном вскармливании, сосала вяло. С рождения отмечена одышка, втяжение мечевидного отростка

© Коллектив авторов, 2015

Ros Vestn Perinatol Pediat 2015; 3:89–93

Адрес для корреспонденции: Беленикин Максим Сергеевич — к.х.н., в.н.с. Научно-практического центра медицинской помощи детям с пороками развития черепно-лицевой области и врожденными заболеваниями нервной системы
Жилина Светлана Сергеевна — к.м.н., в.н.с. указанного учреждения
Шорина Марианна Юрьевна — врач указанного учреждения
Брюханова Наталья Олеговна — мл.н.с. указанного учреждения
Мещерякова Татьяна Ивановна — врач-генетик указанного учреждения
Петрин Александр Николаевич — д.м.н., врач-генетик указанного учреждения
Прокопьев Геннадий Германович — к.м.н., вед.научн.сотр. указанного учреждения

Притыко Андрей Георгиевич — д.м.н., директор указанного учреждения
119620 Москва, ул. Авиаторов, д. 38.

Баринов Алексей Андреевич — биолог Московской городской онкологической больницы №62

Демидова Ирина Анатольевна — к.м.н., зав. лабораторией молекулярной биологии указанного учреждения

143423 Московская область, Красногорский район, поселок Истра, д. 27

Мутовин Геннадий Романович — д.м.н., проф. Российского национального исследовательского медицинского университета им. Н.И. Пирогова
Магомедова Раисат Магомедовна — асп. указанного учреждения

117997 Москва, ул. Островитянова, д. 1

грудины. В возрасте 1 мес в связи с нарастающей дыхательной недостаточностью госпитализирована в больницу Святого Владимира с диагнозом: последствия церебральной ишемии гипоксически-ишемического генеза. Синдром мышечной гипотонии. Гнойный трахеобронхит. Дисателектазы. Острая сердечно-легочная недостаточность. Продленная ИВЛ. Неоднократные попытки отключения от искусственной вентиляции легких (ИВЛ) остались без эффекта. В тяжелом состоянии переведена в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) Морозовской детской городской больницы. Самостоятельные дыхательные движения нерегулярные и урежались с увеличением времени продленной ИВЛ. Периодически диагностировался ателектаз левого легкого, при компьютерно-томографическом исследовании порок развития легкого был исключен. В связи с необходимостью проведения продленной ИВЛ и частых санаций трахеи ребенку наложена трахеостома.

При обследовании: креатинфосфокиназа 1185 ед/л. Электромиографическое исследование функции периферического мотонейрона выявило изменения, характерные для первично-мышечных заболеваний. Селективный биохимический скрининг исключил наследственные аминокислотопатии, органические ацидурии и дефекты митохондриального бета-окисления. Мутаций в генах *SMN1* (спинальная мышечная атрофия, OMIM: 253300) и *PNOX2B* (синдром врожденной центральной гиповентиляции, OMIM: 209880) не обнаружено. Морфологический анализ биоптата скелетной мышцы в 2,5 мес жизни выявил выраженные иммуногистохимические признаки аутоиммунного миозита в виде значительных отложений маркера главного комплекса гистосовместимости I типа в перисарколеммальных участках мышечных волокон (исследования проведены в лаборатории общей патологии Московского НИИ педиатрии и детской хирургии). Дополнительное иммуногистохимическое исследование биоптата скелетной мышцы позволило сделать вывод о наличии нейрогенной миопатии при отсутствии признаков идиопатической воспалительной миопатии.

В возрасте 4 мес ребенок переводится в ОРИТ НПЦ медицинской помощи детям для оказания паллиативной помощи в объеме ИВЛ и симптоматической терапии с диагнозом: врожденная миопатия неуточненная. За время пребывания в отделении состояние ребенка оставалось тяжелым по основному заболеванию. Сохранялась дыхательная недостаточность, зависимость от ИВЛ, отмечалось быстрое прогрессирование атрофий скелетных мышц, полное отсутствие движения. Нарастала пастозность в конечностях, изменения кожи по типу склеремы. В неврологическом статусе: гипомимия, дисфагия, смешанный тетрапарез с «выпадением» сухожильных и брюшных рефлексов. Вегетативная дисфункция нарушена — у ребенка периодически отмечались эпизоды повышения температуры

тела до фебрильных значений (нарушение терморегуляции смешанного генеза). Уровень лактата в крови за весь период не превышал 2,0 ммоль/л.

При видео-ЭЭГ мониторинге наблюдались диффузные изменения биоэлектрической активности коры головного мозга. Эпилептиформной активности, эпилептических приступов и их ЭЭГ-паттернов при исследовании не зарегистрировано. Отмеченные события в виде вздрагиваний, открывания глаз, заведения глазных яблок в стороны не сопровождалось изменением фоновой ритмики. При магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга визуализированы последствия перенесенной перинатальной гипоксии с явлениями задержки миелинизации: субатрофия больших полушарий головного мозга, заместительная наружная гидроцефалия. Кардиологическое исследование диагностировало тахикардию (165 в минуту), неполную блокаду правой ножки пучка Гиса, синдром ранней реполяризации желудочков, увеличение нагрузки на правые отделы сердца. В динамике наблюдения нарастала перегрузка правого предсердия, гипертрофическая кардиомиопатия. Преобладание правых отделов сердца. Сократительная функция миокарда левого желудочка удовлетворительная.

Решающее значение в постановке диагноза имели результаты экзомного секвенирования, позволившие в гене *TTN* найти мутации, ассоциированные с врожденной проксимальной миопатией с ранними дыхательными нарушениями (OMIM: 603689, 188840), которая является аллельным вариантом миопатии Салиха (OMIM: 611705, 188840). Это очень редкое, ранее не описанное в РФ заболевание с прогрессирующим течением и отсутствием в настоящее время методов патогенетической терапии.

Обсуждение

В соответствии с имеющимися в литературе описаниями [1–3] врожденная миопатия Салиха характеризуется мышечной слабостью, проявляющейся в неонатальном периоде или в раннем детстве. Мышечная слабость преимущественно проксимальная с незначительной мышечной гипертрофией и задержкой моторного развития. Отмечается гипомимия. Дети приобретают способность самостоятельно ходить в возрасте от 1,5 до 4 лет. В первом десятилетии жизни постепенно нарастают контрактуры и тугоподвижность в суставах и позвоночнике. Интеллект не страдает. Нарушения сердечной деятельности появляются к 5 годам и быстро прогрессируют, приводя к летальному исходу к концу второго десятилетия жизни.

При биохимических исследованиях выявляется умеренно повышенная активность сывороточной креатинкиназы (в 1,5–7 раз выше нормы). Электромиография (ЭМГ) демонстрирует миопатический тип кривой со снижением амплитуды и полифазными потенциалами; скорость проведения по сенсорным волокнам в норме. По данным ЭКГ в четырехлетнем

возрасте формируется отклонение оси сердца влево и снижается функция левого желудочка. С появлением дилатационной кардиомиопатии (с возрасте 5–16 лет) нарушения ритма становятся очевидными на ЭКГ и при Холтеровском мониторировании: полиморфные желудочковые комплексы, бигеминия и тригеминия, атриовентрикулярная блокада, желудочковая тахикардия [1–3].

Гистологические изменения скелетных мышц неспецифичны. У детей в возрасте до 6 лет определяются разные по размеру волокна со скоплением ядер в центре без разрастания соединительной ткани. В конце первой декады жизни выявляется мягкий эндомиоциальный фиброз. Окислительные процессы в клетках снижены. Преобладают мышечные волокна I типа (>90%) [4]. Иммуногистохимические исследования скелетных мышц выявляют нормальную экспрессию дистрофина, ламинина α_2 , интегрин α_7 , α - и β -дистрогликана, десмина, эмерина и саркогликанов α , β , γ и δ . При электронной микроскопии скелетных мышц обнаруживают множественные очаги изменений саркомера и истощение митохондрий.

Диагноз врожденной миопатии Салиха ставится на основании клинических данных, повышенного уровня креатинфосфокиназы, результатов гистологического исследования биоптата мышц и наличия мутации в гене *TTN*.

Биопсия скелетных мышц является неотъемлемой частью диагностики миопатий, поскольку только специфические гистологические, иммунохимические и электронно-микроскопические находки могут определить круг поиска мутаций в генах, ответственных за возникновение врожденных структурных миопатий. В нашем случае специфических маркеров наиболее часто встречающихся врожденных миопатий обнаружено не было. Найденные изменения первоначально были расценены как миозит, однако при повторном консультировании материала эти находки трактовались как нейрогенная миопатия, что не позволило нам определиться с поиском отдельных генов. Тем не менее дифференциальный диагноз проводился со следующей группой миопатий, манифестирующих в раннем детском возрасте:

I. Спинальная мышечная атрофия (СМА) характеризуется прогрессирующей симметричной мышечной слабостью в результате дегенерации и потери мотонейронов передних рогов спинного мозга и ствола в неонатальном периоде или раннем детстве. Отличие клинических проявлений от миопатии Салиха: наличие тремора пальцев, нормальная или незначительно повышенная активность креатинкиназы сыворотки, отсутствие вовлечения сердца по данным ЭКГ [3], нейрогенные особенности по данным ЭМГ — многофазные волны, положительные острые волны и фибрилляции (в отличие от миопатической ЭМГ при миопатии Салиха); гистологические изменения скелетных мышц, свиде-

тельствующие об атрофии волокон 1-го и 2-го типов, тогда как при миопатии Салиха преобладают волокна 1-го типа.

II. Саркогликанопатии распространены в Северной Африке и на Аравийском полуострове [1]. Различия клинических проявлений с миопатией Салиха: высокая активность сывороточной креатинфосфокиназы (в 10–70 раз выше нормы); высокая R волна в V_1 и V_2 по данным ЭКГ (в отличие от миопатии Салиха, где глубокие S волны определяются в правых грудных отведениях и снижено соотношение R/S); по данным эхокардиографии дисфункция левого желудочка ассоциируется с нарушениями движения нижней стенки и задней перегородки (при миопатии Салиха дисфункция изначально ограничивается левым желудочком, а впоследствии вовлекает все камеры сердца [4]); гистологический анализ скелетных мышц выявляет ранние дистрофические изменения, иммуногистохимическое исследование демонстрирует отрицательное окрашивание одного или нескольких саркогликанов (α , β , γ и δ).

Для полноты описания необходимо упомянуть и другие формы поясно-конечностных мышечных дистрофий:

III. Поясно-конечностная мышечная дистрофия LGMD2I вызывается мутациями в гене фукутина (*FKRP*) [5]. При этом заболевании имеется фенотипическое сходство с миопатией Салиха, однако отсутствуют птоз, гипомимия, наблюдается высокий уровень сывороточной креатинкиназы и особенности на ЭКГ в виде изменения размеров и формы зубца P [6–8].

IV. Поясно-конечностная форма мышечной дистрофии LGMD2J — аллельна миопатии Салиха и связана с гомозиготной мутацией в C-концевой области *TTN*. Заболеванию свойственно более позднее начало с появлением первых признаков на четвертом десятилетии жизни). Примерно в половине всех зарегистрированных случаев отмечалась слабость в дистальных мышцах. Контрактуры и сердечная патология не описаны [8, 9].

V. Врожденные мышечные дистрофии (CMD) — генетически гетерогенная группа заболеваний, при которых мышечная слабость, как правило, выявляется с рождения или в раннем детстве. Задержка темпов моторного развития у всех детей, характерные иммуногистохимические изменения в мышечных волокнах. В описываемом в статье клиническом случае в рамках постановки дифференциального диагноза были рассмотрены только те врожденные миопатии, при которых описано раннее поражение сердца, а именно дистрогликанопатии, дефицит ламинина α_2 , LMNA-связанные CMD, болезнь множественных стержней.

1. Дистрогликанопатии. Дилатационная кардиомиопатия выявлялась у лиц с мутациями *FKRP* и у лиц с миопатией Фукуяма. Эти расстройства отличаются от миопатии Салиха наличием: интеллектуальной не-

достаточности / эпилепсии, пороками развития глаз, на МРТ выявляются пороки головного мозга.

2. Дефицит ламинина α_2 (MDC1A, OMIM: 607855) возникает в результате биаллельной мутации в гене *LAMA2* и характеризуется врожденной гипотонией и задержкой или отсутствием моторного развития, прогрессирующими диффузными контрактурами суставов, ригидностью позвоночника и нормальным когнитивным развитием у большинства пациентов. Примерно у $1/3$ больных развивается дисфункция левого желудочка [10]. Сходство с миопатией Салиха: миопатическое лицо и, у отдельных лиц, гипертрофия икроножных мышц [11–13]. Отличия от миопатии Салиха, выявленные при обследовании больных с MDC1A: МРТ головного мозга демонстрирует диффузные аномалии белого вещества, иммуногистохимическое окрашивание скелетных мышц демонстрирует частичную или полную недостаточность ламинина α_2 .

3. LMNA-связанные CMD (L-CMD) характеризуются гипотонией с рождения и слабостью аксиально-шейных мышц. Часто наблюдается поражение сердца (дилатационная кардиомиопатия) [13], а наблюдаемая внезапная смерть, вероятно, вторична по отношению к тяжелой желудочковой аритмии. Отличия от миопатии Салиха: слабость лицевых мышц, птоз, мышечные псевдогипертрофии.

4. Болезнь множественных стержней (MMD) вызвана мутациями в генах *SEPN1* и *RYR1*. Фенотип MMD, вызванный мутациями в гене *RYR1*, обычно мягче, чем при мутациях в *SEPN1* [14, 15]. Классический MMD-фенотип имеет множество сходств с признаками миопатии Салиха, а именно: неонатальная гипотония с ранним началом и задержкой развития моторики, слабость с максимальным участием сгибателей шеи и в меньшей степени мышц тазового и плечевого пояса; мимическая слабость варьирует от полного отсутствия до тяжелой формы; уровень сывороточной креатинфосфокиназы может быть слегка повышен; гистологическое исследование скелетных мышц обнаруживает общие черты с миопатией Салиха [13]. В отличие от этой формы при миопатии Салиха возникают дыхательные нарушения, требующие вентиляционной поддержки и поражение сердца вторично по отношению к дыхательной недостаточности.

Таким образом, врожденные миопатии характеризуются гипотонией, задержкой моторного развития, слабостью проксимальных мышц, недоразвитием мышечной массы; часто встречается удлиненное лицо, сколиоз, и деформации стоп. Из-за отмеченных фенотипических перекрытий признаков между врожденными миопатиями и врожденными мышечными дистрофиями диагноз основывается на результатах гистологического исследования мышц, при котором выявляются морфологические изменения, обусловленные распадом саркомерного Z-диска и миофибрилл. Биопсия мышц помогает

определиться с молекулярно-генетическим исследованием отдельных генов.

Течение заболевания у наблюдавшейся пациентки отличалось от всех перечисленных нозологических форм и манифестировало не только мышечной слабостью, но и ранними нарушениями дыхания. В клинической картине с рождения отмечалась диффузная мышечная слабость, гипомимия, снижение объемов спонтанной двигательной активности. Поверхностное с элементами апноэ дыхание практически с периода новорожденности со снижением оксигенации до критических цифр к возрасту 1 мес требовало проведения ИВЛ. Наблюдалась задержка темпов моторного развития при нормальном умственном развитии ребенка. Нарастала дилатационная кардиомиопатия в сочетании с мышечной слабостью к возрасту 6–7 мес. С прогрессированием контрактур снижался уровень креатинфосфокиназы. По результатам ЭМГ-исследования в возрасте 3 мес установлен первично-мышечный тип кривой (снижение амплитуды и полифазность потенциалов). Принимая во внимание результаты гистологического исследования мышц, нам не удалось определить с нозологической принадлежностью заболевания; в связи с этим было принято решение провести экзомное секвенирование.

