

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«САМАРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
(ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России)

На правах рукописи

Горбачева Ирина Васильевна

**МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ПРЕДПОСЫЛКИ НАРУШЕНИЙ
НУТРИТИВНОГО СТАТУСА У ДЕТЕЙ**

03.01.04 – биохимия

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
заслуженный деятель науки РФ,
доктор медицинских наук, профессор
Гильмиярова Фрида Насыровна.

Научный консультант:
доктор медицинских наук, профессор
Печкуров Дмитрий Владимирович.

Самара – 2021

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	14
1.1. Этиологические и патогенетические факторы белково-энергетической недостаточности у детей в современных условиях.....	14
1.2. Энергодефицитное состояние у детей: причины, механизмы развития, диагностические критерии	23
1.3. Оценка возможностей метаболической коррекции энергодефицитных состояний у детей первого года жизни.....	28
ГЛАВА II. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	43
2.1. Контингент обследованных детей.....	43
2.2. Общеклинические методы исследования.....	47
2.3. Биохимические методы исследования.....	48
2.4. Статистическая обработка результатов исследования	56
ГЛАВА III. Анализ факторов развития белково-энергетической недостаточности у контингента обследованных детей.....	57
3.1. Особенности состояния здоровья детей первого года жизни с белково-энергетической недостаточности.....	57
ГЛАВА IV. Состояние энергопластических процессов в организме у детей первого года жизни в зависимости от тяжести белково-энергетической недостаточности	66
ГЛАВА V. Исследование энергопластического потенциала у детей с белково-энергетической недостаточностью по гендерно-возрастным признакам.....	75
5.1. Метаболические особенности формирования белково-энергетической недостаточности у детей в первом и втором полугодии жизни.....	75
5.2. Оценка метаболического статуса детей первого года жизни с БЭН в зависимости от их гестационного возраста при рождении.....	87

5.3. Изучение энергопластического резерва у детей первого года жизни с белково-энергетической недостаточностью в зависимости от пола	97
ГЛАВА VI. ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	110
ВЫВОДЫ.....	126
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	129
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	130
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	131
ПРИЛОЖЕНИЯ.....	166

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования. Последние десятилетия в Российской Федерации, как и во всем мире, увеличивается количество детей с нарушениями нутритивного статуса. Проблема актуальна, особенно в раннем возрасте, поскольку сопряжена с метаболическими изменениями в организме ребенка, сохраняющимися на протяжении жизни. Одной из форм таких нарушений является белково-энергетическая недостаточность (БЭН). Протекающие на фоне данного состояния заболевания имеют более тяжелое течение и, следовательно, худший прогноз [Каменева О.П., 1996; Кобилова Б.Х., 2002; Hecht C., et al., 2015; Musimwa AM, Kitoko NT, Wakamb GK., 2018; Titi-Lartey OA, Gupta V. 2020], а смертность при тяжелой степени достигает 30% [Шабалов Н.П., 2011; Bartz S. et al., 2014; Henry C.J., 2019; Soleimanzadehkhayat M, Yoosefi M, Zamaninour N, et al., 2020]. В последнее время изменилась природа БЭН: наиболее частой причиной ее развития становится не дефицит или дисбаланс пищевых ингредиентов, а тяжелые заболевания, которые сопровождаются повышением потребностей в пищевых веществах или нарушением их усвоения [Боровик Т.Э. и соавт. 2010; Mak R.H., Flynn J, Bakris G., 2010]. Наиболее значимо нарушение питания для детей раннего возраста в связи с высокими темпами роста и активностью обменных процессов, требующих достаточного нутритивного обеспечения энергии и может влиять на состояние здоровья человека в течение всей жизни, если протекает продолжительное время [Конь И.Я., 2006; Dabone C., Delisle HF, Receveur O., 2011; Назаренко О.Н., Юрчик К.В., Дмитрачков В.В., 2020].

Патогенез белково-энергетической недостаточности изучен недостаточно, но во всех случаях он включает постепенно усугубляющиеся нарушения обмена веществ с истощением запасов жиров и углеводов, усилением катаболизма белка и снижением его синтеза [Печкуров Д.В., Володина Н.А., Дорохова В.И., 2007]. При этом возникает дефицит многих эссенциальных микроэлементов, ответственных за

реализацию иммунных функций, развитие мозга, линейный рост, поэтому длительно текущей белково-энергетической недостаточности часто сопутствует отставание в психомоторном развитии, задержка формирования речевых и когнитивных навыков и функций, высокая инфекционная заболеваемость вследствие снижения иммунитета [Кулаков В.И., 2008; Боровик Т.Э.; Ладодо К.С., 2008; Липатова Е.С., 2011; Захарова И.Н. и соавт., 2019]. В основе любых нарушений метаболизма может лежать нарушение энергетического обеспечения этих процессов, которое в современной литературе принято называть энергодефицитным состоянием, его коррекция может обеспечить восстановление обменных процессов в организме и улучшить прогноз и качество жизни [Taylor AK. et al., 2013; Chi CS et al., 2014; Brunst K.J., Vaccarelli AA., Wright R.J., 2015; Abranches AD, Soares FVM, Villela LD., et al., 2018]. В то же время, роль и место клеточного энергодефицита у детей первого года жизни с БЭН изучена недостаточно, так же как антенатальные предикторы его формирования [Казанцева И.А., 2008; Липатова Е.С., 2011].

Актуальной является оценка состояния субстратного обеспечения при БЭН. Аккумуляция энергии в универсальный макроэрг АТФ, обеспечивающий структурообразующие, транспортные, анаболические и катаболические процессы. Полноценное субстратное обеспечение, ритмичность процессов окислительного фосфорилирования являются метаболической основой формирования и расхода АТФ, адекватных запросам организма [Шабельникова Е.И., 2005; Wilson D.F., 2017; Deraoli M.R. et al., 2018]. Если потребность в АТФ не удовлетворяется, возникает состояние энергетического дефицита, приводящее к закономерным метаболическим, функциональным и морфологическим нарушениям вплоть до гибели клеток [Bellingham-Young D.A., Adamson-Macedo E.N., 2003; Hill B.G. et al., 2012; Ghosh S. et al., 2016].

С учетом данных сведений в задачи нашего исследования входило изучить 35 показателей: белок, белковые фракции, креатинин, мочевины, Алат, Асат, коэффициент де Ритиса, активность креатинфосфокиназы, глюкозу, ЛДГ в прямой и

обратной реакциях, лактат, пируват, индекс лактат/пируват, триацилглицерина, общий холестерин, холестерин ЛНП, холестерин ЛОНП, холестерин ЛВП, коэффициент атерогенности, индексы глюкоза/холестерин и глюкоза/триацилглицерина, эритроциты, гемоглобин, лимфоциты, цветной показатель, сывороточное железо, трансферрин, коэффициент насыщения трансферрина, АТФ, дефицит массы тела.

Степень разработанности темы исследования. Анализ современной литературы показывает, что вопросами изучения нарушений нутритивного статуса у детей занимались, как зарубежные, так и отечественные ученые [Ни А.Н., Фадеева Т.Ю., Быкова О.Г., 2011; Никитюк Д.Б., 2016; Захарова И.Н., Дмитриева Ю.А., Сугян Н.Г., с соавт., 2019; Klein C.J., 2002; Sinaasapel M. et al., 2002; Akuyam S.A., 2007; Jahoor F., 2012; Batool R. et al., 2015; Dos Santos G.G., et al., 2017; Pereira-da-Silva L, Virella D, Fusch C., 2019]. Отдельные работы были посвящены изучению физического развития детей с БЭН при использовании питания с повышенным содержанием белка [Намазова-Баранова Л.С., Турти Т.В., Лукоянова О.Л., с соавт., 2016]. Пристальным изучением биологической роли и значения в питании детей основных пищевых веществ занимаются ученые института питания [Тутельян В.А., Конь И.Я., 2017]. Ранее на кафедре СамГМУ детских болезней под руководством Д.В. Печкурова разрабатывались рекомендации по тактике лечения белково-энергетической недостаточности для детей возрасте 3 лет, назначения метаболических препаратов [Володина Н.А., 2009]. Далее продолжились работы по изучению данной направленности и было отмечено, что недостаточно изучены алгоритм диагностики гипотрофии, подход к ведению детей с гипотрофией с учетом степени тяжести клинических проявлений. В работе [Липатова Е.С., 2011] внесла вклад в изучении структуры гипотрофии детей первых лет жизни, клинико-метаболических критериев гипотрофии различной степени.

Исследований, посвященных изучению энергетического и пластического метаболизма у детей первого года жизни с белково-энергетической

недостаточностью, а также с учетом степени тяжести БЭН, в первое и второе полугодие жизни, у доношенных и недоношенных детей, вариации в связи с гендерной принадлежностью с учетом данного разделения на группы не проводилось, что послужило целью нашего исследования.

Цель исследования: охарактеризовать энергетическую и пластическую обеспеченность организма при белково-энергетической недостаточности у детей первого года жизни в зависимости от степени тяжести, гендерной принадлежности, гестационного возраста при рождении.

Задачи исследования:

1. Выявить особенности состояния здоровья и структуру патологии детей первого года жизни с белково-энергетической недостаточностью различной степени, определить антенатальные предикторы формирования энергетического и пластического дефицита.

2. Проанализировать причины белково-энергетической недостаточности у детей в постнатальном периоде с позиций формирования энергетического и пластического дефицита, предрасполагающие к развитию белково-энергетической недостаточности.

3. Изучить содержание общего белка и белковых фракций в сыворотке крови, а также продуктов их катаболизма: содержание мочевины и креатинина. А также белков, обладающих транспортной функцией - гемоглобин, трансферрин, активность ферментов аланинаминотрансферазы, аспартатаминотрансферазы, креатинфосфокиназы.

4. Оценить в крови показатели углеводного обмена, содержания глюкозы, лактата, пирувата, АТФ, активность лактатдегидрогеназы в прямой и обратной реакциях при разной степени белково-энергетической недостаточности, в первое и второе полугодие жизни, у доношенных и недоношенных детей, вариации в связи с гендерной принадлежностью.

5. Определить липидный спектр крови детей: содержание общего холестерина, триацилглицеринов, холестерина липопротеинов очень низкой плотности, липопротеинов низкой плотности, липопротеинов высокой плотности с учетом гестационного возраста при рождении, при I - III степенях белково-энергетической недостаточности, а также половой принадлежности.

Научная новизна:

1. Выявлены новые данные об этиологической значимости, соотношении средовых и эндогенных факторов формирования белково-энергетической недостаточности у детей раннего возраста. Раскрыта роль предикторов формирования белково-энергетической недостаточности в антенатальном периоде: угроза прерывания беременности, внутриутробные инфекции, сокращение гестационного возраста.

2. Полученные ранее неизвестные данные, раскрывающие особенности метаболизма белково-энергетической недостаточности при различных степенях тяжести. При I степени обеспечение организма АТФ происходит за счет активации лактатдегидрогеназной редокс-системой, что отсутствует при II и III степенях белково-энергетической недостаточности. При III степени тяжести выявлено значительное повышение таких белковых фракций: γ -глобулинов, α_2 -глобулинов, на фоне отсутствия изменений в активности лактатдегидрогеназы и содержании лактата, резкое повышение уровня пирувата, соответствующее степени дефицита массы тела.

3. Выявлены метаболические особенности формирования белково-энергетической недостаточности в первом и втором полугодии жизни, показывающие, что со второго полугодия жизни ребенка: биохимические механизмы адаптации и компенсации по поддержанию энергетического обмена становятся недостаточно эффективными и происходит анаэробизация окисления глюкозы и формирование лактатацидоза, риск перестройки липидного спектра крови по атерогенному типу уменьшается.

4. Характерным метаболическим признаком белково-энергетической недостаточности является перестройка: в системе транспортных липопротеинов, дефицит триацилглицеринов, а также других белков – транспортеров, активности лактатдегидрогеназы и является основой для формирования энергодефицитного состояния.

5. Впервые выявлены гендерные особенности метаболизма при белково-энергетической недостаточности. Установлено, что в организме девочек происходит резкая активация анаэробного окисления глюкозы, повышение содержания лактата при снижении содержания пирувата, что указывает на активацию адаптационно-компенсаторных процессов, направленных на стабилизацию уровня глюкозы. У мальчиков повышение содержания лактата и пирувата, холестерина липопротеинов низкой плотности, холестерина липопротеинов очень низкой плотности, приводит к значительному повышению коэффициента атерогенности, как показателю вероятности в последующем развития атеросклеротического процесса.

6. Установлено, что при формировании белково-энергетической недостаточности создается благоприятный преморбидный фон для развития железодефицитной анемии, связанной с функциональной незрелостью трансферрина, что проявляется снижением коэффициента его насыщения.

Теоретическая и практическая значимость исследования. Теоретическая значимость работы заключается в том, что получены новые данные, раскрывающие метаболическую основу энергодефицитного состояния у детей с белково-энергетической недостаточностью. Выявленные метаболические особенности в зависимости от степени тяжести и этиологических факторов, гендерно-возрастного признака- могут послужить дополнительными диагностическими критериями оценки тяжести состояния, а также мониторинга эффективности коррекции нутритивного статуса. Практическая значимость исследования заключается в комплексной оценке состояния здоровья детей с белково-энергетической недостаточностью и определении круга патологических состояний,

ассоциированных с клеточным энергодефицитом, с учетом показателей обмена веществ, которая усовершенствует стандарты ведения детей этой клинической группы. Соответствие содержания пирувата в крови с выраженностью дефицита мышечной массы, что может иметь диагностическое и прогностическое значение.

Методология и методы исследования. Проведение диссертационного исследования проводилось в соответствии с разработанным диссертантом планом, для выполнения которого использовались адекватные биохимические и статистические методы, оборудование современного уровня и пакеты прикладных программ. В ходе реализации цели и задач исследования было обследовано 112 детей в возрасте от 1 до 12 месяцев, находившихся на госпитализации в 2012 - 2019 гг. в отделении младшего возраста ГБУЗ «СОКБ им. В.Д. Середавина». Биологическим материалом служила венозная кровь. Группу сравнения, составляли практически здоровые дети и их метаболический профиль может представлять самостоятельный интерес. Детям в обеих группах проводили комплексное клинко-лабораторное исследование, которое включало общий осмотр, антропометрию. При опросе матерей детей выясняли жалобы и анамнестические данные, использовали данные из амбулаторной карты. Биохимические методы исследования включали определение 35 показателей метаболизма. Они были сгруппированы в показатели метаболизма белков, углеводов, липидов, которые являются фоном для сравнительной оценки белково-энергетической недостаточности у детей первого года жизни, разделенных по степени тяжести, гестационному возрасту, гендерной принадлежности. Проведен анализ изученных показателей, который были сопоставлены с антенатальными и постнатальными предикторами формирования БЭН. Для суждения о состоянии желудочно-кишечного тракта проводилось копрологическое исследование у детей основной и группы сравнения.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Предикторы формирования белково-энергетической недостаточности в антенатальном периоде: патологическое течение беременности (угроза прерывания

беременности, внутриутробные инфекции); вредные привычки и пристрастия родителей, задержка внутриутробного развития плода. Причины нарушения энергопластического баланса у детей в постнатальном периоде: врожденные пороки развития сердечно-сосудистой, нервной и пищеварительной систем, заболевание ЖКТ, раннее искусственное вскармливание в сочетании с неправильным введением докорма и прикорма, пищеварительная недостаточность.

2. При острой БЭН у детей первого года жизни наблюдается сохранение уровня содержания белков плазмы в крови с возрастанием фракции γ -глобулинов и при БЭН высоких степеней - α_2 -глобулинов. Формирование белково-энергетической недостаточности у детей инициирует анаэробизацию окисления глюкозы с увеличением содержания лактата и вызывает развитие лактаацидоза. Уровень пирувата коррелирует с дефицитом мышечной массы.

3. В липидном спектре у доношенных детей с БЭН: с высоким содержанием триацилглицеринов и холестерина ЛНП, что отражает их недостаточное использование для внутриклеточного метаболизма, свидетельствующее о нарушении энергетических и пластических процессов. Особенности метаболизма у детей, родившихся преждевременно: стабильность показателя общего холестерина в крови, при повышении уровней холестерина ЛНП и холестерина ЛОНП, коэффициента атерогенности.

Степень достоверности и апробации работы

Диссертационное исследование выполнено с использованием адекватных и информативных методов исследования. Полученный и анализируемый в работе материал включает достаточное количество проведенных лабораторных и биохимических исследований. Статистическую обработку результатов проводили с помощью пакета прикладных программ SPSS 21 (IBM SPSS Statistics, USA, лицензия № 20130626-3). Предварительная обработка данных проводилась в программе Excel 2016.

Основные результаты работы были доложены и обсуждены на XIX Форуме «Национальные дни лабораторной медицины России – 2015» Российский конгресс лабораторной медицины «Лабораторная медицина и клиническая практика» (Москва, 2015), Российской научно-практической конференции «Зубаировские чтения: новое в коагулологии», Российской научно-практической конференции «Медицинская биохимия: достижения и перспективы» (Казань, 2015), XXVI Конгрессе детских гастроэнтерологов в России и стран СНГ «Актуальные проблемы абдоминальной патологии у детей» (Москва, 2019), VI Съезде биохимиков России И IX Российском симпозиуме "Белки и пептиды" (Сочи, Дагомыс, 2019), XVII Всероссийской научно-практической конференции молодых ученых и специалистов, посвященной 75-летию Южно-Уральского государственного медицинского университета (Челябинск, 2019), совместном заседании коллективов кафедр фундаментальной и клинической биохимии с лабораторной диагностикой, детских болезней, общей и молекулярной биологии Самарского Государственного Медицинского Университета (Самара, 2020).

Публикации по теме диссертации. По теме диссертации опубликовано 23 печатных работы, из них 13 – в изданиях, включённых в Перечень рецензируемых научных изданий или входящих в международные реферативные базы данных и системы цитирования, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России для опубликования основных научных результатов диссертаций на соискание учёной степени кандидата наук, на соискание учёной степени доктора наук и издания, приравненные к ним, в том числе 1 патент и 3 программы для ЭВМ.

Внедрение результатов исследования. Материалы диссертационного исследования внедрены в учебный процесс кафедр фундаментальной и клинической биохимии с лабораторной диагностикой, детских болезней, госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России. Практические результаты диссертации внедрены в деятельность ГБУЗ «СОКБ им. В.Д. Середавина».

Личный вклад автора в исследование. Личный вклад автора в получении научных результатов, изложенных в диссертации, состоял в проведении научно-информационного поиска, анализе и обобщении данных литературы по профилю диссертационного исследования, формулировке цели и задач, в выполнении биохимических исследований, проведении статистической обработки полученных результатов исследования, подготовке текста и иллюстрированного материала диссертации.

Структура и объем диссертационной работы. Диссертация изложена на 181 странице машинописного текста и состоит из введения, 5 глав, заключения и списка литературы, иллюстрирована 15 таблицами и 23 рисунками. Список литературы содержит 312 источника, из которых 161 отечественных и 151 зарубежных авторов.

ГЛАВА I

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Этиологические и патогенетические факторы белково-энергетической недостаточности у детей в современных условиях

Одной из тяжелых форм нутритивной недостаточности является белково-калорийная, при которой на первый план выходят недостаток полноценного белка и энергии [Ни А.Н., Фадеева Т.Ю., Быкова О.Г., 2011; Sinaasapel M. et al., 2002; Акуам S.A., 2007]. Термин БЭН был предложен в 1961г. комитетом FAO/ВОЗ. В Международной классификации болезней 1999 года выделяется две основные формы белково-калорийной недостаточности – маразм, при котором недостаточность выражается в дефиците весо - ростовых показателей и квашиоркор – преимущественно недостаточность висцерального пула белка [МКБ 10; Spoelstra M.N. et al., 2012; Chawla A., 2019]. Кодировка белково-энергетической недостаточности в соответствии с МКБ-10 представлена в таблице 1.1.

Таблица 1.1 – Недостаточность питания в структуре МКБ-10

E40	Квашиоркор
E41	Алиментарный маразм
E42	Маразматический квашиоркор
E43	Тяжелая БЭН неуточненная
E44	БЭН умеренной и легкой степени
E45	Задержка развития, обусловленная БЭН
E46	Неуточненная БЭН

В России хроническое расстройство питания, сопряженное с дефицитом ростовесовых показателей и метаболическими нарушениями, называется гипотрофией, которое впоследствии заменено белково-энергетической недостаточностью (БЭН) [Нац. Руководство, 2009; Баранов А.А., 2011]. Данный термин применяется у детей

первых двух лет жизни, так как дети в этом возрасте в условиях дефицита нутриентов и энергии не могут реализовать весь свой потенциал в отношении стремительных темпов роста, базирующихся на высокой активности обменных процессов, что приводит к задержке развития организма [Пырьева Е.А., 2000; Ширяева Т.Ю., Логачев М.Ф., 2002; Шабалов Н.П., 2006; Смирнов Г.П. с соавт., 2007; Colomb V, 2003; Black RE. et al., 2008; Le Louer B. et al., 2014; Hart PH. et al., 2015; Owino VO. et al., 2019]. Если БЭН протекает достаточно долго, то может сформироваться нарушение развития психики, моторных функций, когнитивных показателей, а также нарушение иммунных реакций, это усугубляет нарушение питания [Вельтищев Ю.Е., Длин В.В., 2005; Вельтищев Ю.Е. с соавт., 2006; Лимаренко М.П., 2007; ; Боровик Т.Э. с соавт., 2008; Тутельян В.А. с соавт., 2009; Липатова Е.С., 2011; Pollit E., 2000].

Существуют также следующие термины: синдром недостаточности питания, синдром нарушенного питания, гипостатура, дефицит массы тела, обозначающие недостаточное физическое развитие. В англоязычной литературе существует понятие трофологической недостаточности, связанной с развитием нарушений физического развития и соматическими проявлениями [Godfrey K., Barker D.J., 2000; Padonou G. et al., 2014; Batool R. et al., 2015; Saraf R. et al., 2016]; термин malnutrition [Ndekha M.J., 2008; Hawkes C, Haddad L, Udomkesmalee E., 2015].

