

Д.В. Печкуров, Н.А. Вологина, Е.С. Лунатова

СОДЕРЖАНИЕ α_1 -АНТИТРИПСИНА И ТРАНСФЕРРИНА В СЫВОРОТКЕ КРОВИ ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА С ГИПОТРОФИЕЙ

ГОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет Росздрава»,
Самарская областная клиническая больница им. М.И. Калинина, г. Самара, РФ

В последние годы этиологические и патогенетические факторы гипотрофии у детей раннего возраста существенно изменились, а прогноз и исходы стали менее благоприятны. Современная особенность гипотрофии заключается в преобладании эндогенных вариантов этого состояния, связанных с эндогенными факторами, а патогенетической основой заболевания является не белково-энергетическое голодание, а нарушение метаболизма белка. В связи с этим традиционные биохимические критерии гипотрофии (уровень белка и альбумина крови) малоинформативны. Авторы предложили для оценки направленности белкового метаболизма использовать индекс катаболизма белка (ИКБ), который представляет собой отношение содержания в крови α_1 -антитрипсина к трансферрину. ИКБ повышен у 59,4% детей с гипотрофией, что указывает на этот патогенетичес-

Контактная информация:

Печкуров Дмитрий Владимирович – д.м.н., проф., зав. каф. детских болезней ГОУ ВПО «Самарский Государственный медицинский университет»

Адрес: 443099 г. Самара, ул. Чапаевская, 89

Тел.: (8462) 33-29-76, **Е-mail:** Pegasus@samaramail.ru

Статья поступила 12.05.09, принята к печати 30.09.10.

кий механизм как ведущий. В таких случаях более обосновано применение антикатаболических средств (аминокислотные смеси) по сравнению с дополнительной дотацией белка.

Ключевые слова: гипотрофия, дети раннего возраста, α_1 -антитрипсин, трансферрин, индекс катаболизма белка.

Etiological and pathogenic factors of infantile malnutrition significantly changed last decade, and its prognosis and outcome became less favorable. Current peculiarity of malnutrition is prevalence of variants due to endogenous factors, and pathogenesis is basing not on in protein and caloric insufficiency, but on disorders of protein metabolism. So, routine biochemical criteria of malnutrition (serum protein and serum albumin) are not informative today. Authors proposed usage of protein catabolism index (PCI) – serum α_1 -antitrypsin/serum transferrin ratio – for estimation of protein metabolism direction. PCI is increased in 59,4% of infants with malnutrition, and it testifies to the fact that this pathogenesis mechanism is the main. Usage of anticatabolic agents (aminoacid formula) is more reasonable than increased protein.

Key words: malnutrition, infants, α_1 -antitrypsin, transferrin, protein catabolism index.

Гипотрофия – хроническое расстройство питания с дефицитом массы тела является важнейшим дефицитным состоянием раннего детского возраста. Распространенность гипотрофии в странах с различным экономическим развитием составляет 7–30% [1]. Несмотря на то, что в МКБ 10 этот термин отсутствует, ему соответствуют понятия квашиоркор и маразм, а в англоязычной литературе применяется эквивалент «malnutrition», мы полагаем, что диагноз гипотрофии, предложенный в XX веке К. Черни, Г.Н. Сперанским и до настоящего времени используемый отечественными педиатрами, отражает суть этого патологического состояния [2–6].

Влияние гипотрофии на здоровье детей не ограничивается снижением физических кондиций, но и выражается в нарушениях обмена веществ, функций органов и систем, развития ребенка [7]. Основой этих нарушений традиционно считается белково-энергетическая недостаточность, дополняемая дефицитом витаминов и/или микроэлементов. В последние годы этиология и патогенез гипотрофии у детей раннего возраста существенно изменились, а прогноз и исходы лечения, особенно тяжелых форм, стали менее благоприятны [8, 9].

Мы полагаем, что в настоящее время преобладают не экзогенные, а эндогенные формы этого состояния, при этом патогенетической основой гипотрофии является не белково-энергетическое голодание, а нарушения метаболизма белка и энергетического баланса. В связи с этим подходы в лечении, предусматривающие повышенную дотацию белка без учета особенностей обмена веществ, не только малоэффективны, но и могут способствовать повышению содержания в крови азотистых веществ, нарушению метаболической функции почек, росту протеолитической кишечной микрофлоры.

Цель работы – разработать дифференцированный подход к назначению метаболических средств и нутритивной поддержки при лечении гипотро-

фии у детей раннего возраста с учетом особенностей белкового состава сыворотки крови.