Поиск потенциальных мутаций был проведен с помощью высокопроизводительного секвенирования (Illumina MiSeq) по участкам экзома, включенным в набор TruSight Exome (2761 ген). Библиотеки для секвенирования были подготовлены с помощью Nextera Rapid Capture Exome. Все этапы пробоподготовки и секвенирования были проведены в соответствии с протоколами производителя оборудования и реагентов. Все найденные в результате анализа полученных данных патогенные или потенциально патогенные варианты в разных генах мы рассматривали с учетом клинической картины заболевания. Основной поиск потенциально патогенных вариантов был проведен в генах, ассоциированных с проявлением какой-либо из миопатий, но в качестве наиболее вероятного кандидата рассматривали ген белка титина (*TTN*, 2q31.2). В гене *TTN* были найдены гетерозиготные варианты, имеющие частоту минорного аллеля ~0,1%: rs72650011 (замена His на Tyr), rs72648272 (замена Arg на Cys), rs72647870 (замена Gly на Arg). Вариант rs72650011, по данным NCBI (MedGen: 2880), ассоциирован с аутосомно-доминантным заболеванием — дилатационной кардиомиопатией-1G (CMD1G, MIM:604145), являющейся аллельным вариантом миопатии Салиха (MIM:188840, 603689), rs72648272 и rs72647870 располагаются в областях, близких к Z- и M-полосам. Достоверность найденных вариантов подтверждена двумя независимыми секвенированиями. Все три миссенс-мутации потенциально патогенны по данным PolyPhen2. Титин (коннектин), это мышечный

белок (состоит из 38 138 аминокислот) сердечной и скелетных мышц, который охватывает половину саркомера от Z- до M-полосы [16].

Полученные данные позволили сделать вывод, что рассматриваемый нами аллельный вариант миопатии Салиха является аутосомно-доминантной проксимальной миопатией с ранней дыхательной недостаточностью (миопатия Эдстрома, HMERF ,OMIM: 603689); заболевание обусловлено дефектом гена *TTN*, который кодирует белок титин (коннектин) [16]. Титин — мышечный белок (состоит из 38 138 аминокислот) сердечной и скелетных мышц, который охватывает половину саркомера от Z- до M-полосы [17]. Обнаруженные нами у пациентки мутации являются клинически значимыми, согласуются с наблюдаемыми клиническими проявлениями и позволяют объяснить тяжесть дыхательных нарушений и обосновать необходимость продленной ИВЛ. В литературе описаны только единичные случаи миопатия Эдстрома у более старших детей [18, 19]. Аутосомно-доминантная миопатия Эдстрома была определена в двух больших неродственных шведских семьях [18], но у них была найдена замена R279W в альфа-R1 области проте-

инкиназы титина, а дыхательные нарушения и кардиомиопатия были диагностированы у пациентов в возрасте старше 4–5 лет [19].

Заключение

Врожденная гипотония, задержка темпов моторного развития в сочетании с дыхательными нарушениями всегда ставят перед врачами множество задач: диагностика причины страдания, определение особенностей медицинского сопровождения, длительности и способа вентиляционной поддержки. Нами был проделан длительный диагностический путь и проведен дифференциальный диагноз со всеми известными нам врожденными миопатиями с дыхательной недостаточностью. Использование современных высокопроизводительных методов, в частности экзомного секвенирования, помогло определиться с нозологической принадлежностью заболевания. В литературе мы не нашли описания детей с мутациями в гене титина с такими ранними дыхательными нарушениями. Постановка диагноза и молекулярное подтверждение врожденной миопатии крайне необходимы для определения прогноза жизни конкретного пациента и репродуктивного прогноза в семье.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Salih M.A.M.* Muscular dystrophies and myopathies in Arab populations. In: A.S. Teebi (ed.). Genetic Disorders among Arab Populations. 2 ed. Heidelberg, Germany: Springer-Verlag 2010; 145–179.
2. *Salih M.A.M.* Approach to diagnosis and treatment of a child with motor unit disease. In: A.Y. Elzouki, F.B. Stapleton, R.J. Whitley et al. (eds). Textbook of Clinical Pediatrics. 2 ed. New York, NY: Springer-Verlag 2012; www: GeneReviews® [Internet]. eReviews® [Internet].
3. *Salih M.A.M.* Hereditary and acquired myopathies. In: A.Y. Elzouki, F.B. Stapleton, R.J. Whitley et al. (eds). Textbook of Clinical Pediatrics. 2 ed. New York, NY: Springer-Verlag 2012; www: GeneReviews® [Internet].
4. *Carmignac V., Salih M.A., Quijano-Roy S. et al.* C-terminal titin deletions cause a novel early-onset myopathy with fatal cardiomyopathy. *Ann Neurol* 2007; 61: 340–351.
5. *Nigro V., Aurino S., Piluso G.* Limb girdle muscular dystrophies: update on genetic diagnosis and therapeutic approaches. *Curr Opin Neurol* 2011; 24: 429–436.
6. *Boyden S.E., Salih M.A., Duncan A.R. et al.* Efficient identification of novel mutations in patients with limb girdle muscular dystrophy. *Neurogenetics* 2010; 11: 449–455.
7. *Margeta M., Connolly A.M., Winder T.L. et al.* Cardiac pathology exceeds skeletal muscle pathology in two cases of limb-girdle muscular dystrophy type 2I. *Muscle Nerve* 2009; 40: 883–889.
8. *Hermans M.C., Pinto Y.M., Merckies I.S. et al.* Hereditary muscular dystrophies and the heart. *Neuromuscul Disord* 2010; 20: 479–492.
9. *Pénisson-Besnier I., Hackman P., Suominen T. et al.* Myopathies caused by homozygous titin mutations: LGMD2J and variations of phenotype. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 2010; 81: 1200–1202.
10. *Wang C.H., Bonnemann C.G., Rutkowski A. et al.* Consensus statement on standard of care for congenital muscular dystrophies. *J Child Neurol* 2010; 25: 1559–1581.
11. *Jones K.J., Morgan G., Johnston H. et al.* The expanding phenotype of laminin alpha2 chain (merosin) abnormalities: case series and review. *J Med Genet* 2001; 38: 649–657.
12. *Quijano-Roy S., Galan L., Ferreira A. et al.* Severe progressive form of congenital muscular dystrophy with calf pseudohypertrophy, macroglossia and respiratory insufficiency. *Neuromuscul Disord* 2002; 12: 466–475.
13. *Quijano-Roy S., Mbieleu B., Bönnemann C.G. et al.* De novo LMNA mutations cause a new form of congenital muscular dystrophy. *Ann Neurol* 2008; 64: 177–186.
14. *Ferreiro A., Estournet B., Chateau D. et al.* Multi-minicore disease—searching for boundaries: phenotype analysis of 38 cases. *Ann Neurol* 2000; 48: 745–757.
15. *Ferreiro A., Monnier N., Romero N.B. et al.* A recessive form of central core disease, transiently presenting as multi-minicore disease, is associated with a homozygous mutation in the ryanodine receptor type 1 gene. *Ann Neurol* 2002; 51: 750–759.
16. *Edstrom L., Thornell L.E., Albo J. et al.* Myopathy with respiratory failure and typical myofibrillar lesions. *J Neurol Sci* 1990; 96: 211–228.
17. *Bang M.L., Centner T., Fornoff F. et al.* The complete gene sequence of titin, expression of an unusual approximately 700-kDa titin isoform, and its interaction with obscurin identify a novel Z-line to I-band linking system. *Circ Res* 2001; 89: 1065–1072.
18. *Nicolao P., Xiang F., Gunnarsson L.-G. et al.* Autosomal dominant myopathy with proximal weakness and early respiratory muscle involvement maps to chromosome 2q. *Am J Hum Genet* 1999; 64: 788–792.
19. *Lange S., Xiang F., Yakovenko A. et al.* The kinase domain of titin controls muscle gene expression and protein turnover. *Science* 2005; 308: 1599–1603.

Поступила 02.02.15

Спинальная мышечная атрофия у ребенка с проявлениями острого вялого паралича

Н.В. Скрипченко, О.Н. Пунтусова, А.В. Климкин, Г.П. Иванова, М.В. Иванова, А.И. Конев, В.Б. Войтенков

ФГБУ «Научно-исследовательский институт детских инфекций ФМБА России»; Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет; Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург

Spinal muscular atrophy in a child with manifestations of acute flaccid paralysis

N.V. Skripchenko, O.N. Puntusova, A.V. Klimkin, G.P. Ivanova, M.V. Ivanova, A.I. Konev, V.B. Voitenkov

Research Institute of Children's Infections, Federal Biomedical Agency of Russia; Saint Petersburg State Pediatric Medical University; North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg

Освещено состояние проблемы острого вялого паралича в мире и России. Подчеркнута актуальность клинико-эпидемиологического надзора над всеми заболеваниями, сопровождающимися синдромом острого вялого паралича у детей до 15 лет. На примере клинического наблюдения ребенка с диагнозом спинальной мышечной атрофии рассмотрены вопросы дифференциальной диагностики острого вялого паралича и наследственных нейромышечных заболеваний.

Ключевые слова: дети, острый вялый парез, полиомиелит, спинальная мышечная атрофия.

The article presents the state of the problem of acute flaccid paralysis (AFP) in the world and Russia. It emphasizes the relevance of clinical and epidemiological surveillance of all diseases accompanied by AFP syndrome in children under 15 years of age. A clinical observation of a child diagnosed with spinal muscular atrophy is used as an example to consider the differential diagnosis of AFP and hereditary neuromuscular diseases.

Key words: children, acute flaccid paralysis, poliomyelitis, spinal muscular atrophy.

Глобальная инициатива по эрадикации полиомиелита, предпринятая Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ), достигла огромного прогресса, уменьшив число случаев заболевания полиомиелитом с 350 000 в 1988 г. до 407 в 2013 г. Число стран с циркуляцией дикого вируса полиомиелита снизилось со 125 до 3. К 1999 г. достигнута эрадикация дикого вируса полиомиелита типа II. Последний случай выяв-

ления вируса полиомиелита типа III зарегистрирован 10 ноября 2012 г. в Нигерии [1]. Благодаря массовой иммунизации против полиомиелита и поддержанию на должном уровне качественного эпидемиологического надзора территория Российской Федерации с 2002 г. сертифицирована как зона, свободная от полиомиелита [2, 3]. Однако сертификация отдельных стран и даже регионов мира как «свободных от полиомиелита» не означает, что исчезла опасность возникновения случаев этого заболевания, так как пока в мире существуют отдельные очаги циркуляции дикого вируса полиомиелита [2]. В связи с интенсивностью миграционных потоков существует риск завоза «дикого» вируса полиомиелита на территорию России. В настоящее время сохраняется угроза заноса дикого вируса полиомиелита из трех эндемичных стран (Нигерия, Пакистан и Афганистан) в регионы, свободные от полиомиелита.

В основе стратегии борьбы с полиомиелитом наряду с массовой вакцинацией детей лежит строгий клинико-эпидемиологический надзор за всеми заболеваниями, сопровождающимися синдромом острого вялого паралича у детей до 15 лет [2, 4]. В соответствии с определением стандартного случая под острым вялым параличом понимают любой случай остро возникшего вялого паралича (пареза) в одной или нескольких конечностях у детей до 15 лет. Одним из важнейших показателей качества эпидемиологического надзора и способности медицинских работников не пропустить заболевание полиомиелитом, которое может проявляться вялым парезом, является

© Коллектив авторов, 2015

Ros Vestn Perinatol Pediat 2015; 3:94–97

Адрес для корреспонденции: Скрипченко Наталья Викторовна — д.м.н., проф., зам. директора по научной работе Научно-исследовательского института детских инфекций, зав. кафедрой инфекционных заболеваний у детей Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета

Климкин Андрей Васильевич — мл.н.с. отдела функциональной диагностики указанного учреждения

Иванова Галина Петровна — д.м.н., руководитель, в.н.с. отдела интенсивной терапии неотложных состояний указанного учреждения, асс. кафедры инфекционных заболеваний у детей Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета

Иванова Марина Витальевна — к.м.н., ст.н.с. отдела нейроинфекций и органической патологии нервной системы указанного учреждения, асс. той же кафедры Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета

Конев Александр Иванович — зав. отделением реанимации и интенсивной терапии указанного учреждения, асс. кафедры анестезиологии, реаниматологии и неотложной педиатрии Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета

Войтенков Владислав Борисович — к.м.н., зав. отделением функциональных методов диагностики указанного учреждения

Пунтусова Ольга Николаевна — ординатор кафедры детской невропатологии и нейрохирургии Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова

ежегодное выявление и регистрация случаев острого вялого паралича — не менее 1 на 100 000 детей в возрасте до 15 лет. При этом особое внимание уделяется так называемым «горячим случаям» острого вялого паралича, к которым, в соответствии с рекомендациями ВОЗ, относятся заболевшие дети в возрасте до 5 лет, не привитые против полиомиелита или имеющие менее 3 прививок, а также дети в возрасте до 15 лет с явлениями острого вялого паралича среди беженцев, вынужденных переселенцев, цыганского населения, прибывшие из зон военных конфликтов или имевшие контакт с лицами, прибывшими из эндемичных по полиомиелиту стран [4].

К заболеваниям у детей, сопровождающимся развитием острого вялого паралича и подлежащим эпидемиологическому расследованию, наряду с инфекционными поражениями центральной и периферической нервной системы (энцефалиты, миелиты, нейропатии и др.), относятся травматические и токсические нейропатии, новообразования периферических нервов и спинного мозга, а также относительно редко встречающиеся наследственные нейромышечные заболевания, дебютирующие синдромом острого вялого паралича. Последнее приобретает актуальность, так как они часто манифестируют в раннем детском возрасте, особенно у непривитых детей. О трудностях дифференциальной диагностики острого вялого пареза и наследственных нейромышечных заболеваний свидетельствует следующее наблюдение.

Ребенок Д., 2 мес жизни (дата рождения 25.08.2014 г.), находился в реанимационном отделении НИИ детских инфекций с 02.10. по 15.10.2014 г. Мальчик поступил переводом из областной детской больницы с подозрением на острый очаговый миелит на уровне $C_{III} - C_{IV}$. Из анамнеза известно, что ребенок от первой беременности, протекающей с повторными обострениями хронического цистита. Роды в срок, физиологические. Масса тела при рождении 3760 г, длина 54 см, оценка по шкале Апгар 8/9 баллов. В родильном доме отмечалась токсическая эритема, в связи с чем был дан медицинский отвод от вакцинации БЦЖ-М. Выписан на 6-е сутки жизни в удовлетворительном состоянии. На грудном



Ребенок Д., 2 мес. Диагноз: спинальная мышечная атрофия.

вскармливании с рождения. В течение первого месяца жизни нарушений родители не отмечали.

На 31-е сутки жизни (24.09.2014 г.) мать обратила внимание на вялость ребенка, снижение двигательной активности, утомление при кормлении грудью, заложенность носа. 25.09.2014 г. был госпитализирован в медсанчасть №38 с диагнозом: врожденная инфекция? Перинатальное поражение ЦНС, миотонический синдром. Синдром угнетения ЦНС. Учитывая необходимость углубленного обследования 30.09 мальчик был переведен в областную детскую клиническую больницу, где 01.10.2014 г. была выполнена магнитно-резонансная томография (МРТ) головного и спинного мозга. Заключение МРТ: дисгенезия мозолистого тела, повышение магнитно-резонансного сигнала на T2 от задних отделов спинного мозга на уровне $C_{III} - C_{IV}$. С диагностической целью 1.10.2014 г. проведена люмбальная пункция. Анализ ликвора: цитоз 10 клеток в 1 мкл, белок 0,2 г/л. 02.10.2014 г. на 7-й день болезни ребенок с диагнозом: острый очаговый миелит с преимущественным поражением на уровне $C_{III} - C_{IV}$. врожденная инфекция? поступил в НИИ детских инфекций.

