

ной программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи исключительно бюджетного финансового обеспечения медико-социальных служб детских поликлиник.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баранов А.А., Альбицкий В.Ю., Устинова Н.В. Состояние, проблемы и перспективы организации медико-социальной помощи детям. *Российский педиатрический журнал*. 2013; 3: 4–6.
2. Веселов Н.Г. *Социальная педиатрия (курс лекций)*. СПб.: Ривьера; 1996.
3. Рослова З.А., Манькова Т.Ю., Ким А.В., Устинова Н.В. Опыт организации отделения медико-социальной помощи в детской поликлинике. *Вопросы современной педиатрии*. 2013; 12 (1): 6–7.
4. Приказ Минздравсоцразвития России от 16.04.2012 № 366н «Об утверждении Порядка оказания педиатрической помощи». Бюллетень нормативных актов федеральных органов исполнительной власти. 2012; 22.10; № 43.
5. Альбицкий В.Ю., Иванова А.А., Устинова Н.В. Социальная педиатрия как курс преподавания в медицинских вузах России. *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. 2012; 91 (5): 151–3.

REFERENCES

1. Baranov A.A., Albitskiy V.Yu., Ustinova N.V. Problems and prospects of the medico-social care for children. *Rossiyskiy pediatricheskiy zhurnal*. 2013; 3: 4–6 (in Russian).
2. Veselov N.G. *Social paediatrics (lectures)*. SPb.: RIV'YEARA; 1996 (in Russian).
3. Roslova Z.A., Mankova T.Yu., Kim A.V., Ustinova N.V. Experience of the organization of the medico-social health care department at a pediatric polyclinic. *Voprosy sovremennoi pediatrii*. 2013; 1: 6–7 (in Russian).
4. Order of the Health Ministry of Russia from 16.04.2012 N 366n "On Approval of the Procedure for the provision of pediatric care". *Bulletin of normative acts of federal executive bodies*. 2012; 22.10; N 43 (in Russian).
5. Albitskiy V.Yu., Ivanova A.A., Ustinova N.V. Social pediatrics as a course in medical schools of Russia. *Pediatrics. Zhurnal im. G.N. Speranskogo*, 2012; 91 (5): 151–3 (in Russian).

Поступила 15.07.13

Сведения об авторах:

Рослова Зинаида Аркадьевна, зав. детским поликлиническим отделением Санкт-Петербургского ГБУЗ «Городская поликлиника № 37»; *Рубежов Александр Леонидович*, Санкт-Петербургский ГБУЗ «Городская поликлиника № 37»

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2013

УДК 616.34-002.44-053.31-078.33

И.Н. Хворостов¹, О.Н. Дамиров¹, И.Е. Смирнов², А.Г. Кучеренко², Е.С. Петрашева¹, В.Н. Шрамко¹, А.Г. Сеницын¹

КАЛЬПРОТЕКТИН И МАТРИКСНЫЕ МЕТАЛЛОПРОТЕИНАЗЫ ПРИ ЯЗВЕННО-НЕКРОТИЧЕСКОМ ЭНТЕРОКОЛИТЕ У НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ

¹Волгоградский государственный медицинский университет, 400131, г. Волгоград, пл. Павших Борцов, 1; ²ФГБУ Научный центр здоровья детей РАМН, 119991 Москва, Ломоносовский просп., 2, стр.1

Представлены данные исследований динамики концентраций фекального кальпротектина (ФК), матриксных металлопротеиназ (ММП-2 и ММП-9) и ингибитора матриксных металлопротеиназ-4 (ТИМП-4) у новорожденных детей с язвенно-некротическим энтероколитом (ЯНЭК) для определения их прогностической значимости в патогенезе осложнений и исходов заболевания. Обследовано 88 новорожденных детей с ЯНЭК. У всех пациентов иммуноферментным методом в динамике определяли средние концентрации ФК, ММП-2 и ММП-9 и ТИМП-4 в сыворотке крови.

Установлено, что ФК может быть использован в клинической практике как маркер прогрессирующего течения ЯНЭК у новорожденных детей. Увеличение концентраций ФК более 700 мкг/г сопровождается высоким риском развития перфорации кишечника. Прогрессирующее течение ЯНЭК с развитием сепсиса характеризуется увеличением сывороточных концентраций ММП-9, ММП-2 и ТИМП-4. Значимыми предикторами неудовлетворительных исходов ЯНЭК можно считать увеличение концентраций ФК > 816 мкг/г, ММП-2 > 503 нг/мл, ММП-9 > 812 нг/мл, ТИМП-4 > 1404 нг/мл. Предлагаемый метод определения исходов ЯНЭК у новорожденных характеризуется высокой чувствительностью (94%), специфичностью (87%).

Ключевые слова: язвенно-некротический энтероколит у детей, фекальный кальпротектин, матриксные металлопротеиназы

I. N. Khvorostov¹, O. N. Damirov¹, I. E. Smirnov², A. G. Kucherenko², E. S. Petrasheva¹, V. N. Shramko¹, A. G. Sinityn¹

CALPROTECTIN AND MATRIX METALLOPROTEINASES IN ULCERATIVE-NECROTIZING ENTEROCOLITIS IN NEWBORN INFANTS

¹Volgograd Higher Professional Education State Medical University, 1, Pavshikh Bortsov Sq., Volgograd, Russian Federation, 400131; ²Scientific Center of Child Healthcare, 2/62, building 1, Lomonosov avenue, Moscow, Russian Federation, 119991

Для корреспонденции: Хворостов Игорь Николаевич, д-р мед. наук, зав. каф. детской хирургии ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет Минздрава России, e-mail: IKhorostov@gmail.com

The investigations of the dynamics of concentrations of fecal calprotectin (FC), matrix metalloproteinases (MMP-2 and MMP-9) and an inhibitor of matrix metalloproteinase-4 (TIMP-4) in infants with ulcerative-necrotizing enterocolitis (UNEC) were performed to determine their prognostic significance in the pathogenesis of complications and outcomes of the disease. A total of 88 UNEC infants have been examined. In all patients average concentrations of FC, MMP-2 and MMP-9 and TIMP-4 in the blood serum were determined with the ELISA method in the dynamics.

The performed studies have shown that FC can be used in clinical practice as a marker of progressive course of UNEC in newborn infants. The increase in FC concentrations above 700 µg/g is followed by a high risk of the development of bowel perforation. The progressive course of UNEC with the development of sepsis is characterized by an increase in serum concentrations of MMP-9, MMP-2 and TIMP-4.

An increase in the concentrations of FC > 816 µg/g, MMP-2 > 503 ng/ml, MMP-9 > 812 ng/ml, TIMP-4 > 1404 ng/ml can be considered as significant predictors of poor outcomes of UNEC. The proposed method for determination of outcomes in UNEC is characterized by high sensitivity (94%), specificity (87%).

