

13. Voschenko A.V., Dremina G.A. *Alimentary selenodeficient endemic dilated cardiomyopathy (disease Keshanskaya)*. Chita; 1999. (in Russian)
14. Zubkova L.L., Smekalov V.P., Minina L.A. *Selenodeficient cardiomyopathy in young children in Zabaykalie*. Irkutsk; 2003. (in Russian)
15. Nazarenko I.I., Kiseleva I.V., Mekhtiyeva R.G. Fluorometric determination of selenium with 2,3-diaminonaphthalene in biological membranes. *Redkie elementy*. 1974; 9: 138–42. (in Russian)
16. Karpishchenko A.I., ed. *Handbook. Medical Laboratory Technology*. Sankt-Petersburg: Intermedika; 2002. (in Russian)
17. Korolyuk M.A., Ivanova L.I., Mayorova I.G., Tokarev V.E. Method for determination of catalase. *Laboratornoe delo*. 1988; 1: 16–9. (in Russian)
18. Beard J., Tobin B. Iron status and exercise. *Am J. Clin. Nutr.* 2000; 72 (2): 1254–9.

Поступила 11.08.14

Received 11.08.14

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2015

УДК 616.12-053.2-06:616-008.922.1-008.64]-074

Юрьева Э.А., Сухоруков В.С., Воздвиженская Е.С., Новикова Н.Н., Харабадзе М.Н., Яблонская М.И.

ГИПОКСИЧЕСКИЙ СИНДРОМ У ДЕТЕЙ С КАРДИОПАТИЯМИ

Научно-исследовательский клинический институт педиатрии ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, г. Москва; Национальный исследовательский центр «Курчатовский институт», г. Москва

Дети с врожденными кардиопатиями, включая гиперчувствительную (n = 85) и дилатационную (n = 10), а также кардиопатии при синдроме Элерса–Данлоса (n = 70) в сочетании с различными врожденными пороками сердца, обследованы для определения признаков гемической и тканевой гипоксии. Характерными оказались периодическое снижение pCO₂ крови с повышением в крови и слюне содержания лактата и пирувата, множественный кариес зубов и высокая частота системной гипоплазии эмали как временных, так и постоянных зубов. Отмечены снижение в крови уровня макроэргических соединений (АТФ, АДФ, АМФ) с повышением экскреции с мочой кальция и фосфатов; повышение частоты мутаций гипоксантингуанинфосфорибодилтрансферазы в лимфоцитах с повышением содержания мочевой кислоты в крови и/или моче; повышение процессов перекисного окисления; изменение морфологии клеток скелетных мышц (RRF); накопление кальция, липидов и изменение структуры митохондрий.

Ключевые слова: врожденные кардиопатии; гипоксия; дети.

Yurieva E.A., Sukhorukov V.S., Vozdvijenskaia E.S., Novikova N.N., Kharabadze M.N., Yablonskaia M.I.

THE HYPOXIC SYNDROME IN CHILDREN WITH CARDIOMYOPATHY

The research institute of pediatrics of the N.I. Pirogov Russian national research medical university Minzdrav of Russia, 117997 Moscow, Russia

The National research center "Kurchatov Institute", Moscow, Russia

The children with inherited cardiopathy including hypersensitive (n=85) and dilatation (n=10) cardiopathy as well as cardiopathy under Ehlers-Danlos Syndrome (n=70) combined with different inherited heart disease were examined to establish signs of hematic and tissue hypoxia. The most typical signs turned out periodic decrease of blood pCO₂ with increasing of content of lactate and pyruvate in blood and saliva, multiple caries of teeth and high rate of systemic hypoplasia of enamel of both temporary and permanent teeth. The study established decrease in blood of level of macro-ergic compounds (ATP, ADF, AMP) with increasing of excretion calcium and phosphates with urine. The increase of rate of mutations of hypoxanthine guanine phosphoribosyltransferase in lymphocytes with increasing of content of uric acid in blood and/or in urine was detected. The study revealed increasing of processes of peroxide oxidation, alterations of morphology of cells of skeletal muscles (RRF) and accumulation of calcium, lipids and alteration of structure of mitochondria.

Key words: inherited cardiopathy; hypoxia; children

Цель – определить основные признаки гипоксического синдрома (гипоксии) у детей с разными типами наследственных и врожденных кардиопатий для оптимизации лечения и профилактики осложнений.

Обследованы 170 детей с кардиопатиями, из них 85 с гипертрофической кардиомиопатией, 10 с дилатационными кардиомиопатиями, 5 с синдромом слабости синусового узла (ССУ), 70 с синдромом Элерса–Данлоса в сочетании с пролапсом митрального клапана и врожденными пороками

сердца, в том числе с синдромом ССУ, блокадой правой ножки пучка Гиса. В группу сравнения вошли 30 практически здоровых детей. Возраст детей составлял от 7 до 17 лет (13±2 лет).