При поступлении состояние тяжелое, обусловленное церебральной и дыхательной недостаточностью (см. рисунок). Не лихорадит. В сознании. На осмотр, манипуляции реагирует негативно, крик громкий эмоциональный, но быстро истощается. Сосет самостоятельно по 70 мл, не срыгивает. Кожные покровы бледно-розовые, чистые, умеренной влажности, катаральных явлений нет. Периферическая микроциркуляция удовлетворительная: губы розовые, конечности теплые, время заполнения капилляров ногтевого ложа 2 с. Дыхание с участием вспомогательной мускулатуры (преимущественно передней брюшной стенки), втяжение грудины на вдохе. Аускультативно: пузрыльное дыхание, проводится по всем полям, хрипов нет. Перкуторно: притупления легочного звука нет. Тоны сердца ритмичные, приглушены, частота сердечных сокращений 170 в минуту при бодрствовании, 120 — во сне. Живот мягкий, перистальтика выслушивается. Печень выступает из-под края реберной дуги на 4 см, селезенка не увеличена. Стул кашицеобразный, мочится свободно.

Неврологический статус: большой родничок 2×2 см, на костном уровне, пульсирует, швы закрыты. Со стороны черепно-мозговых нервов — без изменений, зрительное, слуховое сосредоточение есть, лицо симметрично, сосание, глотание не нарушены, язык в полости рта, по средней линии. Диффузная мышечная гипотония с вовлечением мышц живота, респираторной мускулатуры. Спонтанная двигательная активность в конечностях резко снижена, отмечаются минимальные движения в конечностях в ответ на болевое и тактильное раздражение. Голову не держит. Опоры на ноги нет. Пассивные движения в конечностях не ограничены, безболезненны. Сухожильные и периостальные рефлексы: карпорадиальные, с бицепсов, с трицепсов —

резко снижены; коленные, ахилловы не вызываются. Менингеальные симптомы отрицательные.

Из дополнительно собранного анамнеза установлено, что 17.09.14 (в возрасте 3 нед) был контакт с ребенком годовалого возраста, привитого 10.09.2014 г. живой полиомиелитной пероральной вакциной. Таким образом, данный пациент трактовался как «горячий» случай, так как был не привит и у него имело место подозрение на миелит. По совокупности клинико-анамнестических данных проводился дифференциальный диагноз между врожденным или приобретенным инфекционным поражением спинного мозга (миелит, полиомиелит) и нейродегенеративным заболеванием (спинальная амиотрофия) в сочетании с пороком развития головного мозга (дисгенезия мозолистого тела).

Проведено обследование. Учитывая возраст ребенка, отсутствие прививок против полиомиелита, факт контакта с другим привитым ребенком, пациент обследован на энтеровирусы и вирусы полиомиелита в региональной референс-лаборатории (фекалии двукратно с интервалом 48 ч). Результаты — отрицательные. При поступлении отмечалось повышение уровня креатинфосфокиназы до 1218 Ед/л, в динамике от 9.10.2014 г. и 14.10.2014 г. — возрастная норма. В крови выявлены IgG антитела к вирусу Эпштейна—Барр, цитомегаловирусу, токсоплазмозу (с высоким индексом avidности, что указывает на материнские антитела), Ig M не обнаружены. Результаты полимеразной цепной реакции (ПЦР) крови и ликвора на ДНК вируса Эпштейна—Барр, цитомегаловируса, вируса герпеса типов I, II, VI вируса ветряной оспы, РНК энтеровирусов от 6.10.2014 г. отрицательные. При электронейромиографическом исследовании от 03.10.2014 г. выявлены признаки поражения периферического мотонейрона по всему длиннику спинного мозга от шейного утолщения до поясничного. Амплитуда мышечных ответов значительно снижена в дистальных и проксимальных отделах конечностей. Признаков первичного поражения мышц, нарушения проведения по соматосенсорным проводникам не выявлено. По совокупности клинико-анамнестических данных диагноз полиомиелита исключен, заподозрена ранняя форма спинальной амиотрофии. В период проведения дифференциального диагноза ребенку проводилась инфузионная терапия (цитофлавин 1,0 мл/кг в сутки внутривенно капельно №5), противовирусная терапия (виферон в свечах по 150 000 МЕ 2 раза в сутки), вводились энергодонаторы (элькар по 50 мг/кг в сутки на 2 введения внутрь), ноотропы (пантогам 50 мг/кг/сут на 3 введения внутрь), введен внутривенный иммуноглобулин №3, осуществлялась респираторная поддержка.

С целью уточнения диагноза в лаборатории пренатальной диагностики наследственных болезней НИИ акушерства и гинекологии им. Д.О. Отта РАМН проведена молекулярно-генетическая диа-

гностика спинальной амиотрофии (исследованы 7-й и 8-й экзоны гена *SMN1* методом Taqman ПЦР-РВ с последующим анализом 7-го экзона и рестрикционным анализом 8-го экзона). 13.10.2014 г. получены положительные результаты, что позволило установить окончательный клинический диагноз: спинальная амиотрофия I тип (болезнь Верднига—Гоффмана) G12.0. Осложнение: дыхательная недостаточность 3-й степени. Сопутствующий: порок развития мозга — дисгенезия мозолистого тела.

Таким образом, у детей, в том числе раннего возраста, под маской синдрома острого вялого пареза может протекать спинальная амиотрофия I типа, что подтверждает данное наблюдение. В основе спинальной амиотрофии лежит дегенерация мотонейронов передних рогов спинного мозга, вызванная мутацией гена *SMN1* в хромосоме 5 и наследуемая по аутосомно-рецессивному типу [5]. Указанный ген кодирует белок SMN — белок выживаемости мотонейронов. Частота встречаемости заболевания — 1 на 6000–10000 новорожденных [6]. По срокам дебюта выделяют 4 типа спинальной амиотрофии: I — младенческий, II — промежуточный, III — юношеский, IV — взрослый.

Спинальная амиотрофия типа I (болезнь Верднига—Гоффмана) — наиболее тяжелая форма заболевания, первые симптомы можно выявить еще во внутриутробном периоде по слабому шевелению плода, что является основанием для консультации генетика и раннего обследования беременной на врожденную нервно-мышечную патологию. У значительного числа больных этой формой отчетливые клинические проявления отмечаются до 6-месячного возраста и характеризуются выраженными признаками вялого паралича мышц конечностей и туловища с вовлечением в процесс дыхательной мускулатуры, что следует учитывать в практической работе педиатров, неврологов, инфекционистов и эпидемиологов [7–9].

Выводы

1. Прогрессирующая мышечная гипотония у детей раннего возраста, особенно у непривитого ребенка, относится к так называемым «горячим случаям» и требует немедленной госпитализации для проведения комплексного (клинико-неврологического, вирусологического, инструментального) обследования для исключения полиомиелита и дифференциальной диагностики острого вялого паралича с врожденной нервно-мышечной патологией.

2. Отсутствие острого начала и общеинфекционного синдрома, наличие диффузной мышечной гипотонии исключает синдром острого вялого паралича, однако в период диагностического поиска необходимо проведение терапии в рамках рабочего диагноза: этиотропная противовирусная, противовоспалительная, антиоксидантная, метаболическая, респираторная поддержка, что позволяет стабилизировать состояние пациентов.

3. Подострое начало, наличие диффузной мышечной гипотонии, задержка статико-моторного развития являются основанием для обязательного проведения электронейромиографии и генетического

обследования для исключения наследственных заболеваний, протекающих с поражением передних рогов спинного мозга.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ayukekbong J., Bergstrom T. Polio will go, acute flaccid paralysis will stay. *Lancet* 2014; 383: 2209.
2. Скрипченко Н.В. Острые вялые параличи у детей. Методические рекомендации. Ст-Петербург 2003; 6—11. (Skrichenko N.V. Acute flaccid paralysis. Guidelines. St-Peterburg 2003; 6—11.)
3. Скрипченко Н.В. Нейроинфекции у детей. Детские инфекции 2014; 13: 1: 8—18. (Skrichenko N.V. Neuroinfections in children. *Detskie infekcii* 2014; 13: 1: 8—18.)
4. Цинзерлинг В.А., Чухловина М.Л. Инфекционные поражения нервной системы. Руководство для врачей. М 2011; 330—331. (Zinserling V.A. Chukhlovina M.L. Infections of the nervous system. Guideline for doctors. М 2011; 330—331.)
5. Шагина И.А., Дадали И.А., Тверская С.М., Поляков А.В. ДНК-диагностика проксимальной спинальной амиотрофии типов I-IV. Вестн РГМУ 2002; 25: 16—19. (Shagina I.A., Dadali I.A., Tverskaya S.M., Polykov A.V. DNA-diagnosis proximal spinal amiotrophy types I-IV. *Vestnik RGMU* 2002; 25: 16—19.)
6. Лобзин Ю.В. Детские инфекции на современном этапе: проблемы и пути решения. Журн инфектол 2009; 1: 1: 23—30. (Lobzin Ju.V. Children infections at the present stage. *Problems and Solutions. Zhurn infektol* 2009; 1: 1: 23—30.)
7. Pan-ethnic carrier screening and prenatal diagnosis for spinal muscular atrophy: Clinical laboratory analysis of >72 400 specimens». *Eur J Hum Genet* 2011; 20: 1: 27—32.
8. Сухоруков В.С., Харламов Д.А. Врожденные миопатии. М., 2010; 4-9 (Sukhorukov V.S., Kharlamov D.A. Congenital myopathy. Moscow, 2010; 4-9)
9. Соколова М.Г., Александров Н.Ю., Лобзин С.В. Спинальная мышечная атрофия у детей: этиология, патогенез, диагностика и принципы лечения. Вестн СЗГМУ им. И.И. Мечникова 2013; 5: 4: 108—114. (Sokolova M.G., Aleksandrov N.Yu., Lobzin S.V. Spinal muscular atrophy in children: etiology, pathogenesis, diagnosis and treatment guidelines. *Vestnik SZGMU im. I.I. Mechnikova* 2013; 5:4: 108—114.)

Поступила 21.01.15

Пилотное исследование использования продуктов класса ОРГАНИК в питании детей с атопическим дерматитом

К.С. Казначеев, Л.Ф. Казначеева, И.Н. Скидан, К.С. Волохова, Ю.В. Чеганова, Л.Н. Дубровина, О.Н. Коновалова

ГБОУ ВПО «Новосибирский государственный медицинский университет»; Компания «Бибиколь-РУС», Мытищи; ГБУЗ НСО «Детская городская клиническая больница №1», Новосибирск; КГБУЗ «Дом ребенка специализированный», Барнаул

Pilot study of the use of ORGANIC food products in the diet of infants with atopic dermatitis

K.S. Kaznacheev, L.F. Kaznacheeva, I.N. Skidan, K.S. Volokhova, Yu.V. Cheganova, L.N. Dubrovina, O.N. Konovalova

Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk; Bibicall-RUS Ltd., Mytishchi, Moscow Region; City Children's Clinical Hospital One, Novosibirsk; Specialized Children's Home, Barnaul

В последние десятилетия появляются публикации, свидетельствующие о положительном влиянии продуктов органического сельского хозяйства на здоровье детей, в том числе страдающих аллергией. В статье представлены результаты оценки переносимости органических плодовоовощных пюре БИБИКОЛЬ у детей первого года жизни, страдающих атопическим дерматитом. Проведено пилотное открытое неконтролируемое исследование, в которое включено 80 здоровых доношенных детей в возрасте от 5 до 10 мес жизни с наличием атопического дерматита, находившихся как на грудном, так и на искусственном вскармливании. Жесткий контроль рациона осуществлялся у 22 детей. В ходе введения прикорма у 78 пациентов не отмечалось обострения заболевания за весь период наблюдения. Сделано заключение, что в период ремиссии атопического дерматита, при отсутствии сенсибилизации, функциональных нарушений со стороны желудочно-кишечного тракта возможно введение в рацион детей органических продуктов питания даже с высокой сенсибилизирующей активностью (таких как пюре из моркови). Показано достоверное благотворное регулирующее влияние введения овощных и фруктовых пюре ОРГАНИК на функцию желудочно-кишечного тракта, проявляющееся нормализацией моторных нарушений (в том числе коликов — $\chi^2=20,31$; $p<0,05$, срыгивания — $\chi^2=18,37$; $p<0,01$), метеоризма ($\chi^2=4,99$; $p<0,05$) и адекватным перевариванием.

Ключевые слова: дети, атопический дерматит, функциональные нарушения желудочно-кишечного тракта, прикорм, продукты органик.

In the past decades, there have been publications suggesting the positive effect of organic farming food products on the health of children, including allergic persons. The paper presents the results of assessing the tolerance of BIBICALL organic fruit-and-vegetable purées in atopic dermatitis infants of the first year of life. A pilot open-label uncontrolled trial was conducted in 80 healthy full-term babies aged 5 to 10 months with atopic dermatitis who were breast or formula fed; their diet was tightly controlled in 22 infants. When additional foods were given, 78 patients were observed to have no exacerbation throughout the follow-up. It is concluded that organic food products even with high sensitizing activity (such as carrot purée) may be added to the diet of babies with atopic dermatitis remission in the absence of sensitization, gastrointestinal tract dysfunction. Addition of ORGANIC vegetable and fruit purées was shown to have a significant favorable regulatory impact on gastrointestinal function, which showed as normalization of motor disorders (including colic $\chi^2=20,31$; $p<0,05$, regurgitation $\chi^2=18,37$; $p<0,01$), tympanism ($\chi^2=4,99$; $p<0,05$), and adequate digestion.

Key words: babies, atopic dermatitis, gastrointestinal tract dysfunction, additional foods, organic food products.

© Коллектив авторов, 2015

Ros Vestn Perinatol Pediat 2015; 3:98–103

Адрес для корреспонденции: Казначеев Константин Сергеевич — к.м.н., доц. кафедры педиатрии и неонатологии Новосибирского государственного медицинского университета

Казначеева Лариса Федоровна — д.м.н., проф. той же кафедры
630091 Новосибирск, Красный проспект, д. 52

Скидан Игорь Николаевич — к.м.н., рук. научного отдела компании «Бибиколь-РУС»

141006 Мытищи, Олимпийский проспект, д. 29, стр. 2

Волохова Снежия Сергеевна — врач педиатр ООО «Центр семейной реабилитации»

Дубровина Людмила Николаевна — зам. гл. врача по лечебной работе Детской городской клинической больницы №1 г. Новосибирска

Коновалова Ольга Николаевна — зав. педиатрическим отделением поликлинического отделения того же учреждения

630087 Новосибирск, ул. Вертоковская, д. 3

Чеганова Юлия Владимировна — врач-диетолог Специализированного Дома ребенка

656003 Барнаул, ул. Аванесова, д. 46

В последние десятилетия учеными предпринимаются попытки оценить связь между качеством и безопасностью пищевых продуктов с формированием, сохранением и укреплением здоровья детей, а также профилактикой заболеваний. Особый интерес представляют исследования этой проблемы на примере наиболее динамично развивающейся формы ведения сельского хозяйства — «органического сельского хозяйства», которое отличается от обычного сельского хозяйства полным отказом от использования синтетических удобрений, пестицидов, регуляторов роста растений, синтетических кормовых добавок и гормонов, генетически модифицированных организмов и нанотехнологий [1]. Напротив, для увеличения урожайности сельскохозяйственных культур и борьбы с вредителями и сорняками активно применяют экологический эффект севооборотов, ресурсосберегающие методы обработки почвы, орга-

нические удобрения в севооборотах и биологические (естественные) средства защиты растений. В животноводстве, кроме жестких требований к качеству кормов, активно практикуется так называемый принцип «видосоответствующего содержания животных». Это означает выпас скота на естественных пастбищах, соответствующих строгим экологическим нормативам, доступность свежего воздуха, солнечных лучей и возможность беспрепятственно передвигаться [2]. На основании вышесказанного можно заключить, что потенциал безопасности продуктов на основе органических ингредиентов растительного и животного происхождения (продукты Органик) гораздо выше, чем у обычных продуктов.