Key words: *ulcerative-necrotizing enterocolitis in children, fecal calprotectin, matrix metalloproteinases*

Язвенно-некротический энтероколит (ЯНЭК) – тяжелое заболевание преимущественно недоношенных новорожденных детей, характеризующееся быстрым коагуляционным некрозом дистального отдела подвздошной кишки, а в тяжелых случаях всего кишечника. Спектр клинических проявлений ЯНЭК изменяется от обратимых кишечных расстройств до молниеносных форм, сопровождающихся гангреной кишечной стенки с перфорацией, развитием абдоминального сепсиса и септического шока [1, 2].

Одним из приоритетных направлений исследований патогенеза ЯНЭК является поиск надежных молекулярных маркеров, позволяющих адекватно определить тяжесть течения заболевания с целью определения исходов и выбора индивидуальной тактики лечения [3]. В настоящее время прогноз течения заболевания и его исходов основывается на использовании стандартных критериев, включающих клинические признаки, лабораторные показатели и морфологические характеристики. Среди большой группы потенциальных молекулярных прогностических факторов особое место занимают система матриксных металлопротеиназ (ММП) и кальпротектин.

ММП – цинксодержащие эндопептидазы – синтезируются в латентной форме и активируются путем протеолитического расщепления аминоконцевого домена или конформационных изменений, вызванных окислительным стрессом [4, 5]. В физиологических условиях активность ММП стехиометрически (1:1) регулируется их тканевыми ингибиторами (ТИМП). Эластазы (ММП-2 и ММП-9) участвуют в реконструкции внеклеточного матрикса (ВКМ) в тканях, гидролизуют его основные структурные белки, участвуют в деградации коллагена IV типа как основного компонента базальной мембраны, разрушение которой способствует развитию перфораций кишечной стенки. Учитывая многообразие эффектов компонентов системы ММП и ТИМП в тканях, их изучение в качестве факторов прогноза и течения ЯНЭК у детей представляется актуальным.

Кальпротектин – белок, содержащий в своем составе ионы кальция и цинка и обладающий бактериостатическим и фунгицидным действием *in vitro*. Кальпротектин является неинвазивным количественным прямым маркером активности воспалительного

процесса в кишечнике при неспецифических язвенных колитах, коррелирует с гистологической и эндоскопической картиной, используется для мониторинга ответа на лечение и выявления рецидивов, как доказательство факта вовлечения тонкого кишечника в воспалительный процесс [6, 7]. Установлено, что нейтрофилы и макрофаги являются важными источниками внеклеточного кальпротектина, поскольку его содержание в цитоплазме нейтрофилов достигает 60%. В низких концентрациях кальпротектин содержится в активированных моноцитах, кератиноцитах, мышечной ткани и тканевых макрофагах [8]. Считается, что кальпротектин угнетает активность ММП при воспалении [9].

Целью исследования явилось изучение динамики концентраций эластаз и кальпротектина у новорожденных детей с ЯНЭК для определения их прогностической значимости в патогенезе осложнений и исходов заболевания.

Материалы и методы

Проведено комплексное обследование 88 новорожденных детей в возрасте от 1 до 28 дней с клиническими проявлениями ЯНЭК на разных стадиях заболевания (по классификации Walsh и Kliegman, 1986), проходивших лечение в реанимационном и хирургическом отделениях ГУБ КБСМП № 7 Волгограда и Областном перинатальном центре № 2 в период с сентября 2010 г. по июнь 2013 г. Концентрации эластаз (ММП-9, ММП-2) и их ингибиторов (ТИМП-4) определяли в плазме крови условно здоровых новорожденных детей (референтная группа), при появлении клинических и лабораторных признаков ЯНЭК у больных в первые часы при поступлении в реанимационное отделение, а также у детей с явными и прогрессирующими стадиями заболевания и через 7 дней после оперативного лечения (основная группа). Образцы хранили при температуре -20°C, размораживали 1 раз для исследования указанных соединений с использованием соответствующих коммерческих наборов методом твердофазного иммуноферментного анализа (Human MMP-9 Quantikine ELISA Kit, Human MMP-2 Quantikine ELISA Kit Human TIMP-4 Quantikine ELISA Kit, R&D Systems, США) на анализаторе ANTHOS 2020 (Австрия). Образцы кала хранили в пластиковых контейнерах однократного примене-

ния (без наполнителя) при температуре -20°C . Концентрации кальпротектина определяли иммуноферментным методом с помощью наборов для ИФА (EKCAL ELISA Kit).

Статистическая обработка полученных данных была проведена с помощью программы SPSS 13.0 для Windows с применением методов линейного корреляционного, кластерного и дискриминантного анализов. Статистическая значимость различий полученных данных в группах оценивалась с помощью непараметрических тестов: Вилкоксона–Манна–Уитни, для категориальных переменных методом Мак-Немара (χ^2). Связь между непрерывными переменными изучали с использованием ранговой корреляции Спирмена. Уровень значимости различий принимали статистически значимым при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Проведенные исследования показали, что у больных детей с ЯНЭК наблюдалось неравномерное увеличение концентраций всех изучаемых соединений в зависимости от стадии заболевания по сравнению с референтной группой (рис. 1). Значимые различия концентраций фекального кальпротектина (ФК), ММП-2, ТИМП-4 были выявлены при всех стадиях ЯНЭК, при этом уровни ММП-9 существенно не различались у больных разных групп.

Корреляционный анализ показал, что значимое увеличение концентраций ФК ($r = 0,825$; $p < 0,01$) и ММП-2 ($r = 0,80$; $p < 0,01$) тесно связано с прогрессирующим течением ЯНЭК у новорожденных детей. Умеренная достоверная зависимость была выявлена для ФК и ММП-9 ($r = 0,417$; $p < 0,01$), ТИМП-4 ($r = 0,362$; $p < 0,01$). Кроме этого, была отмечена тесная прямая зависимость ($r = 0,825$; $p < 0,01$) между стадией энтероколита и уровнями ФК в крови.