Материалы и методы исследования

Нами были обследованы 138 детей в возрасте от 1 до 35 месяцев, госпитализированных в отделение младшего возраста Самарской областной клинической больницы им. М.И. Калинина (главный врач заслуженный врач РФ доц. Г.Н. Гридасов). В числе обследованных были 75 детей с гипотрофией и 63 ребенка с нормальным физическим развитием (группа сравнения).

Оценку физического развития проводили непараметрическим, центильным методом распределения массы тела по отношению к длине по стандартам физического развития детей Самарской области [10].

Критериями исключения из исследования являлись острые инфекционные заболевания, а также тяжелые формы врожденных и генетических заболеваний, обуславливающие грубые нарушения нервно-психического развития.

Всем детям помимо общепринятого клинического и лабораторно-инструментального обследования проводили количественное определение уровня трансферрина и α_1 -антитрипсина методом иммунотурбидиметрии в сыворотке крови. Выбор именно этих белков обусловлен тем, что они отражают разные стороны белкового метаболизма. Трансферрин считается наиболее чувствительным маркером анаболизма протеинов, а уровень α_1 -антитрипсина повышается при протеолизе [11, 12].

Результаты и их обсуждение

Согласно полученным нами данным, важнейшей причиной гипотрофии у детей раннего возраста является комплекс неблагоприятных воздействий внутриутробного периода, приводящих к задержке внутриутробного развития плода (ЗВУР). ЗВУР рассматривается как одна из универсальных реакций плода в ответ на неблагополучие в периоде внутриутробного развития [13]. В основной группе почти все дети, родившиеся недоношенными, и половина, родившихся доношенными, имели при

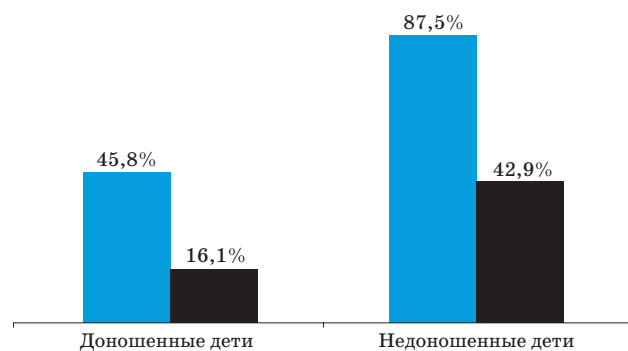


Рис. 1. Частота выявления ЗВУР у наблюдаемых детей. Здесь и на рис. 2–4: 1-й столбик – основная группа, 2-й столбик – группа сравнения.

рождении задержку развития по отношению к гестационному возрасту (рис. 1).

Причинами ЗВУР могут быть многочисленные биологические, социальные и иные факторы, которые неблагоприятно воздействуют на плод, препятствуя его развитию. Так, алкоголизмом или наркоманией страдали родители 11 детей с гипотрофией (12%) и лишь у одного ребенка (1,6%) группы сравнения. С образом жизни родителей тесно связаны хронические урогенитальные и иные инфекции женщины, которые, по нашим данным, способствуют ЗВУР плода. Кроме того, патология беременности в виде угрозы прерывания, гестоза и анемии встречается у матерей детей с гипотрофией в 1,5 раза чаще (рис. 2).

Нас также интересовала постнатальная реализация инфекций у детей. Известно, что персистенция таких микроорганизмов, как вирусы герпеса, хламидии, цитомегаловирус, токсоплазма, может способствовать развитию иммунодефицитных состояний, формированию хронической патологии, замедлять развитие детей [9, 14]. По нашим данным, диагностически значимые титры специфических антител к возбудителям различных персистирующих инфекций встречались у детей с дефицитом массы тела в 1,5 раза чаще, чем в группе сравнения (29,3 и 20,6% соответ-

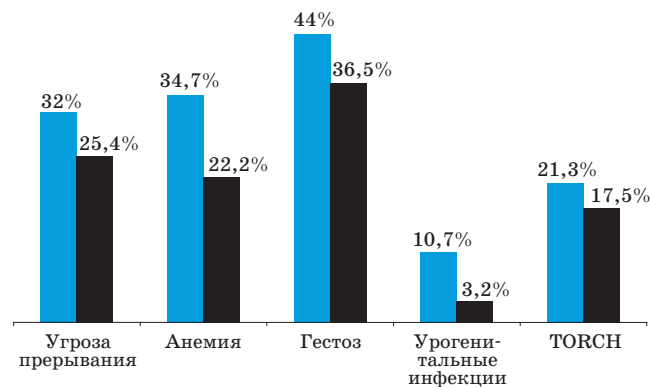


Рис. 2. Особенности течения беременности у матерей наблюдаемых детей.