Распространенность белково-калорийной недостаточности, у детей различных стран колеблется от 7 до 30%, а при тяжелой степени данного состояния смертность достигает 30% [Шабалов Н.П., 2011; Bartz S. et al., 2014; Henry C.J., 2019; Soleimanzadehkhayat M, Yoosefi M, Zamaninour N, et al., 2020]. Протекающие на фоне данного состояния заболевания имеют более тяжелое течение и, следовательно, худший прогноз [Каменева О.П., 1996; Кобилова Б.Х., 2002; Black RE. et al., 2008; Fock R.A. et al., 2010]. В России тяжелая степень БЭН выявляется у 1-2% детского населения. Недостаточность поступления макро- и микронутриентов в организм встречается во Франции у 26-40% детей, в Германии и Голландии – у 31% детей

[Joosten K.F., Hulst J.M., 2008]. Однако, по-видимому, здесь подразумевается более широкий спектр дефицитных состояний. В последнее время изменилась природа БЭН: алиментарное голодание уже не является причиной нутритивной недостаточности [Боровик Т.Э. и соавт., 2010; Mak R.H., Flynn J., Bakris G., 2010].

По степени тяжести, согласно, (классификации по Е.В. Неудахину 2001) выделяют белково-энергетическую недостаточность I степени, при которой дефицит массы тела составляет 10–20% по сравнению с нормой, при БЭН II степени дефицит массы тела составляет 20 – 30 %, а при III степени - 30 % и более. По этиологии выделяют экзогенную и эндогенную виды белково-энергетической недостаточности [Самаль Т.Н., 2004; Czerny A., 1996]. При экзогенной БЭН нарушается поступление питательных веществ и возникает их дефицит в организме. В странах с низким социально-экономическим развитием в основном встречается экзогенная БЭН [Михалюк Н.С., 2004; Конь И.Я., Сафронова А.И., 2010]. Несмотря на улучшение ситуации в мире и в России с продовольственным обеспечением, нарушения нутритивного статуса в последние десятилетия диагностируются все чаще [СанПиН, 2002; Никитюк Д.Б., 2016; Klein C.J., 2002; Jahoor F., 2012; Batool R. et al., 2015; Dos Santos G.G., et al., 2017].

Для нашей страны наиболее актуальна эндогенная белково-энергетическая недостаточность, имеющая первичную и вторичную природу (тяжелые пороки развития, заболевания ЦНС, эндокринная патология) [Мухина Ю.Г., Дегтярева А.В., 2002; Гаппаров М.М., Первова Ю.В., 2005; Akuyam S.A., 2007; Adebayo OL, Adenuga GA, Sandhir R., 2014; Batool R., et al., 2015; Wiseman E.M., Bar-El Dadon S., Reifen R., 2017; Thomas L, Naidoo K, Darné S., 2019]. БЭН, как правило, сочетается с другими заболеваниями у детей, которые могут возникать сразу после рождения или в период активного роста и развития [Fock R.A. et al., 2010].

Перинатальная гипоксия, которая является причиной возникновения перинатальных повреждений головного мозга от минимальных мозговых дисфункций до детского церебрального паралича способствует также

последующему формированию белково-энергетической недостаточности ребенка [Володин Н.Н., 2009; Стрижаков А.Н. с соавт., 2014; Morgane P.J., Mokler D.J., Galler J.R., 2002; Jugovic D. et al., 2007; Meltzer H.M. et al., 2011].

Часто на фоне БЭН развиваются такие патологические состояния, как рахит, анемия. По данным Лимаренко М.П. [2007] и Липатовой Е.С. [2011], рахит при белково-энергетической недостаточности встречается у детей в 6 раз чаще, чем у детей с нормальным весом, а анемия легкой и средней степени тяжести в 2,5 раза чаще здоровых детей. Эти состояния предлагается рассматривать как коморбидные БЭН [Печкуров Д.В. с соавт., 2009].

БЭН приводит также к изменению состояния пищеварительной системы: снижение ферментативной активности, к нарушению моторной функции ЖКТ, формированию дисбактериоза кишечника [Скворцова В.А. с соавт., 2011; Лялюкова Е.А., Дмитриенко О.С., Друк И.В., и соавт., 2011]. Повышение степени БЭН приводит к поражениям ЖКТ (недостаточность функции поджелудочной железы, гепато-биллиарной системы, нарушения моторной функции кишечника) [Липатова Е.С., 2011].

Согласно принятой в России классификации Шабалова Н.П. [2011] выделяют врожденную (пренатальную) и приобретенную (постнатальную) типы белково-энергетической недостаточности. Пренатальная белково-энергетическая недостаточность может быть первичной - наследственной, или вторичной, при которой под действием неблагоприятных факторов которой возникает нарушение маточно-плацентарного кровообращения и хроническая гипоксия плода [Удодова Л.В., Салий М.Г., Селина Е.Г., 2004; Шабалов Н.П., 2006]. Постнатальная белково-энергетическая недостаточность является только вторичным состоянием [Кострова Г.Н., Макарова В.И., Дерягина Л.Е., 2006; Senterre T, Rigo J., 2013]. Врожденную БЭН принято называть синдромом задержки внутриутробного развития плода [Бахмутова Л.А., Штепо М.В., Лапеко С.В., 2006; Тоточина Н.Э., Конь И.Я., Мурашко А.В., 2008]. Характерным признаком является низкая масса тела ребенка

при рождении не соответствующая сроку гестации, что, в основном, встречается у недоношенных детей [Дементьева Г.М., Рюмина И.И., Фролова М.И., 2004; Сотникова Н.Ю., Кудряшова А.В., Веденева М.В., 2005; Петеркова В.А. с соавт., 2005; Лебедева О.В., Белопасов В.В., Чикина Т.А., 2010]. Пренатальная БЭН по статистике встречается у 2/3 детей недоношенных детей (10% - 22%) [Анастасьева В.Г., 1996; Cieřlik K, Waszak M., 2007]. В англоязычных источниках используются идентичные по смыслу термины «intrauterine growth retardation» и «fetal growth restriction» [Piper J.M. et al., 1996].

Частота возникновения задержки внутриутробного развития плода колеблется в различных странах, а 3; максимальных значений распространённость данного синдрома достигает в странах Центральной Азии (31,1%), минимальных в Австралии (3,3%) и Швеции (2%) [Roschinger W. et al., 2000]. Изучение последствий синдрома задержки внутриутробного развития крайне актуальная проблема. Выявлено, что до школьного возраста у таких детей отмечаются более низкие показатели развития интеллекта, неврологические расстройства, что отражается на дальнейшем качестве жизни детей и приводит к возникновению гипертонической болезни, ишемической болезни сердца, сахарному диабету [Стрижаков А.Н. и соавт., 2004; Barker D.J. et al., 1993]. Результаты эпидемиологических исследований ряда авторов [Meltzer H.M. et al., 2011; Okoromah C.A. et al., 2011] выявили взаимосвязь между белково-энергетической недостаточностью и нарушением обмена липидов у взрослого населения.

Гипоксия является одним из основных факторов формирования ЗВУР за счет нарушения образования АТФ [Черкасов Н.С., Бахмутов Л.А., Енгибарян К.Ж., 2001; Мустафин И.Г. с соавт., 2007; Bahl J.J., Bressler R., 1987; Nath S., 2017]. Расстройства клеточной энергетики у детей достаточно быстро декомпрессируются при неблагоприятном течении постнатального периода, который клинически проявляется снижением аппетита, сниженным сосательным рефлексом и пограничными состояниями [Шабалов Н.П., 2006].

Среди факторов риска развития гипотрофии во внутриутробном развитии можно отметить недостаточный вес матери, заболевания щитовидной железы, гестозы, патология репродуктивных органов воспалительного характера, которые также наблюдались во время беременности [Невская О.В., 2004]. В 1,5 раза чаще у матерей детей с БЭН встречаются: гестоз, угроза прерывания беременности, анемия. А у детей с белково-энергетической недостаточностью в 2 раза чаще попадались врожденные пороки развития и бронхолегочная дисплазия [Печкуров Д.В., Володина Н.А., Липатова Е.С., 2011].

Внутриутробное инфицирование плода является одной из наиболее важных проблем не только акушерства, но и педиатрии, так как лежит в основе не только отклонений в состоянии здоровья детей раннего возраста, но и очень часто инвалидизации [Нисевич Л.Л. и соавт., 2002]. Повышают вероятность развития БЭН у детей внутриутробные инфекции, к которым чаще относятся вирусные (герпес, цитомегаловирус, краснуха), токсоплазмоз и хламидийная инфекция, на фоне БЭН усугубляющие риск развития заболеваний гепато-биллиарной системы, нарушений сердечно-сосудистой системы, неврологических нарушений, поражение центральной нервной системы (в виде гидроцефалии, менингоэнцефалита), пищеварительной системы (энтерит, поликистоз поджелудочной железы), почек (нефрит) [Кистенова Л.Б., 2003; Шалина Р.И., Выхристюк Ю.В., Кривоножке С.В. 2004; Корнева М.Ю. с соавт., 2005; Cook A.J. et al., 2000; Romand S. et al., 2004; Yamada H. et al., 2019].

Герпетическая инфекция чрезвычайно широко распространена в популяции. Для человека патогенными могут быть 8 типов герпесвируса. По данным ВОЗ, от 70 до 90 % людей инфицированы одним или несколькими типами вируса, у 50% из которых отмечаются рецидивы [Бюллетень ВОЗ, 2001]. Известно, что к пятилетнему возрасту около 60 % детей уже инфицировано вирусами герпеса, а к 15 годам инфицированность достигает 90 % [Юлиш Е.И., 2010; Бабаченко И.В. с соавт., 2012; Selum C., 2008;]. Частота выявления цитомегаловируса среди взрослого населения колеблется от 45 до 98 % [Бушуева Э.В. с соавт., 2010].

Частым заболеванием периода новорожденности является инфекция хламидиями, отличающимся различными клиническими проявлениями и отсутствием специфических симптомов. Частота инфицирования хламидиями беременных женщин колеблется от 3 до 40%, а дети, рожденные от таких матерей, инфицированы в 63,3% случаев, при этом более чем у 90% инфицированных детей сразу после рождения отсутствуют клинические проявления [Кошелева Н.Г., Аржанова О.Н., Громыко Ю.Л., 1996; Анохин В. А., Хасанова Г.Р., 2000].

По данным [Володина Н.А., с соавт. 2007], частота персистирующих инфекций у детей с дефицитом массы тела в 1,5 раза выше, чем у детей с нормальным весом.

БЭН так же может быть обусловлена генетическими синдромами, такими как синдромы Коффина-Лоури, Вильямса, Сильвера-Рассела, которые, кроме специфических аномалий формирования черепа, скелета, пороков сердечно-сосудистой системы, сопровождаются также нарушениями роста, психического и речевого развития [Баранов А. А., 2014].

Белково-энергетическая недостаточность не только полиэтиологическое, но и полипатогенетическое состояние, при котором БЭН затрагивает функцию многих систем, образуя порочные круги, особенно при тяжелой степени БЭН. Так, сердечно-сосудистая недостаточность и снижение сердечного выброса усугубляет тканевую гипоксию, почечная недостаточность способствует накоплению в крови шлаков, усиливая нарушения метаболизма [Афанасьева Н.В., Игнатко И.В., 2003; Lever A., Naggar S., 1992].

Гормональная регуляция новорожденных с синдромом задержки внутриутробного развития в раннем неонатальном периоде характеризуется выраженной напряженностью функционирования аденогипофиза и наличием транзиторного гипотиреоза. Высокий уровень соматотропного гормона в плазме крови у новорожденных косвенно отражает недостаточный конечный метаболический эффект гормона на рецепторном уровне [Ширяева Т.Ю., 1997].

Гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система является важнейшим показателем, отражающим адаптационные возможности детского организма. При снижении массы тела повышается экскреция метаболитов глюкокортикоидов на 40% [Ташкова М.Н., 2004]. При повышении уровня кортизола происходит увеличение соотношения «инсулин-кортизол», в результате усиливаются процессы диссимилиации, которые обостряются при снижении синтеза трийодтиронина и инсулиноподобного фактора роста.

Снижение мышечной массы тела, изменения инсулинозависимого роста тканей и замедления роста, возможно при снижении содержания глюкозы в крови. В стимуляции клеточного деления, посредством инсулиноподобного фактора роста – 1, инсулин играет ключевую роль. В организме активируются защитные механизмы, при которых глюкоза при ее недостаточном поступлении тратится экономнее. Процесс адаптации выражается в уменьшении мышечной массы и гипотрофии при рождении [Ширяева Т.Ю., 1997; Ширяева Т.Ю., 2002]. Комплекс нарушений углеводного обмена в дальнейшем может привести к развитию сахарного диабета [Скворцова В.А. с соавт., 2011].

В зарубежных исследованиях выявлено, что, если детям с физической задержкой нормализовать количественное и качественное полноценное питание, это позволит восстановить оптимальные прибавки в массе и росте, плотности костей в любом возрасте [Sawaya A.L. et al. 2009].

При активации гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы повышается катаболизм, проявляющийся гиперазотемией, гипопроотеинемией, гипоальбуминемией и нарастающей потерей массы тела. Активация гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы содействует сдвигу соотношения катаболизм/анаболизма в сторону катаболизма, в результате чего резко увеличивается интенсивность метаболизма, а эффективность утилизации энергии снижается [Агейкин В.А., Ларичева И.П., Саляева М.В., 1988; Лялюкова Е.А., 2007].

Недостаточность поступления и накопления в организме минеральных компонентов на фоне развития БЭН приводит к остеопеническому синдрому [Романюк Ф.П. с соавт., 2002; Коровина Н.А. с соавт., 2005]. Существует гипотеза, что остеопенический синдром у детей может служить причиной развития остеопороза у взрослых [Щеплягина Л.А., Моисеева Т.Ю., Круглова И.В., 2002].

Одним из уязвимых органов в условиях дефицита нутриентов и гипоксии плода является печень ребенка. По данным Кельмансон И.А. [1999] недостаточный вес ребенка и снижение массы печени могут привести к изменениям обмена холестерина, связанного с ЛНП с последующим риском нарушений липидного обмена, атеросклероза.

Таким образом, при развитии белково-энергетической недостаточности происходят изменения всех видов обмена. Изначально в основном, в тканях мышц распадается белок, истощаются запасы липидов и гликогена. Происходит снижение уровня короткоцепочечных жирных кислот и затем уменьшение альбумина и общего белка [Люлякова Е.А. с соавт., 2011].

Индикатором, является ингибитор протеолитических ферментов - α 1-антитрипсин, высокого уровня протеолиза, его содержание в крови детей с БЭН повышено в двух третях случаев, что указывает на повышенный катаболизм белка [Zhang B., et al., 2007]. На этом фоне снижается содержание трансферрина, что позволяет говорить о нарушении метаболизма железа [Ziegler EE, Nelson SE, Jeter JM., 2009; Wang D. et al., 2009]. Развивается снижение функции ферментативных систем (инсулина), нарушение образования факторов свертывания крови, а также иммуноглобулинов [Скворцова В.А. с соавт., 2011; Бородулин В.Б., Русецкая Н.Ю., 2015; Ekin S. et al., 2018].

При начальных степенях БЭН небольшое поступление белка приводит к усилению катаболизма аминокислот. При БЭН тяжелой степени распад белка тормозится, что протекает при маразме. Клинически это проявляется понижением массы тела, атрофией скелетных мышц, ослаблением запасов липидов [Lin C.A. et

al., 2007; Ndekha M.J., 2008]. Для висцеральной формы белково-энергетической недостаточности (квашиоркора) характерно почти полное прекращение катаболизма белка на фоне дефицита аминокислот и гипопроteinемии [Рослыт И.М., Водолапеская М.Г., 2014; Данилова Л.А., 2016]. Смертность при висцеральной форме БЭН намного выше, чем при соматической [Jahoor F. et al., 2008].

Установлено, что при белково-энергетической недостаточности тяжелой степени трансформируется углеводный обмен, переключаясь на липидный; с преимущественной тратой свободных жирных кислот [Неудахин Е.В., Лукьянов С.В., Борисова Н.В., 1992; Бородулин В.Б. с соавт., 2012; Sporik R., Johnstone J.H., Cogswell J.J., 1991; Labarthe D., Eissa M., Vara C., 1991; Barker D.J. et al., 1993; Boulton J., 1994].

Таким образом, в центре патогенеза БЭН лежат нарушения белкового обмена, а также нарушаются процессы синтеза энергии, влияющие на функционирование организма в целом.

1.2. Энергодефицитное состояние у детей: причины, механизмы развития, диагностические критерии

Энергодефицитное состояние (энергетическая недостаточность) связана с недостаточностью макроэргов, на фоне данного состояния наблюдается дисбаланс в энергетических потребностях организма [Ефуни С.Н., Шпектор В.А., 1981].

Как известно, в клетке существуют три механизма образования и резервирования энергии: гликолиз-филогенетически более древний путь; субстратное фосфорилирование и окислительное фосфорилирование в дыхательной цепи-эволюционно более новый путь.

Интенсивность гликолиза у детей первого года жизни на 30-35 % выше, чем у взрослых, особенно высока она в первые три месяца жизни, параллельно снижению гликолиза нарастает интенсивность окислительных процессов [Вельтищев Ю.Е. с соавт., 2006]. Основная часть энергии в клетке производится митохондриями с

помощью процесса окислительного фосфорилирования [Скулачев В.П., 1969; Sousa J.S., D'Imprima E, Vonck J., 2018]. Образование энергии происходит в результате цикла Кребса и цепи передачи электронов, характеризующих биологическое окисление. Образуются промежуточные субстраты углеводного, липидного, белкового обменов, сопровождающихся высвобождением энергии, которая в процессе окислительного фосфорилирования преобразуется и резервируется в виде универсального и доступного для всех видов метаболических процессов, макроэргов-АТФ [Ленинджер А., 1985] (рисунок 1.1). Синтезируется он за счет энергии, в результате переноса электронов с атомов водорода на конечный акцептор – кислород. [Scriver C., Rosenberg LE., 1973]. Полный цикл трикарбоновых кислот, представляет собой многостадийный процесс, при котором происходит четырехкратное дегидрирование ди- и трикарбоновых кислот и двукратное декарбоксилирование с освобождением водорода и CO_2 под контролем дегидрогеназ и декарбоксилаз. Данный метаболический процесс является замкнутым, так как конечный метаболит окисления оксалоацетат в свою очередь является стартовым веществом.

Являясь завершающим этапом катаболизма углеродсодержащих соединений в организме, ЦТК выполняет также важнейшую роль интеграции углеводного, белкового, липидного обмена [Ленинджер А., 1985; Krebs H.A., 1943]. Так пируват образуется как из глюкозы в процессе ее анаэробного окисления, так и из аланина, путем его окислительного дезаминирования или в результате трансаминирования. Ацетил-коА образуется из углеводов в результате декарбоксилирования пирувата, из липидов-как конечный метаболит β -окисления ВЖК, а также при катаболизме таких аминокислот как лизин, фенилаланин, тирозин, лейцин и изолейцин. В образование промежуточных субстратов этого цикла вносят свой вклад и ряд других аминокислот после их дезаминирования: глутамат, пролин, гистидин, аргинин (до α -кетоглутарата), аспартат (до оксалоацетата), аланин, цистеин, серин, глицин (до пирувата).

Чтобы пройти этот цикл полностью ферменты ЦТК требуют многообразия коферментов и субстратов. Так, только для обеспечения эффективного функционирования пируват- и α -кетоглутаратдегидрогеназных комплексов необходимы: коэнзим А (КоАsh), производное пантотеновой кислоты; НАД⁺; ФАД⁺; липоевую кислоту и тиаминдирофосфат [Ленинджер А., 1985]. Кроме того, требуются ионы магния, марганца, цистеин, железо [Brookes P.S., 2004].

Основным механизмом цикла Кребса является воспроизведение коэнзимов НАД-Н и ФАД-Н, которые поступают в цепь передачи электронов [Нельсон Д., Кокс М., 2014]. Из ацетила КоА образуется 3 молекулы НАД-Н и 2 молекулы ФАД-Н, которые воздействуют на цепь электронов и влияющих на формирование 5-ти ферментативных комплексов, включающих убихинон (коэнзим Q10) [Гармаева В.В., 2007; Нельсон Д., Кокс М., 2014; Wallace D.C., 2005; DePaoli M.R. et al., 2018].

Данные комплексы содержат флавины, железо-серосодержащие кластеры, медьсодержащие кластеры или железосодержащие части гема [Ames B.N., Atamna H, Killilea D.W., 2005; Nimmo GAM. et al., 2018].

Протоны проходят через помпу на внутреннюю митохондриальную мембрану в межмембранное пространство, происходит фосфорилирование аденозиндифосфата (АДФ) АТФ-синтазой, образуя, АТФ. В случае нарушения поступления питательных веществ происходит нарушение цикла Кребса, что, в свою очередь, чревато развитием энергодефицитных состояний [Белов В.А., Сухоруков В.С., 2012].

Клетка для реализации своего энергетического потенциала, зависима от содержания в ней аденозинтрифосфата: снижение его на 15–20 % приводит к снижению энергозависимых процессов в клетке на 75–80 %. В результате этого, может привести к нарушениям работы сердца, синтетических процессов в печени, почках, деятельности ЦНС и других систем [Заболотских И.Б. с соавт., 2009]. Расход энергии у ребенка первого полугодия жизни на один кг массы тела в три раза выше, чем у взрослого [Вельтищев.Ю.Е., 2005].

