© Ткаченко И.В., 2009

И.В. Ткаченко

СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ СОМАТИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИИ У ДЕТЕЙ С ОНКОЛОГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ В ОТДАЛЕННОМ ПЕРИОДЕ КЛИНИКО-ГЕМАТОЛОГИЧЕСКОЙ РЕМИССИИ

ФГУ ФНКЦ ДГОИ Росздрава, Москва

Специфическое антинеопластическое лечение приводит к инвалидности значительной части детей со злокачественными новообразованиями (ЗН). Только 10% выживших детей считаются практически здоровыми. В соответствии с данной проблемой очевидна необходимость уточнения структуры отклонений в состоянии здоровья детей с ЗН в периоде длительной ремиссии.

Цель исследования — изучить структуру соматической патологии по основным органам и системам у детей с ЗН в периоде длительной ремиссии.

Проведен проспективный клинико-биологический анализ данных детей и подростков с онкогематологическими заболеваниями (гемобластозы, солидные опухоли) на основании изучения медицинской документации и результатов комплексного исследования состояния здоровья по данным клинико-лабораторной диагностики и функциональных методов исследования у 486 детей с ЗН в возрасте от 6 до 18 лет (медиана возраста 12,0±0,06 лет) с периодом ремиссии основного заболевания от года до 13 лет (медиана ремиссии 4,42±0,04 лет). Соотношение мальчиков и девочек — 1,2:1, из них школьников — 78,9%, дошкольников — 21,1%.

При психометрическом исследовании детей, имеющих в анамнезе ЗН и находящихся на восстановительном лечении в реабилитационном отделении санатория «Русское поле» (Чеховский район, Московская обл.), в периоде длительной ремиссии выявлено, что уровень и гармоничность физического развития обследуемых детей подвержены значительным колебаниям, но с очевидным преобладанием контингента пациентов с нормальным и гармоничным физическим развитием. Вместе с тем, у каждого 5-го больного выявлены отклонения в показателях длины тела с дефицитом или избытком массы тела.

Для детей, имеющих в анамнезе ЗН, характерна высокая частота сопутствующей соматической патологии, которую можно расценить как отдаленный эффект комбинированного и/или комплексного противоопухолевого лечения. Первое место в структуре сопутствующей патологии занимают гастроэнтерологические заболевания — 39,6%, включая вирусные гепатиты В и С: у детей с гемобластозами заболеваемость болезнями желудочно-кишечного тракта составила 39,6%, у детей с солидными опухолями — 34,8% случаев. На втором месте по частоте встречаемости находятся кардиопатии различного генеза, включая кардиопатии, обусловленные токсическим действием антрациклиновых антибиотиков, — 28,2% и 15,5% соответственно. Неврологические нарушения отмечались у детей с гемобластозами в 21,7%; у пациентов с солидными опухолями в анамнезе — в 18,4% случаев. Болезни эндокринной системы составили у детей с гемобластозом 18,2% случаев, у больных с солидными опухолях — 14,7%. В обеих группах обследуемых детей (гемобластозы и солидные опухоли) достоверных различий частоты выявления патологии опорно-двигательного аппарата (56,4%) и органов зрения (15,8%) не выявлено, но отмечена высокая частота встречаемости этой патологии в отдаленном периоде клинико-гематологической ремиссии НЗ. У всех детей с солидными опухолями отмечены анатомические дефекты, связанные с проведенным оперативным лечением и серьезно влияющие на качество их жизни.

Анализируя на санаторно-курортном этапе структуру впервые выявленных соматических заболеваний у детей обеих групп, отмечено, что доминируют заболевания гепатобилиарной системы (57%), включая хронические вирусные гепатиты; психоневрологические нарушения преимущественно функционального характера (43,4%); болезни сердечно-сосудистой системы преимущественно функционального характера (29,4%); костно-мышечной системы (21,6%); эндокринной системы (15,2%); мочевыделительной системы (13,1%).

При сравнении структуры выявленных нарушений в состоянии здоровья детей с ЗН в анамнезе в периоде длительной клинико-гематологической ремиссии и детской популяции РФ (официальные данные МЗ РФ) наиболее существенные различия отмечены в частоте встречаемости болезней системы кровообращения (28,2% и 1,2% соответственно), опорно-двигательного аппарата (56,4% и 3,2%), эндокринной системы (18,2% и 2,1%), органов пищеварения (39,6% и 11%) и нервной системы (21,7% и 14,3%). Не исключено, что заболевания указанных органов и систем являются приоритетными в структуре отдаленных последствий противоопухолевой терапии и сопутствующих соматических заболеваний у детей с ЗН в периоде ремиссии.