венно), чаще диагностировали цитомегаловирусную инфекцию, а наиболее прогностически неблагоприятным в отношении развития гипотрофии являлся токсоплазмоз (рис. 3).

В конечном итоге, результатом воздействия неблагоприятных факторов внутриутробного периода является не только задержка темпов физического развития, но и нарушение формирования органов и систем. Нами выявлено, что в основной группе в 2 раза чаще встречались врожденные пороки развития (46,3 и 23,8%) и в 4 раза – бронхолегочная дисплазия (6,7% и 1,6%). Задержка нервно-психического развития встречалась у каждого 8-го ребенка с гипотрофией, что почти в 3 раза чаще, чем в группе сравнения (12,4 и 4,8% соответственно).

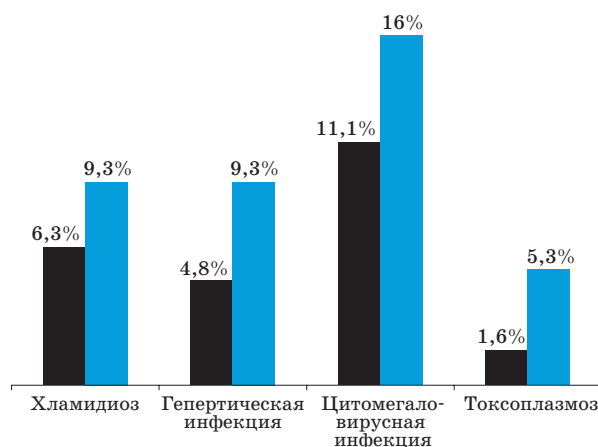


Рис. 3. Частота выявления персистирующих инфекций у наблюдаемых детей.

Нарушения переваривания и всасывания в кишечнике могут быть как причиной, так и следствием гипотрофии. В ходе работы нами была оценена частота и структура пищеварительных нарушений в соответствии с методикой оценки копрограммы Н.Г. Плетневой [15]. По нашим данным, $\frac{3}{4}$ детей с гипотрофией имеют энтеральную недостаточность, что в 1,5 раза чаще, чем в группе сравнения. Чаще в основной группе встречался синдром панкреатической недостаточности – почти у половины детей, а билиарная недостаточность и колидистальный синдром отмечались более, чем у $\frac{1}{4}$ пациентов (рис. 4).

Классическими биохимическими критериями гипотрофии считаются гипо- и диспротеинемия, в частности, снижение уровня альбумина. Однако, нами в ходе исследования не были получены достоверные различия между группами по содержанию общего белка ($63,4 \pm 1,5$ и $64,1 \pm 1,8$ г/л), а снижение содержания альбумина в сыворотке крови было выявлено только у 12% детей основной группы и у 7,9% детей группы сравнения. Таким образом, у большинства детей с гипотрофи-

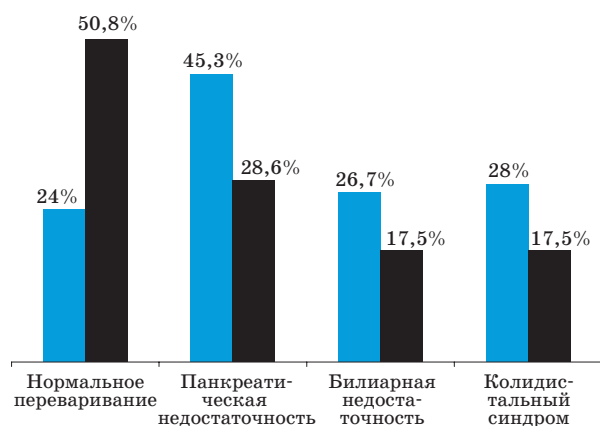


Рис. 4. Результаты оценки пищеварительной функции у наблюдаемых детей по данным копрологического исследования.

ей общепринятыми методами нарушения белкового обмена не выявляются.