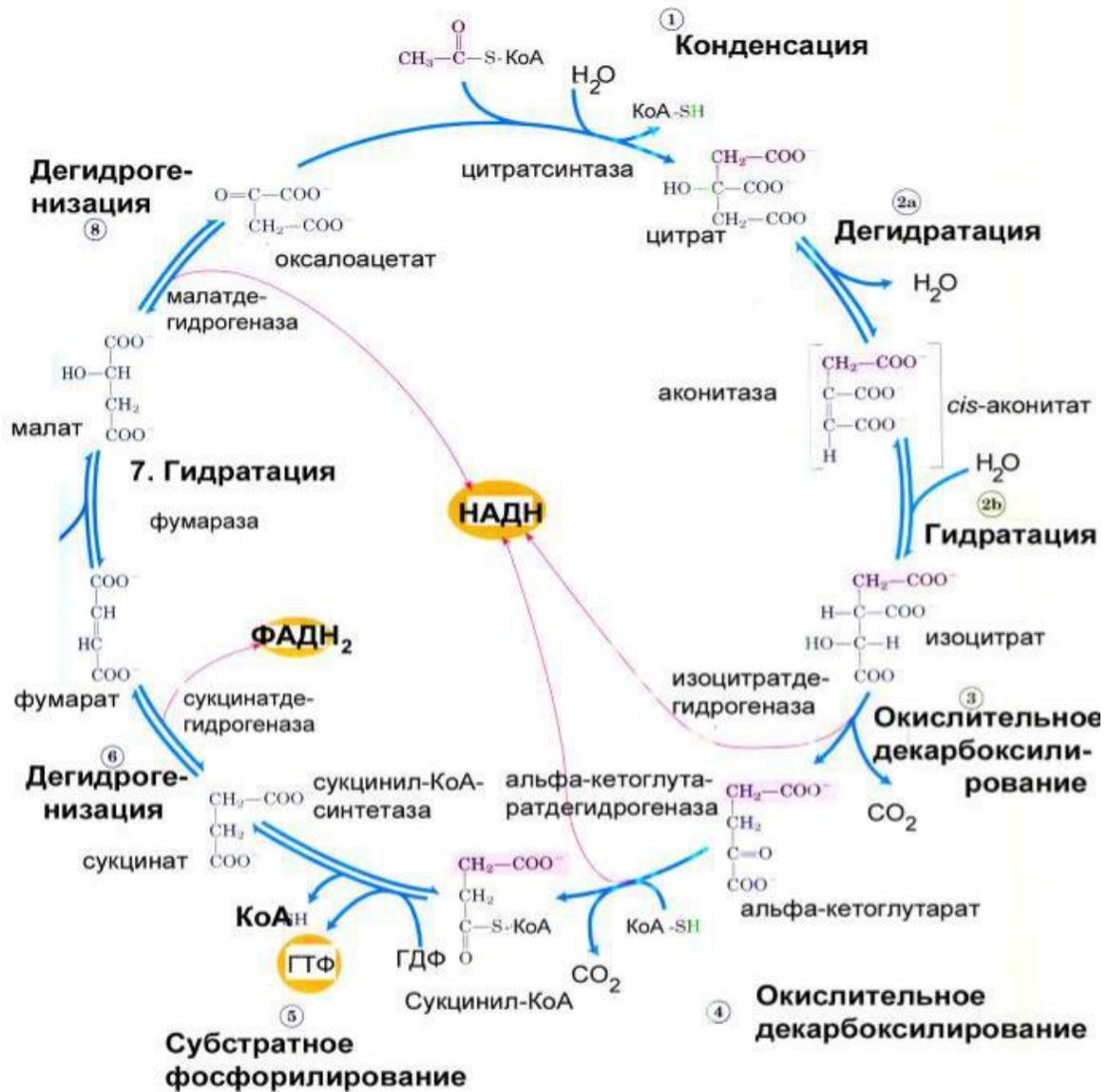


Рисунок 1.1 – Цикл Кребса по Ленинджеру (Нельсон Д., Кокс М., 2014)

Разделяют механизмы энергодефицита: гиперметаболический, гипоксический, ферментативный, субстратный [Ефуни С.Н., 1986]. Снижение в клетках энергетических ресурсов являясь системным энергодефицитом [Баркаган З.С. с соавт., 2001; Lockie SH., Andrews ZB., 2013].

Расстройства клеточной энергетики могут являться вторичными элементами патогенеза синдрома хронического утомления, гликогенозы, мигрень, кардиомиопатии, диабет, болезни соединительной ткани, рахит, гипотиреоз

[Леонтьева И.В., 2007; Беленкова Ю.Н., Оганова Р.Г., 2007; Marin-Garcia J. et al., 1999; Takahashi S. et al., 2006]. Когда имеются вторичные нарушения клеточной энергетики, по-видимому и при синдроме ЗВУР [Bahl J.J., 1987; Armitage J.A., Taylor P.D., Poston L., 2005]. Энергетические расстройства встречающиеся при этом не являются только следствием ключевого дефекта, но, и играют решающую роль в патогенезе [Николаева Е.А., Сухоруков В.С., 2007].

Люфтом впервые предположил о влиянии сбоев в работе митохондриальных функций на развитие нарушений обмена веществ [Luft R. et al., 1962]. Впоследствии появился термин «митохондриальная медицина», основанный на данных митохондриального генома [Scheffler L.E., 2001; Mancuso M., et al., 2007]. Данное направление широко используется для лечения нейродегенеративных заболеваний [Swerdlow R.H., 2011]. Одним из путей является индукция митохондриального биогенеза, которая может улучшить биоэнергетический потенциал за счет усиления аэробной инфраструктуры.

В детском возрасте наблюдаются патологические состояния, обусловленные нарушениями митохондриальных функций [Клембовский А.И., Сухоруков В.С., 1997; Finsterer J., 2004; Khasawneh R. et al., 2018].

Предложенная De Vivo в 1993 году генетическая классификация митохондриальных болезней и в настоящее время соответствует потребностям клинической патологии. [Ершова С.А., 2003; Vu T.H, Hirano M., DiMauro S., 2002; Scaglia F. et al., 2004; Wang Z., et al., 2017].

Нарушения митохондриальных функций приводят к изменениям в работе внутриклеточных биоэнергетических структур, формируя «первичные» митохондриальные заболевания и болезни с «вторичными» митохондриальными нарушениями [Вельтищев Ю.Е., Темин П. А., 1998; Swerdlow R.H., 2014]. Также результатом медицинской «митохондриологии» явилось образование молекулярно-генетических критерий, помогавших высоко ценить нарушения полисистемные энергообмена в клетках [Sharma S. et al., 2009; Ma YY et al., 2013].

Митохондриальные заболевания проявляются, в основном, в поражении ЦНС с появлением респираторного и нейродистресссиндромов, психомоторных нарушениях, неврологических синдромов [Towbin J.A. et al., 2006; Sanaker P.S., et al., 2010; Chakrabarti S, Mohanakumar K.P., 2016].

Очень часто митохондриальные нарушения встречаются при кардиомиопатиях при различных синдромах, а также поражениях органа зрения [Алексеев В.Н., Никитин Д.Н., Газизова И.Р., 2011; Cox G.F., 2007]. Анализ морфологический в комплексе с биохимическим и молекулярно-генетическим методами является актуальным в диагностике митохондриальной недостаточности. В результате исследования митохондрий является наиболее информативным в биоптатах скелетной мышцы.

Определение митохондриальных ферментов в лимфоцитах может применяться в качестве диагностических критериев оценки нарушений энергообмена в клетках. Метод является достаточно простым и доступным и дает возможность динамического контроля за энергодефицитным состоянием в процессе терапии или естественного течения заболевания [Шабельникова Е.И., 2005; Gurbuz N., Aksu T.A., Van Noorden C.J., 2005].

Нами в данной работе была предпринята попытка использования доступных в клинической лабораторной практике малоинвазивных методик, основанных на определении метаболитов углеводного и липидного обменов, что, возможно, позволит выявить дополнительные диагностические и прогностические критерии при выхаживании детей с белково-энергетической недостаточностью.

1.3. Оценка возможностей метаболической коррекции энергодефицитных состояний у детей первого года жизни

В основе развития БЭН лежат патологические состояния, связанные с нарушением метаболизма нутриентов и формированием дефицита многих эссенциальных микронутриентов [Вельтищев Ю.Е. с соавт., 1983; Jahoor F. et al.,

2008; Millward D.J., 2017]. В организме ребенка происходят нарушения обмена веществ, при которых уменьшаются резервы липидов и углеводов и усиливается катаболизм белка.

Ведущая роль в лечении детей с белково-энергетической недостаточностью заключается в диетотерапии, а затем, при необходимости, в медикаментозной коррекции [Бельмер С.В., Гасилина Т.В., 2003; Еркулева Ю.В., Корсунский А.А., 2016]. В зависимости от степени БЭН существуют разные подходы в проведении диетотерапии, что обусловлено различиями в обменных и пищеварительных процессах, а также в характере гормональных нарушений [Скворцова В.А., Боровик Т.Э., Нетребенко О.К., 2011; Вишнева Е.А., Намазова-Баранова Л.С., 2014; Soliman AT. et al., 2000]. Золотым стандартом в питания детей первого года, является грудное вскармливание в составе которого обеспечивает легко усвояемые протеины, жиры и углеводы, незаменимые аминокислоты, полиненасыщенные жирные кислоты, широкий спектр витаминов и микроэлементов [Левачев М.М., 2002; Абольян Л.В. с соавт., 2005; Нетребенко О. К., 2005; Bering SB., 2018]. Имеются данные, что оптимальное грудное вскармливание предотвращает смертность до 1,3 миллиона детей в год [Jones G. et al., 2003].

Поэтому исключительно важным при лечении БЭН является сохранение естественного вскармливания на фоне эмоционального комфорта. Прикладывание к груди является также необходимым средством для тесного контакта матери и ребенка, с помощью которого существенно снижается стресс новорожденного [Джумагазиев А.А., Юсупова Э.С., 2006].

Материнское молоко включает свыше 100 незаменимых компонентов, необходимых для полноценного питания и развития детей первого года жизни, обеспечивающих адаптационный потенциал и иммунную защиту [Гаппаров М.М., Левачев М.М., 2001]. Грудное молоко за счет своих профилактических свойств снижает риск развития таких алиментарно-зависимых заболеваний как рахит, анемия, диатез, функциональные и иные нарушения желудочно-кишечного тракта

[ВОЗ. 2001]. Грудное молоко является незаменимым иммунологическим источником, который поддерживает пассивный и активный иммунитет ребенка [Labbok M. H., Clark D, Goldman AS., 2004]. Его состав варьирует в зависимости от стадии лактации и отличается при рождении доношенных или недоношенных детей [Коротько Г.Ф., 2018; Dallas D.C., German J.V., 2017].

В женском молоке содержится 1,15г/100г белка и преобладают сывороточные белки, а также их мелкодисперсные фракции (альбумины), которые богаты незаменимыми аминокислотами и хорошо усваиваются детским организмом [Махо Л., Штрбак В., 1983; Белоусова Н.А., 2010; Liao Y. et al., 2011]. В женском молоке присутствует белок лактоферин, который способствует полноценному всасыванию железа в просвете кишечника и влияет на размножение патогенных кишечных микроорганизмов [Махо Л., Штрбак В., 1983]. Потребность белка у детей в течение первого года развития ребенка меняется. В первые три месяца необходимо 2,2 г/кг белка, до полугода 2,6г/кг белка и во втором полугодии 2,9 г/кг массы тела ребенка. Биологическая роль молочных белков и белковых комплексов разнообразна: от влияния на патогенные агенты, до воздействия на иммунитет [Sedykh S.E., Buneva V.N., Nevinsky G.A., 2016].

Молочный жир грудного молока имеет сложное липидное строение [Basch J.J., Greenberg R., Farrell H.M., 1985], которое формирует особую биологическую систему [Garcia C., Innis S., 2013]. В состав грудного молока входит 400 наименований индивидуальных жирных кислот и их изомеров [Gallier S. et al., 2015]. Жиры женского молока содержат полиненасыщенные жирные кислоты, необходимые для развития периферической и центральной нервной системы [Labrousse V.F. et al., 2012; González H.F., Visentin S., 2016]. Также необходимы для формирования клеточных мембран и являются важным пластическим и энергетическим материалом для развития ребенка. На первом полугодии рекомендуемая норма жира составляет 6,5 г/кг и уменьшается до 5,5 г/кг во втором полугодии [Конь И.Я., 2001].

Углеводы в женском молоке представлены лактозой и являются основным источником энергии, усвоение которой происходит в тонкой кишке. Лактоза способствует всасыванию основных микроэлементов (цинк, кальций, магний, железо и др.) и служит субстратом для роста бифидо- и лактобактерий, то есть проявляет свойства пребиотика. В кишечнике происходит расщепление лактозы, образовавшиеся субстраты (лактоза и галактоза) обеспечивают формирование миелиновой оболочки, компонентов соединительной ткани (гликопротеиды) [Абольян Л.В. с соавт., 2005; Heine RG. et al., 2017]. Кроме того, анализ молозива и грудного молока, полученного на разных стадиях лактации, с помощью газожидкостной хроматографии показал присутствие в них в качестве минорных сахаров фукозы и фукозосодержащих трисахаров [Чепурной И.П., 1999; Тутельян В. А. с соавт., 2010]. Эти вещества практически отсутствуют в пищевых продуктах, кроме морских водорослей. В то же время замена грудного молока искусственными смесями, в которых отсутствуют маннозо- и фукозосодержащие углеводы, может приводить к избыточной массе тела ребенка, развитию дисбактериозов, аллергии, неврологическим нарушениям даже в течение девяти лет после кормлений [Чепурной И.П., 1999]. Потребность в углеводах в течение первого года жизни ребенка составляет 13-14 г/кг массы тела.

При белково-энергетической недостаточности легкой степени, прежде всего, нужно обеспечить правильный режим и уход за детьми, исключить нарушения кормления.

При невозможности продолжить грудное вскармливание, детям назначаются специализированные детские смеси, состав которых регламентируется международными стандартами. Согласно российским стандартам СанПИН, для детей разрешено использование только адаптированных заменителей грудного молока [Тутельян В.А. с соавт., 2009]. В составе смесей содержатся все необходимые витамины и микроэлементы, а также повышенное содержание железа с целью профилактики анемии у детей. В состав данных смесей входят так же нуклеотиды,

обеспечивающие протекание процессов иммунного ответа у детей, а также слаженной работе ЖКТ [Конь И.Я., Сафронова А.И., 2010]. При назначении смеси необходимо учитывать необходимость обеспечения ребенка адекватным количеством энергии и основными пищевыми веществами. Новорожденным с БЭН назначаются смеси для недоношенных детей, которые имеют энергетическую плотность от 70 до 80 ккал/100 мл.

Известно, что особое место в питании имеют липиды, ведь именно они выполняют функции структурных компонентов биологических мембран и запасного энергетического материала. Половина суточной потребности в энергии обеспечивается липидами, которые являются поставщиками основных жирных кислот. Молочные детские смеси обогащены длинноцепочечными полиненасыщенными жирными кислотами, которые выполняют важную роль в развитии нервной системы новорожденного, так как влияют на физические свойства мембран нейронов. Длинноцепочечные полиненасыщенные жирные кислоты обеспечивают необходимый рост клеток и улучшают активность мембранозависимых процессов. [Суржик А.В., 2004; Боровик Т.Э. с соавт., 2005; Cockburn F., 1994; Agostoni C. et al., 2008].

Важное биологическое значение в питании новорожденного играют углеводы, которые представлены лактозой, обеспечивающей энергетические потребности ребенка [de Vrese M. et al., 2001]. Необходимо учитывать, что у детей с белково-энергетической недостаточностью переваривание лактозы является весьма ранним процессом и поэтому в первую очередь повреждается в результате неблагоприятных воздействий на слизистую оболочку кишечника [Griffin M.P., Hansen JW., 1999; Ven XM. et al., 2004]. Проявление данного состояния обусловлено нарушениями функциональной активности ЖКТ и как следствие нарушение усвоения микронутриентов [Shulman R.J. et al., 1998; Hyams JS. et al., 2016; Shulman R.J., 2018]. В таком случае назначаются безлактозные или низколактозные детские смеси, в составе которых лактоза отсутствует или ее количество существенно снижено,

диетотерапия направлена на устранение лактазной недостаточности [Новые технологии питания, 2005].

Кисломолочные детские смеси оказывают благоприятное воздействие на пищеварительный тракт, перистальтику кишечника, способствуют улучшению всасывания микроэлементов, а также обладают ингибирующим действием на микроорганизмы патогенные и усиливают рост индигенной микрофлоры [Нетребенко О.К., 2002]. Если в составе молочных продуктов имеются живые микроорганизмы - лакто-и бифидобактерии, то их называют продуктами - пробиотиками. Пробиотики выполняют защитную функцию по отношению к условно-патогенной и чужеродной микрофлоре, многие из них обладают прямым антитоксическим действием в отношении чужеродных микроорганизмов [Хавкин А.И., Комарова О.Н., 2015; Alvarez-Olmos MI, 2001]. Важная роль пробиотиков заключается в поддержании иммунной системы кишечника [Probiotics and immune response, 2000; Weihua L, Jing L., 2011; Rauch M, Lynch S.V., 2012; Athalye-Jape G., et al., 2014].

При появлении пищевой аллергии у ребенка, а так же при синдроме нарушенного кишечного всасывания и снижении нутритивного статуса показано назначение смесей, созданных на основе гидролизатов молочного белка [Боровик Т. Э. с соавт., 2005]. В состав таких смесей входят среднецепочечные насыщенные жирные кислоты, простые углеводы. Среднецепочечные ацилглицерины положительно влияют на энергетический баланс организма [Goudoever JB. et al., 2000]. Они показаны детям с тяжелыми гастроинтестинальными проявлениями пищевой аллергии и синдромом мальабсорбции. Согласно некоторым данным, в течение трех месяцев применения лечебных смесей у детей со сниженной массой тела протекает нормализация статуса нутритивного [Боровик Т.Э., Ладодо К. С., 2008].

Диетическая коррекция БЭН легкой степени проводится с учетом должнствующей массы тела ребенка. Период адаптации составляет от 1 до 3 дней.

В первый день ребенок получает $1/3$ суточного объема, после чего переходит на усиленное питание, расчет которого рассчитывается на массу тела должествующую. Коррекция питания БЭН средней степени тяжести включает период адаптации, который длится от 2 до 5 дней и с увеличением кормлений на 1-2 в сутки. На 5-7 сутки начинается период репарации, в котором увеличивается объем питания с расчетами на должествующую массу тела, но расчет жиров производится на фактический вес ребенка [Неудахин Е.В., 1992; Неудахин Е.В., Лукьянов С.В., Борисова Н.В., 1992].

Белково-энергетическая недостаточность тяжелой степени требует специализированного лечения в стационаре с назначением длительного энтерального зондового питания с использованием смесей на основе высоко гидролизованного молочного белка, обогащенных среднецепочечными ацилглицеринами. Период адаптации длится до нескольких недель, после чего наступает период репарации с коррекцией белков, углеводов, а затем жиров на должествующую массу тела. Энергетическая потребность составляет от 80 до 100 ккал/кг в день. При адаптации к питанию объем питания и промежутки между кормлениями увеличивают. В рацион вводятся высококалорийные продукты прикорма. Период усиленного питания длится до двух месяцев и проходит с увеличением калорийности до 135-150 ккал/кг/сут на массу тела должествующую [Кулаков В.И., Антонов А.Г., Байбарина Е.Н., 2006; Национальная программа оптимизации, 2011].

Для повышения углеводного и белкового состава пищи вводится прикорм. Для нормализации уровня белка в рацион вводят творог, липидов - растительное и сливочное масло в возрасте 6 месяцев, для углеводного баланса необходимо введение каши [Национальная программа оптимизации, 2011]. Продукты прикорма вводятся в возрасте 4-6 месяцев [Конь И.Я., Гмошинская М.В., Абрамова Т.В., 2012]. У детей с низкой массой тела первым блюдом прикорма является каша, как один из ключевых источников углеводов, растительных белков, витаминов и

микроэлементов, необходимых для нормального роста и развития ребенка [Современные принципы и методы вскармливания, 1999; Национальная программа оптимизации, 2011].

Медикаментозная коррекция белково-энергетической недостаточности включает назначение ферментных, анаболических препаратов. На этапе толерантности к пище подключается назначение в лечебных дозах прежде всего следующих витаминов: В1, В6, С в лечебных дозах. На этапе определения толерантности к пище подключается назначение в лечебных дозах следующих витаминов: тиамин, в виде своей коферментной формы тиаминдифосфата, входящего в состав пируват- и α -кетоглутаратдегидрогеназных комплексов, обеспечивающих окислительное декарбоксилирование кетокислот-кетоскелетов аланина и глутаминовой кислоты, а также транскетолазы-ключевого фермента пентозофосфатного пути, обеспечивающего биосинтез нуклеиновых кислот важнейшим пластическим материалом-рибозой и дезоксирибозой, а также процессы липогенеза (биосинтеза холестерина, высших жирных кислот) коферментами НАДФ-Н₂; пиридоксина- в качестве своей коферментной формы пиридоксальфосфата, входящего в состав дезаминаз, декарбоксилаз и трансаминаз аминокислот, тем самым регулируя как процессы образования заменимых аминокислот и биосинтеза биогенных аминов, так и катаболизм аминокислот; аскорбиновой кислоты, обеспечивающей посттрансляционное гидроксирование пролина и лизина в коллагеногенезе, а также контролирующей начальные этапы биосинтеза гиалуроновой и хондроитинсерной кислот, тем самым определяя оптимальное формирование как волокнистых структур, так и межклеточного матрикса соединительной ткани, кроме того аскорбиновая кислота, принимает участие в синтезе карнитина [Ленинджер А., 1985; Коденцова В.М., 2005; Ших Е.В., Махова А.А., 2014; 2016]. В периоде репарации дополнительно назначаются витамины А, В₁₂, В₁₅, никотиновая кислота, а также витамин Д для профилактики

рахита [Campos R. et al., 2010]. На переходном этапе не более чем на четыре недели назначается ферментотерапия.

Зачастую диетическая и медикаментозная коррекция белково -энергетической недостаточности не дает положительного эффекта и не удается восстановить массу тела ребенка, что говорит о нарушении метаболизма нутриентов, связанную с энергетической недостаточностью.

Поэтому новым направлением в наше время является назначение энерготропных препаратов, которые позволяют решить проблемы нарушения Энерготропы – метаболически активные вещества, влияющие на степень окисления метаболически активные вещества, влияющие на степень внутриклеточного окисления (L-карнитин, коэнзим Q10, янтарная кислота, цитруллин, малат, оксалоацетат) [Ефимова Е.В. с соавт., 2002; Копелевич В.М., 2003; Аронов Д.М., 2004; Геппе Н.А. с соавт., 2010; Сухоруков В.С. с соавт., 2011].

Препараты энерготропного действия увеличивают скорость обмена на уровне клеток и имеют отдельное место в лечении митохондриальных изменений. Так как не всегда возможно выявить на каком этапе произошло повреждение митохондрий, рационально назначение комплексов энерготропных препаратов [Николаева Е.А. с соавт., 2004; Сухоруков В.С. с соавт., 2011]

Однако биоэнергетическая способность относится не только к митохондриям, поскольку в цитоплазме также образуются АТФ и восстановительные эквиваленты. По этой причине предлагается новый термин «биоэнергетическое лекарство», который применяется к способам, специально разработанным для повышения уровня энергии клеток, независимо от того, нацелены ли они прямо или косвенно на митохондрии [Swerdlow R.H., 2014; Wilkins H.M., 2014].