Таким образом, у детей с ЗН в периоде стойкой ремиссии отмечается высокий удельный вес сопутствующей соматической патологии. Учитывая результаты анализа структуры соматической патологии, а также психологические и социальные проблемы этой категории пациентов, необходима разработка новых технологий комплексной реабилитации детей и подростков в зависимости от основного заболевания, возраста и преморбидного фона пациента с целью достижения физического благополучия пациента и возвращения ему нормального качества жизни в периоде отдаленной клинико-гематологической ремиссии ЗН.

© *Гафарова Ф.М., 2008*

Ф.М. Гафарова

СОСТОЯНИЕ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА И ЕГО ВЗАИМОСВЯЗЬ С УРОВНЕМ ОКСИДА АЗОТА (NO) В КРОВИ НОВОРОЖДЕННЫХ С ПОВЫШЕННЫМ ПЕРИНАТАЛЬНЫМ РИСКОМ

Ташкентская медицинская академия, г. Ташкент, Республика Узбекистан

Гипоксия головного мозга является одной из основных причин неонатальной заболеваемости и смертности новорожденных. Внимание специалистов привлекают механизмы, лежащие в основе формирования гипоксии у новорожденных, особенно с повышенным перинатальным риском (ППР). Известно, что благодаря углеводному обмену происходит обеспечение энергией тканей первой экстренной фазы метаболической постнатальной адаптации организма новорожденного. Нарушение обеспечения тканей глюкозы ведет к метаболическому ацидозу и гипоксии головного мозга. В этом процессе важное место занимает нарушение окислительного фосфорилирования в пируватдегидрогеназном цикле трикарбоновых кислот с участием лактата и пирувата. Сдвиги в соотношении лактата и пирувата ставновятся основными причинами интенсификации свободнорадикальных процессов, которая ассоциируется с вазоконстрикцией, нарушениями гемодинамики, микроциркуляторными расстройствами и гипоксией.

В последние годы появились доказательства роли гиперэкспрессии оксида азота (NO) в развитии сосудистых расстройств. В условиях патологии NO усиливает патофизиологические процессы в головном мозге, оказывает нейротоксический эффект. В высоких концентрациях NO взаимодействует с митохондриями, может вызывать выход из них цитохрома С — мощного активатора апоптоза, инициировать усиленный синтез проапоптического белка р53. Высокий уровень NO приводит к нарушению показателей дыхания и синтеза АТФ через ингибирование цитохромоксидазы в цикле Кребса; в условиях гипоксии/ишемии эндотелий, освобождая NO и другие мессенджеры, регулируют суммарный кровоток на местном уровне, повышая или понижая активность и интенсивность внутриклеточного метаболизма. Доказано, что уровень продукции NO зависит от того, какой субстракт (глюкоза или ненасыщенные жирные кислоты) используется митохондриями в конкретных физиологических условиях и от активности NO-синтазы.

Согласно современной точки зрения, NO принимает активное участие в регулировании катаболизма свободных жирных кислот и углеводов. Знание состояния углеводного обмена и его взаимосвязи поможет глубже понять патогенез гипоксических состояний новорожденных, что будет способствовать совершенстованию их диагностики и лечению. Как известно, степень выраженности гипоксии в раннем неонатальном периоде и дальнейшая ее динамика, является важнейшим фактором, определяющим прогноз и исход патологического процесса в организме новорожденного.

В связи с этим, определение степени выраженности гипоксии и характера ее течения в динамике раннего неонатального периода является важной составляющей стратегии и тактики лечения новорожденных с ППР. Однако данные о взаимосвязи углеводного обмена с NO в литературе практически отсутствуют.

Целью нашей работы стала оценка уровня глюкозы, лактата и пирувата, а также концентрации NO в сыворотке пуповинной и венозной крови у новорожденных с разной степенью перинатального риска (ПР).

Исследована пуповинная (при рождении), а также венозная кровь на 3-и сутки у 123 новорожденных с ПР. Группы новорожденных с ПР были сформированы в соответствии с рекомендациями Ю.И. Барашнева (1996). В 1-ю группу вошли 48 новорожденных с низким ПР (НПР), из них 23 недоношенных и 25 доношенных. 2-ю группу составили 40 новорожденных с ППР, из них 20 недоношенных и 20 доношенных. В 3-ю группу включены 35 новорожденных высокого ПР (ВПР), из них 17 недоношенных и 18 доношенных. Контролем для всех групп служили данные, полученные от 20 новорожденных, родившихся от матерей с физиологическими беременностью и родами.