Материалы и методы. Для определения диагностически информативных признаков гипоксии проводили биохимическое исследование трех биосред: крови, слюны и мочи. Кроме того, исследовали биопсийный материал скелетных мышц. Использовали стандартные наборы Human и биохимический комбайн KoneLab, цветные реакции на лактат (гидрохинон) и пируват (дифенилгидразин); антиоксидантную защиту (АОА) определяли по реакции с дифенил-пикрилгидразином, содержание малонового диальдегида (МДА) – по реакции с тиобарбитуровой кислотой; активность ксантиноксидазы (КО) – по цветной реакции с нитротетразолиевым синим в присутствии гипоксантина в качестве субстрата. Активность

Для корреспонденции:

Юрьева Элеонора Александровна, д-р мед. наук, проф., гл. науч. сотр. НИЛ общей патологии
Адрес: 125412, Москва, ул. Талдомская, 2
Телефон: 8-499-488-00-64

гипоксантингуанинфосфорибозилтрансферазы (ГГФРТ) и S-фазу митоза изучали с помощью культуры лимфоцитов в присутствии 6-тиогуанина. Концентрацию АТФ определяли с помощью электрофореза. Микроэлементы в биоматериале исследовали с помощью рентгенофлуоресцентного метода на аппарате PICOFOX. Уровень газов крови определяли на газовом анализаторе ABL-500 (Radiometer). Морфологию скелетных мышц исследовали на световом и электронном микроскопах.

В клинической картине общими симптомами оказались мышечная гипотония, быстрая утомляемость, боли в мышцах особенно после физической нагрузки [1]. Для обеих групп детей было характерно изменение стоматологического статуса. Особенности стоматологического статуса у детей с кардиопатиями включали повышенную частоту системной гипоплазии эмали (до 45–50% при 10–15% в общей популяции) как пренатального, так и постнатального генеза, множественный кариес (80%) и хроническое воспаление пародонта (100%). Кроме того, были характерны нарушение минералообразующих свойств слюны (снижение содержания Са и Р в эмали зубов), снижение скорости слюноотделения (в 5–8 раз), содержания лизоцима и sIgA. У всех детей в слюне повышена концентрация лактата и пирувата, что сопровождалось постоянно низкой рН слюны (5–5,5), являющейся фактором риска хронизации кариеса.

У всех детей отметили более или менее выраженное снижение pO_2 (гемическая гипоксия) крови (на 15–25% при норме 90–95%) на фоне низкой переносимости физической нагрузки, гипотонии мышц и быстрой утомляемости. Биохимическими признаками гипоксического синдрома в крови явились повышение у всех детей в 2–3 раза содержания лактата и пирувата (норма 1,24 и 0,07 ммоль/л соответственно). Такое повышение этих показателей по сравнению с нормой сохранялось и в динамике глюкозотолерантного теста. Данные признаки анаэробного гликолиза в тканях сочетались со значительным (не менее чем в 2 раза) понижением содержания в крови АТФ (в норме 700 ммоль/л), повышением активности ЛДГ, щелочной фосфатазы у 77–85% детей. У всех детей выявили повышенное содержание мочевой кислоты в крови ($> 0,25$ мкмоль/л) и/или моче, что вопреки ее антиоксидантной роли в физиологических концентрациях оказывает прооксидантное действие. Изменение содержания мочевой кислоты сочеталось со снижением активности ГГФРТ в лимфоцитах (в 5–10 раз), повышением активности КО сыворотки в 3–4 раза и снижением активности аденозиндезаминазы (определяемой по снижению количества лимфоцитов в S-фазе митоза в 2–3 раза) [3]. Признаками повышения процесса пероксидации были повышение уровня МДА и снижение АОА (в 2–5 раз) в сыворотке крови.

Таким образом, у детей имели место повышение анаэробного гликолиза, снижение биоэнергетики, признаки повышения процесса пероксидации и выраженные нарушения обмена пуринов.