Одним биоэнергетическим лекарственным препаратом, который особенно интересен, это оксалоацетат [Gilmiyarova F.N. et al, 1977; Wilkins H.M. et al., 2016; Swerdlow R.H. et al., 2016]. Известно, что оксалоацетат снижает гипергликемию при диабете II типа и увеличивает продолжительность жизни у *C. elegans* [Yoshikawa K.,

1968; Williams D.S. et al., 2009]. Во многом из-за того, что оксалоацетат участвует в дезаминировании глутамата до α -кетоглутарата. Оксалоацетат является промежуточным звеном в нескольких метаболических путях, включая цикл Кребса, глюконеогенез и глицеронеогенез. В цитозоле восстановление оксалоацетата до малата окисляет НАДН до НАД⁺, что стимулирует поток гликолиза, а сам малат обеспечивает углеродные скелеты для митохондрий [Nakimi, P. et al, 2007]. Хотя некоторые биоэнергетические интермедиаты, такие как лактат или пируват, могут усиливать дыхание, эти метаболиты лежат в конце пути гликолиза, а повышение уровня может снизить поток гликолиза [Williamson J.R.; Jones E.A., 1964]. Малат, окислительно-восстановительный партнер оксалоацетата, проникает через митохондриальные мембраны и может оказывать анаплеротическое или катаплеротическое действие на цикл Кребса [Easlou E. et al., 2008]. Считается, что у каждого второго человека в мире существуют дефекты генов скрытых, объясняющие повышенный риск различных метаболических и соматических болезней [Вельтищев Ю.Е. с соавт., 1992].

Российскими учеными Гулевичем В.С. и Кринбергом Р. впервые был выделен из мышечной ткани карнитин, который играет важную роль в утилизации высших жирных кислот в матрикс митохондрий, где происходит процесс β -окисления [Геппе Н.А. с соавт., 2010]. В результате образуется ацетил-КоА - субстрат для ЦТК и последующего образования АТФ [Ленинджер А., 1985; Linnane A.W., Eastwood H., 2004].

Карнитин — это вещество, которое поступает в организм с пищей и синтезируется из незаменимых аминокислот - лизина и метионина, и является необходимым для осуществления метаболических процессов в клетке [Спасов А.А., Иежица И.Н., 2005; Камчатнов П.Р., 2010; Bremer J., 1990]. В организм человека карнитин поступает в составе мяса, рыбы, молока, творога. Потребность в карнитине индивидуальна, но при физических, эмоциональных нагрузках, а также различных заболеваниях, повышается от 4-20 раз [Кузин В.М., 2003]. Основное депо карнитина

– сердечная мышца, а также поперечно-полосатая мышечная ткань, которым необходим данный компонент в качестве источника энергии [Яковлева Л.В. с соавт., 2011]. Поэтому карнитиновая недостаточность может, приводить к нарушению работы прежде всего миокарда и скелетных мышц, центральной нервной системы [Губергриц Н.Б., Голубова О.А., Лукашевич Г.М., 2012], что обосновывает применение карнитина для лечения различных заболеваний, таких как сахарный диабет, миопатии, сердечно-сосудистая патология, коллагенозы, синдром недостаточного питания [Ключников С.О., 2007; Brass E.P. et al., 2001; Loster H., Böhm U., 2001].

Для лечения первичных форм недостатка карнитина, заболеваний, связанных с вторичным снижением его - этот препарат эффективен [Mancuso M. et al., 2012]. У детей раннего возраста возрастает наибольший риск карнитиновой недостаточности, в связи с тем, что эндогенный синтез карнитина практически не осуществляется.

Так как обычный рацион ребенка не восполняет необходимые потребности в карнитине, это обуславливает необходимость его в дополнительном назначении [Николаева Е.А., Сухоруков В.С., 2007]. L-стереоизомер карнитина, как биологически активный, используется в качестве лекарственного средства [Копелевич В.М., 2005].

«Функциональная» карнитиновая недостаточность новорожденных детей с недостаточной массой тела служит основанием для назначения L-карнитина в педиатрической практике [Брин И.Л., 2005; Filipek PA. et al., 2004].

Дети, рожденные на сроках гестации 38-40 недель с БЭН и задержкой внутриутробного развития в анамнезе, которые получали в лечении L-карнитин (100 мг/сутки до 21-28 дней), к концу месяца терапии восстанавливали нормальные показатели веса [Заячникова Т.Е., Ледяев М.Я., Петренко В.П., 2002; Петров В.И., 2003].

При обследовании 200 детей с низкой массой тела при рождении (менее 1500г) и без признаков органического поражения ЦНС, Кешишян Е.С. и Алямовская Г.А.,

[2002] на фоне приема L-карнитина отметили улучшение физического и психомоторного развития, что согласуется также с зарубежными данными Filipek P.A., [2003].

Azevedo V.M. и соавт. (2005) изучали действие карнитина на нутритивный статус и эхокардиографические показатели у детей с идиопатической кардиомиопатией и доказали, что L-карнитин можно применять, как дополнение у детей с данной патологией к питанию.

Одним из ключевых субстратов, обеспечивающим митохондриальную биоэнергетику клетки, является убихинон - митохондриальный фактор на этапе которого происходит разделение потоков протонов и электронов в терминальной фазе окисления и один из этапов взаимосвязи окисления и окислительного фосфорилирования [Скулачев В.П., 1969; Santos-Ocana C. et al., 2002; Hershey A.D. et al., 2007]. Дефицит убихинона клинически проявляются в различных синдромах [Творогова Т.М. с соавт., 2009; Chaturvedi R.K., Beal MF., 2008].

В синтезе убихинона участвуют витамины B12, B5, B2, B3, B6, B12, C [Колб В.Г., Камышников В.С., 1976; Захарова И.Н. с соавт., 2005]. Убихинон находится в клетках митохондрий в таких энергопотребляющих органах, как сердце, почки, печень [Overvad K. et al., 1999; Linnane A.W., Eastwood H., 2004].

Убихинон является антиоксидантом, что обосновывает в клиническом применении не только его энергетической, но и антиоксидантной функции [Шилов А.М. с соавт., 2006; Ланкин В.З. с соавт., 2008; Crane F.L. et al., 1959]. В связи с высокими темпами роста, детям требуются большие затраты энергии, а расход убихинона увеличивается при физических и эмоциональных нагрузках, частых простудных заболеваниях, поэтому проблема восполнения его дефицита, а в идеале предупреждения, с помощью дополнительного приема коэнзима Q10 является особо актуальной [Сухоруков В.С., Ключников С.О., 2006; Коровина Н.А., Рууге Э.К., 2006; Passi S. et al., 2003; Bhagavan H.N., Chopra R.K., 2005;]. Коэнзим Q10

применяется в водорастворимой форме в препарате Кудесан [Школьникова М.А., 2002; Лакомкин В.Л. и соавт., 2004].

Важную роль в энергетическом обмене мышечной и нервной ткани принадлежит креатину, для синтеза которого необходимы три аминокислоты: аргинин, глицин и метионин. Существует экзогенный креатин, то есть креатин пищевых продуктов (мясо, печень), и эндогенный креатин, синтезирующийся в тканях. Реакция синтеза протекает в две стадии. Первая стадия-биосинтез гуанидинацетата-протекает в почках, вторая стадия синтеза креатина протекает в печени, в данном процессе принимает участие гуанидинацетатметилтрансфераза при и глицин-амидинотрансфераза. Креатин под действием креатинфосфокиназы подвергается фосфорилированию с образованием креатинфосфата, который после дефосфорилирования превращается в креатинин, выделяющийся с мочой. Наличие такого вещества (энергетического запаса) в организме обеспечивает поддержание уровня аденозинтрифосфата на удовлетворительных показателях в клетках. Так называемая фосфокреатинкиназная система работает как внутриклеточная система передачи энергии от «депо-мест» накопления АТФ к местам, где требуется эта энергия [Северин Е.С. с соавт., 2008].

Важнейшим макроэргом мышечной и нервной ткани является креатинфосфат, обеспечивающим чрезвычайно быстрый и максимально эффективный ресинтез АТФ по креатинкиназному пути.



Отмечена эффективность его в терапии митохондриальных заболеваний: синдромов Кернса – Сейра, Лея, MELAS [Komura K. et al., 2006].

Важную роль играет янтарная кислота (сукцинат). Янтарная кислота (этан-1,2-дикарбоновая; бутандионовая кислота, ее соли и эфиры- сукцинаты, являются продуктом пятой и субстратом шестой реакции ЦТК (рисунок 1.1) и входит в состав второго комплекса дыхательной цепи и может быть эффективен при дефектах

первого комплекса [Ленинджер А., 1985; Саакян И.Р., Карапетян ТД, Шердукалова Л.Ф., 1990; Нельсон Д., Кокс М., 2014; Krebs Н.А., 1943]. Окисление янтарной кислоты осуществляется с помощью фермента – сукцинатдегидрогеназы, участвующей в сохранении энергосинтезирующей функции митохондрий при НАД-зависимом дыхании клеток. Сукцинат способствует снижению содержания в крови НАД-зависимых интермедиатов ЦТК (молочной кислоты, пировиноградной кислоты, лимонной кислоты), накапливающихся в клетках при гипоксии на ранних стадиях. Окисление янтарной кислоты ферментом сукцинатдегидрогеназой, получившее название «монополизации дыхательной цепи», обеспечивает быстрый ресинтез АТФ клетки, что имеет большое биологическое значение. Улучшение дыхания клетки под действием сукцината, обусловлено увеличением трансмембранных протонных градиентов [Krasinskaya I.P., Lapin M.V., Yaguzhinsky L.S., 1998]. Содержание данного субстрата в тканях организма человека и животных составляет в среднем 0,2-0,8 ммоль/кг, а в плазме крови не больше 0,04 ммоль/л; сукцинат - малотоксичное соединение, не обладающее действием мутагенным и тератогенным [Коваленко А.Л., Белякова Н.В., 2000].

Сукцинат также обладает антиоксидантным действием [Кондрашова М.Н., 1990; Ходарев С.В., Тертышная Е.С., Поляков С.Д., 2010; Wu M. et al., 2019].

Лекарственные препараты янтарной кислоты, успешно применяемые при острых изменениях тканевого дыхания в условиях гипоксии, являются одними из самых эффективных медиаторов переноса электронов. [Wiesner R.J., Rüegg JC, Grieshaber MK., 1986; DiMauro S., Hirano M, Schon EA., 2006]. Пероральный прием янтарной кислоты сводится к распаду данного субстрата на продукты обмена [РЛС России, 2018]. Янтарная кислота является главным базисным веществом препарата «Цитофлавин», применяемым у взрослых и у детей, в том числе недоношенных [РЛС России, 2018].

Таким образом, выявление метаболических критериев энергодефицита и степени его тяжести в современных условиях весьма актуально, так как открывают

перспективу разработки и апробации алгоритма дифференцированной терапии энерготропами. Это может стать важнейшим звеном коррегирующих мероприятий при БЭН особенно тяжелой степени, когда традиционный комплекс диетотерапии и фармакотерапии ферментами, пробиотиками, витаминами, микронутриентами недостаточен.

ГЛАВА II

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Контингент обследованных детей

Нами было обследовано 82 ребенка в возрасте от 1 до 12 месяцев с дефицитом массы тела, находившихся на госпитализации в 2012 - 2019 гг. в отделении младшего возраста ГБУЗ «Самарской Областной Клинической Больницы (СОКБ) им. В.Д. Середавина» и составившие основную группу. Группа сравнения была сформирована из 30 детей соответствующего возраста, без отклонений в физическом развитии, без острых заболеваний и обострения хронических.

Таблица 2.1 – Классификация белково-энергетической недостаточности у детей (Дж. Ватерлоу, 1992)

Степень (форма)	Острая БЭН	Хроническая БЭН
	отношение массы тела к долженствующей массе тела по росту, %	отношение роста к долженствующему росту по возрасту, %
0	>90	>95
I (лёгкая)	81-90	90-95
II (среднетяжёлая)	70-80	85-89
III (тяжёлая)	<70	< 85

В структуре БЭН у 46,2 % детей диагностировалась I степень тяжести БЭН, у 36,5% детей II степень, у 17,3 % детей III степень тяжести (таблица 2.1).

Данные о численности клинических групп, по полу и возрасту приведены в таблице 2.2 и 2.3

Таблица 2.2 – Распределение детей в группах наблюдения по полу

Группы наблюдения	Мальчиков		Девочек	
	Абс	%	Абс	%
Основная группа (n=82)	41	50	41	50
Группа сравнения (n=30)	18	60	12	40

Таблица 2.3 – Распределение детей в группах наблюдения по возрасту

Группы наблюдения	2-6 месяцев	7-12 месяцев
Основная группа(n=82)	44	38
Группа сравнения(n=30)	17	13

Оценка физического развития показала, что 38 детей имели БЭН I степени, 30 детей - II степени, тяжелая белково-энергетическая недостаточность была диагностирована у 14 детей. Индекс Кетле был снижен у всех детей и колебался от 9,2 до 16,4 кг/м².

Дети в сравниваемых группах были сопоставимы по возрасту и полу.

В рамках данной работы проводилось комплексное клинико-лабораторное исследование, основанное на анамнестических данных, антропометрических измерениях, физикальном обследовании, методах лабораторной диагностики. Анамнестические данные собирались у матери ребенка при поступлении, а также из амбулаторной карты (учетная форма 112/у) ребенка в отделении. Нами была разработана анкета сбора необходимых данных, состоящая из 3 разделов и 12 пунктов (приложение №1).

Ежедневно фиксировалось общее состояние ребенка, данные физикального обследования, данные гемодинамики, дыхания и сердечного ритма, проводилась термометрия, контроль за изменением весо-ростовых показателей, оценка психомоторного развития осуществлялась по шкале КАТ/КЛАМС (приложение №2). По показаниям с целью выявления или исключения органической патологии детям проведены инструментальные исследования: фиброгастродуоденоскопия, ультразвуковое исследование, электромиография, электроэнцефалография, компьютерная томография. Лабораторные методы исследования включали: общий анализ крови и мочи, биохимические тесты, цитогенетические исследования. Полученные данные записывались в разработанную нами регистрационную карту. Общий анализ крови, общий анализ мочи, копрологическое исследование, ИФА и ПЦР для выявления персистирующих инфекций (цитомегаловирусной, герпетической, хламидийной, микоплазменной, токсоплазма), цитогенетические исследования выполнены в клинко-диагностической лаборатории Самарской областной клинической больницы имени В. Д. Середавина. Биохимическое исследование - в клинко-диагностической лаборатории Клиник СамГМУ, которая является лабораторной базой кафедры фундаментальной и клинической биохимии с лабораторной диагностикой ФГБОУ ВО Самарского государственного медицинского университета Минздрава России.

Оценку состояния здоровья детей для отбора в клиническую группу осуществляли непараметрическим центильным методом, в котором масса тела распределялась по отношению к длине тела по стандартам физического развития детей Самарской области [Нормативно-методические и справочные материалы, 2018].

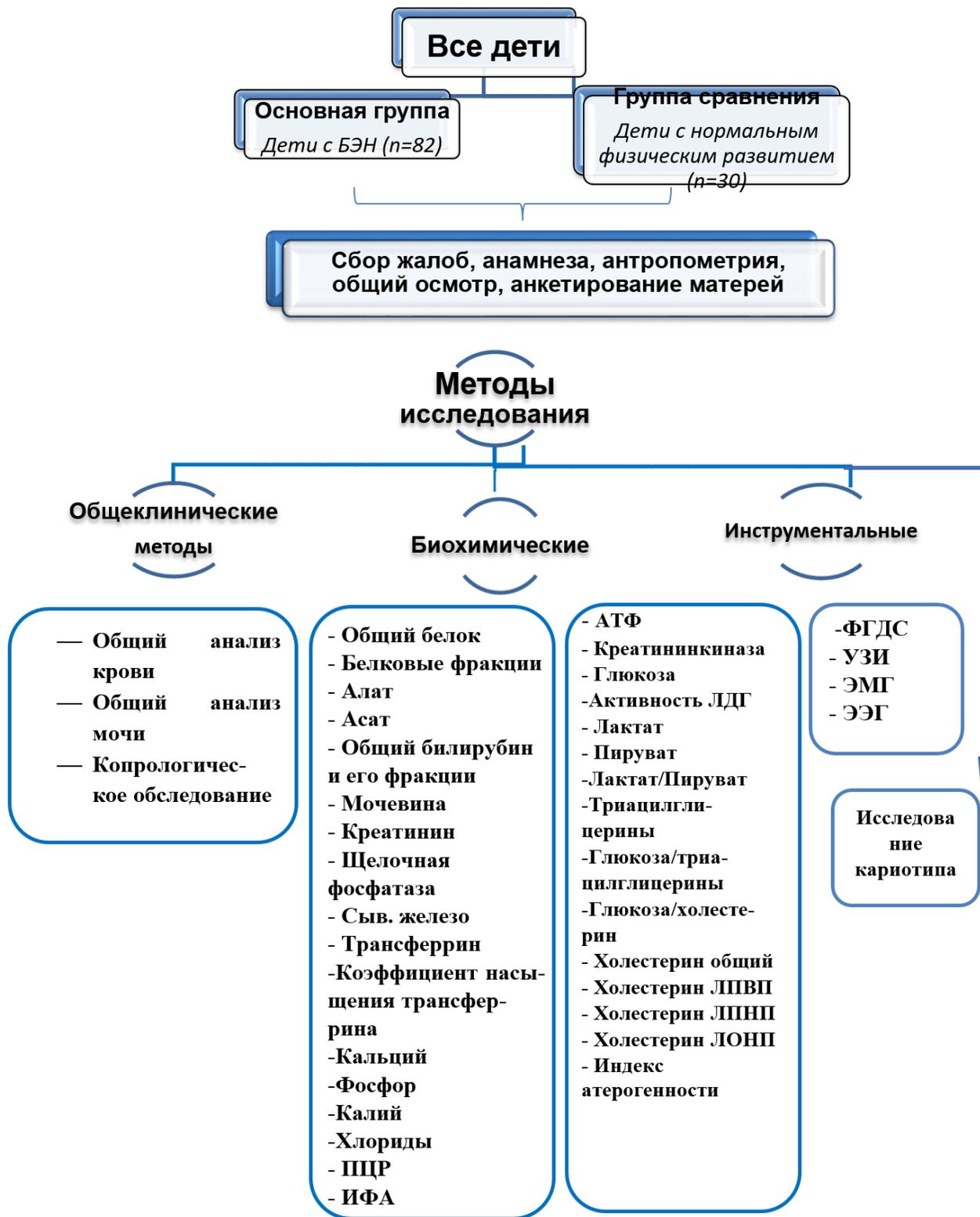


Рисунок 2.1 – Дизайн исследования

Дети с БЭН имели фактическую массу тела, находящуюся в первом и втором центильном коридоре по стандартам физического развития детей Самарской области, дети, чья массы тела находилась в третьем-седьмом коридоре составили группу сравнения (находились в отделении младшего возраста в плановом порядке по поводу последствий перинатальной патологии ЦНС, реконвалесценты соматических заболеваний, а также для проведения контрольного обследования).

Дети группы сравнения на момент поступления и в анамнезе имели нормальные весовые показатели, соответствующие своему возрасту.

Критерии исключения: острые инфекционные воспалительные заболевания, гипербирубинемия, наличие хромосомных и генетических заболеваний, а также врожденные пороки развития в стадии декомпенсации.

Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

2.2. Общеклинические методы исследования

Всем детям с белково-энергетической недостаточностью проводился комплекс общеклинических и биохимических исследований. При поступлении и выписке осуществлялся осмотр с антропометрией, оценка уровня физического и психомоторного развития и комплексной оценкой состояния здоровья.

Методы оценки тяжести белково-энергетической недостаточности

БЭН во многих случаях характеризуется задержкой психомоторного развития. Для объективизации оценки степени отставания принято применять различные шкалы. Нами использовалась шкала Кат/Кламс [Кешишян Е.С., Сахарова Е.С., 2004; Glascoe F.P., 1997; Kube DA. Et al., 2000]. Оценка психомоторного развития при обследовании детей в исследуемых группах нами проводилась по этой шкале. Шкала обладает большой степенью достоверности, создана для тестирования детей до 2 лет и является незаменимой для скрининга и оценки динамики формирования навыков ребенка. С помощью данной методики оцениваются формирование навыков решения наглядных САТ (КАТ), речевых задач CLAMS (КЛАМС).

Расчет индекса (Кетле I) - для новорожденных производится по формуле:

$$\text{ИК I} = \text{M тела (г)} / \text{L тела (см)}$$

При этом полученная величина, входящая в промежуток значений от 60 до 70 свидетельствует о нормальном показателе веса ребёнка при рождении.

Таблица примерного расчёта индекса Кетле.

Пример: Рост — 60 см, Вес — 3700 г.

$$3700/60=62$$

Если показатель меньше 60 говорят о недостатке массы тела, больше 70 — о его избытке.

Учитывая полисистемность поражения при БЭН, были проведены консультации врачей узких специальностей (окулист, невролог, логопед, оториноларинголог и др.).

Комплекс лабораторных методов включал проведение общего анализа мочи и общего анализа крови (подсчет числа эритроцитов, лейкоцитов, лейкоформулы, тромбоцитов, уровня гемоглобина, цветного показателя) на гематологическом анализаторе «MEDONIK» (Япония).

Для оценки пищеварительной функции проводилось копрологическое исследование по методике Плетневой Н.Г. (1998 г).

2.3. Биохимические методы исследования

Материалом для биохимического исследования служила сыворотка крови. Взятие крови проводилось однократно при поступлении и до начала лечения. Биохимическое исследование крови включало определение общего белка, белковых фракций, мочевины, креатинина, билирубина и его фракций, глюкозы, лактата, пирувата, общего холестерина и липопротеинов, триацилглицеринов, уровней натрия, калия, хлоридов, железа, кальция, фосфора, АТФ, активности лактатдегидрогеназы, активности Алат, Асат, амилазы, активности креатинфосфокиназы, активности щелочной фосфатазы на автоматическом биохимическом анализаторе Cobas Integra 400plus (Roche Diagnostics, Швейцария).

Содержание общего белка определяли биуретовым методом, белковых фракций турбидиметрическим методом, альбумина унифицированным колориметрическим методом.

Диацетилмонооксимовый метод применялся для изучения содержания мочевины в крови с учетом степени окраски.

Содержание билирубина определяли унифицированным методом Ендрасика-Грофа.

Псевдокинетическим методом определяли уровень креатинина, с учетом окрашивания, пропорционального содержанию креатинина в образце.

Содержание сывороточного железа определяли колориметрическим методом без депротеинизации.

Активность амилазы определяли энзиматическим методом «по конечной точке», содержание кальция определяли колориметрическим методом.

Уровень фосфора определяли молибдатным методом. Содержание образовавшегося фосфомолибдата прямо пропорциональна концентрации неорганического фосфата.