Глюкозу в плазме крови определяли спектрофотометрическим методом с использованием набора реактивов фирмы «Берингер Маингейм» (Германия). Молочную (МК) и пировиноградную кислоту (ПВК) оп-

ределяли энзиметрическим методом, также с использованием реактивов фирмы «Берингер Маингейм» (Германия) на спектрофотометре СФ-46 (Россия). Уровень NO определяли по основным стабильным метаболитам (NO_2^- и NO_3^-) с помощью реактива Грисса.

Статистическую обработку данных осуществляли с помощью лицензионного пакета программ Statistica (версия 5.1. Stat Soft). Достоверность различия между сравниваемыми показателями рассчитывали по критерию Стьюдента в случае нормального распределения и однородной дисперсности и критерию Манна–Уитни, его аналогу, для непараметрических распределений. Корреляционную связь осуществляли по Пирсону. Различия считали достоверными при $p<0,05$.

У доношенных новорожденных, независимо от степени ПР, уровень глюкозы, МК и ПВК в пуповинной и венозной крови не отличался от контрольных значений (здоровые новорожденные). Концентрация NO как в пуповинной, так и в венозной крови по мере прогрессирования степени ПР возрастала: в пуповинной крови при НПР на 9,6% и 14,4% ($p<0,05$), при ППР — на 37,3% и 27,8% ($p<0,001$ и $p<0,01$), при ВПР — на 79,5% и 40,2% ($p<0,001$).

По-видимому, возрастание уровня NO в пуповинной и венозной крови новорожденных было продиктовано необходимостью сохранения стабильного уровня в крови глюкозы, МК и ПВК. Это подтверждается и тем, что у новорожденных с НПР, ППР и ВПР практически не менялся интегративный показатель МК/ПВК, который у здоровых новорожденных составил 6,7 и 3,2; у доношенных новорожденных с НПР — 6,6 и 3,3; с ППР — 6,6 и 3,3; с ВПР — 6,6 и 3,4.

У недоношенных новорожденных уровень глюкозы в пуповинной крови с прогрессированием степени ПР динамично возрастал на фоне увеличения концентрации МК и ПВК, а также NO. Увеличение содержания глюкозы у недоношенных новорожденных с ПР мы связываем с тем, что высокий уровень NO направлен на стимуляцию образования АТФ и вовлечение в этот процесс МК и ПВК. Об этом также свидетельствует сохранение показателя МК/ПВК, который у новорожденных с НПР, ППР и ВПР составил соответственно 0,65, 6,2 и 6,7 ($p>0,05$). Вместе с тем, увеличение изучаемых показателей свидетельствует о напряжении в энергетическом обеспечении тканей, сложных метаболических перестройках в них, которые, несомненно, направлены на поддержание на физиологическом уровне функционирования жизненно важных органов и систем. Это могло осуществляться за счет резервных адаптационно-компенсаторных механизмов матери и плаценты.

В раннем неонатальном периоде напряженность в углеводном и NO обмене, по-видимому, связана с состоянием систем их обеспечения в дородовом периоде. При этом экспрессия NO направлена на стимуляцию вовлечения в процесс анаэробного гликолиза окислительного фосфорилирования в пируватдегидрогеназном цикле трикарбоновых кислот для сохранения необходимого количества АТФ.

Вместе с тем в тканях, наряду с МК и ПВК, могут накапливаться токсичные продукты обмена, которые становятся причиной развития гипоксии, прогрессирования патологического процесса в организме новорожденных.

Важно отметить, что экспрессия NO ведет к возрастанию показателя МК/ПВК. У новорожденных с НПР в венозной крови показатель МК/ПВК составил 4,6, с ППР — 5,6, с ВПР — 5,9 ($p<0,001$). Чтобы подтвердить важность NO в регуляции углеводного обмена в крови новорожденных, нами в отдельной серии исследований проведен корреляционный анализ между уровнем глюкозы, МК, ПВК и концентрацией NO в плазме крови. При анализе корреляции между глюкозой в пуповинной крови установлено, что с увеличением ее и экспрессией NO у новорожденных с прогрессированием ПР отмечается достоверная положительная динамика корреляционной связи ($r = +0,66$; 0,73 и 0,84; $p<0,01$; 0,001 и 0,001), а в венозной крови — достоверная обратная корреляционная взаимосвязь ($r = 0,54$; 0,63 и 0,69; $p<0,01$). Аналогичные результаты получены при анализе корреляционной связи МК и ПВК в пуповинной и венозной крови, которые были статистически достоверными и нарастали с прогрессированием степени ПР. Так, связь МК в пуповинной и венозной крови с NO в среднем составила $r = -0,61–0,55$ ($p<0,05$); 0,73–0,68 и 0,76–0,88 ($p<0,001$); ПВК — 0,72–0,77; 0,81–0,86 и 0,80–0,89; ($p<0,001$).