Наряду с этим установлено, что все изучаемые показатели у больных ЯНЭК с различной степенью поражения кишечника достоверно ($p < 0,01$) отличались от контрольных значений (см. таблицу). Однако

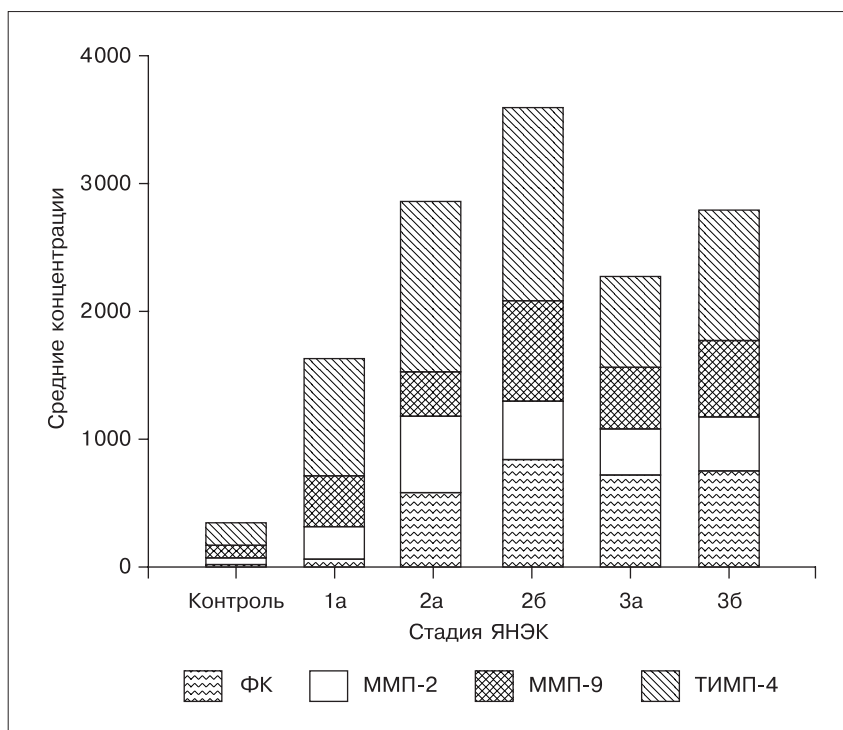


Рис. 1. Изменения концентраций кальпротектина (в мкг/г), ММП-2 (в нг/мл), ММП-9 (в нг/мл), ТИМП-4 (в нг/мл) у больных с разными стадиями ЯНЭК.

На рис. 1–5: ФК – фекальный кальпротектин; ММП-2 – матриксная металлопротеиназа -2; ММП-9 – матриксная металлопротеиназа -9, ТИМП-4 – тканевой ингибитор матриксных металлопротеиназ-4; ЯНЭК – язвенно-некротический энтероколит; 1a – подозреваемый ЯНЭК; 2a – явный, обратимая стадия; 2b – явный, необратимая стадия; 3a – прогрессирующий; 3b – прогрессирующий.

при внутригрупповом анализе значимые различия сохранялись только для концентраций ФК ($p < 0,01$) и ММП-2 ($p < 0,01$).

При сравнении средних концентраций в исходе течения заболевания изучаемые параметры значимо различались у больных разных групп (рис. 2). У пациентов с неблагоприятным исходом ЯНЭК средние значения ФК оказались выше таковых для выживших больных в 2,5 раза ($p < 0,01$), ММП-2 – в 2 раза ($p < 0,01$), ММП-9 и ТИМП-4 – в 2,3 раза ($p < 0,01$). При этом была установлена сильная положительная корреляция между уровнями ФК и ММП-2 ($r = 0,95$; $p < 0,01$), менее сильные, но значимые связи были выявлены между ТИМП-4 и ММП-2 ($r = 0,41$; $p < 0,01$), ММП-9 ($r = 0,41$; $p < 0,01$), кальпротектином ($r = 0,42$; $p < 0,01$). Обратная зависимость между уров-

Изменения концентраций кальпротектина (в мкг/г), ММП-2 (в нг/мл), ММП-9 (в нг/мл), ТИМП-4 (в нг/мл) у больных ЯНЭК с различными вариантами поражения кишечника

Показатель	Контрольная группа	Нет признаков поражения	Локальное поражение	Мультифокальное поражение	<i>p</i>
Кальпротектин	16 (10–22)	38 (21–55)	734 (675–793)	725 (473–977)	0,001
ММП-2	52 (44–100)	154 (98–210)	409 (359–459)	510 (495–525)	0,001
ММП-9	99(21–176)	246 (261–369)	483(263–704)	636 (318–954)	0,163
ТИМП-4	175 (139–350)	549 (236–862)	946 (635–1257)	846 (473–2166)	0,23

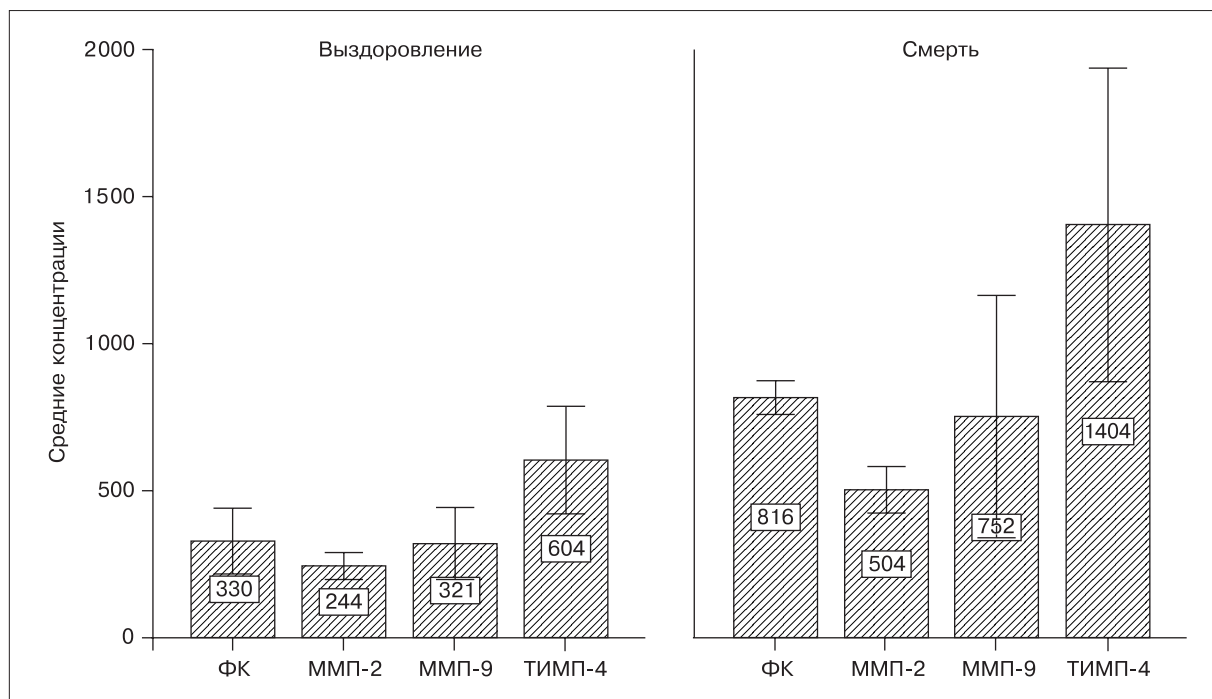


Рис. 2. Динамика концентраций кальпротектина (в мкг/г), ММП-2 (в нг/мл), ММП-9 (в нг/мл), ТИМП-4 (в нг/мл) у детей при разных исходах ЯНЭК.