Количество натрия определяли колориметрическим методом.

Содержание калия определяли турбидиметрическим методом без депротеинизации. Уровень хлоридов определяли колориметрическим методом. Интенсивность окраски пропорциональна концентрации хлорид-ионов в пробе.

Активность щелочной фосфатазы определяли унифицированным методом по гидролизу п-нитрофенилфосфата с образованием п-нитрофенола. Интенсивность окраски пропорциональна активности фермента.

Активность Алат определяли оптимизированным энзиматическим кинетическим методом

1. L-аланин + α -кетоглутарат \leftarrow Алат \rightarrow пировиноградная кислота + L- глутамат

2. пировиноградная кислота + НАДН + H^+ \leftarrow ЛДГ \rightarrow лактат + НАД $^+$

Скорость окисления НАДН в НАД пропорциональна активности Алат.

Активность Асат определяли унифицированным методом Райтмана- Френкеля.

1. L-аспаратат + α - кетоглутарат \leftarrow Асат \rightarrow оксалоацетат + L- глутамат
2. фотометрическое определение содержания оксалоацетата в пробе на основе реакции с 2,4- динитрофенилгидразином.

Содержание глюкозы определяли гексокиназным методом.

1. Глюкоза + АТФ \rightarrow Глюкоза - 6- фосфат + АДФ;
2. Глюкоза -6- фосфат + НАД \rightarrow глюконат -6- фосфат + НАДН + Н⁺

Величина адсорбции пропорциональна содержанию глюкозы в пробе.

Метод определения неорганического фосфата

В крови фосфор находится в виде неорганического фосфата и органически связанной фосфорной кислоты.

Принцип метода: неорганический фосфат с молибдатом аммония в присутствии серной кислоты образует комплекс фосфомолибдата аммония, $(\text{NH}_4)_3[\text{PO}_4(\text{MoO}_3)_{12}]$.



Фосфат + молибдат аммония $\xrightarrow{\text{H}_2\text{SO}_4}$ фосфомолибдат аммония

Концентрация образовавшегося фосфомолибдата прямо пропорциональна концентрации неорганического фосфата. Она определяется степенью повышения абсорбции при длине волны 340 нм.

Метод определения активности креатинкиназы

Сущность метода включает следующие этапы:

креатинкиназа

Креатин фосфат + АДФ $\xrightarrow{\text{креатинкиназа}}$ креатин + АТФ

гексокиназа

АТФ + D-глюкоза $\xrightarrow{\text{гексокиназа}}$ АДФ + Г₆Р

глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы

Г₆Р + НАДФ⁺ $\xrightarrow{\text{глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы}}$ D-6-фосфоглюконат + НАДФН + Н⁺

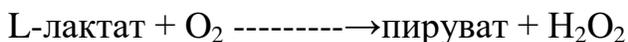
Скорость окисления НАДФН прямо пропорциональна каталитической активности креатинкиназы (при длине волны 340 нм).

Метод определения содержания лактата

Принцип метода: используется ферментативная реакция для превращения лактата в пируват. Полученный в результате данной реакции пероксид водорода затем используется в ферментативной реакции для получения цветного окрашивания.

L-лактат окисляется до пирувата специфическим ферментом лактатоксидазой.

лактатоксидаза



Пероксидаза используется для получения цветного окрашивания с использованием пероксида водорода, полученного в ходе первой реакции.

пероксидаза

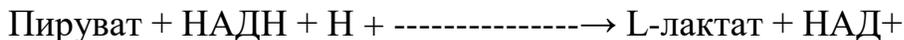


Интенсивность сформированного красителя пропорциональна содержанию L-лактата.

Метод определения активности лактатдегидрогеназы (пируват-лактат)

ЛДГ катализирует реакцию между пируватом и НАДН до образования L-лактата и НАД⁺.

лактатдегидрогеназа



Скорость окисления НАДН прямо пропорциональна активности ЛДГ. Это определяется измерением снижения абсорбции на 340 нм.

Метод определения активности лактатдегидрогеназы (лактат - пируват)

Принцип метода: лактатдегидрогеназа катализирует конверсию L-лактата в пируват; в результате этой реакции НАД⁺ редуцируется до НАДН.

лактатдегидрогеназа



Скорость окисления НАДН прямо пропорциональна активности ЛДГ (при длине волны 340 нм).

Метод определения содержания пирувата

Определение содержания пировиноградной кислоты в крови энзиматическим UV-методом

Принцип метода: Пировиноградная кислота восстанавливается до L-молочной кислоты в присутствии НАДН.

Пировиноградная кислота + НАДН + H⁺ – лактатдегидрогеназа → L-молочная кислота + НАД⁺

Метод определения содержания общего холестерина

Используется ферментативный колориметрический метод.

Принцип метода: Эфиры холестерина расщепляются под действием холестеринэстеразы с образованием свободного холестерина и жирных кислот. Затем холестериноксидаза катализирует окисление холестерина до холестенона и перекиси водорода с формированием красного хинон-иминового красителя.

холестеринэстераза

Эфиры холестерина + H₂O -----→ холестерин + RCOOH

холестериноксидаза

Холестерин + O₂ -----→ холестенон + H₂O₂

пероксидаза

2 H₂O₂ + 4-аминофеназон + фенол -----→ хинон-иминовый краситель + 4 H₂O

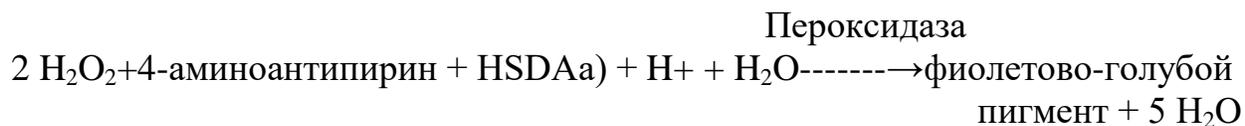
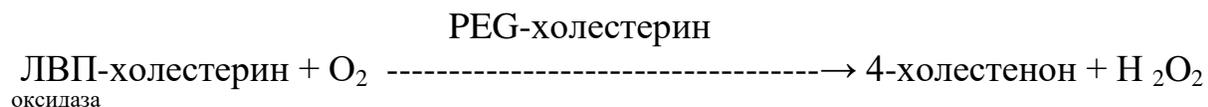
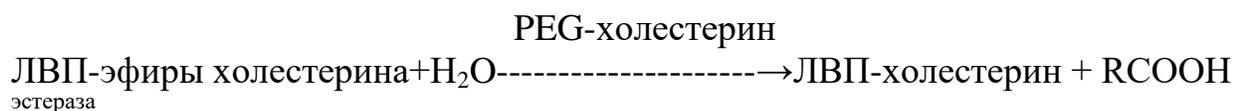
Интенсивность красителя прямо пропорциональна содержанию холестерина (при длине волны 512 нм).

Метод определения содержания холестерина ЛВП

Используется гомогенный энзиматический колориметрический метод.

Принцип метода: в присутствии ионов магния и декстран сульфата образуются водорастворимые комплексы с ЛНП, ЛОНП и хиломикронами,

устойчивые к воздействию ПЭГ-модифицированных ферментов. Содержание ЛВП-холестерина определяется ферментным способом с использованием холестеринэстеразы и холестериноксидазы, а также PEG и аминогрупп (приблизительно 40 %). Холестериновые эфиры разделяются на свободный холестерин и жирные кислоты с помощью холестеринэстеразы. В присутствии кислорода холестерин окисляется холестериноксидазой до 4-холестенона и перекиси водорода.



а) натрия N-(2-гидрокси-3-сульфопропил) -3,5-диметоксианилин

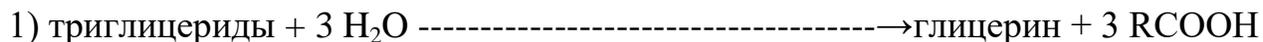
Интенсивность образующегося за счет голубого красителя хинонимина окрашивания прямо пропорциональна концентрации холестерина-ЛВП. Она определяется степенью повышения абсорбции при длине волны 583 нм.

Метод определения содержания триглицеридов

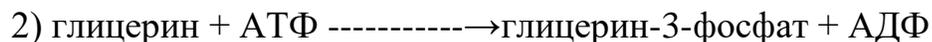
Используется ферментативный колориметрический метод

Принцип метода:

липопротеинлипаза

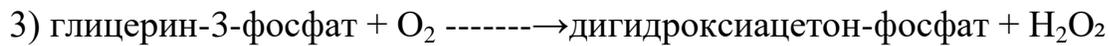


глицеролкиназа

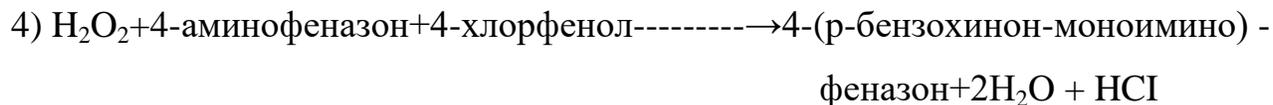


MG⁺⁺

глицерофосфатоксидаза



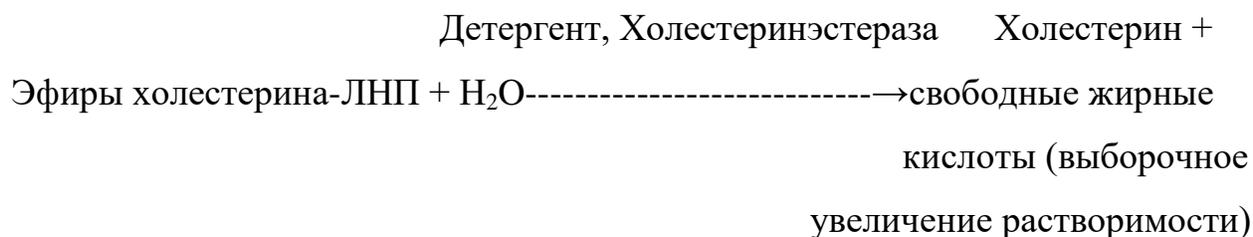
пероксидаза



Метод определения содержания холестерина в ЛНП

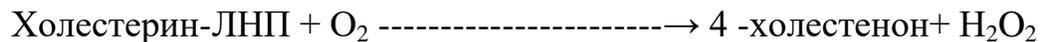
Используется гомогенный энзиматический колориметрический метод.

Принцип метода:



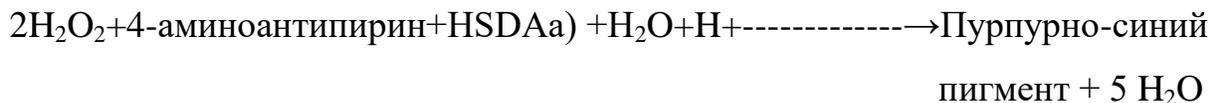
Холестериновые эфиры разделяются на свободный холестерин и жирные кислоты с помощью холестеринэстеразы.

холестериноксидаза



В присутствии кислорода холестерин окисляется холестериноксидазой до 4-холестенона и перекиси водорода.

Пероксидаза



(Макс. погл. = 585 нм)

а) HSDA = Натрий N-(2-гидрокси-3-сульфопропил) -3,5-диметоксианилин

В присутствии пероксидазы перекись водорода вступает в реакцию с 4-аминоантипирином и HSDA и формируется фиолетово-голубой краситель. Интенсивность формирования красителя прямо пропорциональна концентрации холестерина и измеряется фотометрически. Определение белковых фракций выполнялось на установке для определения белковых фракций Hydrasys2(Франция).

Метод определения содержания АТФ

Молекула АТФ вступает в контакт с жидким реагентом люциферин/люцифераза, происходит генерирование холодного света, интенсивность которого пропорциональна содержанию АТФ. Результат определения предоставляется люминометром SystemSURE Plus (Великобритания в относительных световых единицах (RLU)).

Определения антител классов А, М, G методом иммуноферментного анализа

Для выявления возможных персистирующих инфекций определялось наличие антител классов А, М и G к специфическим антигенам возбудителей цитомегаловирусной, герпетической, хламидийной, микоплазменной инфекций, токсоплазмоза методом иммуноферментного анализа на автоматизированном анализаторе Genesis RMP 150 («Tecan», Швейцария).

ПЦР (полимеразная цепная реакция) Real-Time PCR- используется для одновременной амплификации и измерения количества искомой молекулы ДНК.

Для амплификации использовали амплификаторы 2720 Thermal Cycler и GeneAmp PCR System 9700 («Applied Biosystems», США).

Метод определения кариотипа

Исследование кариотипа для выявления хромосомной патологии у новорожденных проводилось с помощью цитогенетического исследования методом FISH-он является чувствительным методом для идентификации хромосомных aberrаций и одномоментного быстрого анализа большого (>500) числа клеток. Для уточнения регионов перестройки, которые не видны при классическом методе, используют метод FISH (флуоресцентная гибридизация in situ). Для регистрации процесса амплификации использовали Corbett Rotor-Gene 6000, Bio-Rad iQ5, Bio-Rad CFX96 Touch, Heraeus Biofuge pico, Отсасыватель OM-1, Bio-Rad Model 16K Microcentrifuge 166-0602, Abbott Architect i1000SR.

2.4. Статистическая обработка результатов исследования

В исследовании, нами применялись методы анализа данных, используемые в доказательной медицине и математической статистике [Флетчер Р., 2002].

Использовались следующие статистические характеристики: средняя арифметическая (\bar{X}), стандартная ошибка от средней арифметической (m), медиана (Me), 95% доверительный интервал (95% ДИ),

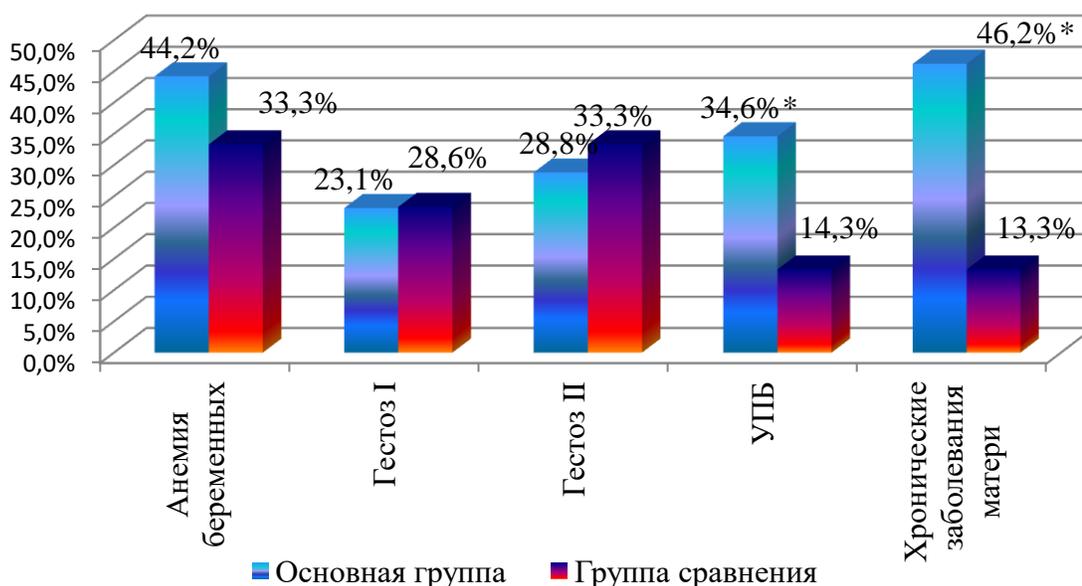
Статистическая обработка проводилась с помощью программы SPSS 21 (IBM SPSS Statistics, USA, лицензия № 20130626-3). Предварительная обработка данных проводилась в программе Excel 2016. Анализ полученных в исследовании данных показал, что требуется применение как параметрических, так и не параметрических подходов к описанию результатов. Межгрупповые сравнения проводили с использованием теста Манна-Уитни, t-критерия Стьюдента.

ГЛАВА III

АНАЛИЗ ФАКТОРОВ РАЗВИТИЯ БЕЛКОВО-ЭНЕРГЕТИЧЕСКОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У КОНТИНГЕНТА ОБСЛЕДОВАННЫХ ДЕТЕЙ

3.1. Особенности состояния здоровья детей первого года жизни с белково-энергетической недостаточностью

Аntenатальный период в значительной мере определяет состояние здоровья ребенка. Неблагоприятные воздействия могут обусловить нарушения развитие плода с дефицитом массы тела, задержкой формирования органов и систем. Как известно, задержка внутриутробного развития (ЗВУР) является универсальной реакцией плода на неблагоприятное протекание внутриутробного периода [Володин Н.Н., 2007; 2009]. В случае, если масса тела новорожденного была на 2 и $> \sigma$ ниже должествующей по гестационному возрасту, мы определяли ЗВУР, которая в случае наличия у детей БЭН в 3,6 раз (69,2%; $p < 0,05$) встречалась чаще, чем в группе сравнения.



Примечание: * – статистически значимые отличия ($p < 0,05$) от показателей группы сравнения

Рисунок 3.1 – Особенности течения беременности матерей детей в сравниваемых группах с БЭН

Большое значение в формировании здоровья будущего ребенка принадлежит состоянию здоровья его матери [Петеркова В.А., 2005; Дементьева Г.М., 2008; Мустафин И.Г. с соавт., 2019]. В ходе клинико-анамнестического обследования детей с БЭН была установлена высокая степень отягощенности антенатального периода. Полученные результаты показывают, что в 67,3% матерей детей с БЭН беременность носила патологический характер, что в 1,5 раза чаще чем в группе сравнения. При этом доминирующей патологией являлась анемия беременных (44,2%; $p < 0,05$) и угроза прерывания беременности (34,6%, $p < 0,05$) (рисунок 3.1).

Важное значение предается также факторам, сопровождающимся хронической интоксикацией. Например, при анкетировании матерей в основной группе 13,5% признали вредные привычки и пристрастия во время беременности и после рождения ребенка (табакокурение, регулярное употребление алкоголя), а также в 17,3 % алкоголизм или наркомания у отцов. У родителей детей группы сравнения наркомания отрицалась, а табакокурение и употребление алкоголя признавалось в 3,3 % (рисунок 3.2).

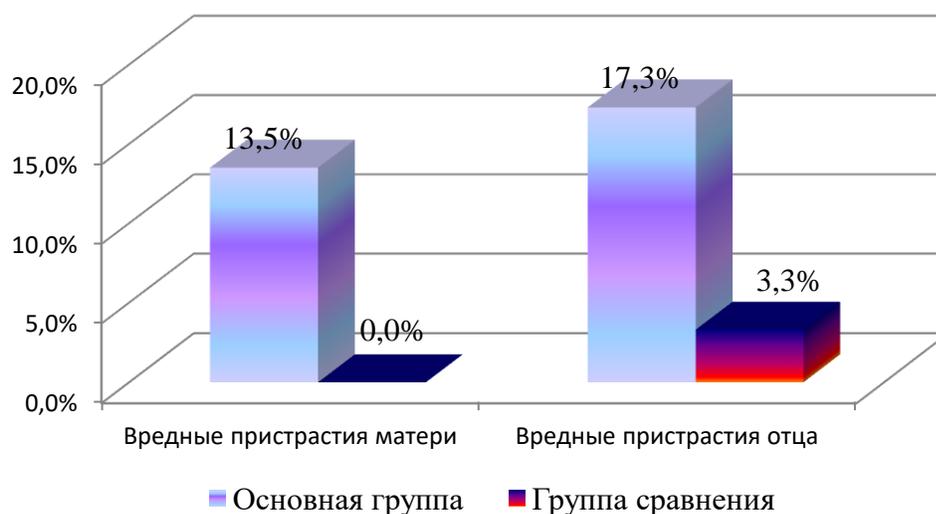


Рисунок 3.2 – Частота вредных пристрастий родителей у контингента обследованных детей

Распространенным значимым фактором задержки внутриутробного развития признаны внутриутробные инфекции. Установлено, что вирусы герпеса и краснухи приводят к врожденным порокам [Чугунова О.Л. с соавт., 2008; Ширалиева Р.К., Гурбанова Г.М., Рагимова Н.Д., 2012]. Пятая часть (21,2%) новорожденных основной группы имела внутриутробные инфекции в анамнезе, при этом 34,5% приходится на токсоплазменную инфекцию, 31% на вирус простого герпеса 1,2 типа (рисунок 3.3).