В продуктах из органических хозяйств пестициды и тяжелые металлы либо отсутствуют полностью, либо содержатся в следовых количествах [3, 4]. Для подобных продуктов характерен низкий уровень контаминации патогенной микрофлорой [5–7], в том числе антибиотикорезистентной [7–10]. Кроме того, имеются данные, свидетельствующие о более высоком содержании питательных микро-и макроэлементов (витаминов А, С, Е, железа, кальция, магния и фосфора) [11, 12], натуральном вкусе [11], а также меньших потерях питательных веществ и лучшем сохранении качества указанных продуктов [11], чем у обычных продуктов. По данным мета-анализа, в молочных продуктах Органик по сравнению с обычными продуктами выявлено более высокое содержание белка, конъюгированной альфа-линолевой, *транс*-вакценовой, эйкозапентаеновой и докозагексаеновой кислот [12, 13].

В многолетнем исследовании The KOALA Birth Cohort Study, проводимом в Нидерландах [14], были суммированы данные по состоянию здоровья у 2700 детей первых 2 лет жизни и их кормящих матерей, получавших разные части рациона в виде продуктов Органик (от 10 до 95% от общего объема). В результате был выявлен значимый эффект в виде уменьшения риска развития atopического дерматита при употреблении в пищу «органических» молочных продуктов [OR 0,64 (95% CI 0,44, 0,93)].

Хорошо изучено влияние пищевых добавок, усиливающих и модифицирующих вкус и аромат, на здоровье человека: в частности, их влияние на вероятность развития заболеваний сердца, остеопороза, формирование аллергических реакций и гиперреактивности у детей [15]. Известно, что тартразин (Е102), амарант (Е123), бисульфит натрия (Е222) способны вызывать приступы астмы и, возможно, провоцировать гиперактивность у детей [15]. Считается, что некоторые другие консерванты, в том числе бензоаты (Е210–Е219), могут стимулировать развитие астмы и кожных аллергических реакций; нитрат калия (Е252) вызывает поражение кожи и гиперактивность [15].

Дети первых лет жизни особенно уязвимы для токсического воздействия химических веществ, поскольку у них существенно более низкий уровень активно-

сти фермента параоксоназы 1 (ген *PON1*), способного обезвреживать вредные химические соединения, в частности фосфорорганические пестициды. Установлено, что одни дети могут быть в 26–50 раз более чувствительны к воздействию пестицидов, чем другие, и в 65–130 раз более чувствительны, чем взрослые [16]. На сегодняшний день для детей и беременных женщин предельно допустимые концентрации экотоксигенов не известны. По мнению авторов работы, с нравственных позиций дети должны жить в условиях, когда нет ни предельных, ни допустимых концентраций химических веществ, синтезируемых человеком.

Вместе с тем свойства продуктов Органик, а также их влияние на укрепление здоровья и профилактику различных заболеваний у детей остаются малоизученными. В частности, практически не раскрыт вопрос о влиянии этих продуктов на снижение частоты аллергических проявлений у детей. В периоде клинической манифестации заболевания диета должна предусматривать, с одной стороны, элиминацию продуктов, обладающих высокой сенсибилизирующей активностью, исключение или ограничение причинно-значимых и перекрестно реагирующих аллергенов, с другой — обязательную адекватную замену элиминированных продуктов натуральными или специализированными смесями и продуктами. Из всего спектра продуктов питания, представленных на рынке, данному критерию наиболее полно отвечают монокомпонентные и поликомпонентные плодовоовощные пюре, приготовленные с использованием так называемой «органической» технологии, предусматривающей не только особые условия выращивания, но и особый режим хранения, переработки, упаковки, транспортировки продукции для максимального сохранения вкуса и питательных веществ.

Цель исследования: оценить переносимость плодовоовощных пюре БИБИКОЛЬ, произведенных из 100% органического сырья, у детей первого года жизни, страдающих atopическим дерматитом.

Характеристика детей и методы исследования

Критерии включения детей в исследование:

1. Доношенные дети обоих полов в возрасте от 5 до 10 мес с проявлениями atopического дерматита, находящиеся на искусственном или естественном вскармливании.
2. Отсутствие у детей выраженных функциональных нарушений пищеварения.
3. Отсутствие инфекционной патологии не менее чем за 1 мес до включения в исследование.
4. Добровольное информированное согласие родителя/опекуна на участие ребенка в клиническом исследовании.

Критерии исключения детей из исследования:

1. Желание родителей/опекунов прекратить свое участие в исследованиях.

2. Несоблюдение родителями/опекунами правил участия в исследовании.

3. Острые заболевания во время приема плодово-овощных пюре.

4. Применение родителями в период проведения исследования плодовоовощного пюре других производителей, изготовленного из тех же компонентов, что и исследуемое пюре.

Протокол исследования составлен в соответствии с принципами добросовестной клинической практики, действующими в странах ЕС с 1991 г. (European Good Clinical Practice Guidelines, 1991), директивными указаниями Минздрава РФ и практикой проведения исследований в ГБУЗ НСО «Детская городская клиническая больница №1» (Новосибирск) и КГБУЗ «Дом ребенка специализированный» (Барнаул).

В ходе исследования уточнялся семейный и аллергологический анамнез, проводилось объективное обследование пациента. В протокол включались результаты клинического обследования: основные показатели физического развития (длина тела, масса тела, окружность груди, головы), соматический статус ребенка, оценка тяжести течения атопического дерматита, в том числе по шкале SCORAD-TIS.

Регистрировали проявления диспептического синдрома: срыгивания и их частота, частота дефекаций, наличие колик, метеоризма. Макроскопическую характеристику кала оценивали по амстердамской шкале кала Бекалли.

В качестве методов лабораторного контроля использовали результаты копроскопии с выделением следующих синдромов: нарушения переваривания и всасывания в кишечнике, бродильной диспепсии, гнилостной диспепсии, синдрома внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы, колитического синдрома (по методу Козловской Л.В., Мартынова М.А., 1975).

Ежедневный контроль состояния осуществлялся матерью/опекуном ребенка и заносился в специальный «Дневник наблюдения за ребенком». Контроль со стороны врача осуществлялся ежедневно, через день проводилось объективное обследование.

В открытое неконтролируемое исследование были включены 80 доношенных детей в возрасте от 5 до 10 мес (в том числе 23 ребенка первого полугодия жизни и 57 детей второго полугодия) с наличием атопического дерматита легкой степени течения ($n=53$), средней тяжести ($n=26$), тяжелого течения ($n=1$). Мальчиков было 46, девочек — 34. Досрочно выбыл из программы 1 ребенок, что связано с переездом в другой город.

Легкая степень течения заболевания характеризовалась умеренно выраженной эритемой в области лица, немногочисленными папулезными элементами, располагавшимися на конечностях, ягодицах, сухостью кожи, у части детей — незначительным, непостоянным зудом. Индекс SCORAD-TIS составлял

не более 20 баллов.

При среднетяжелом течении атопического дерматита воспалительные изменения на коже проявлялись постоянной эритемой, отеком щек, периодическим мокнутием, наличием папулезных элементов в области ягодиц, на туловище; сухостью, шелушением кожи не только в области поражения, частым зудом. Индекс SCORAD-TIS: 21–40 баллов.

У одного ребенка зарегистрировано тяжелое течение атопического дерматита с выраженными патологическими, распространенными изменениями на коже в виде множественных папул, отека, эритемы, кожного зуда, экскориаций, расстройством сна. Индекс SCORAD-TIS составлял 60 баллов.

В родословной у 70 детей были указания на аллергические заболевания у ближайших родственников. У 10 детей, воспитывающихся в Доме ребенка, родословная неизвестна.

Грудное вскармливание получали 20 детей, искусственное вскармливание (адаптированные молочные смеси) — 60 пациентов. На первом этапе проводился анализ вскармливания детей, находившихся в амбулаторных условиях, уточнение характера питания матери. На момент введения как овощных, так и фруктовых пюре у 58 больных была зарегистрирована подострая стадия течения заболевания и 22 ребенка в течение нескольких месяцев не имели проявлений ранее зарегистрированного атопического дерматита. Из медикаментозных средств 78 пациентов получали только средства по уходу за кожей, 2 детям новые продукты питания вводили на фоне антигистаминных препаратов ввиду множественной пищевой непереносимости.

Пациенты получали органические продукты питания, предназначенные для детей раннего возраста. Было представлено 4 вида овощного (из цветной капусты, брокколи, тыквы, моркови) и 4 вида фруктового пюре (2 вида монокомпонентного пюре из яблок, груш и 2 вида поликомпонентного пюре из яблок и персиков и из яблок и черники).

Все сырье для производства плодовоовощных пюре выращено, сохранено, переработано, упаковано с использованием «органической» технологии. Все органические пюре БИБИКОЛЬ имеют европейский сертификат ORGANIC. Пюре БИБИКОЛЬ имеют натуральный вкус овощей и фруктов без добавления сахара и соли. Состав продуктов и пищевая ценность (в пересчете на 100 г) приведены в табл. 1.

Овощное пюре 36 пациентам вводилось в качестве первого прикорма, в том числе 15 детям в возрасте 7–8 мес (родители не вводили прикорм из-за боязни обострения атопического дерматита), 44 ребенка включены в исследование на фоне уже введенных в питание продуктов (каши, мясное пюре) как домашнего приготовления (17 детей), так и промышленного производства (27 детей).

У детей, получавших искусственное вскармли-

вание, основным пищевым продуктом, с которым связаны первые проявления atopического дерматита или обострение процесса, являлись смеси на основе коровьего молока, тогда как у детей, находившихся на грудном вскармливании, сенсibilизация отмечалась как к белкам коровьего молока, так и к яйцу, пшенице. По данным анамнеза, обострение atopического дерматита у 2 пациентов было связано с введением цветной капусты и брокколи, у 1 ребенка — яблочного пюре промышленного производства.

Статистическая обработка полученных количественных результатов проводилась с вычислением χ^2 -критерия согласия Пирсона (GraphPad Software, USA). Различие считалось достоверным при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Исследуемые продукты дети употребляли охотно. Исключение представляли 5 детей, находящихся на грудном вскармливании, матери которых в первые дни отмечали некоторые затруднения при введении овощного пюре из брокколи. Нарушения функции кишечника в ходе исследования не выявлено, характер стула и кратность у 32 детей не изменились, а у 27 детей (имеющих нарушения) показатели нормализовались.

Хорошо известно, что в период введения прикорма увеличивается риск формирования функциональных нарушений пищеварения. Тем не менее у 19 детей, имевших в анамнезе склонность к запорам или запоры с характеристикой стула в виде отдельных твердых кусочков кала (в виде «орешков») или оформленного, но с твердыми кусочками, с кратностью дефекации 2–3 раза в неделю, на фоне применения овощных и фруктовых пюре, по данным макроскопического исследования, отмечалась стабильная нормализация

стула и ежедневная дефекация. По результатам копрологического исследования (проводимого в динамике: на момент включения в исследование и в конце исследования) не отмечалось нарастания содержания крахмала, растительной клетчатки, увеличения количества иодофильной флоры, что говорит о хорошем усвоении пюре (табл. 2). Диспепсический синдром был представлен синдромом срыгиваний. У 18 детей как первого, так и второго полугодия жизни отмечались срыгивания со степенью выраженности до 3 баллов. При включении в пищу как овощных, так и фруктовых органических пюре БИБИКОЛЬ ситуация достоверно изменилась в лучшую сторону: редкие срыгивания небольшим объемом пищи были зарегистрированы только у 2 детей, что подчеркивает нормализацию функциональных нарушений ($\chi^2=18,37$; $p < 0,01$). К числу минимальных пищеварительных дисфункций у детей первого года жизни относятся и кишечные колики. При первичной оценке состояния пациентов эпизоды кишечных колик I степени (согласно Римским критериям III), чаще проявлявшиеся в вечернее время, присутствовали у 18 детей. На фоне приема как овощных, так и фруктовых органических пюре БИБИКОЛЬ ухудшения ситуации не наблюдали: у всех пациентов колики отсутствовали ($\chi^2=20,31$; $p < 0,05$).

К широко распространенным проблемам у детей раннего возраста относится метеоризм, сопровождающий многие функциональные нарушения, а у больных с atopическим дерматитом (наряду с другими клиническими проявлениями) являющийся симптомом гастроинтестинальной формы аллергии. Если при первом визите матери 25 детей отмечали постоянный умеренно выраженный метеоризм, то спустя 7–10 дней приема овощных пюре БИБИКОЛЬ указаний

Таблица 1. Состав плодовоовощных пюре БИБИКОЛЬ на основе 100% органического сырья

Продукт	Углеводы, г	Калий, мг	Энергетическая ценность, кДж/калорийность, ккал
Груша	11	114	197 /47
Яблоко	11	119	210 /50
Яблоко и персик	13	104	240 /57
Яблоко и черника	12	116	218 /51
Брокколи	7,9	140	183 /43
Тыква	3,4	220	113 /27
Морковь	3,7	70	73 /17
Цветная капуста	4,9	90	123 /29

Таблица 2. Характеристика стула у детей до и после введения прикорма по шкале Беккали, абс. (%)

Консистенция	До введения прикорма	После введения прикорма
A (разжиженный, водянистый)	0	0
B (размягченный, кашицеобразный)	24 (30,38)	16 (20,25)
C (мягкий, оформленный)	36 (45,57)	63 (79,75)
D (твердый)	9 (11,39)	0

на метеоризм (при анализе ежедневных дневников родителей и осмотров врача) не отмечено у 66 пациентов, только у 13 родителей были жалобы на периодическое незначительное урчание в кишечнике ребенка ($\chi^2=4,99$; $p<0,05$). Сводная картина динамики функциональных нарушений кишечника представлена на рисунке.

На фоне приема органического пюре БИБИКОЛЬ у 77 пациентов не отмечалось обострения заболевания за весь период наблюдения, постепенно уменьшилась площадь поражения кожи, отсутствовали гиперемия и зуд кожных покровов — индекс SCORAD-TIS составил менее 19 баллов. У 2 детей на 3–4-е сутки приема новых продуктов зарегистрировано обострение атопического дерматита в виде усиления гиперемии, появления зуда кожных покровов (выявлена ранее не известная сенсibilизация на употребляемый продукт, у первого ребенка — к цветной капусте и брокколи, у второго — к цветной капусте и яблоку). Переносимость других овощных и фруктовых пюре БИБИКОЛЬ у этих больных была хорошей.