Достаточно информативными показателями гипоксического синдрома стали результаты исследования суточной мочи. Помимо повышения экскреции мочевой кислоты у всех детей выявили снижение АОА, повышение уровня H_2O_2 , глицозаминогликанов в моче в течение всех сезонов, несколько меньше – в летний период. Отражением гипоксического синдрома явилось повышение в моче таких продуктов перекисных процессов, как гидроперекиси липидов до 1000 относительных ед/сут (практически не выявляемых у здоровых детей) и других гидроперекисей. Практически у всех детей с кардиопатиями отмечали повышенную экскрецию солей кальция и фосфатов с мочой. В обеих группах у 85% детей с мочой выделялось значительное количество средних молекул, характеризующих уровень эндогенной интоксикации в организме. У 50% детей с кардиопатиями в моче выявлялся острофазовый белок фибриноген (до 2–3 мг/сут), что свидетельствовало о наличии риска воспалительного процесса или нарушении функции свертывающей системы. Характерным

признаком интоксикации организма стала повышенная экскреция с мочой микропротеинов – белков, осаждаемых ацетоном (в норме 50–70 мг/сут). Среди детей с кардиопатиями повышение содержания указанных белков в моче отметили у 55–65%. Основной фракцией в этих белках был альбумин (85–90% при норме до 60%), а количество экскретируемых с белком микроэлементов превышало норму в 2–3 раза (Fe, Zn – для синдрома Элерса–Данлоса; Fe, Zn, P, K – для кардиомиопатий).

При морфологическом исследовании мышц бедра у детей с синдромом Элерса–Данлоса выявили феномен шероховатых красных волокон (RRF) – морфологического маркера митохондриальной недостаточности. Форма волокон была изменена, в миоцитах обнаружили умеренное количество некрозов, как правило, регионарных. Отметили нарушения гистохимических характеристик митохондриальных ферментов (снижение активности и нарушение распределения).

Ультраструктурные изменения митохондрий выражались в значительном повышении их количества под сарколеммой и между фибриллами. Кроме того, выявили повышенное отложение гликогена, липидов и кальция, характерное для нарушения функции митохондрий и системного гипоксического синдрома с повышением перекисного окисления, который, нарушая функции митохондрий, может усиливать последствия гипоксии [2].

Выводы. Таким образом, в комплекс признаков гипоксического синдрома входят:

- 1) снижение pO_2 в крови, сопровождающееся активацией анаэробного гликолиза с повышением содержания лактата и пирувата в крови и ротовой полости (гемическая и тканевая гипоксия);
- 2) снижение содержания в крови АТФ, АДФ, АМФ с повышением экскреции с мочой солей кальция и фосфатов;
- 3) повышение содержания лактата и пирувата в ротовой жидкости явилось фактором риска развития множественного кариеса (80%), хронического гингивита; пренатальная и постнатальная гипоксия характеризовалась высокой частотой врожденной и приобретенной системной гипоплазии эмали и снижением уровня Р и Са в эмали зубов;
- 4) повышение количества соматических мутаций ГГФРТ в лимфоцитах в 5–10 раз по сравнению с нормой (2 ед.), сопровождающееся повышением в крови и моче содержания мочевой кислоты, которая в больших количествах усиливает перекисные процессы вопреки антиоксидантному действию при физиологических концентрациях (менее 0,25 мкмоль/л);
- 5) повышение экскреции с мочой перекисных соединений (H_2O_2), в том числе гидроперекисей липидов при снижении АОА мочи;
- 6) результатом повышения перекисных процессов при гипоксическом синдроме является эндогенная интоксикация перекисными продуктами и метаболитами нарушенного обмена веществ, что характеризуется высоким содержанием в моче средних молекул и микропротеинов, нагруженных микро- (Fe, Zn) или макроэлементами (K, P);
- 7) характерными для гипоксического синдрома оказались изменения морфологической картины скелетных мышц с появлением RRF, накоплением гликогена, липидов, кальция и изменением количества и структуры митохондрий;
- 8) при лечении наследственных и врожденных кардиопатий у детей необходимо в лечебные мероприятия включать антигипоксические средства.

ЛИТЕРАТУРА

1. Куценко С.А. *Основы токсикологии*. СПб; 2004.
2. Сухоруков В.С. *Очерки митохондриальной патологии*. М.: Медпрактика; 2011.
3. Юрьева Э.А., Яблонская М.И., Раба Г.П., Воздвиженская Е.С., Новикова Н.Н. Патологические аспекты мочекишечного (пуринового) диатеза у детей. *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2013; 58 (4): 40–6.

REFERENCES

1. Kutsenko S.A. *Fundamental toxicology*. Sankt-Petersburg; 2004. (in Russian)
2. Sukhorukov V.S. *Essays about mitochondrial pathology*. Moscow: Medpraktika; 2011. (in Russian)
3. Yur'eva E.A., Yablonskaya M.I., Raba G.P., Vozdvizhenskaya E.S., Novikova N.N. Pathological aspects of uzine aid (purine) diathesis in children. *Rossiyskiy vestnik perinatologii i pediatrii*. 2013; 58 (4): 40–6. (in Russian)

Поступила 19.06.14
Received 19.06.14

ГЕМАТОЛОГИЯ

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2015

УДК 616.155.194-02:616-006.442]-036.1-074

Зубрихина Г.Н., Блиндарь В.Н., Матвеева И.И., Демина Е.А.