нем ММП-9 и ММП-2 у пациентов с неблагоприятным исходом была статистически незначимой ($r = -0,41$; $p < 0,06$).

При сравнении изучаемых параметров в динамике развития осложнений ЯНЭК были обнаружены значимые различия у больных с «дохирургическими» стадиями и течением заболевания, осложненным перфорацией ЖКТ (рис. 3). Появление перфо-

рации сопровождалось существенным увеличением ФК в 46 раз по сравнению с контрольной группой и в 12 раз по сравнению с больными с клиническими проявлениями ЯНЭК без перфорации ($p < 0,01$). Средние концентрации ММП-2 увеличивались в 8 раз и 1,6 раза, ТИМП-4 – в 5,8 и 1,2 раза соответственно ($p < 0,01$). Средние уровни ММП-9 у больных без перфораций и с перфорациями стен-

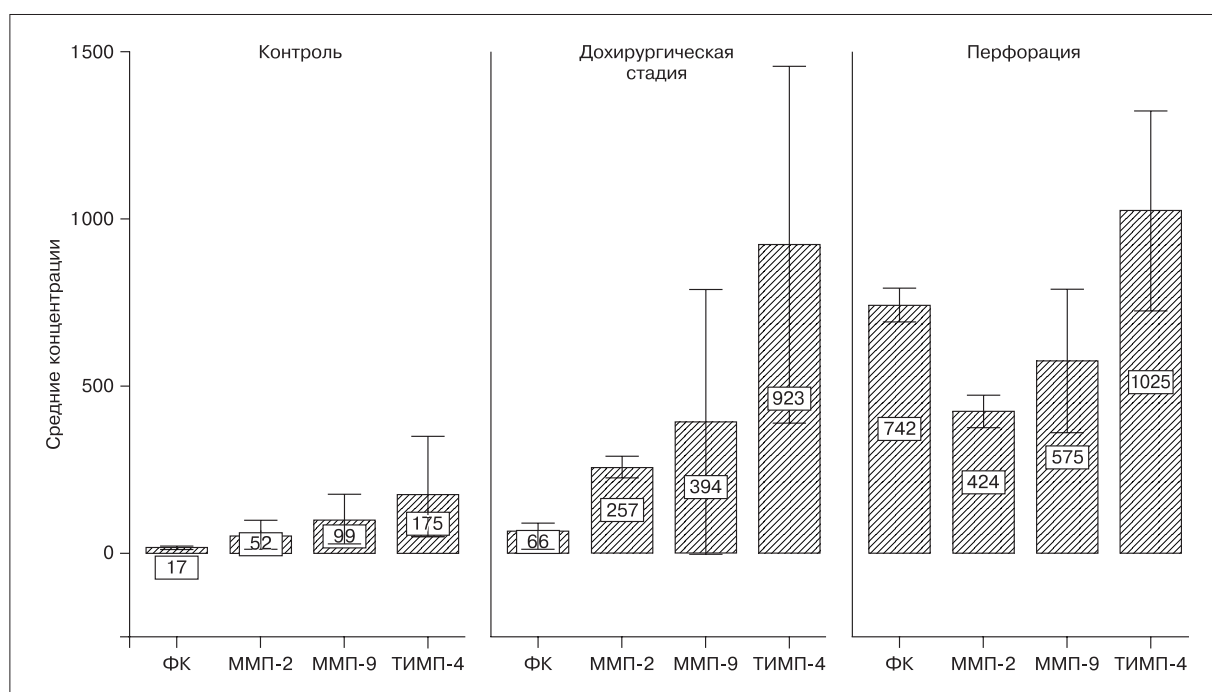


Рис. 3. Изменения концентраций фекального кальпротектина (в мкг/г), ММП-2 (в нг/мл), ММП-9 (в нг/мл), ТИМП-4 (в нг/мл) у больных ЯНЭК с различной выраженностью поражений стенки кишки.

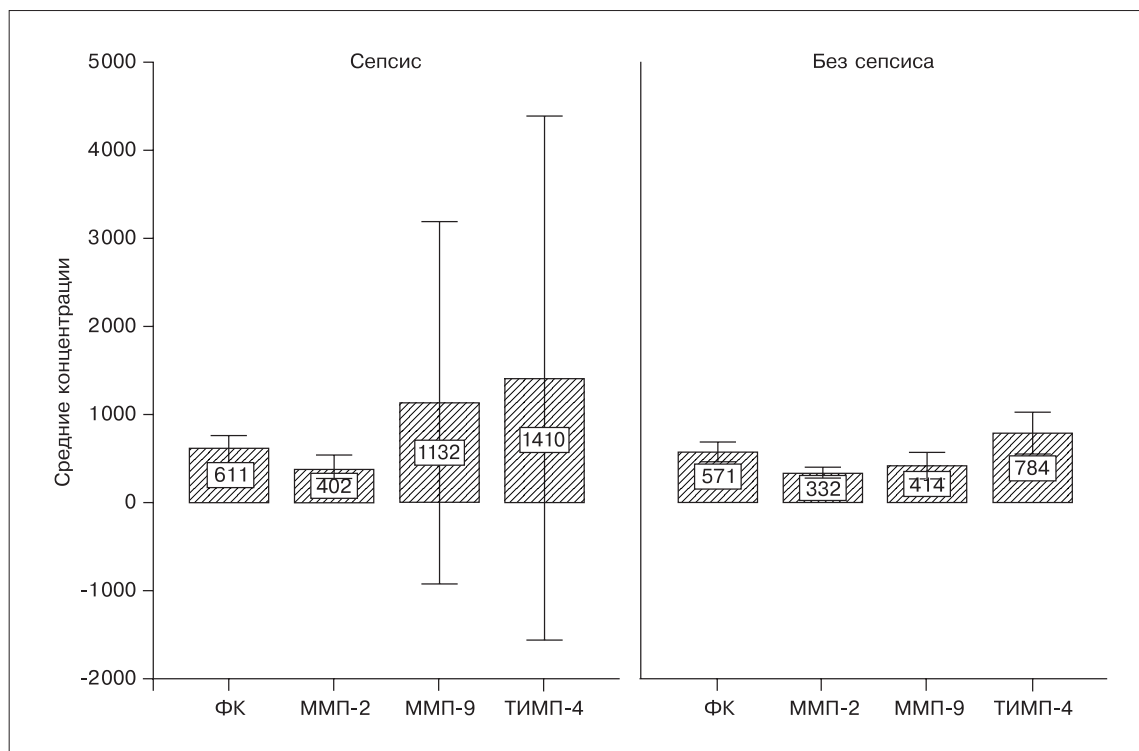


Рис. 4. Изменения концентраций фекального кальпротектина (в мкг/г), ММП-2 (в нг/мл), ММП-9 (в нг/мл), ТИМП-4 (в нг/мл) у больных ЯНЭК при сопутствующем сепсисе.