Немаловажные вопросы решает врач при расширении диеты ребенка с атопическим дерматитом. Интересные данные получены у 22 детей с легким и среднетяжелым течением атопического дерматита, находящихся в ремиссии в течение 3–6 мес, при отсутствии минимальных функциональных нарушений кишечника, заболеваний желудочно-кишечного тракта, острых заболеваний респираторного тракта, проживающих в равных условиях, получающих абсолютно одинаковое ежедневное меню, не подвергающихся вакцинации в период введения новых продуктов питания, находящихся под ежедневным патронажем врача. Весь предлагаемый набор органических плодовоовощных пюре БИБИКОЛЬ, в том числе пюре из моркови, пациенты переносили хорошо. Несмотря на то что морковь (по данным некоторых исследователей) относится к группе со средним или высоким сенсibilизирующим эффектом, негативных реакций (обострение атопического дерматита, проявления гастроинтестинального синдрома, нарушения моторики) не было.

Выводы

1. Проведенные исследования показали хорошую переносимость плодовоовощных органических пюре БИБИКОЛЬ, легкость введения, хорошие органолептические свойства.
2. У детей с атопическим дерматитом легкого,

ЛИТЕРАТУРА

1. European Council. Council Regulation (EEC) No 2092/91 of 4 June 1991 on organic production of agricultural products and indications referring thereto on agricultural products and foodstuffs. 2005; https://www.fsai.ie/uploadedFiles/Legislation/Food_Legislation_Links/Organic_foodstuffs/Consol_Reg2092_91.pdf
2. Smit L.A., Zuurbier M., Doekes G. et al. Hay fever and asthma



Динамика функциональных нарушений пищеварения у детей до и после введения прикорма.

среднетяжелого и тяжелого течения в подострый период и период ремиссии показано введение в качестве прикорма как моно- так и в последующем поликомпонентных плодовоовощных пюре БИБИКОЛЬ органического производства.

3. В период ремиссии атопического дерматита, при отсутствии сенсibilизации, функциональных нарушений со стороны желудочно-кишечного тракта возможно введение экологически чистых продуктов (продуктов Органик) питания даже с высокой сенсibilизирующей активностью (таких как пюре из моркови).

4. Показано регулирующее влияние введения овощных и фруктовых органических пюре БИБИКОЛЬ на функцию желудочно-кишечного тракта, проявляющееся в виде нормализации моторных нарушений (колики, срыгивания, метеоризм), адекватного переваривания. Зарегистрировано улучшение пассажа каловых масс по кишечнику у всех пациентов, страдающих запорами на момент включения в исследование.

5. Анализ данных копрологического исследования, проведенного в динамике (в момент включения в исследование и через 40 дней приема овощных и фруктовых пюре БИБИКОЛЬ), показал отсутствие нарастания содержания крахмала, растительной клетчатки, иофильной флоры, что свидетельствует о хорошем усвоении продуктов.

6. Овощные и фруктовые пюре БИБИКОЛЬ на основе 100% органического сырья безопасны, отличаются высоким качеством и могут быть рекомендованы детям с атопическим дерматитом и функциональными нарушениями кишечника (колики, срыгивания, метеоризм, запоры).

symptoms in conventional and organic farmers in The Netherlands. *Occup Environ Med* 2007; 64: 2: 101–107.

3. Lesueur C., Gartner M., Knittl P. et al. Pesticide residues in fruit and vegetable samples: analytical results of 2 years pesticide investigations. *Ernährung/Nutrition* 2007; 31: 6: 247–259.
4. Tasiopoulou S., Chiodini A.M., Vellere F. et al. Results of the monitoring program of pesticide residues in organic food of

- plant origin in Lombardy (Italy). J Environ Sci Health B 2007; 42: 7: 835–841.
5. Han F., Lestari S.I., Pu S., Ge B. Prevalence and antimicrobial resistance among *Campylobacter* spp. in Louisiana retail chickens after the enrofloxacin ban. Foodborne Pathog Dis 2009; 6: 2: 163–171.
 6. Garma R.T., Waage S., Sviland S. et al. Reproductive Performance, Udder Health, and Antibiotic Resistance in Mastitis Bacteria isolated from Norwegian Red cows in Conventional and Organic Farming. Acta Veter Scand 2010; 52: 11–24.
 7. Schmied E.M., Bauer J. Comparative analysis of antibiotic resistance characteristics of Gram-negative bacteria isolated from laying hens and eggs in conventional and organic keeping systems in Bavaria, Germany. Zoonoses Public Health 2008; 55: 7: 331–341.
 8. Miranda J.M., Vázquez B.I., Fente C.A. et al. Comparison of antimicrobial resistance in *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus*, and *Listeria monocytogenes* strains isolated from organic and conventional poultry meat. J Food Protect 2008; 71: 12: 2537–2542.
 9. Cui S., Ge B., Zheng J., Meng J. Prevalence and Antimicrobial Resistance of *Campylobacter* spp. and *Salmonella* Serovars in Organic Chickens from Maryland Retail Stores. Appl Environ Microbiol 2005; 71: 4108–4111.
 10. Lestari S.I., Han F., Wang F., Ge B. Prevalence and antimicrobial resistance of *Salmonella* serovars in conventional and organic chickens from Louisiana retail stores. J Food Protect 2009; 72: 6: 1165–1172.
 11. Oliveira A.B., Moura C.F.H., Gomes-Filho E. et al. The Impact of organic farming on quality of tomatoes is associated to increased oxidative stress during fruit development. PLoS ONE 2013; 8: 2: e56354.
 12. Benbrook C.M., Butler G., Latif M.A. et al. Organic Production Enhances Milk Nutritional Quality by Shifting Fatty Acid Composition: A United States–Wide, 18-Month Study. PLoS ONE 2013; 8: 12: e82429.
 13. Palupi E., Jayanegara A., Ploeger A. et al. Comparison of nutritional quality between conventional and organic dairy products: a meta-analysis. J Sci Food Agric 2012; 92: 2774–2781.
 14. Kummeling I., Thijsa C., Huber M. et al. Consumption of organic foods and risk of atopic disease during the first 2 years of life in the Netherlands Br J Nutr 2008; 99: 3: 598–605.
 15. Randhawa S., Bahna S.L. Hypersensitivity reactions to food additives. Curr Opin Allergy Clin Immunol 2009; 9: 3: 278–283.
 16. Huen K., Harley K., Brooks J. et al. Developmental Changes in PON1 Enzyme Activity in Young Children and Effects of PON1 Polymorphisms Environ Health Perspect 2009; 117: 1632–1638.

Поступила 20.04.15



ВЫРАСТИМ ЗДОРОВОЕ ПОКОЛЕНИЕ ВМЕСТЕ!

СМЕСИ НЭННИ™ - это современные полностью адаптированные формулы на основе натурального цельного козьего молока из фермерских хозяйств Новой Зеландии.

БИБИКАШИ™ производятся в Германии из круп, имеющих европейский сертификат ORGANIC.

Добавление полезного новозеландского козьего молока и смеси НЭННИ оптимизирует состав и повышает пищевую ценность БИБИКАШ. Содержат комплекс пребиотиков.

ДЕТСКИЕ ПЮРЕ БИБИКОЛЬ™ производятся в Германии из овощей, фруктов и ягод, выращенных в фермерских хозяйствах, имеющих европейский сертификат ORGANIC.

Пюре БИБИКОЛЬ приготовлены без добавления соли, сахара и крахмала. Гарантировано полное отсутствие пестицидов.

горячая линия 8 800 200 888 0
www.bibicall.ru

Поражение отделов желудочно-кишечного тракта у детей с синдромом Жильбера

О.К. Ботвиньев, Г.М. Дубровина, А.И. Колотилина

ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова», Москва

Pathology of different portions of the gastrointestinal tract in children with Gilbert's syndrome

O.K. Botvinyev, G.M. Dubrovina, A.I. Kolotilina

I.M. Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow

Синдром Жильбера — распространенное генетическое заболевание, обусловленное недостаточностью фермента УДФ-глюкуронилтрансферазы в печени. Цель исследования: изучить патологию различных отделов желудочно-кишечного тракта у детей с синдромом Жильбера. Обследованы 182 ребенка в возрасте от 3 до 17 лет с синдромом Жильбера, поступивших в клинику с признаками желтухи и различными гастроэнтерологическими жалобами и симптомами. Согласно результатам проведенного комплексного обследования среди заболеваний желудочно-кишечного тракта у пациентов преобладали поражения двенадцатиперстной кишки (41,5% от всех диагнозов), реже встречалось поражение желудка (23,7%) и пищевода (20%), еще реже — толстой кишки (14,8%). Выявлена возрастная зависимость частоты эрозивно-язвенного поражения верхних отделов желудочно-кишечного тракта: эрозии и язвы встречались значительно чаще у детей старше 10 лет, преимущественно в возрасте 14–17 лет. Таким образом, установлено, что при синдроме Жильбера у детей чаще всего поражается двенадцатиперстная кишка. Дети с данным синдромом относятся к группе повышенного риска формирования заболеваний желудочно-кишечного тракта. Важно как можно раньше начать мероприятия по предупреждению поражения желудочно-кишечного тракта у детей с синдромом Жильбера.

Ключевые слова: дети, синдром Жильбера, желудочно-кишечный тракт, двенадцатиперстная кишка, диета, молочные продукты.

Gilbert's syndrome is a common genetic disease caused by deficiency of the liver enzyme UDP-glucuronyl transferase. The objective of the investigation is to study pathology of different portions of the gastrointestinal tract in children with Gilbert's syndrome. A total of 182 children aged 3 to 17 years with Gilbert's syndrome, who had been admitted to the clinic with the signs of jaundice and different gastroenterological complaints and symptoms, were examined. According to comprehensive examination results, among the gastrointestinal diseases in the patients, there was a preponderance duodenal injuries (41,5% of all diagnoses), there were less common injuries of the stomach (23,7%), esophagus (20%), and large bowel (14,8%). There was an age-specific relationship of the rate of erosive-ulcerative lesion of the upper gastrointestinal tract: erosions and ulcers were much more frequently encountered in children older than 10 years, predominantly in 14–17-year olds. Thus, the duodenum has been established to be most commonly affected in children with Gilbert's syndrome. The children with this syndrome belong to a group at increased risk for gastrointestinal tract diseases. It is important to initiate measures as early as possible to prevent gastrointestinal tract diseases in children with Gilbert's syndrome.

Key words: children, Gilbert's syndrome, gastrointestinal tract, duodenum, diet, dairy products.

Синдром Жильбера — распространенное генетическое заболевание, обусловленное недостаточностью фермента УДФ-глюкуронилтрансферазы в печени. Вследствие этого имеет место повышение уровня билирубина преимущественно за счет непрямой фракции, что проявляется желтушностью склер, слизистых и кожи, поэтому заболевание относят к пигментным гепатозам [1, 2]. При синдроме Жильбера выявлены нарушения состава и реологических свойств желчи, повышен риск образования желчных камней [3, 4].

Заболевание, как правило, проявляется кризами. Провоцирующими факторами служит голодание, нарушение диеты (жирная, острая, жареная пища, неправильный режим питания), интеркуррентные

заболевания, оперативное вмешательство, вирусный гепатит, физическая нагрузка, психоэмоциональный стресс, прием некоторых лекарственных препаратов, контакт с токсичными веществами. Иногда пусковой фактор выявить не удается [5, 6].

Синдром Жильбера дебютирует преимущественно у мальчиков в пубертатном возрасте [2]. Пациенты часто страдают от болей в правом подреберье, эпигастриальной области, тошноты, изжоги, нарушения аппетита, тяжести в животе после еды, хронического запора, диареи. Л.Ю. Ильченко и соавт. [7] выделили отдельную клиническую форму заболевания: диспепсическую. Ряд авторов указывают на ассоциацию между синдромом Жильбера и заболеваниями желудочно-кишечного тракта [3, 5, 7–9]. С этих позиций представляет интерес характеристика поражения различных отделов желудочно-кишечного тракта у детей с синдромом Жильбера.

Характеристика детей и методы исследования

В отделении гастроэнтерологии 9-й Детской городской клинической больницы им. Г.Н. Сперанского (Москва) обследованы 182 ребенка (128 мальчиков

© Коллектив авторов, 2015

Ros Vestn Perinatol Pediat 2015; 3:104–107

Адрес для корреспонденции: Ботвиньев Олег Константинович — д.м.н., проф., почетный зав. кафедрой педиатрии и детских инфекционных болезней Первого Московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова

Дубровина Галина Михайловна — асп. той же кафедры
Колотилина Анастасия Игоревна — асс. той же кафедры
119991 Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

и 54 девочки) в возрасте 3–17 лет с синдромом Жильбера. Дети поступали в клинику по поводу различных гастроэнтерологических жалоб и симптомов. Также у этих детей была выявлена желтушность слизистых, склер, реже кожи различной степени выраженности.

У всех детей изучен семейный анамнез, проведено комплексное клиничко-лабораторно-инструментальное обследование, в том числе фиброэзофагогастродуоденоскопия. Желтуха была выявлена или накануне поступления, или при первом осмотре в клинике. Определение фракций билирубина в сыворотке крови проводили по методу Иендрассика–Гроффа. Уровень билирубина у детей был повышен преимущественно за счет непрямой фракции. Уровень общего билирубина был от 26 до 123 мкмоль/л. Значения непрямого билирубина находились в пределах 19–114,5 мкмоль/л. Уровень прямого билирубина был в норме или повышался незначительно.

Были исключены гемолитические состояния, обтурационные желтухи, гепатиты. Признаков других наследственных заболеваний печени не выявлено. Дети с кишечной инфекцией, пороками развития желудочно-кишечного тракта в исследование не включались.

При обследовании у больных с синдромом Жильбера был выявлен ряд органических и функциональных нарушений желудочно-кишечного тракта (табл. 1), рассчитано процентное соотношение диагнозов, относящихся к определенному отделу желудочно-кишечного тракта, от общего числа диагнозов и от общего количества больных. Изучена частота развития эрозивно-язвенных изменений в зависимости от возраста ребенка. Для обработки полученных данных использовался пакет программ SPSS 17.0.

Результаты и обсуждение

Дети с синдромом Жильбера поступали в клинику в разном возрасте. Меньше всего было детей дошкольного возраста – 5,5%, несколько чаще поступали дети в возрасте от 7 до 9 лет – 12,1%. Большая часть детей была в возрасте старше 10 лет с максимумом в 14–17 лет (53,8%; $p < 0,01$). Следовательно, клинические и лабораторные признаки синдрома Жильбера проявляются преимущественно у подростков, но наблюдаются и у детей от 3 до 9 лет.

Анализ полученных данных (см. табл. 1) показал, что при синдроме Жильбера поражение различных отделов желудочно-кишечного тракта имеет как органический, так и функциональный характер. Чаще встречались функциональные нарушения со стороны двенадцатиперстной кишки (дисфункция сфинктера Одди) – у 68,1% детей и толстой кишки – у 68,7% детей, реже со стороны пищевода (недостаточность кардии) – у 44,5% детей и желудка (дуоденогастральный рефлюкс) – у 29,1%. Органические поражения в первую очередь были выявлены в двенадцатиперстной кишке (дуоденит – у 85,7%, язвенная болезнь – у 41,8%) и желудке (гастрит – у 82,4%), реже в пищеводе (эзофагит – у 50,0% детей). Заболевания толстой кишки в основном были представлены функциональными расстройствами (синдром раздраженного кишечника), колит выявлен лишь у 1,1% пациентов.

Таким образом, для детей с синдромом Жильбера характерны в первую очередь заболевания двенадцатиперстной кишки (41,5% от всех диагнозов), реже – желудка (23,7%), пищевода (20%), толстой кишки (14,8%).