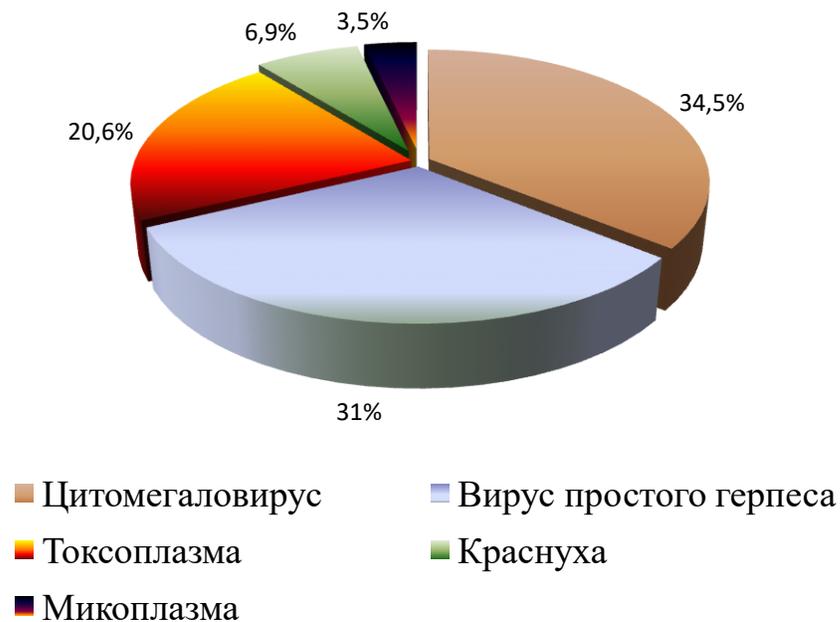
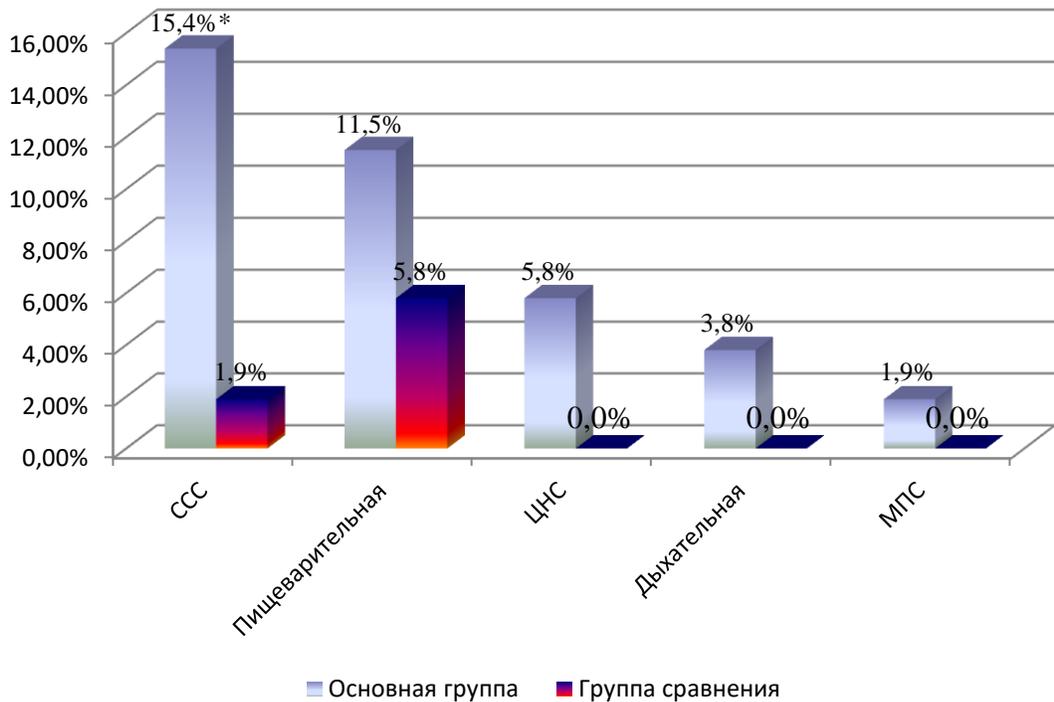


Рисунок 3.3 – Структура внутриутробной инфекции у детей с белково-энергетической недостаточностью

Комплексное исследование, включающее иммуноферментный анализ и полимеразную цепную реакцию, позволяет выполнять мероприятия по лечению детей с БЭН, в связи с негативным влиянием данных инфекций на течение нутритивно-энергетической недостаточности. Наличие внутриутробных инфекций зачастую приводит к преждевременным родам, и как следствие формирования синдрома ЗВУР [Дементьева Г.М., Рюмина И.И., Фролова М.И., 2004].

Пороки развития сопровождались формированием БЭН у детей (36,5%; $p < 0,05$) в группе сравнения (13,3%), соответственно. В структуре врожденных пороков развития преобладали поражения сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта и головного мозга (рисунок 3.4).



Примечание: * – статистически значимые отличия ($p < 0,05$) от показателей группы сравнения

Рисунок 3.4 – Частота врожденных пороков сердечно сосудистой, пищеварительной, нервной, дыхательной и мочевой систем в основной группе и группе сравнения

В 7,5 раз ($p < 0,05$) чаще пороки сердечно-сосудистой системы оказались значимыми различия в частоте и в 2 раза ($p < 0,05$) дыхательной системы. Среди пороков ССС были выявлены дефект межжелудочковой перегородки 20%, дополнительная трабекула 20%, открытый артериальный проток 20%, порок атриовентрикулярного канала 20%, открытое овальное окно 20%.

Более 50% врожденных пороков у детей с БЭН представляли поражения желчевыводящей системы, желудка, среди детей без БЭН указанные состояние не наблюдались.

Среди детей с поражениями ЦНС (энцефалопатическая гипотрофия) различные формы БЭН протекают гораздо тяжелее.

Оценка психомоторного развития проводилась нами по шкале Кат-Клампе, задержка диагностировалась при снижении показателей развития менее или равно 80% от возрастной нормы. Результаты настоящей работы показали, что у детей с БЭН снижение показателей развития встречалось в 6 раз чаще, чем у детей без БЭН. При этом у детей с III степенью БЭН в 100 % (рисунок 3.5).

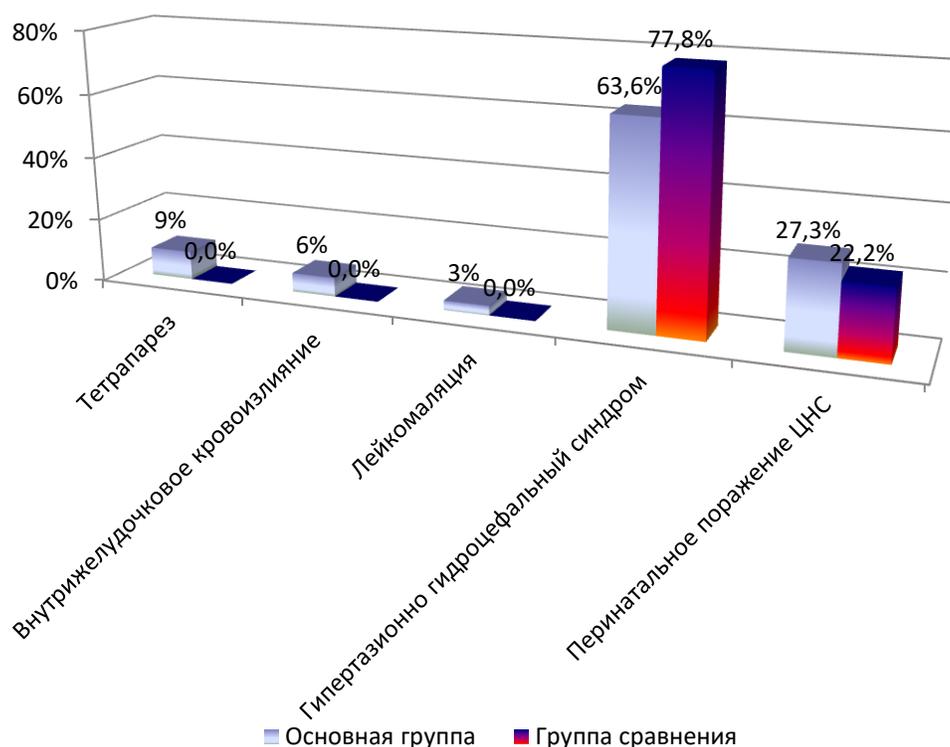


Рисунок 3.5 – Поражения ЦНС в сравниваемых группах

Не подлежит сомнению, что грудное вскармливание, включая своевременное и правильное введение прикорма, является оптимальным питанием ребенка первого года жизни [Шабалов Н.П., 2006; Баранов А. А., Боровик Т. Э., 2006]. Особенно неблагоприятно на развитие ребенка влияет искусственное вскармливание с рождения или в первые три месяца жизни. Согласно полученным в ходе исследования данным у детей с белково-энергетической недостаточностью, раннее

искусственное вскармливание встречается достоверно чаще. В то же время длительное (более 6 месяцев) грудное вскармливание достоверно чаще встречается в группе сравнения (таблица 3.1).

Таблица 3.1 – Анализ продолжительности грудного вскармливания у детей с белково-энергетической недостаточностью

Сроки введения заменителей грудного молока	Дети с БЭН (n=82)		Группа сравнения (n=30)		P
	Абс.	%	Абс.	%	
С рождения	16	19,2	6	20,0	0,93
В первые 3 месяца	46	55,8	7	23,3	0,002
С 3 до 6 месяцев	17	21,2	6	20,0	0,89
С 6 месяцев и позже	3	3,8	11	36,7	0,001

Введение прикорма согласно современным представлениям рекомендовано в период с 4 до 5 месяцев, что продиктовано необходимостью ранней профилактики микронутриентной недостаточности. У детей до 4 месяцев с БЭН введение прикорма чаще было связано с приемом пищи в виде каш, у 30% детей старше 4 месяцев аналогичные нарушения также встречались. Вместе с тем, нельзя не учитывать тот факт, что раннее искусственное вскармливание ассоциировано с неблагоприятным течением антенатального периода, состоянием здоровья и социальным статусом женщины, состоянием здоровья новорожденного ребенка, поэтому его большую распространенность у детей с белково-энергетической недостаточностью нужно рассматривать как следствие комплекса патологических воздействий.

Важнейшими эндогенными причинами дефицита пищевых ингредиентов является нарушение их переваривания и всасывания.

Одним из ведущих этиологических факторов эндогенного характера белково-энергетической недостаточности является синдром мальабсорбции, копрологическое обследование позволяет выявлять различные виды копрологических синдромов: панкреатический, билиарный, гастритический, илеоцекальный и колидистальный [Плетнева Н.Г. с соавт., 1998].

У большинства детей с БЭН (76,9%) мы наблюдали не менее одного копрологического синдрома, в группе сравнения данный показатель был ниже в 3 раза ($p < 0,05$), среди копрологических синдромов преобладал панкреатический (44,2%, $p < 0,05$), реже встречались билиарный и колидистальный. Нарушения мальабсорбции, характеризующие различные виды копрологических синдромов, утяжеляют течение белково-энергетической недостаточности [Шабалов Н.П., 2006]. По данным нашего исследования диагностика нарушений мальабсорбции на раннем этапе может являться одним из основных компонентов лечения детей с БЭН, а также ее профилактики (рисунок 3.6).

Таким образом, у обследованных нами детей с белково-энергетической недостаточностью ведущими факторами формирования являются:

- в антенатальный период-состояние репродуктивного и соматического здоровья матери:

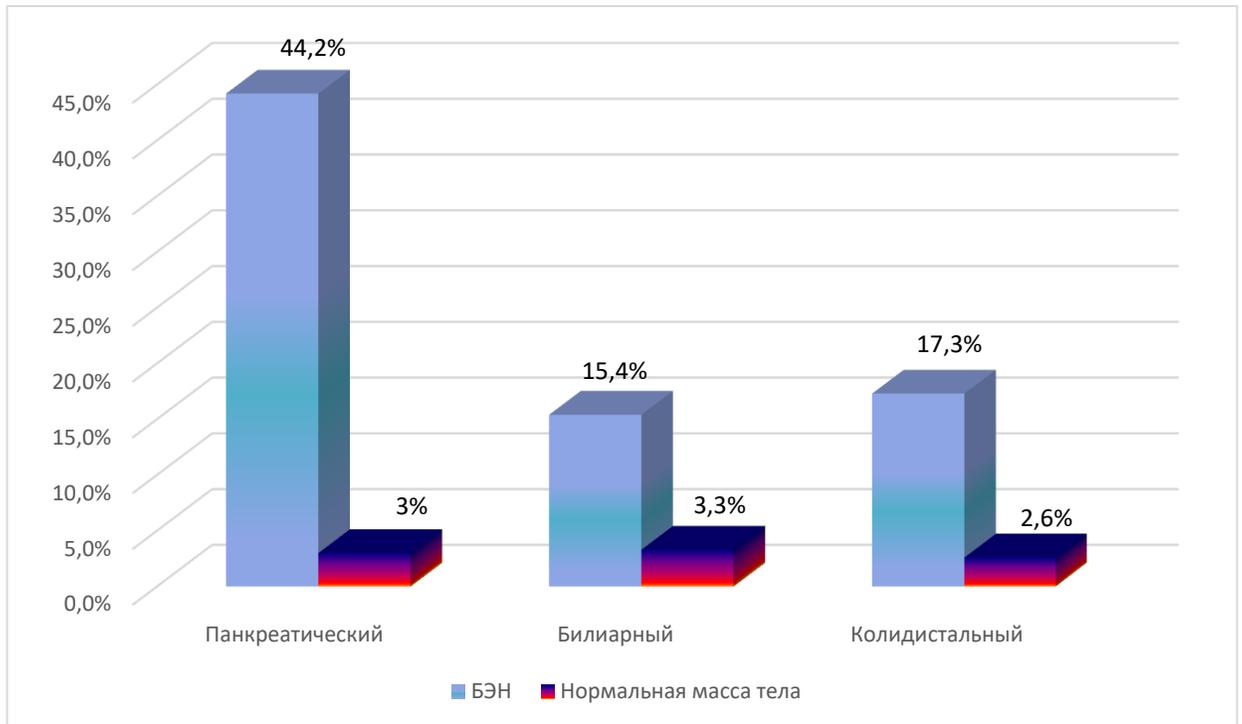
- хронические заболевания (46,2%);

- состояние железодефицита (44,2%);

- патологическое течение беременности с угрозой ее прерывания (34,6%).

- персистирующие внутриутробные инфекции (21,2%), среди которых лидировали ЦМВ-инфекция (34,5%) и инфекция, вызываемая вирусами простого герпеса 1,2 типов (31 %);

- недоношенность (55,8%) с сокращением гестационного возраста до 35-37 недель;



*Примечание: статистически значимые отличия ($p < 0,05$) от показателей группы сравнения
примечание

Рисунок 3.6 – Частота копрологических синдромов у детей с БЭН и с нормальной массой тела

- врожденные пороки развития (36,5), среди которых преобладали пороки развития сердечно-сосудистой (в 7 раз чаще) и пищеварительной систем (в 2 раза чаще);
- непродолжительность естественного вскармливания и раннее введение прикорма;
- нарушения переваривания и всасывания (77%) с преобладанием панкреатического копрологического синдрома (44,2%).

К сожалению, применяемые в настоящее время средства коррекции БЭН, включающие питание с повышенной энергетической ценностью, лечение фоновых состояний и хронической патологии, заместительную ферментотерапию пищеварительной недостаточности, недостаточно эффективны, особенно при

тяжелых степенях БЭН. На наш взгляд, это может быть связано с тем, что в основе многочисленных ассоциированных с белково-энергетической недостаточностью патологических состояний могут лежать разнообразные нарушения клеточного энергообмена. В связи с этим можно предположить целесообразным проведение исследований в этом направлении.

ГЛАВА IV

**СОСТОЯНИЕ ЭНЕРГОПЛАСТИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ В
ОРГАНИЗМЕ ДЕТЕЙ ПЕРВОГО ГОДА ЖИЗНИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ
ТЯЖЕСТИ БЕЛКОВО-ЭНЕРГЕТИЧЕСКОЙ
НЕДОСТАТОЧНОСТИ**

Исследование важнейших метаболических процессов, протекающих в организме детей первого года при формировании у них значительной потери массы тела, показывает следующие закономерности.

Таблица 4.1 – Показатели энергопластического обмена у детей с различными степенями тяжести белково-энергетической недостаточности (M±m)

Биохимические показатели	Группа сравнения	I степень БЭН	II степень БЭН	III степень БЭН
Общий белок, г/л	55,71± 0,82	61,48± 1,09	64,07± 1,4	65,25± 1,68
Альбумин, г/л	43,53±0,80	47,76±1,1	50,57±1,79	53,32±1,82*** +22%
α1-глобулины, г/л	2,87±0,07	2,98±0,13	2,67±0,02	2,88±0,10
α2-глобулины, г/л	9,23±0,39	10,04±0,51	9,73±0,10	11,55±0,53*** +25%
β-глобулины, г/л	8,87±0,16	8,62±0,33	8,04±0,19	7,55±0,26 -15%
γ-глобулины, г/л	6,68±0,22	9,70±0,74* +45%	11,89±0,87** +77%	10,1±0,47*** +51%
Мочевина, ммоль/л	2,58±0,27	3,88±0,18* +50%	4,09±0,75** +58%	5,10±0,60*** +97%
Креатинин, ммоль/л	19,79±1,8	50,59±5,57* +155%	55,44±9,75** +180%	49,58±6,94*** +150%

Алат, Е/л	22,52±1,83	45,4±9,3* +101%	26,3±3,06	25,62±5,43
Асат, Е/л	36,49±1,96	57,4±6,7* +57%	47,9±6,1** +31%	45,63±2,12*** +25%
Коэффициент де Ритиса	1,74±0,11	1,43±0,2	1,86±0,23	2,06±0,4
КФК, Е/л	124,7±44	146,7±28,8	155,4±13,4** +24%	159,2±22,2*** +27%
Глюкоза, ммоль/л	3,57±0,15	3,25±0,3	3,16±0,31	3,65±0,95
Лактат, ммоль/л	1,19±0,09	2,52±0,52* +111%	1,56±0,4** +31%	1,4±0,04
Пируват, мкмоль/л	23,94±0,69	27,01±3,2	31,3±4,8** +31%	33,96±2,5*** +41%
Лактат/пируват	0,05±0,005	0,1±0,01* +100%	0,05±0,007& -50%	0,04±0,006Δ -60%
ЛДГ (Л-П), Е/л	307,4±6,3	426,3±45,3* +38%	284,4±32,3	355,9±95,3
ЛДГ (П-Л), Е/л	398,1±7,86	535,1±87* +34%	345±15,1& -36%	401,5±8,33Δ -26%
Триацилглицерины, ммоль/л	0,97±0,1	0,67±0,04* -30%	0,79±0,04& +17%	0,64±0,04*** -34%
Холестерин общ., ммоль/л	3,49±0,13	3,23±0,16	3,04±0,25	3,54±0,36
Холестерин ЛВП, ммоль/л	1,59±0,08	1,49±0,15	1,68±0,22	1,49±0,36
Холестерин ЛНП, ммоль/л	1,76±0,14	2,56±0,25* +45%	3,08±0,29** +75%	3,48±0,26 +97%*** +35%Δ
Холестерин ЛОНП, ммоль/л	0,63±0,02	0,91±0,35* +44%	0,44±0,02** -30%	0,4±0,1*** -36%

Коэффициент атерогенности	2,05±0,25	2,6±0,5 +27%	2,07±0,27	3,1±0,1*** +51%
Глюкоза/триацил-глицерина, г/г	5,31±0,78	4,6±0,88	3,65±0,33 -31%	5±0,8
Гемоглобин, г/л	111,03±2,73	113,3±4,29	112,6±3,28	117±4,64
Цветной показатель	0,88±0,01	0,87±0,01	0,88±0,01	0,9±0,03
Сыв.железо, мкмоль/л	14,37±0,66	6,74±1,23 -53%	10,47±1,14& +55%	13,02±2,47Δ +93%
Трансферрин, г/л	2,11±0,12	2,13±0,1	2,21±0,12	2,3±0,28
Коэффициент насыщения трансферрина, %	29,5±2,59	10,5±1,64 -64%	13,21±1,35** -55%	17,9±3,19 -39%*** +70%Δ
Эритроциты, 10 ¹² /л	3,87±0,12	4,06±0,11	4,03±0,13	3,93±0,2
Лимфоциты, %	59,76±3,04	54±2,5	57,88±2,72	49,66±5,5 -17%
Лимфоциты, абс. ч.	5,73±0,62	5,58±0,74	5,74±0,72	5,1±0,83
Щелочная фосфатаза, ЕД	341,7±22,5	246,6±34,3* -27%	257,5±16,3** -24%	277,2±62,5*** -18%
АТФ, *10-15/ л	3666±333,3	4000±422	3000±408 -18%	4500±707 +22%
Дефицит массы тела, %		-16%	-24%	-41%

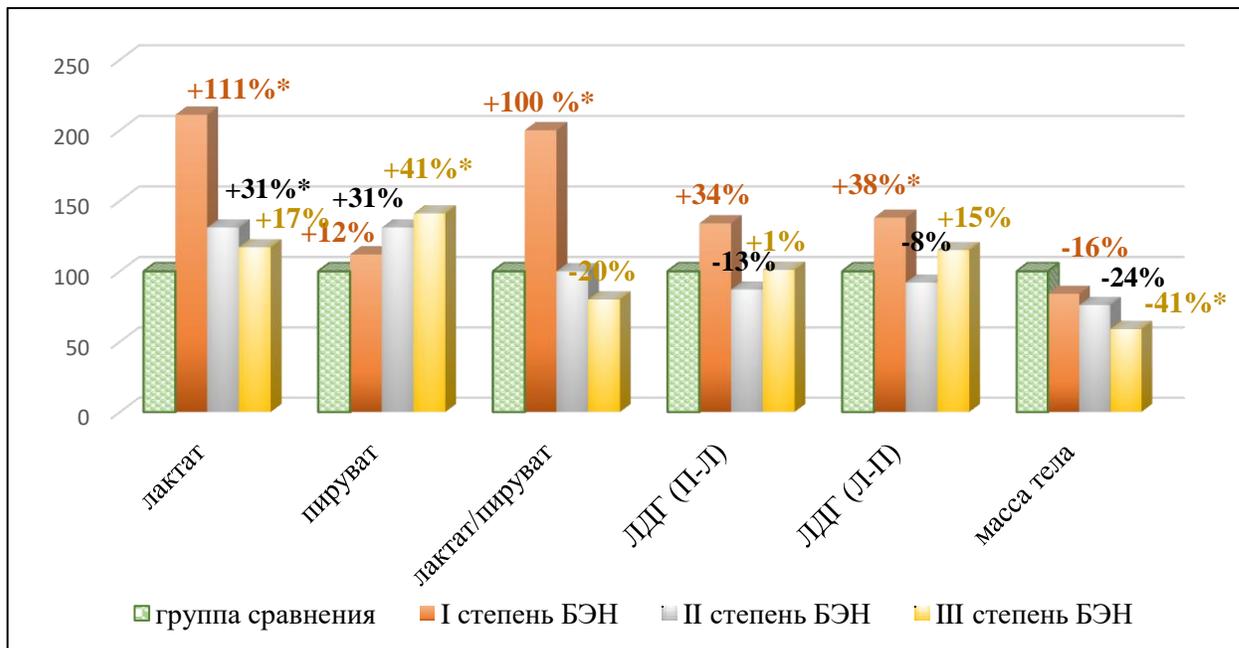
Примечание: *-статистически значимые отличия ($p<0,05$) от показателей группы сравнения; ** - статистически значимые отличия ($p<0,05$) между показателями II степени и группы сравнения; ***- статистически значимые отличия ($p<0,05$) между показателями III степени и группы сравнения; &- статистически значимые отличия ($p<0,05$) между показателями II степени и I степени; Δ- статистически значимые отличия ($p<0,05$) между показателями III степени и I степени; ≈- статистически значимые отличия ($p<0,05$) между показателями III степени и III степени.

У всех детей отмечается резкое повышение относительно группы сравнения уровня креатинина, не зависящее от выраженности дефицита мышечной массы (+155%-при I степени; +180%-II степени; +150%-III степени; $p<0,05$) и содержания мочевины, нарастающей по мере увеличения степени белково-энергетической

недостаточности (+50%; $p < 0,05$; +58%; $p < 0,05$; +97%; $p < 0,05$); повышение активности креатинфосфокиназы, которое становится существенным при (II степени +24%; $p < 0,05$; III степени +27%; $p = 0,0005$); Асат (I степень +57%; $p = 0,002$; II степень +31%; $p = 0,005$; +25%; $p < 0,0001$) (таблица 4.1).