ки кишки также увеличивались, но существенно не различались между группами.

Появление симптомов сепсиса сопровождалось увеличением продукции ММП-9 и ТИМП-4 в 2,3 раза ($p < 0,01$) по сравнению с таковыми у больных без признаков сепсиса (рис. 4). У новорожденных с сепсисом была обнаружена тесная положительная корреляция между концентрациями ФК и ММП-2 ($r = 0,87$; $p < 0,01$), менее сильные, но значимые связи выявлены между ТИМП-4 и ММП-2 ($r = 0,5$; $p < 0,01$), ММП-9 ($r = 0,48$; $p < 0,01$), ФК ($r = 0,48$; $p < 0,01$). Обратная зависимость между уровнем ММП-9 и ММП-2 у пациентов без сепсиса была статистически незначимой ($r = -0,5$; $p < 0,078$). Установлено также, что случаи смерти пациентов с признаками септического процесса сопровождалось значительным увеличением средних концентраций ТИМП-4 (2085 нг/мл) и ММП-9 (1032 нг/мл) ($p < 0,01$). У пациентов без признаков сепсиса и летальным исходом средние концентрации ТИМП-4 и ММП-9 составили 1306 и 668 нг/мл соответственно.

В динамике лечения у выздоровевших детей отмечалось существенное снижение средних концентраций ФК в 2,3 раза ($p < 0,01$), ММП-2 в 1,5 раза ($p < 0,01$) и ТИМП-4 в 1,5 раза ($p < 0,05$), которое, однако, оставалось значительно выше контрольных значений. Несмотря на выявленное незначительное повышение средних концентраций ММП-9, нами была обнаружена значимая обратная корреляция ($r = -0,55$; $p < 0,05$) между уровнями ММП-9 до и через 7 дней после начала лечения.

Регрессионный анализ полученных данных для определения параметров, которые могут быть ис-

пользованы с целью прогнозирования исходов течения ЯНЭК у больных с сепсисом показал, что площади под кривыми как предикторы смертности были

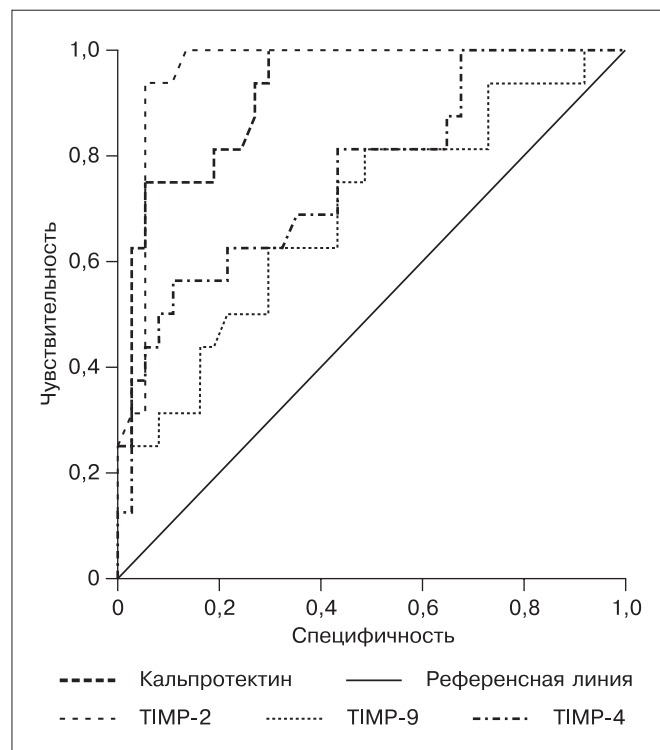


Рис. 5. Характеристическая кривая (ROC) для кальпротектина, ММП-2, ММП-9 и ТИМП-4 как предикторов смертности у больных ЯНЭК.

следующими: кальпротектин (AUC = 0,92, 95% ДИ = 0,84–0,92; $p < 0,001$), ТИМП-4 (AUC = 0,74, 95% ДИ = 0,62–0,97; $p < 0,001$), ММП-2 (AUC = 0,95, 95% ДИ = 0,9–0,99; $p < 0,001$), ММП-9 (AUC = 0,68, 95% ДИ = 0,52–0,84; $p < 0,003$) (рис. 5).

Оптимальные значения для каждого предиктора летальности составили: кальпротектин > 816 пг/г, ММП-2 > 503 нг/мл, ММП-9 > 812 нг/мл, ТИМП-4 > 1404 нг/мл. Чувствительность теста составила 94% и специфичность – 87%, что характеризует высокое качество предлагаемого нами способа определения исходов ЯНЭК у новорожденных детей. Отличное качество характеристической кривой установлено для ФК и ММП-2, хорошее – для ТИМП-4, среднее – для ММП-9.

Как указывалось выше, кальпротектин – кальций и цинксвязывающий белок нейтрофилов, обладающий широким спектром биологических эффектов. По нашим данным, кальпротектин может быть полезным, простым и быстрым диагностическим маркером активности воспалительных заболеваний кишечника. Анализ уровней ФК обладает рядом преимуществ: его концентрации повышаются при различных органических поражениях кишечника у взрослых и детей, ФК устойчив к деградации во внешней среде. При использовании ФК в клинической практике важно понимать, что он не является специфическим показателем какого-либо воспалительного заболевания органов пищеварения, а может использоваться как маркер повреждения преимущественно слизистой оболочки кишечника. Кроме этого, как показали наши исследования, анализ концентраций ФК у новорожденных детей может иметь определенные преимущества в диагностике осложнений ЯНЭК.