По данным фиброэзофагогастродуоденоскопии, в изучаемой группе детей в ряде случаев были выявлены

Таблица 1. Поражение различных отделов желудочно-кишечного тракта у детей с синдромом Жильбера

Локализация поражения, диагноз	Количество диагнозов	% от общего числа диагнозов* ($n=858$)	% от общего числа больных ($n=182$)
Пищевод			
Рефлюкс-эзофагит	91	10,6	50,0
Недостаточность кардии	81	9,4 20,0	44,5
Желудок			
Гастрит	150	17,5	82,4
Дуоденогастральный рефлюкс	53	6,2 23,7	29,1
Двенадцатиперстная кишка			
Дуоденит	156	18,2	85,7
Язвенная болезнь	76	8,9	41,8
Спазм сфинктера Одди	99	11,5 41,5	54,4
Недостаточность сфинктера Одди	25	2,9	13,7
Тощая кишка			
Еюнит	0	–	–
Толстая кишка			
Катаральный проктит	2	0,2	1,1
Синдром раздраженного кишечника	125	14,6 14,8	68,7

Примечание. * Различия между количеством диагнозов, относящихся к следующим отделам желудочно-кишечного тракта достоверны: между двенадцатиперстной кишкой – и другими отделами; между толстой кишкой – и другими отделами ($p < 0,01$). Различия между количеством диагнозов, относящихся к желудку и пищеводу, незначимы.

катаральные и эрозивно-язвенные изменения верхних отделов желудочно-кишечного тракта (табл. 2). Эрозивно-язвенные процессы чаще встречались в двенадцатиперстной кишке (в 50% случаев), реже — в пищеводе (в 17,6%), реже всего — в желудке (в 2,7%; $p < 0,01$).

Выявлена связь между частотой развития эрозий и язв и возрастом ребенка. Риск формирования язв и эрозий в возрасте до 9 лет ниже, чем у детей старше 10 лет с пиком в возрасте от 14 до 17 лет, когда эти поражения были выявлены почти у 70% больных с синдромом Жильбера ($p < 0,01$). Особенно обращает на себя внимание частота развития язвенной болезни двенадцатиперстной кишки у детей старше 10 лет.

Полученные данные позволяют утверждать, что существует связь между заболеваниями желудочно-кишечного тракта (в первую очередь двенадцатиперстной кишки) и синдромом Жильбера. Дети поступали в клинику с нарушениями желудочно-кишечного тракта, что по времени совпадало с появлением или усилением желтухи. Очевидно, поражение желудочно-кишечного тракта вызывает снижение активности глюкуро-нитрансферазной системы печени.

В процессе эмбриогенеза печень формируется как производное кишечной трубки. По отношению к двенадцатиперстной кишке печень является эволюционно более молодым образованием, между ними имеется эмбриогенетическое родство [10, 11]. Поэтому патологические процессы в двенадцатиперстной кишке, которые мы наблюдали у детей с синдромом Жильбера, могут ухудшать функцию глюкуро-нитрансферазной системы печени. А так как при синдроме Жильбера имеются генетически детерминированные нарушения указанной системы, то это может проявляться в виде криза с повышением уровня билирубина.

Была выявлена определенная закономерность: развитие органических, наиболее тяжелых поражений (эрозий и язв) желудочно-кишечного тракта при синдроме Жильбера характерно для детей старше 10 лет, особенно в возрасте от 14 до 17 лет (см. табл. 2).

Кризисы при синдроме Жильбера и патология желудочно-кишечного тракта взаимосвязаны, это дает возможность предположить, что дети с данным синдромом входят в группу повышенного риска по формированию заболеваний желудочно-кишечного тракта. Эти пациенты нуждаются в пристальном обследовании, проведении мероприятий, направленных на предотвращение поражения желудочно-кишечного тракта, что также служит профилактикой кризов гипербилирубинемии.

Основой (фундаментом) профилактики заболеваний желудочно-кишечного тракта является режим питания и диета. В диетическом рационе важное место отводится молочным продуктам, которые не только сбалансированны по составу, но и обладают антацидными свойствами [10, 12].

Особенно это значимо для детей с синдромом Жильбера, так как одним из основных провоцирующих факторов криза при указанном заболевании является голодание или нерегулярное питание. Поэтому диета и правильный режим приема пищи особенно важны как для профилактики криза, так и для предупреждения поражения желудочно-кишечного тракта. В связи с этим поиск полезных продуктов становится одной из приоритетных задач.

Анализ возрастных особенностей выявил, что пик поражения желудочно-кишечного тракта, а также частота возникновения желтухи при синдроме Жильбера приходится на возраст детей старше 10 лет, особенно 14–17 лет. В современной жизни именно в указанном возрасте подростки чаще нарушают диету, нерегулярно питаются; основными причинами нарушений остаются социальные факторы: повышение учебных нагрузок, большое количество дополнительных занятий, уменьшение родительского контроля и т.п.

С этих позиций привлекают внимание молочные коктейли с ванилью и какао под торговой маркой «ФрутоНяня» (ОАО «ПРОГРЕСС»). Данные «Фруто-

Таблица 2. Частота встречаемости эрозивно-язвенных процессов в желудочно-кишечном тракте у детей разного возраста с синдромом Жильбера, абс. (%)

Локализация поражения	Возраст детей				Σ ($n=182$)
	3–6 лет ($n=10$)	7–9 лет ($n=22$)	10–13 лет ($n=52$)	14–17 лет ($n=98$)	
Эрозии пищевода	1 (10)	1 (4,5)	8 (15,4)	22 (22,4)	32 (17,6)
Эрозии желудка	1 (10)	0	1 (1,9)	3 (3,1)	5 (2,7)
Эрозии ДПК	0	1 (4,5)	3 (5,8)	16 (16,3)	20 (11,0)
Язвенная болезнь ДПК	0	4 (18,2)	18 (34,6)	49 (50,0)	71 (39,0)
Всего детей с эрозивно-язвенными поражениями	1 (10,0)	5 (22,7)	23 (44,2)	68 (69,4)	97 (53,3)

Примечание. Количество детей в строке «Всего детей с эрозивно-язвенными поражениями» не совпадает с суммой детей в столбцах, так как были больные, у которых имело место сочетанное эрозивно-язвенное поражение различных отделов желудочно-кишечного тракта. ДПК — двенадцатиперстная кишка. Различия между частотой эрозивно-язвенного поражения пищевода, желудка и ДПК достоверны ($p < 0,01$). Различия достоверны в зависимости от возраста ребенка: между детьми 3–9, 10–13 и 14–17 лет ($p < 0,01$).

Няня» (7,7–10 г в 100 г) представлена как простыми углеводами — сахаром, что придает приятный вкус и быстро пополняет запасы энергии в организме, так и сложными углеводами — кукурузным крахмалом (входит в состав молочного коктейля с ванилью) или каррагином — натуральным загустителем растительного происхождения [12, 13]. Эти компоненты не только способствуют быстрому насыщению и длительному чувству сытости ребенка, что обеспечивается высокой пищевой ценностью продукта, но и служат профилактике различного вида рефлюксов. В то же время в данных продуктах углеводов меньше, чем в кондитерских изделиях, которые так любят дети. Калорийность составляет 60,5 ккал/100 г у ванильного коктейля, 76,4 ккал/100 г — у коктейля с какао; содержание белков — 2,7 г на 100 г ванильного коктейля и 5,5 г на 100 г коктейля с какао, жиров — 2,1 г и 2,8 в 100 г соответственно. То есть данные молочные коктейли являются не просто лакомством, а полноценным продуктом питания. Хотя многие дети не любят пить молоко, приятные на вкус молочные коктейли,

как правило, пьют с удовольствием. Данные продукты могут стать здоровой альтернативой «фаст-фуду». Их удобно брать с собой (не требуют хранения в холодильнике), что дает возможность не допускать длительных «голодных» промежутков. Благодаря своему сбалансированному составу, обволакивающей структуре и приятному вкусу, молочные коктейли могут быть профилактикой заболеваний желудочно-кишечного тракта у детей.

Таким образом, проведенное исследование позволяет говорить о связи патологии желудочно-кишечного тракта (в первую очередь, двенадцатиперстной кишки) и синдрома Жильбера. Имеет место возрастная зависимость: сочетание данного синдрома и патологии желудочно-кишечного тракта может выявляться уже у детей в возрасте моложе 9 лет, однако чаще встречается у детей старше 10 лет с пиком в возрасте от 14 до 17 лет. Важно как можно раньше начать и постоянно проводить мероприятия по предупреждению развития патологии различных отделов желудочно-кишечного тракта у детей с синдромом Жильбера.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Wyllie R., Hyams J.* Pediatric Gastrointestinal and Liver Disease. Third edition. Philadelphia: Elsevier Inc. 2006; 1312.
2. *Подымова С.Д.* Болезни печени. Руководство для врачей. М: Медицина 1998; 704. (Podymova S.D. Liver disease. Guidline for doctors. Moscow: Medicina 1998; 704.)
3. *Дубровина Г.М., Ботвиньев О.К., Колотилина А.И.* Сочетание синдрома Жильбера с заболеваниями желудочно-кишечного тракта. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопрокт 2014; 3: 13–21. (Dubrovina G.M., Botvin'ev O.K., Kolotilina A.I. Combination of Gilbert's syndrome and gastrointestinal diseases. Ros zhurn gastroenterol gepatol koloproktol 2014; 3: 13–21.)
4. *Коновалова М.А., Подымова С.Д.* Нарушения желчевыделительной системы у больных с синдромом Жильбера. Рос журн гастроэнтерол гепатол колопрокт 1999; 5: Прил. 8: 90. (Konovalova M. A. Podymova S.D. Abnormality of bile-excreting system for patients with Gilbert's syndrome. Ros zhurn gastroenterol gepatol koloproktol 1999; 5: Suppl 8: 90.)
5. *Шулятьев И.С.* Синдром Жильбера: клиника, диагностика, функциональное состояние печени (клинико-генетическое исследование): Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М 2005; 26. (Shuljat'ev I.S. Gilbert's syndrome: clinical picture, diagnostics, liverstate (clinicogenetic trial): Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Moscow 2005; 26.)
6. *Ботвиньев О.К., Колотилина А.И., Турина И.Е. и др.* Влияние антигеликобактерной терапии на глюкуронилтрансферазную систему печени подростков с синдромом Жильбера. Клин мед 2014; 92: 12: 55–58. (Botvin'ev O.K., Kolotilina A.I., Turina I.E. et al. Effect of anti-helicobacter therapy on the hepatic glucuronyltransferase system of adolescents with Gilbert's syndrome. Klin med 2014; 92:12: 55–58.)
7. *Ильченко Л.Ю., Дроздов В.Н., Шулятьев И.С.* Синдром Жильбера: клинико-генетическое исследование. Тер архив 2006; 2: 48–52. (Il'chenko L.Ju., Drozdov V.N., Shuljat'ev I.S. Gilbert's syndrome: acclinicogenetic trial. Ter arhiv 2006; 2: 48–52.)
8. *Брагин А.И.* Состояние верхних отделов пищеварительного тракта и гепатобилиарной системы у детей с доброкачественной гипербилирубинемией (синдром Жильбера): Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М 1993; 28. (Bragin A.I. State of overhead part of digestive tract and hepatobiliary system for children with Gilbert's syndrome: Avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Moscow 1993; 28.)
9. *Иванова И.И., Гнусаев С.Ф., Апенченко Ю.С.* Клинико-патогенетические характеристики гастроэзофагеальных рефлюксов у детей. Рос вестн перинатол и педиат 2006; 51: 3: 25–29. (Ivanova I. I., Gnusaev S.F., Apenchenko Ju.S. Clinical and pathogenetic descriptions of children's gastroesophageal reflux. Ros vestn perinatol i pediat 2006;51: 3: 25–29.)
10. *Болезни органов пищеварения у детей (Руководство для врачей).* Под ред. А.В. Мазурина. М: Медицина 1984; 656. (Pediatric gastrointestinal disease (Guidline for doctors) A.V. Mazurin (Ed). Moscow: Medicina 1984; 656.)
11. *Голиченков В.А., Иванов Е.А.* Эмбриология. М: Академия 2004; 224. (Golichenkov V.A., Ivanov E.A. Embryology. Moscow: Akademija 2004; 224.)
12. *Тутельян В.А., Конь И.Я., Каганов Б.С.* Питание здорового и больного ребенка. 8-е издание. М: Династия 2014; 270. (Tutel'n V.A., Kon' I.Ja., Kaganov B.S. Healthy and sick child's nutrition. 8-e ed. Moscow: Dinastija 2014; 270.)
13. *Абрамова Т.В., Георгиева О.В.* Новые виды молочных продуктов промышленного производства в питании детей в возрасте от 1 года до 3 лет. Рос вестн перинатол и педиат 2014; 4: 105–107. (Abramova T.V., Georgieva O.V. New commercial dairy products in the feeding of children aged 1 to 3 years. Ros vestn perinatol i pediat 2014; 4: 105–107.)
14. *Конь И.Я., Гмошинская М.В., Абрамова Т.В.* Научные основы рекомендаций по формированию оптимального пищевого поведения детей раннего возраста. Фарматека 2015; 1: 44–50. (Kon' I.Ja., Gmoshinskaja M.V., Abramova T.V. Scientific bases of recommendations on forming of optimal toddlerfood behavior. Farmateka 2015; 1: 44–50.)

Поступила 24.03.15

Динамика заболеваемости и исходов развития к 3 годам жизни у недоношенных детей, наблюдавшихся в специализированном центре

Е.С. Сахарова, Е.С. Кешишян, Г.А. Алямовская

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

Trends in morbidity rates and developmental outcomes by 3 years of life in premature children followed up in a specialized center

E.S. Sakharova, E.S. Keshishian, G.A. Alyamovskaya

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

Статья посвящена анализу заболеваемости и исходов развития глубоконедоношенных детей первых 3 лет жизни. Обследованы 2860 недоношенных детей, в том числе 1386 детей с массой тела менее 1500 г в периоды 1997–2008 гг. и 2008–2014 гг. Совершенствование тактики выхаживания глубоконедоношенных детей за последние 10 лет привело к значительному снижению частоты заболеваний, связанных с недоношенностью, — хронических заболеваний органов дыхания, тяжелых неврологических нарушений, случаев тяжелой ретинопатии, а также к улучшению показателей физического и психомоторного развития к 3 годам жизни. Подчеркивается важность трехэтапной системы наблюдения недоношенных детей с целью своевременного выявления патологии и определения оптимальной тактики раннего вмешательства.

Ключевые слова: недоношенные дети, заболеваемость, развитие, последующее наблюдение.

This article analyzes morbidity rates and developmental outcomes in very premature infants in the first 3 years of life. A total of 2860 premature infants, including 1386 infants with birth weight less than 1500 g, in the 1997–2008 and 2008–2014 periods were examined. In the past 10 years, improvement of nursing tactics for very premature infants has led to a considerable reduction in the rate of prematurity-related diseases: chronic respiratory diseases, severe neurological disorders, and severe retinopathy, as well as to an improvement of physical psychomotor development indices by 3 years of life. Emphasis is laid on the importance of a three-step follow-up system in timely detecting a disease and defining the optimal tactics of early intervention.

Key words: premature infants, morbidity, development, follow-up.

В настоящее время на фоне совершенствования тактики выхаживания увеличивается процент выживших недоношенных детей. Современные технологии позволяют сохранить жизнь экстремально незрелым детям, рожденным в середине срока беременности [1–3]. При этом отмечается обратная зависимость между младенческой смертностью, заболеваемостью и гестационным возрастом ребенка [2, 4–9].

Известно, что у большинства экстремально недоношенных детей отмечаются осложнения перинатального периода в виде дыхательной недостаточности, инфекций, кровоизлияний в мозг, нарушения зрения, которые впоследствии могут приводить к хроническим заболеваниям. У детей с массой тела при рождении менее 1500 г по-прежнему отмечается высокий риск неблагоприятных исходов, хотя на сегодня имеется тенденция к уменьшению частоты наруше-

ния познавательного развития и поведенческих особенностей [3, 7, 8, 10].