Таким образом, проведенные исследования показали, что у новорожденных с ПР, наряду с расстройствами углеводного обмена, нарушается и обмен NO. Выявлена четкая корреляционная зависимость между степенью нарушений углеводного обмена и уровнем в пуповинной и венозной крови NO. Доказано, что различный уровень NO в крови определяет степень нарастания в крови содержания МК и ПВК, что имеет принципиальное значение в патогенезе ишемических и гипоксических поражений головного мозга и прогрессировании патологического процесса у новорожденных СПР.

© Коллектив авторов, 2009

В.В. Платонов, Ю.Л. Скородок, Н.П. Шабалов

ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЕ РАЗВИТИЕ ДЕТЕЙ С ВРОЖДЕННЫМ ГИПОТИРЕОЗОМ

Кафедра педиатрии с курсами перинатологии и эндокринологии ФПК и ПП ГОУ ВПО Санкт-Петербургская Государственная педиатрическая медицинская академия, Санкт-Петербург

Среди эндокринных заболеваний детского возраста значимое место занимает врожденный гипотиреоз (ВГТ), частота встречаемости которого составляет примерно 1:3000–1:4000 новорожденных, при чем у девочек заболевание встречается чаще, чем у мальчиков (соотношение 2:1). Наиболее значимыми при гипотиреозе являются симптомы, связанные с изменением состояния ЦНС. К этим симптомам относятся замедление психической деятельности и задержка развития головного мозга, что приводит к снижению коэффициента интеллекта (КИ). Установлена тесная взаимосвязь между сроками начала заместительной терапии тиреоидными гормонами и индексом интеллектуального развития ребенка с ВГТ в дальнейшем.

Обследовано 43 пациента (18 мальчиков и 25 девочек) с ВГТ в возрасте от 4 до 17 лет (средний возраст 10±0,5 года). Диагноз ВГТ у 20 детей был установлен на основании скринингового исследования и у 23 — клинически и подтвержден данными лабораторного исследования. Все дети получали заместительную терапию препаратами L-тироксина в адекватной дозировке. Для оценки влияния сроков начала заместительной терапии на интеллектуальное развитие дети были разделены на 4 группы: 1-я группа — начало терапии на 1-м месяце жизни (n=9), 2-я группа — на 2-м месяце (n=11), 3-я группа — после 3 месяцев (n=12) и 4-я группа — после 1 года (n=11). Интеллектуальное развитие оценивали с помощью теста Слоссона, который направлен на определение уровня вербального интеллекта у детей от 4 до 16 лет и взрослых.

Дети, диагноз ВГТ которым был установлен на основании скринингового исследования, имели достоверно более высокие показатели КИ по сравнению с детьми, которым диагноз установили на основании клинической картины, — 86±4 против 76±2 балла (p=0,045). При оценке уровня интеллектуального развития в зависимости от сроков начала лечения были выявлены статистически значимые различия между всеми группами обследованных детей ($p<0,05$). Дети с ранним началом заместительной терапии имели более высокие показатели КИ по сравнению с детьми других групп (IQ1=94±5, IQ2=84±3, IQ3=75±3 и IQ4=65±3).

Снижение КИ до значений умственной отсталости (IQ 45–68) было диагностировано у 14 детей (один ребенок в 1-й группе, 2 — во 2-й, 4 — в 3-й и 7 — в 4-й), пограничные значения КИ (IQ 69–79) – у 7 (5 детей в 3-й и 2 ребенка в 4-й группе) и нормальные значения (IQ 80–119) — у 22 (8 детей в 1-й, 9 — во 2-й, 3 — в 3-й и 2 — в 4-й группах). Достоверно чаще умственная отсталость отмечалась у детей с началом заместительной терапии после годовалого возраста.

При начале заместительной терапии на 1-м и на 2-м месяцах жизни у детей достоверно чаще отмечались нормальные показатели интеллектуального развития (p=0,0007 и p=0,005 соответственно). При позднем начале заместительной терапии, а именно, после 3 месяцев и тем более после года, значительно возрастает вероятность снижения уровня интеллекта детей до пограничных значений и умственной отсталости.

Проблема нормального интеллектуального развития детей с ВГТ имеет большую медицинскую и социальную значимость. Введение национального скрининга на ВГТ в значительной степени увеличило частоту своевременного диагностирования данного заболевания, что в свою очередь повлекло за собой более раннее начало заместительной терапии. Назначение лечения в периоде новорожденности значительно повышает шансы ребенка на достижение нормальных показателей интеллектуального развития. Однако даже и при раннем начале адекватной терапии возможно снижение КИ, что требует разработки и внедрения новых методик диагностики задержек интеллектуального развития у детей с ВГТ.