Установленные нами закономерности свидетельствуют, что средние концентрации ФК у детей с ЯНЭК повышаются в зависимости от стадии заболевания и степени вовлечения кишечника в воспалительный процесс. По данным литературы, нормальные значения ФК варьируют в широком диапазоне: от 18,6 до 250 мкг/г. Нами было установлено, что концентрации ФК в кале условно здоровых новорожденных детей не превышали 22 мкг/г, что согласуется с данными других авторов, определивших его уровни в диапазоне 28–50 мкг/г [5, 6]. При этом средние концентрации ФК при II стадии ЯНЭК составили 538 мкг/г и при III стадии болезни – 752 мкг/г, что наряду с обнаруженной высокой зависимостью между стадией ЯНЭК и уровнями ФК позволяет рассматривать увеличение кальпротектина в кале выше 500 мкг/г в качестве маркера поврежденного кишечника и прогрессирующего течения заболевания [10]. В ходе исследования установлено, что развитие перфорации кишечника сопровождалось резким увеличением уровней ФК до 742 мкг/г в сравнении с ранними «дохирургическими» стадиями течения ЯНЭК [11]. Полученные нами результаты отличаются от данных Q. Yang и соавт. [12], которые полагают, что увеличение концентрации ФК выше 350 мкг/г у новорожденных детей с очень низкой массой тела и клиническими признаками ЯНЭК может рассматриваться как признак перфорации кишечника.

Известно, что ФК рассматривается как неинвазивный дифференцировочный маркер вовлечения тонкого

кишечника в воспалительный процесс у больных с болезнью Крона [13, 14]. Нами не выявлено существенных различий концентраций ФК у больных с локальной и мультифокальными формами поражения кишечника, которые составили 734 и 725 мкг/г соответственно, что не позволяет предлагать его использование в качестве селективного маркера определения уровня локализации поражения кишечника у больных с ЯНЭК.

Анализ баланса уровней эластаз (ММП-2, ММП-9) и ТИМП-4 с целью определения их участия в патогенезе ЯНЭК показал, что ММП-2 экспрессируется мезенхимальными клетками преимущественно в период регенерации ткани, синтезируется макрофагами, нейтрофилами и моноцитами, следовательно, отражает выраженность системного воспалительного ответа. Основная функция ММП-9 – участие в процессах воспаления, ремоделирования тканей и репарации, мобилизации матрикссвязанных факторов роста и процессинга цитокинов. По данным литературы, у больных с ЯНЭК в образцах удаленных тканей кишечника уровни экспрессии ММП-2, ММП-9 и ТИМП-2 оставались неизменными [15]. В ходе исследования нами не было обнаружено значимых различий средних концентраций эластаз и ТИМП-4 у больных с разной степенью вовлечения кишечника в воспалительный процесс и осложненным перфорацией течением заболевания. Обнаруженные слабые, но достоверные корреляции в уровнях продукции эластаз и ТИМП-4, вероятно, отражают выраженность иммунного ответа на воспалительный процесс у больных с ЯНЭК.

Достоверно высокие уровни ММП-9 и ТИМП-4 в сыворотке крови обнаружены у больных с сепсисом и летальным исходом, что следует учитывать в понимании патофизиологии сепсиса у больных с ЯНЭК. Роль ММП-2, ММП-9 и ТИМП-4 при сепсисе остается неясной, но результаты некоторых исследований показывают, что ММП играют определенную роль в миграции лейкоцитов из крови в очаг воспаления путем ММП-опосредованного протеолиза базальной мембраны [16]. Вероятно, развитие эндотоксинемии приводит к высвобождению ММП-9, ММП-2 и ТИМП-4, что объясняет значимые корреляционные различия между этими соединениями у больных с сепсисом. Кроме того, хотя ММП-9 выделяется в основном активированными лейкоцитами, наблюдаемые различия не могут быть объяснены наличием лейкоцитоза, поскольку их концентрации были примерно одинаковыми как у выживших, так и у не выживших больных с ЯНЭК. Следует учитывать, что патогенетически значимые изменения активности ММП были установлены нами ранее при других формах патологии у детей [17, 18].

При проведении анализа характеристической кривой ROC мы обнаружили, что ТИМП-4, ФК и ММП-2 являются предикторами смертности больных с ЯНЭК с высокой чувствительностью и специфичностью. С клинической точки зрения высокочувствительный тест может отличаться гипердиагностикой, но позволяет минимизировать риск пропустить заболевание, что важно, например, при определении прогноза ЯНЭК ввиду высокой смертности при развитии его осложнений.

Таким образом, проведенные нами исследования позволяют заключить, что ФК может быть использован в клинической практике как маркер прогрессирующего течения ЯНЭК у новорожденных детей. Увеличение концентраций ФК более 700 мкг/г сопровождается высоким риском развития перфорации кишечника. Прогрессирующее течение ЯНЭК у больных с развитием сепсиса сопровождается увеличением сывороточных концентраций ММП-9, ММП-2 и ТИМП-4. Статистически значимыми предикторами неудовлетворительных исходов ЯНЭК можно считать увеличение концентраций ФК > 816 мкг/г, ММП-2 > 503 нг/мл, ММП-9 > 812 нг/мл, ТИМП-4 > 1404 нг/мл. Предлагаемый метод определения исходов ЯНЭК у новорожденных детей характеризуется высокой чувствительностью и специфичностью, что позволяет использовать его в клинической практике.