ОСОБЕННОСТИ АНЕМИЧЕСКОГО СИНДРОМА У БОЛЬНЫХ С РАСПРОСТРАНЕННЫМИ СТАДИЯМИ ЛИМФОМЫ ХОДЖКИНА ДО ЛЕЧЕНИЯ

ФГБНУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина», 115478, Москва, Каширское шоссе, д. 24, РФ

У 23 больных с распространенными стадиями лимфомы Ходжкина, не получавших ранее лечения, исследовали периферическую кровь. Клинический анализ крови проводили на гематологическом анализаторе Sysmex XE-2100. Содержание ферритина, растворимых рецепторов трансферрина и эритропоэтина определяли с помощью иммуноферментного анализа, свободный гемоглобин – гемиглобинцианидным методом. Всем больным ставили прямую пробу Кумбса, подсчитывали лейкоцитарную формулу и изучали морфологию эритроцитов.

Анемия диагностирована у 19 (83%) больных, из них у 18 анемический синдром (АС) соответствовал анемии хронического заболевания, у одного выявлена железodefицитная анемия, у остальных пациентов анемии не было. Анемия хронических заболеваний характеризовалась микроцитозом и гипохромией эритроцитов, неадекватной степени анемии продукцией эритропоэтина и функциональным дефицитом железа у большинства больных. Следует подчеркнуть, что анемия хронических заболеваний обычно является нормоцитарной нормохромной, тогда как у больных с распространенными стадиями лимфомы Ходжкина до лечения она была микроцитарной гипохромной и сопровождалась функциональным дефицитом железа. У больных без АС также отмечались микроцитоз и гипохромия эритроцитов. Для своевременного определения типа анемии с целью ее адекватной коррекции до начала лечения в алгоритм обследования больных необходимо включать методы лабораторной диагностики, объективно отражающие метаболизм железа (оценка уровня растворимых рецепторов трансферрина, ферритина) и адекватность гормонального ответа на степень анемии (выработка эритропоэтина).

Ключевые слова: лимфома Ходжкина; анемия хронического заболевания; растворимые рецепторы трансферрина; ферритин; эритропоэтин.

Zubrikhina G.N., Blindar V.N., Matveeva I.I., Demina E.A.

THE CHARACTERISTICS OF ANEMIC SYNDROME IN PATIENTS WITH PREVALENT PHASES OF HODGKIN LYMPHOMA BEFORE TREATMENT

The N.N. Blokhin Russian oncological research center, 115478 Moscow, Russia

The study was carried out to analyze peripheral blood covering 23 patients with prevalent phases of Hodgkin lymphoma received no treatment previously. The clinical analysis of blood was implemented using hematologic analyzer Sysmex XE-2100. The content of ferritin, soluble receptors of transferrin and erythropoietin was estimated using enzyme-linked immunosorbent assay. The free hemoglobin was estimated using hemoglobin cyanide method. The direct Coombs test, counting of leukogram and analysis of morphology of erythrocytes were applied to all patients. The anemia is diagnosed in 19 patients (83%). In 18 out of them the anemic syndrome corresponded to anemia of chronic disease and in one patient siderotic anemia was established. The rest of patients had no anemia. The anemia of chronic diseases characterized by microcytosis and hypochromia of erythrocytes, inadequate degree of anemia by production of erythropoietin and functional deficiency of iron in most of the patients. It should be emphasized that anemia of chronic diseases commonly is normocyte normochrome anemia whereas in patients with prevalent phases of Hodgkin lymphoma the microcyte hypochrome anemia was detected before the treatment and it was followed by functional deficiency of iron. In patients without anemic syndrome microcytosis and hypochromia of erythrocytes were marked too. The techniques of laboratory diagnostic objectively reflecting iron metabolism (evaluation of level of soluble receptors of transferrin and ferritin) and appropriate hormonal response to degree of anemia (production of erythropoietin) are to be included into algorithm of treatment of patients. The purpose is to timely detect type of anemia with the purpose of its appropriate correction prior to treatment onset.

Key words: Hodgkin lymphoma; anemia of chronic disease; soluble receptor; transferrin; ferritin; erythropoietin

Для корреспонденции:

Зубрихина Галина Николаевна, д-р мед. наук, вед. науч. сотр.
Адрес: 115478, Москва, Каширское шоссе, 24
E-mail: zubrlab@list.ru