Совокупность этих изменений, несомненно отражающих процессы протеолиза белков мышц, в то же время сопровождается у всех детей значительным увеличением уровня γ -глобулинов (при I степени +45%; $p < 0,05$; при II степени +77%; $p = 0,001$; III степени +51%; $p < 0,05$); при II и III степенях, выходящих за верхние границы возрастного интервала ($11,89 \pm 0,87$ г/л; и $10,1 \pm 0,47$ г/л соответственно). А при нарастании выраженности белково-энергетической недостаточности при III степени тяжести возрастает также уровень сывороточных альбуминов (+22%; $p < 0,05$); α_2 -глобулинов (+25%; $p < 0,0001$). Это по-видимому, может свидетельствовать о рациональном перераспределении фонда заменимых аминокислот, для поддержания биосинтеза специализированных белков плазмы.

Обращает внимание разнонаправленность изменений содержаний лактата и пирувата при нарастании тяжести белково-энергетической недостаточности: существенное нарастание пирувата при II и III степенях (+31%; $p < 0,05$ и +41%; $p < 0,05$ соответственно) и снижение лактата (рисунок 4.1). При этом у детей I степени тяжести на фоне повышения активности лактатдегидрогеназы уровень лактата в 2,1 раза выше, чем в группе сравнения, достигая значений ($2,52 \pm 0,52$ ммоль/л), превышающих верхнюю границу референтного интервала. Показатели соотношения лактат/пируват у данной категории детей также возрастают в 2 раза.



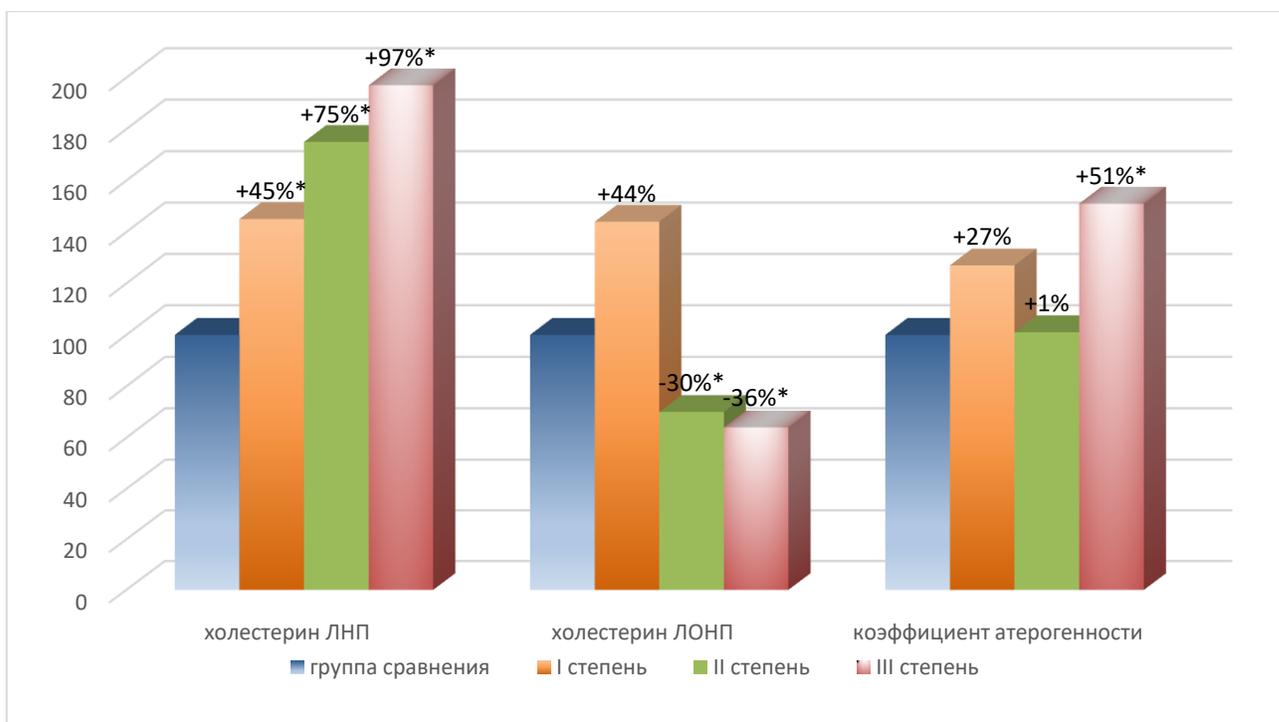
Примечание: *-статистически значимые отличия ($p < 0,05$) от показателей группы сравнения

Рисунок 4.1 – Динамика изменений показателей лактата и пирувата при различных степенях тяжести белково-энергетической недостаточности

Значительное повышение содержания пирувата при III степени тяжести (+41%) БЭН на фоне стабильных значений глюкозы, отсутствие различий в содержании лактата и активности лактатдегидрогеназы, показателей индекса лактат/пируват и точное соответствие выраженности дефицита массы тела (-41% относительно группы сравнения) можно расценить как «белковый» источник этого интегрального метаболита и очень чувствительный показатель степени белково-энергетической недостаточности.

Данные настоящей работы также показывают, что общим у всех детей с белково-энергетической недостаточностью являются снижение содержания триацилглицеринов (при I степени -30%; $p=0,009$; при II степени -18%; при III степени -34%; $p=0,00001$) и холестерина ЛОНП (II степень -30%; при III степени -36%), не зависящие от степени тяжести, и прогрессирующее с утяжелением состояния повышение уровня холестерина ЛНП (I степени +45%; $p=0,005$; II степени +75%; $p=0,006$; III степени +97%; $p=0,006$), и увеличение параметров коэффициента

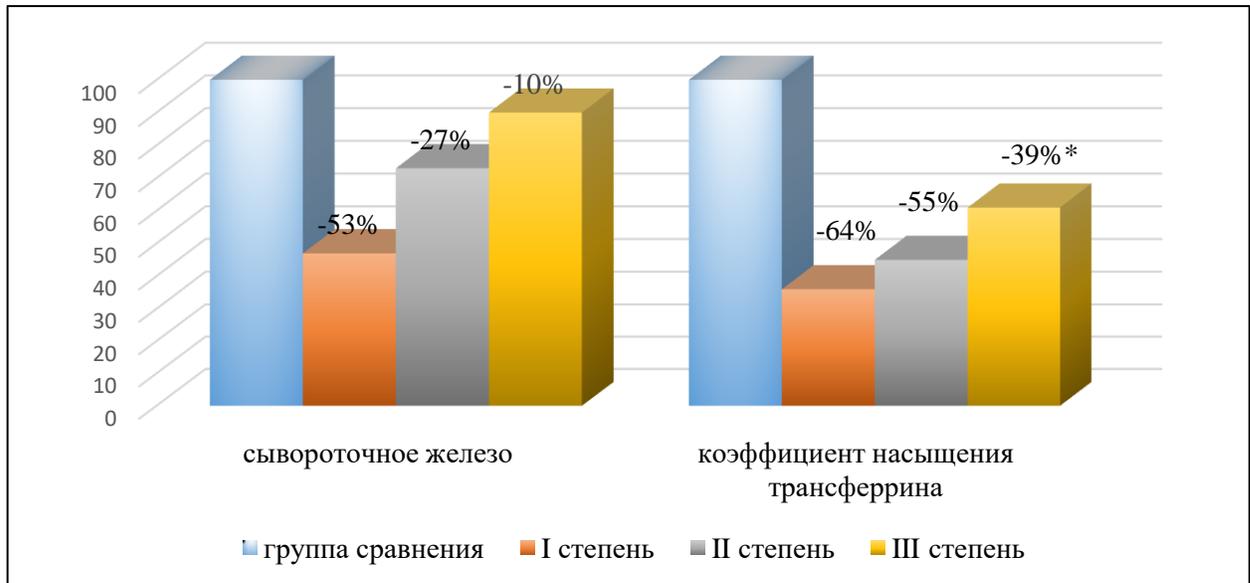
атерогенности, достигающее при III степени тяжести значений ($3,1 \pm 0,1$), превышающих верхнюю границу референтного интервала (рисунок 4.2).



Примечание: *-статистически значимые отличия ($p < 0,05$) от показателей группы сравнения

Рисунок 4.2 – Динамика изменений показателей холестерина ЛНП, холестерина ЛОНП и коэффициента атерогенности при различных степенях тяжести белково-энергетической недостаточности

У детей с данной патологией выявлено на фоне стабильных показателей эритроцитов, гемоглобина, трансферрина, снижение уровня сывороточного железа и показателей коэффициента насыщения трансферрина, максимально выраженные при I степени тяжести (сывороточное железо-53%; коэффициента насыщения-64%) с прогрессирующим уменьшением выраженности при II и III степенях тяжести (рисунок 4.3). Это, очевидно, можно расценить как следствие включения адаптационных механизмов по максимальной мобилизации депонированного железа.



Примечание: *-статистически значимые отличия ($p < 0,05$) от показателей группы сравнения

Рисунок 4.3 – Динамика изменений показателей сывороточного железа и коэффициента насыщения трансферрина при различных степенях тяжести белково-энергетической недостаточности

Таким образом, метаболический статус детей первого года при развитии у них синдрома белково-энергетической недостаточности имеет как общие черты, так и особенности, характерные для степени выраженности патологического процесса.

Общими закономерностями являются:

- возрастание показателей, отражающих катаболизм белков мышечной ткани (креатинина, мочевины, пирувата, активности аспартат- и аланинаминотрансфераз, креатинфосфокиназы, среди которых наиболее чувствительным является содержание пирувата);
- стабильность параметров следующих белков плазмы: общего белка, α_1 - и β -глобулинов, гемоглобина, трансферрина, липопротеинов высокой плотности;
- повышение уровня γ -глобулинов и холестерина ЛНП;
- снижение уровней триацилглицеринов и сывороточного железа;

- увеличение значений коэффициента атерогенности и снижение индекса насыщения трансферрина;
- тенденция к лейкопении.

К прогрессивно меняющимся в соответствии с утяжелением белково-энергетической недостаточности следует отнести:

- увеличение содержания мочевины, пирувата, холестерина ЛНП, активности креатинфосфокиназы, параметров коэффициента атерогенности;
- снижение содержаний лактата, триацилглицеринов, сывороточного железа, индекса насыщения трансферрина.

Особенности метаболического профиля у детей с I степенью тяжести белково-энергетической недостаточности:

- значительное повышение активности аланин- и аминотрансферазы, превышающее таковую при II и III степенях соответственно в 1,7 и 1,8 раз;
- повышение активности лактатдегидрогеназы, как в прямой (П-Л), так и в обратной (Л-П) реакциях и резкое повышение концентрации лактата, отражающее развитие лактатацидоза;
- резкое повышение индекса лактат/пируват в 3 раза;
- нарастание уровня холестерина ЛОНП.

Особенности метаболического профиля у детей с III степенью тяжести белково-энергетической недостаточности:

- значимое повышение, помимо фракции γ -глобулинов, содержание α_2 -глобулинов и альбуминов;
- отсутствие изменений в активности лактатдегидрогеназы и содержании лактата и резкое (+41%) повышение уровня пирувата, очень точно соответствующее степени дефицита мышечной массы (-41%);
- параметры коэффициента атерогенности, превышающие верхнюю границу референтных значений;

- показатели сывороточного железа, значимо не отличающиеся от таковой группы сравнения и значительно (+93%; $p < 0,05$) превышающие значения у детей с I степенью (+24%) и со II степенью тяжести БЭН;
- значения коэффициента насыщения трансферрина, находящиеся в нижнем интервале референтных значений (15-45%), что ниже, чем у детей группы сравнения (-39%; $p = 0,004$), но выше, чем при I (+70%; $p < 0,05$) и II (+55%) степенях тяжести БЭН, когда эти показатели ниже нормы.

ГЛАВА V

ИССЛЕДОВАНИЕ ЭНЕРГОПЛАСТИЧЕСКОГО ПОТЕНЦИАЛА У ДЕТЕЙ С БЕЛКОВО-ЭНЕРГЕТИЧЕСКОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ ПО ГЕНДЕРНО-ВОЗРАСТНЫМ ПРИЗНАКАМ

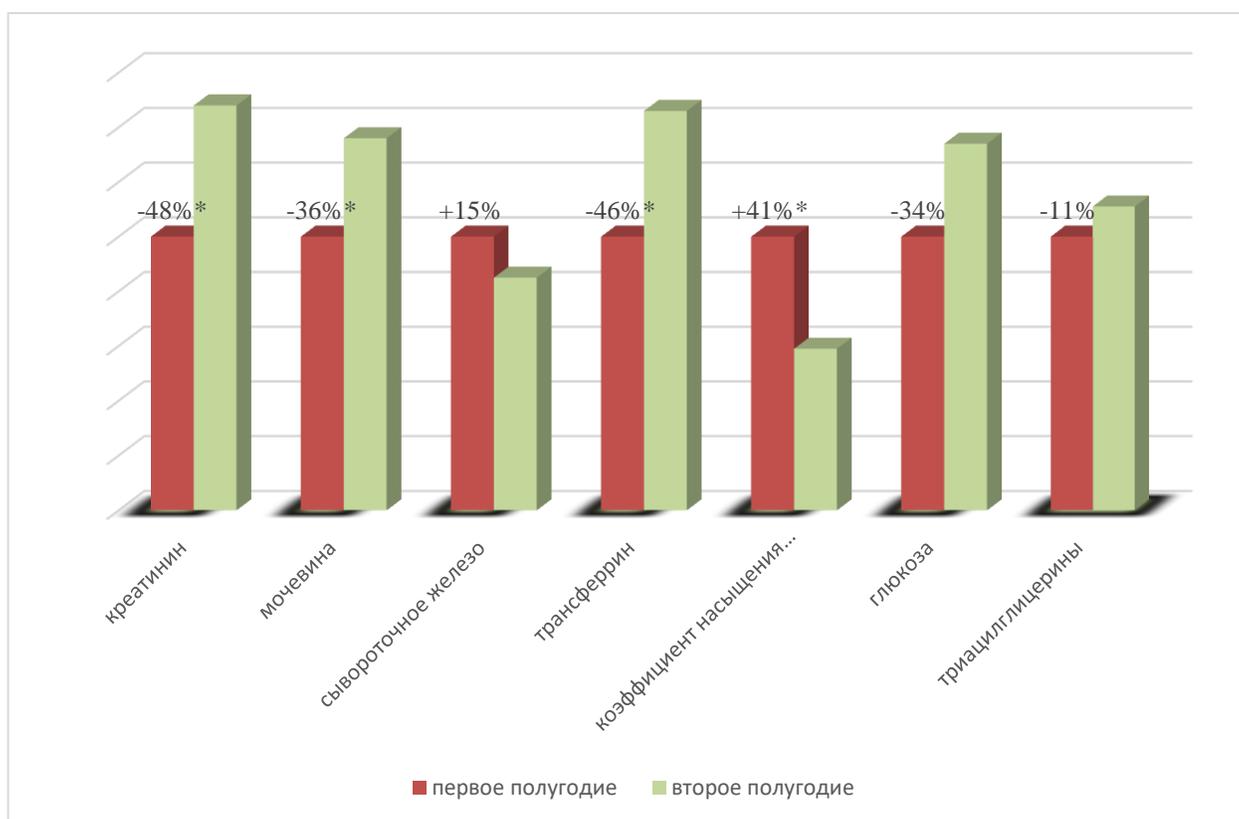
Синдром БЭН у детей раннего представляет сложный механизм, обусловленный разнообразием этиологических факторов, патогенеза, что в конечном итоге представляет серьезную опасность для здоровья ребенка, а также влияет на дальнейшее развитие организма, дефицит массы тела в детском возрасте приводит к развитию алиментарно-зависимых и иных заболеваний среди взрослого населения [Barker D.J., Лялюкова Е.А. с соавт., 2011].

В рамках выполнения данного этапа работы, нами было обследовано 82 ребенка с белково-энергетической недостаточностью и 30 детей группы сравнения, в возрасте от 1 до 12 месяцев.

5.1 Метаболические особенности формирования белково-энергетической недостаточности у детей в первом и втором полугодии жизни

Из 82 детей с БЭН, 44 (54%) составили дети в возрасте от 2 до 6 месяцев, 38 (45%) в возрасте от 7 до 12 месяцев; в группе сравнения соответственно 56% и 43%.

Результаты настоящей работы показали, что большинство показателей обменных процессов значительно не меняются в динамике нормального развития детского организма первого года жизни. Вместе с тем, у детей первого полугодия жизни значительно ниже уровни креатинина (-48%; $p < 0,05$) и мочевины (-36%; $p < 0,05$), (рисунок 5.1), что несомненно отражает большую напряженность положительного азотистого баланса, обеспечивающего к концу этого возрастного периода достижения важнейшей точки в развитии ребенка-удвоения веса при рождении.



Примечание: *-статистически значимые отличия ($p < 0,05$) от показателей группы сравнения

Рисунок 5.1 – Показатели энергопластического обмена у детей первого и второго полугодия жизни с нормальной массой тела

У детей в возрасте 2-6 месяцев в сыворотке крови выше содержание железа и коэффициента насыщения трансферрина (+41%; $p < 0,05$), что, по-видимому, связано с обеспеченностью организма железом за счет формирования депо в период гестации (рисунок 5.1).

У детей второго полугодия жизни отмечается более высокий уровень глюкозы (+34%), что, очевидно, отражает изменение пищевого рациона с увеличением количества углеводов за счет введения 1 и 2 прикормов.

В то же время у них значительно более высокие значения трансферрина (+46%; $p < 0,05$) сочетаются с более низким коэффициентом его насыщения (-41%) и уровнем сывороточного железа (рисунок 5.2). Это убедительно обосновывает необходимость своевременного введения третьего прикорма во избежание развития алиментарной

железодефицитной анемии вследствие истощения депо железа, формируемого во внутриутробный период.

Таблица 5.1 – Показатели энергопластического обмена у детей первого полугодия жизни с белково-энергетической недостаточностью

Показатели	M ± m		Me(Q1-Q3)		Min и max значение	
	Дети с нормальной массой тела	Дети с БЭН	Дети с нормальной массой тела	Дети с БЭН	Дети с нормальной массой тела	Дети с БЭН
Общий белок, г/л	54,73±1,04	61,68±1,35	53(50,7-59)	61,45(56,6-66)	44-70	51-75
Альбумин, г/л	42,68±0,95	49,9±1,48	41,7(38,9-48)	49,5(44,35-55,65)	34-54	39-63,1
α1-глобулины, г/л	3,02±0,08	2,83±0,14	3,05(2,8-3,3)	2,8(2,7-2,9)	2,5-3,5	1,9-4,1
α2-глобулины, г/л	9,1±1,13	10,05±0,72	8,05(7,1-12,5)	9,45(9,1-9,9)	6,6-12,7	7,1-18,5
β-глобулины, г/л	8,6±0,37	7,96±0,4	8,5(8-9,7)	8(6,6-8,8)	7,5-9,8	5,8-11,8
γ-глобулины, г/л	6,5±0,62	10,26±1,12* +57%	6,3(6-7,3)	9,1(6,9-12,7)	4,2-8,8	4,9-20
Креатинин, мкмоль/л	17,5±1,68	54,47±5,72* +211%	16,5(15-17,6)	46,4(36,7-66,7)	13-42	32-120
Мочевина, ммоль/л	2,25±0,27	4,48±0,42* +99%	1,9(1,4-3,1)	4,3(3,35-5,6)	0,9-5	2,21-9
Алат, Е/л	22,25±2	39,83±6,28* +79%	19,5(15,5-30,3)	30(23-52,25)	10,4-41	14-107
Асат, Е/л	36,71±2,42	52,75±4,69* +43%	32,9(29,8-43,2)	44,4(40-63,5)	22-68	21,2-90
Коэффициент де Ритиса	1,75±0,12 +10%	1,58±0,19	1,65(1,4-1,9)	1,45(1,4-1,7)	1,02-3,4	0,5-3,30

Креатинфос- фокиназа, Е/л	124,7±44	126,8±12	124(80,7- 168)	124(115- 151)	80,7-168,8	93-168
Глюкоза, ммоль/л	3,5±0,16	3,21±0,28	3,5(3-4)	3(2,7-3,3)	2,8-4,8	2,5-4,81
ЛДГ (I-II), Е/л	304,6±7,2	466,9±69 +34%	299(280-326)	414(301- 579)	266-362	260-780
ЛДГ (II-III), Е/л	398,4±8,8	573,8±64, 6 +30%	410(368-429)	541(435- 770,7)	335-439	361-791
Лактат, ммоль/л	1,22±0,11	1,99±0,75 * +38%	1,09(0,76- 1,5)	1,23(1,08- 1,75)	0,75-2,23	0,93-4,99
Пируват, мкмоль/л	24,04±0,71	13,1±2,08 * -45%	24,4(22-25,5)	13,7(8,8- 17,05)	20,5-29,5	5,88-19,4
Лактат/ пируват	0,04±0,007	0,07±0,01 * +75%	0,04(0,02- 0,07)	0,08(0,05- 0,1)	0,02-0,09	0,03-0,1
Триацилгли- церини, ммоль/л	0,95±0,12	0,99±0,1	0,86(0,59- 1,17)	0,98(0,83- 1,16)	0,36-2,29	0,79-1,23
Холестерин общ., ммоль/л	3,46±0,15	3,16±0,17	3,41(2,9- 4,21)	3,02(2,56- 3,6)	1,93-4,8	2-5,61
Холестерин ЛВП, ммоль/л	1,56±0,08	1,57±0,17	1,58(1,21- 1,79)	1,95(0,82- 2)	0,9-2,6	0,29-3,9
Холестерин ЛНП, ммоль/л	1,74±0,16	2,87±0,22 * +64%	1,42(1,24-2)	2,55(2,4- 3,5)	0,82-4,2	1,2-5,6
Холестерин ЛОНП, ммоль/л	0,58±0,03	1,4±0,32* +58%	0,61(0,52- 0,65)	1,38(0,68- 1,83)	0,46-0,69	0,48-2,68
Коэффици- ент атерогеннос- ти	2,05±0,23	2,91±0,45 +29%	2,05(1,8-2,3)	2,8(1,7-4)	1,8-2,3	1,1-4,2
Глюкоза/хол- естерин Г/Х	1,05±0,1	1,07±0,11	0,94(0,8- 1,12)	1,04(0,89- 1,25)	0,77-1,85	0,82-1,37
Глюкоза/три- ацилгли- церини, Г/Т	5,31±0,78	2,75±0,35 * -48%	5,15(3,62- 6,78)	2,3(1,8- 2,25)	2,35-9,06	1,6-2,82

Эритроциты	3,73±0,12	3,91±0,13	3,8(3,58-4,02)	3,9(3,61-4,35)	2,39-4,51	2,43-5,13
Гемоглобин, г/л	112,38±2,56	114,8±4,45	114(108-119)	112(101-128)	93-138	75-165
Лимфоциты, абсолютное число	6,8±0,8	5,1±0,5 -25%	6,2(4,7-9,1)	4,9(3,9-7,07)	2,3-11,7	1,9-8,1
Цветной показатель	0,87±0,02	0,89±0,01	0,87(0,85-0,89)	0,9(0,82-0,96)	0,7-1,06	0,78-1,08
Сывороточное железо, мкмоль/л	14,81±0,77	11,31±1,35* -23%	13,7(12,5-17,6)	10(7,5-15)	9-21	2,4-22,7
Трансферрин, г/л	1,95±0,11	2,05±0,1	1,97(1,59-2,31)	2,14(1,82-2,31)	0,94-2,65	1,42-2,44
Коэффициент насыщения трансферрина, %	32,03±2,87	13,65±2,12* -58%	31,2(23,8-42)	13,7(10,5-16,5)	13,5-59,5	4,87-26,6
АТФ, *10 ⁻¹⁵ /л	4440±231	4000±298	4200(4000-5000)	4000(4000-5000)	4000-5000	2000-5000
Дефицит массы тела, %	-	-21%	-	-	-	-

Примечание: *-статистически значимые отличия ($p < 0,05$) от показателей группы сравнения

Анализ полученных результатов показывает, что развитие синдрома БЭН у детей первого года жизни имеет как общие закономерности изменений обменных процессов, так и особенности в зависимости от полугодия жизни (таблица 5.1, 5.2). Так, наиболее характерными являются: значительное повышение (относительно групп сравнения) в сыворотке крови уровней креатинина (+211%; $p=0,003$ у детей первого полугодия и +82 %; $p < 0,05$ у детей 2 полугодия соответственно); активностей Алат (+79%; $p < 0,05$ и +81%; $p < 0,05$ соответственно), Асат (+43%; $p < 0,05$; +52%; $p < 0,05$ соответственно), вместе с тем повышение содержания γ -глобулинов (+57%; $p < 0,05$; +50%; $p < 0,05$), содержания лактата (+38%; $p=0,05$;

+149%; $p=0,02$ соответственно), значений индекса лактат/пируват (+75%; $p<0,05$ и +60%; $p<0,05$ соответственно), уровня холестерина ЛПНП (+64%; $p<0,05$; +65%; $p<0,05$), снижения индекса глюкозы/триацилглицеринов (-48%; $p<0,05$; -29%; $p<0,05$ соответственно), а также при стабильных показателях эритроцитов, гемоглобина, цветного показателя, трансферрина-снижение содержания сывороточного железа (-23%; $p<0,05$; -32%; $p<0,05$ соответственно и значений коэффициента насыщения трансферрина (-58%; $p=0,004$ и 32%; $p<0,05$ соответственно).