По-видимому, сущность нарушений белкового обмена при гипотрофии у детей в современных условиях сводится не столько к белковому дефициту, сколько к нарушению его метаболизма. В связи с этим мы предприняли более детальное исследование белкового состава крови, включающее определение уровня ингибитора протеолиза α_1 -антитрипсина и трансферрина. Согласно полученным результатам, в основной группе детей среднее содержание α_1 -антитрипсина в крови составило $1,58 \pm 0,31$ г/л (95%-ДИ 1,47–1,69), что достоверно выше, чем в группе сравнения – $1,36 \pm 0,17$ г/л (95%-ДИ 1,30–1,42). По нашим данным, у 62,5% детей основной группы уровень α_1 -антитрипсина в крови был повышен, что может свидетельствовать о повышенном катаболизме белка и указывает на этот патогенетический механизм развития гипотрофии как на ведущий. Снижение белково-синтетической функции печени по концентрации трансферрина было выявлено у 44% детей с гипотрофией, однако, этот тест не столь специфичен, так как уровень трансферрина оказался снижен и у 39,7% детей группы сравнения.

Для решения существующих противоречий в оценке направленности белкового метаболизма мы посчитали необходимым в комплексе оценивать анаболические процессы по содержанию в сыворотке крови трансферрина и катаболические –

по уровню α_1 -антитрипсина. В качестве интегративного показателя нами предложен индекс катаболизма белка (ИКБ), который представляет собой отношение содержания в крови α_1 -антитрипсина к трансферрину. Повышение этого показателя свидетельствует о катаболической направленности белкового обмена на фоне снижения синтеза белка, нормальный и низкий уровень – об уравновешенности процессов синтеза и распада белка, либо соответственно о преобладании синтетической направленности, что при гипотрофии, очевидно, можно рассматривать как нормальную реакцию.

По нашим данным, в норме ИКБ составляет $0,52 \pm 0,17$ (95%-ДИ 0,46–0,58), что достоверно ($p < 0,05$) отличается от основной группы – $0,70 \pm 0,28$ (95%-ДИ 0,60–0,80). Таким образом, у большинства детей с гипотрофией ИКБ был повышен (рис. 5).

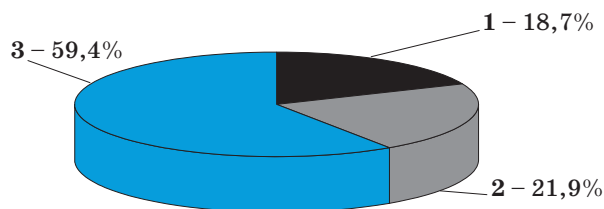


Рис. 5. Структура основной группы детей по значениям ИКБ.

1 – низкий ИКБ, 2 – средний ИКБ, 3 – высокий ИКБ.

Нами также были проанализированы особенности содержания общего белка и альбумина сыворотки крови у детей с гипотрофией при различном ИКБ. Было выявлено, что повышение ИКБ имело обратную корреляцию средней силы с уровнем общего белка ($K = -0,38$) и сильную также обратную корреляцию – с уровнем альбумина ($K = -0,56$). Абсолютное значение альбумина в сыворотке крови при высоком ИКБ было достоверно ниже, чем при нормальном соотношении α_1 -антитрипсина к трансферрину (см. таблицу).

Заключение

Таким образом, ведущими причинами гипотрофии в современных условиях являются эндогенные факторы, к которым относятся неблагоприятные воздействия внутриутробного периода, приводящие к задержке развития плода, развитию врожденных пороков, персистирующих инфекций

Таблица

Концентрация общего белка и альбумина в сыворотке крови у детей с гипотрофией при различном ИКБ

Показатели	Группа детей с высоким ИКБ (95%-ДИ)	Группа детей с нормальным ИКБ (95%-ДИ)	P
Общий белок, г/л	$63,5 \pm 9,3$ (59,3–67,7)	$67,1 \pm 4,6$ (65,0–69,2)	$>0,05$
Альбумин, г/л	$41,1 \pm 4,6$ (39,0–43,2)	$46,6 \pm 4,0$ (44,8–48,4)	$<0,05$

и энтеральной недостаточности. Перечисленные патологические состояния, в свою очередь, обуславливают нарушения метаболизма белка, наиболее типичным из которых является его катаболическая направленность. Это обосновывает включение в стандарты обследования при гипотрофии определение уровня α_1 -антитрипсина и трансферрина в сыворотке крови и дифференцирован-

ное назначение в составе комплексной терапии метаболических средств. При высоком (более 0,58) ИКБ необходимо применение антикатаболических средств (аминокислотные смеси внутрь и парентерально). В случае низкого уровня трансферрина обосновано применение анаболиков (калия оротат, карнитина хлорид, в отдельных случаях ретаболил).