Для исследования заболеваемости и особенностей отдаленных исходов развития недоношенных детей во многих странах функционирует система последующего наблюдения (follow-up system) [8]. В нашей стране также формируется трехэтапная система оказания медицинской помощи недоношенным детям:

I этап — родильные дома, отделения реанимации и интенсивной терапии;

II этап — отделения патологии новорожденных в специализированных перинатальных центрах, многопрофильных городских больницах;

III этап — кабинеты «катамнеза» при перинатальных центрах или специализированные центры для недоношенных детей на базе крупных областных или городских больниц.

Интенсивная терапия новорожденных и тактика выхаживания недоношенных детей претерпела существенные изменения за последние 15 лет. Основной целью усовершенствований является не только сохранение жизни ребенка, но и улучшение отдаленных исходов, т.е. улучшение качества их жизни и жизни семьи. Поэтому мы сопоставили заболеваемость, неврологические отклонения и нарушения развития, связанные с преждевременным рождением, в зависимости от внедрения новых аспектов тактики выхаживания

© Коллектив авторов, 2015

Ros Vestn Perinatol Pediat 2015; 3:108–112

Адрес для корреспонденции: Сахарова Елена Станиславовна — к.м.н., врач-педиатр Центра коррекции развития детей раннего возраста Научно-исследовательского клинического института педиатрии РНИМУ им. Н.И. Пирогова

Кешишян Елена Соломоновна — д.м.н., проф., рук. этого же Центра
Алямовская Галина Александровна — врач-педиатр отделения раннего возраста этого же Центра

Москва 125412 ул. Талдомская, д. 2

в неонатальном периоде (дороговая профилактика респираторного дистресс-синдрома, более бережное и контролируемое родоразрешение при преждевременных родах, организация перинатальных центров и оснащение реанимационных отделений, внедрение и усовершенствование методов первичной реанимации, *СРАР*¹, мониторинг наблюдения, дозирование дополнительного кислорода, использование специализированных продуктов питания для вскармливания, фортификаторов грудного молока, широкое участие родителей в процессе выхаживания, внедрение метода «кенгуру»), а также с учетом специализированного последующего наблюдения [1, 5, 11–16].

Цель работы: оценка эффективности службы «последующего наблюдения» на примере анализа работы Центра коррекции развития недоношенных детей Научно-исследовательского клинического института педиатрии.

Характеристика детей и методы исследования

Проведен анализ познавательных, поведенческих, нейросенсорных и соматических исходов к возрасту 3 лет у недоношенных детей, наблюдавшихся и получавших лечение в центре за 15-летний период его существования. Необходимо отметить, что данные не являются когортными, так как мы не могли провести анализ у всех недоношенных детей, родившихся за этот период, а только по обращаемости и направлению в центр коррекции развития детей раннего возраста.

Объем исследования включал 2860 детей с гестационным возрастом менее 37 нед. Для определения динамики показателей заболеваемости, оценки эффективности наблюдения и связи с особенностями выхаживания в неонатальном периоде мы разделили наблюдаемых детей по году рождения и периоду наблюдения на две группы: 1-я группа (1160 детей) — 1997–2007 гг.; 2-я группа (1700 детей) — 2008–2014 гг. В зависимости от массы тела при рождении и срока гестации были выделены подгруппы наблюдения (табл. 1).

Результаты и обсуждение

Анализ показывает, что с 2008 г. отмечается значительное увеличение потока недоношенных детей. В период с 1997 по 2007 г. в центр обращались до 110 детей в год (около 10 детей в месяц), а за последние 7 лет количество детей увеличилось до 284 в год (до 28–30 детей в месяц). Особенно важно отметить увеличение в последние годы доли недоношенных детей с очень низкой массой тела при рождении — в 1,5 раза и с экстремально низкой массой тела — в 3 раза.

Полученные данные указывают на рост числа выживших детей с низкой и экстремально низкой массой тела при рождении, а также на усиление значимости работы центра среди неонатологов, неврологов

и педиатров. Возросла уверенность врачей в необходимости специализированного наблюдения недоношенных детей, увеличилась популярность данного вида медицинской помощи среди родителей, которые нуждаются в подобной поддержке и, соответственно, проявляют большую приверженность в отношении рекомендаций специалистов.

Анализ показывает, что в последние годы значительно снизилась тяжесть заболеваний неонатального периода — болезней органов дыхания и центральной нервной системы. Причиной тому служит совершенствование акушерских тактик, в частности, применение стероидов в антенатальном периоде, улучшающее созревание легких до момента родов, а с 2007 г. широкое и доступное в нашей стране использование экзогенного сурфактанта сразу после рождения в сочетании с подбором оптимальных режимов вентиляции и внедрения методики *СРАР* [1, 11, 17]. Тем не менее дыхательные расстройства были выражены у детей обеих групп: экстремально недоношенные в течение длительного времени нуждались в респираторной поддержке.

Пролонгированная интубация и механическая вентиляция у детей более позднего периода наблюдения применялись реже (у 89% в 1-й группе; у 21% во 2-й), многим (84%) экстремально недоношенным детям с первых суток жизни проводилась респираторная поддержка методом *СРАР*. Это значит, что дети 2-й группы в меньшей степени испытывали негативное влияние высоких концентраций и опасных колебаний кислорода, углекислого газа, артериального давления и других физиологических вариаций. Это привело к значительному снижению частоты тяжелого респираторного дистресс-синдрома у детей 2-й группы по сравнению с 1-й (у 95% в 1-й группе; у 48% во 2-й).

У экстремально недоношенных детей обеих групп часто встречалась постнатальная госпитальная инфекция, так как период выхаживания у них был очень длинным ($98,6 \pm 15,7$ дня в 1-й группе; $90,3 \pm 10,5$ дня — во 2-й). Известно, что инфекции могут являться результатом длительно стоящих катетеров и других инвазивных воздействий. При анализе показателей мы получили достоверное снижение сроков применения антибиотиков у детей 2-й группы ($31,4 \pm 1,3$ и $20,1 \pm 2,4$ дня в 1-й и 2-й группах соответственно; $p=0,0001$).

Наибольшей проблемой у детей обеих групп было обеспечение адекватного питания в неонатальном периоде. Нарушение прироста массы, длины тела, окружности головы (общая проблема новорожденных первых недель жизни) усугублялось частыми эпизодами сепсиса, что приводило к перерывам энтерального и парентерального питания. Последнее было очень опасным, так как могло провоцировать нарушение роста мозга в неонатальном периоде и неврологические нарушения в дальнейшем [10, 15, 18, 19]. При анализе полученных данных было установлено, что парентеральное питание достоверно более часто получали дети 2-й группы ($29,8 \pm 14,9$ и $33,3 \pm 15,3$ дня

¹ Методика самостоятельного дыхания под постоянным положительным давлением.

в 1-й и 2-й группах соответственно). Одним из показателей эффективности выхаживания можно считать достижение прироста показателей физического развития недоношенного ребенка в соответствии с темпами внутриутробного роста плода. К 40 нед постконцептуального возраста недоношенные дети 2-й группы имели достоверно более высокие показатели физического развития в сравнении с 1-й группой. В частности, масса тела к этому возрасту у детей 1-й и 2-й групп составила $2282,2 \pm 343,5$ и $2589,6 \pm 445,0$ г соответственно ($p=0,000001$). Этот результат обусловлен, во-первых, изменением подхода к вскармливанию: внедрением минимального трофического питания с первых суток жизни, сохранением грудного вскармливания, использованием фортификаторов грудного молока и специализированных смесей с целью обеспечения адекватного количества белка и калорий с первых суток жизни. Во-вторых, совершенствование тактики выхаживания на стационарном этапе в целом способствовало более благоприятному течению периода адаптации и улучшению как ранних, так и отдаленных исходов развития.

В табл. 2 представлены данные наблюдений, отражающих уровень заболеваемости и исходы состояний, характерных для недоношенных детей к возрасту 3 лет. Высокий процент неврологических нарушений у детей раннего периода наблюдения объясняется тем, что в первые годы к нам направлялись дети с заведомым риском неблагоприятного исхода: пациенты с тяжелым повреждением центральной нервной

системы — внутрижелудочковыми кровоизлияниями 3–4-й степени, постгеморрагической гидроцефалией, перивентрикулярной лейкомаляцией, кислородозависимые дети с бронхолегочной дисплазией. В последние годы — в большей степени планомерно направляются недоношенные дети с низкой и экстремально низкой массой тела при рождении.

Анализ исследования заболеваемости показывает, что в настоящее время отмечается достоверное снижение частоты тяжелых форм детского церебрального паралича (ДЦП). Так, к 2014 г. отмечена тенденция к стабилизации частоты ДЦП, а именно — снижение количества тяжелых форм двигательных нарушений. Это характерно для детей с гестационным возрастом 28–31 нед, однако у детей, рожденных до 28 нед гестации, частота ДЦП осталась без существенных изменений.

Значительно снизилось количество случаев ретинопатии 3–5-й степени среди детей, рожденных в Москве и других крупных городах с современным оснащением медицинских учреждений. Однако эта проблема сохраняется в отношении недоношенных детей, которые поступают к нам из отдаленных регионов России. Кроме того, снизилось количество миопии, частичной атрофии зрительного нерва, регистрируются лишь единичные случаи тугоухости. Невысоким остается показатель заболеваемости ОРВИ в течение всего периода наблюдения. Все это является следствием улучшения оказания медицинской помощи недоношенным детям.

Таблица 1. Распределение недоношенных детей по гестационному возрасту и массе тела при рождении за период наблюдения 1997–2014 гг., абс. (%)

Годы	Масса тела при рождении и гестационный возраст детей		
	ЭНМТ ГВ ≤ 28 нед	ОНМТ ГВ 32–29 нед.	НМТ ГВ 36–33 нед.
1997–2007 (1-я группа; $n=1160$)	70 (6)	320 (26,7)	770 (66,4)
2008–2014 (2-я группа; $n=1700$)	282 (16,6)	714 (42)	704 (41,2)

Примечание. НМТ — низкая масса тела при рождении; ОНМТ — очень низкая масса тела при рождении; ЭНМТ — экстремально низкая масса тела при рождении; ГВ — гестационный возраст.

Таблица 2. Уровень заболеваемости и исходы состояний, связанных с перинатальным периодом у недоношенных детей к возрасту 3 лет за период наблюдения 1997–2014 гг. (в %)

Нозология	1-я группа (1997–2007 гг.), $n=1160$	2-я группа (2008–2013 гг.), $n=1700$	p
ДЦП	25	19	0,0021
Слабовидение	7	3	0,00001
Тугоухость	1	0,3	0,012
Бронхиальная астма	22	4,8	0,00001
ЧБД	26	7	0,00001
Анемия	68	12	0,00001
Рахит	38	8	0,00001

Примечание. ДЦП — детский церебральный паралич; ЧБД — часто болеющие дети.

Основным достижением последних лет является снижение частоты бронхиальной астмы у недоношенных детей к 3 годам жизни и улучшение показателей физического развития. Ярким примером внедрения современных и эффективных мер профилактики стало проведение курса пассивной иммунизации против респираторно-синцициальной вирусной инфекции препаратом синагис. Исследования, проведенные в нашем центре, показали значительное снижение частоты обострений бронхолегочной дисплазии на фоне течения ОРВИ, что совпадает с данными других российских центров и зарубежных коллег [20].

Полученные результаты отражают улучшение показателей физического развития детей, наблюдавшихся в последние годы. Мы смогли внедрить современные методики и разработать собственные подходы к вскармливанию недоношенных детей, медикаментозной коррекции энергетического дефицита, формирующегося у глубоконедоношенного ребенка в первые месяцы жизни, что в целом дало свои результаты. При анализе показателей физического развития к 12 мес скорректированного возраста значения массы тела в двух группах составили $8248,3 \pm 1055,5$ и $8517,1 \pm 1140,8$ г соответственно ($p=0,12$). Статистически значимых различий показателей физического развития, в частности массы тела, не было выявлено. Однако необходимо учитывать, что во 2-й группе процент детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела был значительно выше (42% против 28% и 17% против 6% соответственно). Таким образом, несмотря на отсутствие статистически значимых различий, можно сказать, что в настоящее время имеется тенденция к увеличению числа благоприятных исходов по физическому развитию у недоношенных детей по сравнению с ситуацией 10-летней давности. Также можно сделать вывод, что в настоящее время дети с очень низкой и экстремально низкой массой тела имеют значительно больше шансов на благоприятные исходы физического развития уже к концу первого года жизни. Это особенно важно, если учесть подтвержденную многочисленными исследованиями корреляцию между физическим и психомоторным развитием у глубоконедоношенных детей [3, 7, 8, 10, 21].

Особенно хочется отметить значительное снижение частоты таких дефицитных состояний, как рахит и анемия в результате строгого подхода к постановке диагноза, индивидуального подбора схем профилактики дефицита железа, кальциевой недостаточности, дефицита витамина D как регулятора нейроэндо-

кринной деятельности, а также вследствие своевременного проведения адекватной терапии.

Заключение

Таким образом, создание и развитие службы «последующего наблюдения», оптимизация постнатального ведения недоношенных детей в нашей стране приносят свои плоды.

В отделении «последующего наблюдения» Центра коррекции развития недоношенных детей работают специалисты с широким кругом умений и знаний в неонатологии, педиатрии, неврологии, гастроэнтерологии, генетике, нутрициологии, вакцинопрофилактике, проблемах развития. Нами используется междисциплинарный подход с возможностью привлечения к обследованию широкого круга специалистов (невролога, окулиста, сурдолога, кардиолога, пульмонолога) и проведения лабораторных методов исследования.

Во избежание врачебных ошибок специалисты центра выделяют как первоочередную проблему коррекции состояния и развития недоношенного ребенка на данный момент обследования, несмотря на сочетание патологических реакций организма и их противоречивых трактовок консультантами, предотвращая массивную медикаментозную терапию, физических воздействий на пациента, для минимизации полипрагмазии и риска ятрогенных осложнений.

Полученные результаты позволяют своевременно выявлять патологию и совершенствовать технику раннего вмешательства. Несмотря на то что в настоящее время проблемами заболеваемости, развития и профилактики инвалидности среди недоношенных детей занимаются ученые всего мира, до сих пор нет единого подхода к тактике медицинского наблюдения, срокам начала, продолжительности и интенсивности лечения недоношенных детей. Создание специализированных Центров постнеонатального ведения недоношенных детей, концентрация этих детей дают возможность формировать научные подходы и доказательные программы вмешательства, которые позволят улучшить исход, корректируя функциональные, познавательные и поведенческие нарушения. Представленные нами данные, безусловно, вселяют оптимизм, указывая на то, что совершенствование перинатальной и неонатальной службы, формирование трехэтапной системы приводят к значительному улучшению здоровья, развития недоношенных детей и снижению инвалидности с детства.