ЛИТЕРАТУРА

1. Watkins D.J., Besner G.E. The role of the intestinal microcirculation in necrotizing enterocolitis. *Semin. Pediatr. Surg.* 2013; 22 (2): 83–7.
2. Kastenber Z.J., Sylvester K.G. The surgical management of necrotizing enterocolitis. *Clin. Perinatol.* 2013; 40 (1): 135–48.
3. Ng P.C., Chan K.Y., Poon T.C. Biomarkers for prediction and diagnosis of necrotizing enterocolitis. *Clin. Perinatol.* 2013; 40 (1): 149–59.
4. Сурков А.Н., Смирнов И.Е., Кучеренко А.Г., Потанов А.С., Герасимова Н.П., Зиновьева А.Е. Взаимосвязи сывороточных маркеров фиброобразования с изменениями структурно-функционального состояния печени у детей. *Российский педиатрический журнал.* 2010; 2: 28–31.
5. Fields G.B. Interstitial collagen catabolism. *J. Biol. Chem.* 2013; 288 (13): 8785–93.
6. Caccaro R., D'Inca R., Pathak S., Sturniolo G.C. Clinical utility of calprotectin and lactoferrin in patients with inflammatory bowel disease: is there something new from the literature? *Expert. Rev. Clin. Immunol.* 2012; 8 (6): 579–85.
7. Kostakis I.D., Cholidou K.G., Vaiopoulos A.G., Vlachos I.S., Perrea D., Vaos G. Fecal calprotectin in pediatric inflammatory bowel disease: a systematic review. *Dig. Dis. Sci.* 2013; 58 (2): 309–19.
8. Damo S.M., Kehl-Fie T.E., Sugitani N., Holt M.E., Rathi S., Murphy W.J., Zhang Y., Betz C., Hensch L., Fritz G., Skaar E.P., Chazin W.J. Molecular basis for manganese sequestration by calprotectin and roles in the innate immune response to invading bacterial pathogens. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2013; 110 (10): 3841–6.
9. Mäkitalo L., Rintamäki H., Tervahartala T., Sorsa T., Kolho K.L. Serum MMPs 7-9 and their inhibitors during glucocorticoid and anti-TNF- α therapy in pediatric inflammatory bowel disease. *Scand. J. Gastroenterol.* 2012; 47 (7): 785–94.
10. Aydemir G., Cekmez F., Tanju I.A., Canpolat F.E., Genc F.A., Yildirim S., Tunc T., Sarici S.U. Increased fecal calprotectin in preterm infants with necrotizing enterocolitis. *Clin. Lab.* 2012; 58 (7–8): 841–4.
11. Aydemir O., Aydemir C., Sarikabadayi Y.U., Emre Canpolat F., Erdeve O., Biyikli Z., Dilmen U. Fecal calprotectin levels are increased in infants with necrotizing enterocolitis. *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* 2012; 25 (11): 2237–41.
12. Yang Q., Smith P.B., Goldberg R.N., Cotten C.M. Dynamic change of fecal calprotectin in very low birth weight infants during the first month of life. *Neonatology.* 2008; 94 (4): 267–71.
13. Wang S., Wang Z., Shi H., Heng L., Juan W., Yuan B., Wu X., Wang F. Faecal calprotectin concentrations in gastrointestinal diseases. *J. Int. Med. Res.* 2013; 41 (4): 1357–61.
14. Rogler G., Aldeguer X., Kruis W., Lasso A., Mittmann U., Nally K., Peyrin-Biroulet L., Schoepfer A., Vatn M., Vavricka S., Logan R. Concept for a rapid point-of-care calprotectin diagnostic test for diagnosis and disease activity monitoring in inflammatory bowel disease: Expert clinical opinion. *J. Crohns Colitis.* 2013; 7 (8): 670–7.
15. Pender S.L., Braegger C., Gunther U., Monteleone G., Meuli M., Schuppan D., Macdonald T.T. Matrix metalloproteinases in necrotizing enterocolitis. *Pediatr. Res.* 2003; 54 (2): 160–4.
16. Yazdan-Ashoori P., Liaw P., Tolt L., Webb B., Kilmer G., Carter D.E., Fraser D.D. Elevated plasma matrix metalloproteinases and their tissue inhibitors in patients with severe sepsis. *J. Crit. Care.* 2011; 26 (6): 556–65.
17. Смирнов И.Е., Шамов Б.К., Шарков С.М., Кучеренко А.Г., Яцык С.П. Биомаркеры в ранней диагностике мегауретера у детей. *Российский педиатрический журнал.* 2011; 3: 31–6.
18. Смирнов И.Е., Харитонов А.Ю., Кучеренко А.Г., Шавров А.А. Цитокины и матриксные металлопротеиназы при патологии верхних отделов пищеварительного тракта у детей. *Российский педиатрический журнал.* 2012; 2: 4–8.
19. Watkins D.J., Besner G.E. The role of the intestinal microcirculation in necrotizing enterocolitis. *Semin. Pediatr. Surg.* 2013; 22 (2): 83–7.
20. Kastenber Z.J., Sylvester K.G. The surgical management of necrotizing enterocolitis. *Clin. Perinatol.* 2013; 40 (1): 135–48.
21. Ng P.C., Chan K.Y., Poon T.C. Biomarkers for prediction and diagnosis of necrotizing enterocolitis. *Clin. Perinatol.* 2013; 40 (1): 149–59.
22. Surkov A.N., Smirnov I.E., Kucherenko A.G., Potanov A.S., Gerasimova N.P., Zinovyeva A.E. Relationships of serum fibrosis markers to hepatic structural and functional changes in children. 2010; 2: 28–31 (in Russian).
23. Fields G.B. Interstitial collagen catabolism. *J. Biol. Chem.* 2013; 288 (13): 8785–93.
24. Caccaro R., D'Inca R., Pathak S., Sturniolo G.C. Clinical utility of calprotectin and lactoferrin in patients with inflammatory bowel disease: is there something new from the literature? *Expert. Rev. Clin. Immunol.* 2012; 8 (6): 579–85.
25. Kostakis I.D., Cholidou K.G., Vaiopoulos A.G., Vlachos I.S., Perrea D., Vaos G. Fecal calprotectin in pediatric inflammatory bowel disease: a systematic review. *Dig. Dis. Sci.* 2013; 58 (2): 309–19.
26. Damo S.M., Kehl-Fie T.E., Sugitani N., Holt M.E., Rathi S., Murphy W.J., Zhang Y., Betz C., Hensch L., Fritz G., Skaar E.P., Chazin W.J. Molecular basis for manganese sequestration by calprotectin and roles in the innate immune response to invading bacterial pathogens. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2013; 110 (10): 3841–6.
27. Mäkitalo L., Rintamäki H., Tervahartala T., Sorsa T., Kolho K.L. Serum MMPs 7-9 and their inhibitors during glucocorticoid and anti-TNF- α therapy in pediatric inflammatory bowel disease. *Scand. J. Gastroenterol.* 2012; 47 (7): 785–94.
28. Aydemir G., Cekmez F., Tanju I.A., Canpolat F.E., Genc F.A., Yildirim S., Tunc T., Sarici S.U. Increased fecal calprotectin in preterm infants with necrotizing enterocolitis. *Clin. Lab.* 2012; 58 (7–8): 841–4.
29. Aydemir O., Aydemir C., Sarikabadayi Y.U., Emre Canpolat F., Erdeve O., Biyikli Z., Dilmen U. Fecal calprotectin levels are increased in infants with necrotizing enterocolitis. *J. Matern. Fetal. Neonatal. Med.* 2012; 25 (11): 2237–41.
30. Yang Q., Smith P.B., Goldberg R.N., Cotten C.M. Dynamic change of fecal calprotectin in very low birth weight infants during the first month of life. *Neonatology.* 2008; 94 (4): 267–71.
31. Wang S., Wang Z., Shi H., Heng L., Juan W., Yuan B., Wu X., Wang F. Faecal calprotectin concentrations in gastrointestinal diseases. *J. Int. Med. Res.* 2013; 41 (4): 1357–61.
32. Rogler G., Aldeguer X., Kruis W., Lasso A., Mittmann U., Nally K., Peyrin-Biroulet L., Schoepfer A., Vatn M., Vavricka S., Logan R. Concept for a rapid point-of-care calprotectin diagnostic test for diagnosis and disease activity monitoring in inflammatory bowel disease: Expert clinical opinion. *J. Crohns Colitis.* 2013; 7 (8): 670–7.
33. Pender S.L., Braegger C., Gunther U., Monteleone G., Meuli M., Schuppan D., Macdonald T.T. Matrix metalloproteinases in necrotizing enterocolitis. *Pediatr. Res.* 2003; 54 (2): 160–4.
34. Yazdan-Ashoori P., Liaw P., Tolt L., Webb B., Kilmer G., Carter D.E., Fraser D.D. Elevated plasma matrix metalloproteinases and their tissue inhibitors in patients with severe sepsis. *J. Crit. Care.* 2011; 26 (6): 556–65.
35. Smirnov I.E., Shamov B.K., Sharkov S.M., Kucherenko A.G., Yatsyk S.P. Biomarkers in the diagnosis of megaureter in children. *Rossiyskiy pediatricheskiy zhurnal.* 2011; 3: 31–6 (in Russian).
36. Smirnov I.E., Kharitonova A.Yu., Kucherenko A.G., Shavrov A.A. Cytokines and matrix metalloproteinases in children with upper digestive tract diseases. *Rossiyskiy pediatricheskiy zhurnal.* 2012; 2: 4–8 (in Russian).