ЛИТЕРАТУРА

1. Шабалов Н.П. Детские болезни. СПб.: Питер, 2008: 928.
2. Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем, X пересмотра. М.: Медицина, 1995.
3. Colomb V. Malnutrition in the infant. Rev. Prat. 2003; 53 (3): 263–267.
4. Кривошапов Н.А. Гипотрофия. Рос. мед. журн. 1999; 6: 32–34.
5. Неудахин Е.В. Опыт применения препаратов карнитина при лечении гипотрофии у детей раннего возраста. XV юбилейный Международный конгресс детских гастроэнтерологов России и стран СНГ. М.: ИД «Медпрактика-М», 2008: 28–30.
6. Руководство по питанию здорового и больного ребенка. Под ред. Е.Ф. Лукушкиной. Нижний Новгород: Издательство НГМА, 1997: 258.
7. Хронические расстройства питания или дистрофии (гипотрофии) у детей раннего возраста. М.С. Маслов. Под ред. Ю.Ф. Домбровской. М.: Медицина, 1963: 4.
8. Шварц И.Д. Задержка развития. Старая беда в новом тысячелетии. Междунар. мед. журн. 2001; 5: 460–468.
9. Каменева О.П. Особенности течения тяжелых форм гипотрофии на современном этапе. Медико-экологические аспекты адаптации. М., 1996: 31–34.
10. Маковецкая Г.А., Стуколова Т.И., Каткова Л.И. и др. Стандарты физического развития детей в Самарской области. Метод. рекомендации для врачей. Самара, 1998.
11. Velasquez Rodriguez CM. «Free» iron, transferrin and ferritin levels in serum and their relation with severe malnutrition. Ann. Pediatr. (Barc). 2007; 66 (1): 17–23.
12. Norman MR. Molecular basis, clinical consequences and diagnosis of alpha-1-antitrypsin deficiency. Ann. Clin. Biochem. 1997; 34 (3): 230–246.
13. Неонатология. Под ред. Н.Н. Володина М.: Гэотар-медиа, 2007.
14. Чакветадзе С.С. Внутритрунные инфекции и гнойно-септические заболевания у детей грудного возраста. Мед. научный и учебно-методический журнал. 2004; 20: 15.
15. Плетнева Н.Г. и др. Диагностические возможности копрограммы. Рос. журн. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 1998; 8 (6): 26–30.

РЕФЕРАТЫ

ЭНЗИМОЗАМЕЩАЮЩАЯ ТЕРАПИЯ ПРИ МУКОПОЛИСАХАРИДОЗЕ VI ТИПА – ОПЫТ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ В ТАЙВАНЕ

Информация относительно клинических результатов энзимозаместительной терапии (ЭЗТ) рекомбинантной человеческой N-ацетилгалактозамин 4-й сульфатазой (рчАГС) при мукополисахаридозе (МПС) VI типа у больных в Азии отличается скудостью. Мы наблюдали 9 больных тайцев с МПС VI (4 мужчины и 2 женщины, возраст от 1,4 до 21,1 года), которые получали еженедельные внутривенные инъекции рчАГС (1,0 мг/кг) в течение по меньшей мере 2 лет. Биохимические и клинические показатели оценивались каждые 3 месяца. После 2 лет лечения у 7 больных улучшились по сравнению с исходным уровнем результаты 6-минутной ходьбы пешком в среднем на 69,3 м (27,3%), у 7 – улучшились результаты теста с 3-минутным подъемом по ступенькам в среднем на 47 ступенек (35,7%). Улучшился объем движений в плече-

вых суставах, а вопросник по болям и тугоподвижности в суставах показал улучшение на 0,597 пунктов (30,5%). У 4 больных улучшились показатели функции внешнего дыхания (объем форсированного выдоха за минуту возрос на 26,3%, а форсированная жизненная емкость легких – на 27,6%). Индекс дыхательных расстройств у 4 больных, прошедших полисомнографию, снизился. Снижение экскреции глюкозамингликана в среднем на 51% говорило об удовлетворительном биохимическом ответе. ЭЗТ переносилась хорошо всеми больными. Таким образом, результат лечения благоприятный, и это позволяет быть уверенным в перспективах лечения МПС VI в Тайване.

Lin HY, Chen MR, Chuang CK et al. J. Inherit Metab. Dis. 2010; 6.