ЛИТЕРАТУРА

1. Байбарина Е.Н., Вережинский А.М., Горелик К.Д. и др. Диагностика и лечение респираторного дистресс-синдрома (РДС) недоношенных. Проект методических рекомендаций Российской ассоциации специалистов перинатальной медицины (РАСПМ). Интенсивная терапия 2007; 2:

<http://icj.ru/journal/number-2-2007/114-diagnostika-i-lechenie-respiratornogo-distress-sindroma-rds-nedonoshennyh.html>. (Baybarina E.N., Vereschinskiy A.M., Gorelik K.D. et al The diagnostics and treatment of respiratory-distress syndrome in premature infants. The Project of guide of Russian associa-

- tion of perinatal medicine. (RASPM). Intensivnaya terapiya 2007, 2, <http://icj.ru/journal/number-2-2007/114-diagnostika-i-lechenie-respiratornogo-distress-sindroma-rds-nedonoshennyh.html>)
2. *Adair L.S.* Developing world perspective: the importance of growth for short term health. Nestle Nutr Inst Workshop Ser Pediatr Program 2010; 65: 71–83.
 3. *Ehrenkranz R.A., Dusick A.M., Vohr B.R. et al.* Growth in neonatal intensive care unit influences neurodevelopmental and growth outcomes of extremely low birth weight infants. Pediatrics 2006; 117: 1253–1261.
 4. *Журба Л.Т., Мастюкова Е.М.* Нарушение психомоторного развития детей первого года жизни. М: Медицина 1981; 272. (*Gurba L.T., Mastukova E.M.* Psychomotor development disturbance in children of first year of life. Moscow: Medicina 1981; 272.)
 5. *Сахарова Е.С.* Становление психомоторных функций и прогнозирование отклонений в развитии глубоко-недоношенных детей на 1–2-м году жизни: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. М 2003; 27. (*Sakharova E.S.* The establishment of psychomotor functions and predictors of developmental disturbances in very premature infants in first 2 years of life: Avtoref dis. ... kand. med. nauk. Moscow 2003; 27.)
 6. *Casey P.H., Whiteside-Mansell L., Barrett K. et al.* Impact of prenatal and/or postnatal growth problems in low birth weight preterm infants on school-age outcomes: an 8-year longitudinal evaluation. Pediatrics 2006; 118: 3: 1078–1086.
 7. *Cooke R.J.* Postnatal growth and development in the preterm and small for gestational age infants. Nestle Nutr Inst Workshop Ser Pediatr Program 2010; 65: 85–98.
 8. *Franz A.R., Pohlandt F., Bode H.* Intrauterine, early neonatal, and postdischarge growth and neurodevelopmental outcome at 5,4 years in extremely preterm infants after intensive neonatal nutrition support. Pediatrics 2009; 123: e101–109.
 9. *Rosenbaum P., Paneth N., Leviton A. et al.* A report: the definition and classification of cerebral palsy. Dev Med Child Neurol 2007; 109: 8–14.
 10. *Vohr B.R., Wright L.L., Pole W.K., McDonald S.A.* Neurodevelopmental outcomes of extremely low birth weight infants <32 weeks' gestation between 1993 and 1998. Pediatrics 2005; 116: 635–643.
 11. *Байбарина Е.Н., Антонов А.Г., Ионов О.В.* Раннее применение назального СДППД с переменным потоком у недоношенных со сроком гестации 28–32 недели. Интенсивная терапия 2006; 2: <http://www.icjcorp.ru/2006-02-06.html> (*Baybarina E.N., Antonov A.G., Ionov O.V.* Early use of NCPAP with variable flow in premature babies with gestational age 28–32 weeks. Intensivnaya terapiya 2006, 2, <http://www.icjcorp.ru/2006-02-06.html>)
 12. *Мазмания П.А., Саркисян Е.А.* Неинвазивная вентиляция легких у недоношенных новорожденных опыт использования методики СДППД (СРАР) в неонатальном отделении перинатального центра. Медицина критических состояний 2008; 1: 43–47. (*Mazmanyany P.A., Sarkisyan E.A.* Non-invasive lung ventilation in premature newborns — the experience of use of CPAP in neonatal intensive care unit of perinatal centre. Medicina kriticheskikh sostoyanii 2008; 1: 43–47.)
 13. *Овсянников Д.Ю.* Система оказания медицинской помощи детям, страдающим бронхолегочной дисплазией. Руководство для практикующих врачей. М 2010; 248. (*Ovsyannikov D.Y.* The system of medical assistance in children with bronchopulmonary dysplasia. The Manual for practice medicines. Moscow 2010; 248.)
 14. *Рюмина И.И., Яковлева М.М.* Особенности вскармливания недоношенных детей. Рус мед журн 2011; 19: 3: 146–149. (*Ryumina I.I. Yakovleva M.M.* Feeding trends of premature babies. Rus med zhurn 2011; 19: 3: 146–149.)
 15. *Сурджик А.В.* Современные продукты для вскармливания недоношенных детей. Педиатрическая фармакол 2012; 9: 4: 106–110. (*Surdgik A.V.* The modern products for premature babies feeding. Pediatricheskaya farmakol 2012; 9: 4: 106–110.)
 16. *Bloom B.T., Mulligan J., Arnold C. et al.* Improving growth of very low birth weight infants in the first 28 days. Pediatrics 2003; 112: 8–14.
 17. *Ancel P., Livinec F., Larroque B., Epipage Study Group.* Cerebral palsy among very preterm children in relation to gestational age and neonatal ultrasound abnormalities: the EPIPAGE cohort study. Pediatrics 2006; 117: 828–835.
 18. *Нетребенко Э.Л.* Отдаленные последствия характера вскармливания детей на ранних этапах развития. Педиатрия 2005; 5: 29–32. (*Netrebenko E.L.* Long term effects of child nutrition in early months of life. Pediatriya 2005; 5: 29–32.)
 19. *Platt M., Cans C., Johnson A. et al.* Trends in cerebral palsy among infants of very low birth weight (<1500g) or born prematurely (<32weeks) in 16 European centers: a data based study. Lancet 2007; 369: 43–50.
 20. *Checchia P.A., Nalysnyk L., Fernandes A.W. et al.* Mortality and morbidity among infants at high risk for severe respiratory syncytial virus infection receiving prophylaxis with palivizumab: a systematic literature review and meta-analysis. Pediatr Crit Care Med 2011; 12: 5: 580–588.
 21. *Ленюшкина А.А., Антонов А.Г., Байбарина Е.Н. и др.* Современные аспекты нутритивной поддержки новорожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела в неонатальном периоде. Акуш и гин 2012; 6: 74–80. (*Lenyushkina A.A., Antonov A.G., Baybarina E.N. et al.* Current aspects of nutrition in premature newborns with very low and extremely low birth weight. Akysh i gin 2012; 6: 74–80.)

Поступила 02.02.15

Памяти профессора К. А. Сотниковой (1918-2015)

Ушла из жизни профессор Клавдия Александровна Сотникова, выдающийся врач, ученый, основоположник отечественной неонатологии.

Трудовой путь К.А. Сотниковой начался в 1941 году службой в рядах Военно-морского флота, куда она была призвана в годы Великой Отечественной войны сразу после окончания Новосибирского медицинского института. Затем в течение 4 лет Клавдия Александровна работала участковым педиатром в Московской области.

С 1948 по 1984 гг. К.А. Сотникова работала в Московском научно-исследовательском институте педиатрии и детской хирургии Минздрава РФ, пройдя путь от клинического ординатора до руководителя отдела физиологии и патологии новорожденных, созданного по ее инициативе.

В 1962 года возникла насущная необходимость и ресурсная возможность в организации специализированной службы по выхаживанию недоношенных детей. До этого времени недоношенные дети выхаживались в родильных домах, где родились. Большинство из них умирало в первые дни жизни, что существенно ухудшало показатели перинатальной, младенческой смертности и конечно, эти невосполнимые потери влияли на общую демографию в стране.

Клавдия Александровна нашла в себе мужество возглавить научный отдел в Московском НИИ педиатрии и детской хирургии и руководство клиникой по выхаживанию недоношенных детей, которое размещалось на базе ГКБ №13 г. Москвы.

Клавдия Александровна Сотникова - замечательный ученый, врач, организатор здравоохранения, она сумела создать коллектив единомышленников, единый комплекс науки и практики. Такой симбиоз был наиболее действенной и эффективной формой не только роста профессионализма, но и огромного объема внедрений новых знаний и распространения их по всей территории Страны.

Она руководила отделом с 1963 по 1984 гг. и приложила много усилий, доказывая своими научными исследованиями и практическим опытом необходимость создания специальной службы медицинской помощи и научных исследований по неонатологии. К.А. Сотникова более 15 лет была главным педиатром МЗ СССР, она автор более 150 научных работ, в том



числе таких, как монография «Пневмонии и пневмопатии новорожденных» (1975), «Дифференциальная диагностика заболеваний новорожденных» (1982), «Руководство по неонатологии» (1985) и др., не потерявших своего значения в настоящее время. Под ее руководством выполнено 25 диссертационных работ.

Перспективность и новизна, выдвигаемых ею идей, большие организаторские способности, умение увлечь за собой людей, удивительная работоспособность и высокая ответственность снискали проф. К.А. Сотниковой большое уважение, как научных сотрудников, так и практических врачей.

Неонатология сегодня — это молодая, динамичная, быстро развивающаяся область знаний, соответствующая мировому уровню. Со времен Клавдии Александровны многое изменилось. Но она была первой. И ее имя навсегда останется в истории развития отечественной педиатрии и неонатологии.

Памяти профессора Доскина Валерия Анатольевича (23.09.1941 – 05.06.2015)

На 74 году после тяжелой продолжительной болезни ушел из жизни Учитель, Врач, Педиатр, блестящий преподаватель, талантливый ученый и организатор, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, Лауреат Российской премии им. А.А.Киселя Валерий Анатольевич Доскин.

Валерий Анатольевич родился в Сталинграде в самом начале войны. После окончания школы поступил в 1-ый Московский медицинский институт им. И.М.Сеченова на медико-профилактический факультет, который окончил в 1966г. Со студенческой скамьи интересовался педиатрией и физиологией: сказывалось влияние мамы – врача педиатра Сапожниковой Розалии Григорьевны. По окончании института поступил в аспирантуру на кафедру гигиены детей и подростков и в 1969 году защитил кандидатскую диссертацию на тему: «Изменения в системе крови у лиц юношеского возраста при воздействии комплекса углеводов (бензол, циклогексан, дивинил) в производственных условиях». Еще обучаясь в аспирантуре, Валерий Анатольевич начал свою педагогическую деятельность, проводил занятия со студентами лечебного и медико-профилактического факультетов.

С 1970 по 1975гг. Валерий Анатольевич работал в должности младшего, затем старшего научного сотрудника Центральной научно-исследовательской лаборатории 1-го ММИ им. И.М.Сеченова, а с 1975г – старшего научного сотрудника лаборатории биокрибернетических методов исследований НИИ гигиены детей и подростков Минздрава СССР, которую впоследствии возглавил. В 1985 году им была защищена докторская диссертация на тему: «Хронобиологические основы гигиенической оптимизации деятельности детей и подростков».

В 1988 г. молодой доктор медицинских наук пришел в Центральный институт усовершенствования врачей, ныне Российская медицинская академия последипломного образования, в качестве заведующего кафедрой развития и воспитания детей раннего возраста. Благодаря Валерию Анатольевичу расширились научные и педагогические направления деятельности кафедры, что нашло отражение в ее новом названии – кафедра поликлинической педиатрии.

С 1989 по 2000гг. Валерий Анатольевич занимал должность проректора по научной и аттестационной работе РМАПО. В течении многих лет работал председателем, заместителем председателя Центральной аттестационной комиссии Минздравсоцразвития РФ. Им были разработаны и внедрены новые принципы аттестации медицинских кадров, создано первое поколение квалификационных тестов. На протяжении ряда лет Валерий Анатольевич выполнял работу ученого секретаря экспертного совета ВАК по гигиене.



Научные исследования В. А. Доскина посвящены проблемам амбулаторно-поликлинической помощи детям, возрастной токсикологии, детской реабилитологии, изучению биологических ритмов, теоретических основ последипломного образования, созданию новых методов диагностики функционального состояния организма. Он – автор 6-ти патентов на изобретения, оригинального психологического теста «САН», занесенного в международный тестовый каталог. Под руководством В.А. Доскина сотрудники кафедры поликлинической педиатрии принимали участие в разработке учебных программ и контрольно-измерительных материалов для повышения квалификации врачей; был создан ряд компьютерных программ, в том числе: «История развития ребенка», «Ревизия и коррекция питания детей первого года жизни» и др.

Валерий Анатольевич – автор более 500 публикаций, среди которых «Дифференциальная диагностика детских болезней», «Амбулаторно-поликлиническая педиатрия», «Карманный справочник участкового педиатра», «Детская реабилитология», «Диспансеризация, лечение и реабилитация детей раннего и дошкольного возраста», «Развитие и воспитание детей в домах ребенка», «Реабилитация детей в домах ребенка» и др. Являлся членом редакционных коллегий медицинских журналов: «Российский вестник перинатологии и педиатрии», «Вопросы современной педиатрии», «Вопросы детской диетологии», «Вопросы практической педиатрии», «Детская и подростковая

реабилитология». Под руководством проф. Доскина В.А. подготовлено более 50 кандидатских и докторских диссертаций.

Валерий Анатольевич, будучи чутким и внимательным к проблемам и боли других людей, на протяжении последних 5-ти лет активно сотрудничал с благотворительным фондом «Под флагом добра» и волонтерским учебным центром «Под флагом доброй воли», посвящая много времени обучению волонтеров, работающих с детьми-сиротами.

Валерий Анатольевич пользовался огромным авторитетом среди коллег, был исключительно порядочным и честным человеком. Его жизненный

оптимизм, превосходное чувство юмора, доброжелательность, простота в общении создавали вокруг него особую атмосферу.

Сложно понять и невозможно принять мысль об утрате этого замечательного человека. Сотрудники Российской медицинской академии последипломного образования, члены редколлегии журнала «Российский вестник перинатологии и педиатрии», многочисленные ученики и коллеги глубоко скорбят о невосполнимой потере, связанной с кончиной В.А. Доскина и выражают искренние соболезнования родным и близким покойного. Память о Валерее Анатольевиче навсегда сохранится в наших сердцах.

Уважаемые коллеги!

Не забудьте подписаться на наш журнал

«Российский вестник перинатологии и педиатрии»

Подписаться на журнал можно по каталогам «Роспечать» и «Пресса России» в любом отделении связи РФ.

Подписная кампания на **первое полугодие** начинается 1 сентября предыдущего года.

На **второе полугодие** – 1 апреля текущего года,
а заканчивается в сроки, определяемые распространителем самостоятельно.

Подписка по безналичному расчету (для организаций) принимается в соответствии с процедурой, утвержденной Федеральной службой почтовой связи РФ.

Индекс подписки – 73066 (Роспечать); 43519 (Пресса России).

Подписка для **частных лиц** принимается по форме Ф.СП-11
в любом отделении связи РФ.

Индекс – 73065(Роспечать); 43516 – (Пресса России).

Форма **Ф.СП – 1** приведена ниже. Ее можно заполнить и вырезать.

Наше издание представлено в Российском индексе научного цитирования (РИНЦ).

На платформе eLIBRARY.ru в платном доступе размещены полные электронные версии журналов за текущий год, а также архивные номера с различными формами подписки.

Ф. СП-1

Федеральная служба почтовой связи РФ

ПТС «Москвичи»

АБОНЕМЕНТ

из ПОЧТУ
журнал

"Российский вестник перинатологии и педиатрии"

(назвсчс издания)

(полное название издания)

Количество

комплектов

на 20__ год по месяцам:

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12

Куда

(почтовый ящик)

(адрес)

Кому

(фамилия, имя, отчество)

ДОСТАВОЧНАЯ КАРТОЧКА

из ПОЧТУ
журнал

ПВ место индекс

(назвсчс издания)

"Российский вестник перинатологии и педиатрии"

(полное название издания)

Стои- мость	подписки	руб.	коп.	Количество комплектов
	переадресации	руб.	коп.	

на 200__ год по месяцам:

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12

Куда

(почтовый ящик)

(адрес)

Кому

(фамилия, имя, отчество)