Поступила 20.09.13

Сведения об авторах

Дамиров Октай Натиикович, аспирант каф. детской хирургии ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: uchadze 2013@mail.ru; **Смирнов Иван Евгеньевич**, д-р мед. наук, проф., зам. директора по научной работе НИИ педиатрии НЦЗД РАМН, e-mail: smirnov@nczd.ru; **Кучеренко Алла Георгиевна**, д-р мед. наук, проф., вед. науч. сотр. лаб. патофизиологии НИИ педиатрии НЦЗД РАМН; **Петрашева Екате-**

рина Сергеевна, клинический интерн каф. детской хирургии «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России, e-mail: ek.petrasheva@yandex.ru; **Шрамко Вадим Николаевич**, аспирант каф. детской хирургии ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России; **Синицин Алексей Геннадьевич**, аспирант каф. детской хирургии ГБОУ ВПО «Волгоградский государственный медицинский университет» Минздрава России.

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2013

УДК 616.831-006.04-053.2-085.277.3.015.2:615.874

Т.Н. Сорвачева¹, Е.С. Васильева², Е.А. Пырьева¹, В.Б. Холодов³

ДИЕТОЛОГИЧЕСКИЕ ВОЗМОЖНОСТИ КОРРЕКЦИИ НУТРИТИВНОГО СТАТУСА ДЕТЕЙ С НЕЙРООНКОЛОГИЧЕСКОЙ ПАТОЛОГИЕЙ В ПЕРИОД ПОЛУЧЕНИЯ ПОЛИХИМИОТЕРАПИИ

¹ГОУ ДПО Российская медицинская академия последилового образования Минздрава России 123995, г. Москва, ул. Баррикадная, д.2/1; ²ФНК детской гематологии, онкологии им. Дмитрия Рогачева Минздрава РФ; ³Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, 117997, Москва, ул. Островитянова, 1

Рассмотрены факторы высокого риска нутритивных нарушений у детей при полихимиотерапии объемных образований головного мозга. Представлена оценка значимости нутритивных нарушений у нейроонкологических больных по снижению показателей индекса массы тела, окружности плеча, окружности мышц плеча, кожно-жировой складки трицепса, уменьшению содержания общего белка крови и альбумина, преальбумина до начала полихимиотерапии. Показано, что диетологическая коррекция рациона питания на фоне проведения полихимиотерапии с использованием специализированной смеси позволяет в 1,5–2 раза снизить дефицит основных пищевых веществ и энергии.

Ключевые слова: нутритивные нарушения у детей, полихимиотерапия опухолей головного мозга, специализированные гиперкалорийные смеси

T. N. Sorvacheva¹, E.S. Vasileva², E.A. Pyreva¹, V.B. Kholodov³

DIETARY POSSIBILITIES OF MANAGEMENT OF NUTRITIONAL STATUS IN CHILDREN WITH NEUROONCOLOGIC PATHOLOGY IN THE PERIOD OF CARRYING OUT POLYCHEMOTHERAPY

¹Russian Medical Academy of Postgraduate Education, 2/1 Barrikadnaya St., Moscow, Russian Federation, 123995; ²The Federal Research and Clinical Centre of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology named after Dmitry Rogachev, 1, Samora Machel St., Moscow, Russian Federation, 117513; ³Russian National Research Medical University named after N. I. Pirogov, 1, Ostrovitianova Str., Moscow, Russian Federation, 117997

High risk factors for nutritive disorders in children with space-occupying lesions of the brain have been considered. The severity of nutritive disorders lesions in nutritive neurooncological patients prior chemotherapy was estimated accordingly to the extent of loss in body mass index, in indices of arm circumference, upper arm muscle circumference, triceps skinfold, lowering of blood total protein albumin and prealbumin levels. Diet management of the food ration against the background of polychemotherapy with the use of the specialized mixture was shown to allow to reduce the deficit of the nutrients and energy in 1.5 - 2 times

Key words: nutritive disorders in children, polychemotherapy of brain tumors hypercaloric specialized formula

В структуре онкологических заболеваний у детей опухоли центральной нервной системы (ЦНС) занимают одно из ведущих мест. Среди объемных образований ЦНС у детей чаще выявляются опухоли головного мозга (ОГМ) [1–3]. Протокол лечения нейроонкологических заболеваний предусматривает комплексный подход: хирургическое вмешательство, лучевую терапию и полихимиотерапию (ПХТ) (протоколы М-2000, НТ-2000 и др.) [2, 4–6].

При проведении ПХТ у больных отмечаются глубокие нарушения метаболизма, сопряженные с аноксией, снижением массы тела, катаболической

направленностью обмена веществ, изменениями водно-электролитного баланса, прогрессирующей полиорганной недостаточностью [3, 7, 8]. Это обусловлено как особенностями течения заболевания, так и влиянием специфической терапии, особенно при использовании алкилирующих агентов, винка-алкалоидов и препаратов платины. Побочные эффекты ПХТ – тошнота, рвота, диарея, стоматиты, мукозиты – усугубляют расстройства питания и способствуют развитию нутритивной недостаточности [3, 9–11].

Нутритивная недостаточность у нейроонкологических больных снижает восприимчивость опухолевых клеток к лучевым и химическим воздействиям, влияя на эффективность лечения. В ряде случаев выраженный белково-энергетический дефицит не позволяет продолжать качественное лечение и определяет заведомо неблагоприятный прогноз [9, 12, 13].

Для корреспонденции: Сорвачева Татьяна Николаевна, д-р мед. наук, проф., зав. каф. питания детей и подростков РМАПО