Таблица 5.2 – Показатели энергопластического обмена у детей второго полугодия жизни с белково-энергетической недостаточностью

Показатели	M ± m		Me(Q1- Q3)		Min и max значение	
	Дети с нормальной массой тела	Дети с БЭН	Дети с нормальной массой тела	Дети с БЭН	Дети с нормальной массой тела	Дети с БЭН
Общий белок, г/л	58,32±0,92	62,47±1,04	58,55(56,65-60,2)	61,15(58-68,5)	51-63	54-74,6
Альбумин,	46,19	49,5±1,14	44,9(43,6-49,9)	49,25(44-54)	41,5-52	40,1-61,2
α1-глобулины, г/л	2,68±0,16	2,84±0,16	2,65(2,4-2,9)	2,7(2,5-2,9)	2,2-3,3	2,3-5
α2-глобулины, г/л	9,45±0,35	10,5±0,6	9,45(9,1-9,8)	9,9(9,1-10,5)	9,1-9,8	8,6-18,1
β-глобулины, г/л	9,26±0,51	8,32±0,45	8,8(8,7-9,9)	7,9(6,8-9,4)	8,7-10,3	6,2-12,5
γ-глобулины, г/л	7,26±0,2	10,9±1,23*	7,3(7-7,5)	9,5(8,9-13,6)	6,9-7,6	4,9-23

Креатинин, мкмоль/л	25,9±4,14	47,54±6,32* +82%	25,5(16-35,5)	43(30,6-68,7)	15-38	27-73,6
Мочевина, ммоль/л	3,51±0,6	3,6±0,52	3,8(2-5)	3,15(2,9-4,3)	1,5-5	1,3-5,9
Алат, Е/л	23,42±4,55	42,5±14* +81%	15,3(14,6-37,7)	22(17-43)	13,2-42	11,4-164
Асат, Е/л	35,77±2,96	54,48±7,69* +52%	37(30,3-37,5)	43(40,9-54)	24,5-50	36,4-112,4
Коэффициент де Ритиса	1,68±0,26	1,83±0,24	1,6(0,9-2,31)	2(1,2-2,2)	0,88-2,8	0,5-3,5
Креатинфос- фокиназа, Е/л	128,8±30,5	117,82±13,8	126(125-143,5)	123(89,1-151)	80,7-172	65-165,3
Глюкоза, ммоль/л	4,72±0,29	3,39±0,42 -29%	4,72(4,45-5)	3,5(2,7-3,96)	4,45-5	2,23-4,6
ЛДГ (Л-П), Е/л	323,3±3,9	317,4±41	321(318-331)	301(273-359)	318-331	203-451
ЛДГ (П-Л), Е/л	396,3±7,5	436±40,7	378(374-437)	435(383-485)	374-437	280-631
Лактат, ммоль/л	1,04±0,08	2,59±0,2* +149%	1,09(0,87-1,17)	2,75(1,92-3,07)	0,87-1,17	1,73-3,53
Пируват, мкмоль/л	23,5±2,46	38,4±1,9* +63%	22,1(20,1-28,3)	40,01(35,1-41,8)	20,1-28,3	32,7-42,5
Лактат/пирув ат	0,05±0,01	0,08±0,01* +60%	0,04(0,03-0,07)	0,07(0,06-0,1)	0,03-0,1	0,03-0,2

Триациглицерины, ммоль/л	1,06±0,21	0,75±0,09 -30%	1,27(0,64-1,29)	0,77(0,59-0,91)	0,64-1,29	0,54-0,92
Холестерин общ., ммоль/л	3,57±0,25	3,28±0,22	3,47(3,12-3,85)	3,4(2,3-3,8)	2,71-5	2,1-4,87
Холестерин ЛВП, ммоль/л	1,68±0,21	1,56±0,15	1,67(1,18-1,95)	1,82(0,9-2,05)	1-2,9	0,5-2,8
Холестерин ЛНП, ммоль/л	1,84±0,27	3,03±0,26* +65%	1,4(1,2-2,7)	3(2,2-3,5)	1,2-2,7	1-4,9
Холестерин ЛОНП, ммоль/л	0,98±0,3	0,43±0,02* -56%	0,73(0,65-0,73)	0,46(0,38-0,48)	0,61-2,2	0,3-0,5
Коэффициент атерогенности	1,94±0,19	1,81±0,12	2(1,8-2,3)	1,82(1,62-2)	1,3-2,34	1,5-2,1
Глюкоза/холестерин, Г/Х	1,27±0,12	1,08±0,13 -15%	1,28(1,09-1,46)	1,1(0,89-1,28)	0,98-1,56	0,74-1,4
Глюкоза/триацилглицерины, Г/Т	6,62±1,26	4,75±1,02* -29%	5,96(4,84-9)	3,4(6,5-7,3)	4,84-9	3,1-4,9
Эритроциты	4,12±0,25	4,12±0,09	3,88(3,4-4,78)	4,08(3,86-4,49)	3,2-5,6	2,87-5,4
Гемоглобин, г/л	108±7	114,7±2,41	115,5(103,5-118,5)	117(109-124)	63-126	80-127
Лимфоциты, абс. ч.	3,9±0,5	6,7±0,8* +71%	4,2(2,5-5,2)	6,1(4,6-7,5)	1,6-6,2	2,5-15,2

Цветной показатель	0,9±0,01	0,87±0,01	0,91(0,87-0,95)	0,89(0,83-0,94)	0,85-0,95	0,69-0,95
Сыв.железо, мкмоль/л	12,52±0,91	8,5±0,89* -32%	13,3(13,1-13,5)	9,1(5,3-10,7)	8,9-13,8	4,5-14,8
Трансферрин, г/л	2,86±0,2 +18%	2,32±0,12	2,67(2,64-3,08)	2,4(2,01-2,55)	2,62-3,48	1,56-3,22
Коэффициент насыщения трансферрин, %	18,85±1,05	12,91±1,27* -32%	19,8(17,7-20)	11,3(9,1-17,6)	15,7-20,1	7,3-18,8
АТФ, *10 ⁻¹⁵ / л	3800±374	5740±289 +51%	4000(3000-4000)	5850(5500-6000)	3000-5000	4800-6550
Дефицит массы тела, %	-	-30%*	-	-	-	-

Примечание: *-статистически значимые отличия ($p < 0,05$) от показателей группы сравнения

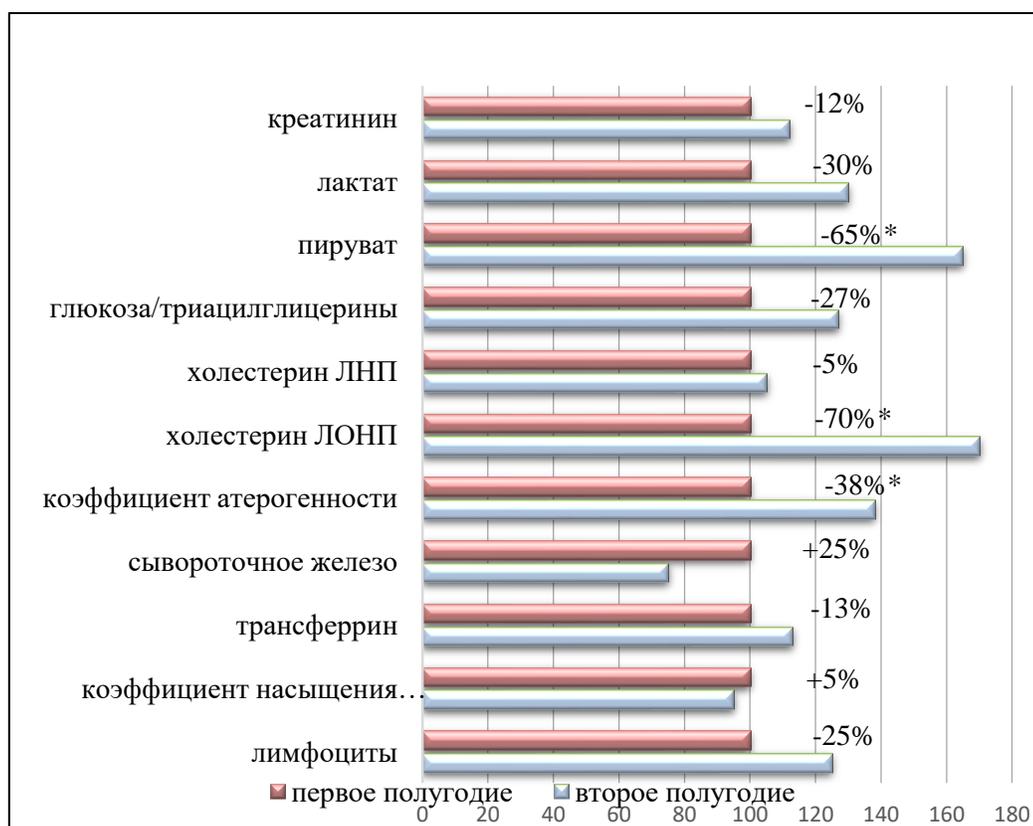
Количественно среди данных параметров при белково-энергетической недостаточности наиболее выражено увеличение содержания лактата ($M \pm m = 2,59 \pm 0,2$), формирующееся у детей второго полугодия жизни, что на 30 % больше, чем у детей первого полугодия ($M \pm m = 1,99 \pm 0,75$) и выходит за пределы референтных значений, отражая состояние лактатацидоза.

У детей второго полугодия данной подгруппы отмечается также более выраженное снижение содержания железа ($M \pm m = 8,5 \pm 0,89$ мкмоль/л), что на 25% ниже, чем у детей первого полугодия и приближается к нижней границе референтного интервала. Это свидетельствует о большем риске развития железодефицитной анемии у детей второго полугодия при наличии у них белково-энергетической недостаточности.

Как видно из таблицы 5.1 наличие БЭН у детей первого полугодия жизни характеризуется рядом особенностей метаболических процессов. Так, катаболизм белков мышечной ткани у них отражается не только в более крутом подъёме уровня креатинина, что в 3,1 раза выше, чем в группе сравнения, но и в 2-кратном увеличении содержания мочевины. Повышение уровня γ -глобулинов (+50%; $p < 0,05$) происходит у них на фоне тенденции к лимфопении (-25%; $p > 0,05$). В то же время у них отмечается стабильность концентрации глюкозы и триацилглицеринов, что, по-видимому, взаимосвязано со значительным снижением уровня пирувата (-45%; $p < 0,05$ относительно группы сравнения), потребляющегося в процессах глюко и липогенеза. При некотором повышении активности ЛДГ отмечается равновесность лактатдегидрогеназной реакции (ЛДГ П-Л +30%; $p > 0,05$; ЛДГ Л-П +34%; $p > 0,05$), что позволяет предположить образования наибольшей доли пирувата в процессах азотистого обмена.

Поддержание уровня триацилглицеринов в крови способствуют, по-видимому, и значительное повышение ЛОНП (+58%; $p < 0,05$). Выявлено также, что важными сдвигами в процессах липидного обмена у детей с белково-энергетической недостаточностью, которая развилась у них в первом полугодии жизни, являются также повышение содержания ЛНП (+64%; $p < 0,05$) на фоне стабильности показателей общего холестерина и возрастание значений индекса атерогенности (+29%; $p > 0,05$), выходящего на верхнюю границу референтных значений ($M \pm m = 2,91 \pm 0,45$).

Снижение уровня свободного железа у детей в возрасте 2-6 месяцев менее значимое, чем у детей второго полугодия, вместе с тем, сочетается у них на фоне стабильных значений трансферрина со значительным снижением параметров коэффициента его насыщения (-59%; $p < 0,05$), что, очевидно, отражает недостаточную функциональную полноценность этого белка.



Примечание: *-статистически значимые отличия ($p < 0,05$) от показателей группы сравнения

Рисунок 5.2 – Показатели энергопластического обмена у детей первого и второго полугодия жизни с белково-энергетической недостаточностью

Таким образом, компенсаторные процессы по поддержанию энергетического баланса в организме у детей с БЭН первого полугодия жизни отличаются большой эффективностью. Вместе с тем, развитие у них синдрома белково-энергетической недостаточности создает фон для развития железодефицитной анемии, преимущественно за счет функциональной незрелости трансферрина и приводит к перестройке липидного спектра белков или соотношений фракций плазменных липопротеинов по атерогенному типу.

Если БЭН развивается у детей второго полугодия жизни, то это состояние помимо показателей катаболизма белков, сочетается со снижением содержания глюкозы (-29%), триацилглицеринов (-30%), не выходящим за границы

референтного диапазона; и повышением концентрации АТФ (+51%; $p > 0,05$) (таблица 5.2)

Значительное повышение содержания пирувата (+63%; $p < 0,05$), но в рамках референтных значений, сопровождается резким увеличением уровня лактата (+149%; $p < 0,05$) (таблица 5.2), значение которого ($2,59 \pm 0,2$ ммоль/л) выходит за верхний предел референтного интервала, что свидетельствует об активации окисления глюкозы по анаэробному пути и развитию метаболического ацидоза.

Развитие белково-энергетической недостаточности у детей второго полугодия жизни приводит к изменению соотношений фракций плазменных липопротеинов: возрастанию уровня холестерина ЛНП (+65%; $p < 0,05$) и снижению содержания холестерина ЛОНП (-56%; $p < 0,05$), что, однако не сопровождается изменением коэффициента атерогенности.

Изменение у детей данной подгруппы коэффициента насыщения трансферрина (-32%; $p < 0,05$) соответствует снижению содержания сывороточного железа (-32%; $p < 0,05$), что может свидетельствовать об уменьшении депонированного железа.

Повышение уровня γ -глобулинов происходит на фоне значимого увеличения абсолютного числа лимфоцитов (+71%; $p < 0,05$).

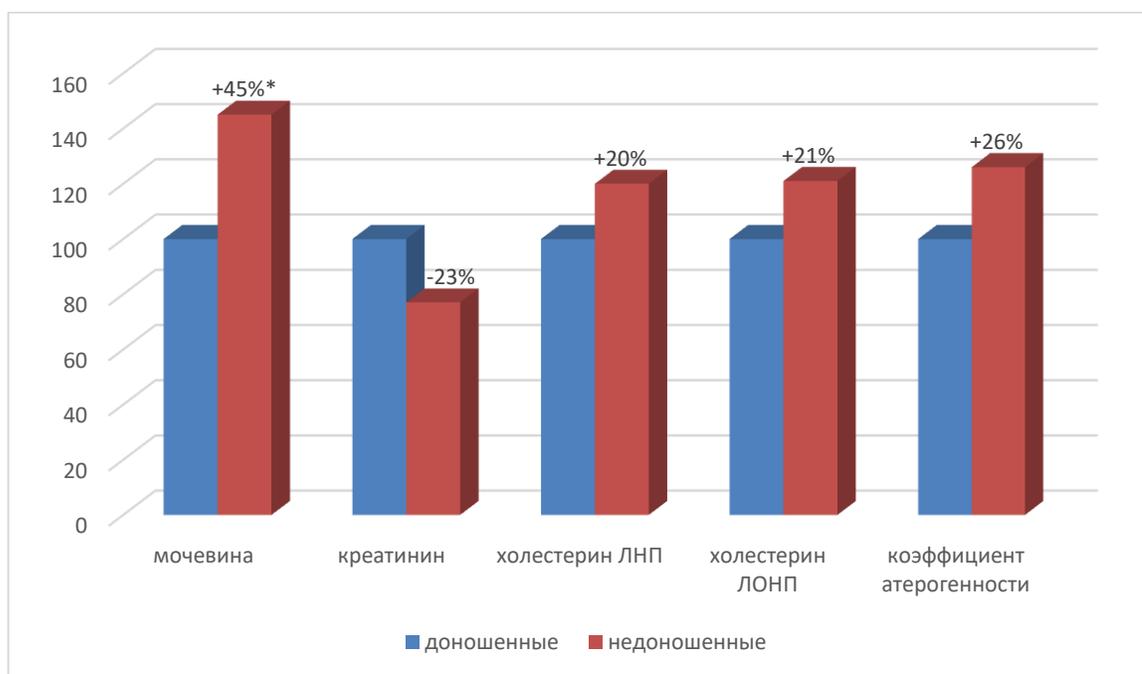
Таким образом, начиная со второго полугодия жизни у детей с белково-энергетической недостаточностью:

- биохимические механизмы адаптации и компенсации по поддержанию энергетического обмена становятся недостаточно эффективными и происходит анаэробизация окисления глюкозы и формирование лактатацидоза;
- риск перестройки липидного спектра крови по атерогенному типу уменьшается;
- преморбидный фон для возможного развития железодефицитной анемии формируется преимущественно за счёт истощения депо железа;
- иммунологический статус становится более устойчивым.

5.2. Оценка метаболического статуса детей первого года жизни с БЭН в зависимости от их гестационного возраста при рождении

Среди более половины (55,8%) обследованных детей с БЭН нами отмечалась недоношенность, в группе сравнения – у 16,7 % детей. Гестационный возраст при рождении в этих случаях составлял 35-37 недель.

Сравнение параметров сыворотки крови, отражающих состояние энергопластических процессов, показывает (рисунок 5.3), что как у детей, родившихся в срок, так и у недоношенных с массой тела, соответствующей их нормальному развитию, существенно значимым является только различие в содержании мочевины, показатели которой на 45% выше у недоношенных детей в рамках референтного диапазона.



Примечание: *-статистически значимые отличия ($p < 0,05$) от показателей группы сравнения

Рисунок 5.3 – Выраженность метаболических сдвигов доношенных и недоношенных детей с нормальной массой тела

Вместе с тем, у детей, родившихся с гестационным возрастом менее 38 недель, отмечается более низкий уровень креатинина (-23%). У них выше значения холестерина ЛНП (+20%), холестерина ЛОНП (+21%) и коэффициента атерогенности (+26%).

Данные настоящего исследования показывают (таблица 5.3), что развитие белково-энергетической недостаточности у доношенных детей характеризуется относительно группы сравнения при стабильности показателей общего белка, альбумина, α - и β -глобулинов, трансферрина сыворотки крови значительным возрастанием уровней креатинина (+139%; $p < 0,05$), АТФ (+48%; $p < 0,05$), а также повышением активности креатинфосфокиназы (+25%), что при дефиците массы тела (-30%; $p < 0,05$) отражает процессы катаболизма мышечных белков. В то же время отмечается достоверное увеличение значений сывороточных γ -глобулинов (+35%; $p < 0,05$) при четкой тенденции к увеличению абсолютного числа лимфоцитов (+25%; $p > 0,05$).

Отсутствие значимых различий в содержании гемоглобина и трансферрина сочетается со значительным снижением содержания свободного железа сыворотки (-40%; $p < 0,05$) и коэффициента насыщения трансферрина (-53%; $p < 0,05$).

Обращает внимание высокая стабильность уровня глюкозы крови ($3,1 \pm 0,3$ ммоль/л в группе сравнения и $3,1 \pm 0,36$ ммоль/л у детей с БЭН). Активность лактатдегидрогеназы как в прямой, так и в обратной реакции также существенно не меняется. При этом у детей с белково-энергетической недостаточностью значительно возрастают содержания пирувата (+36%; $p < 0,05$), но в пределах референтных значений, и лактата (+114%; $p < 0,05$) достигая значений ($2,59 \pm 0,52$ ммоль/л), превышающих верхнюю границу референтного интервала. Индекс лактат/пируват при этом возрастает в 2 раза.

Среди показателей липидного обмена на фоне стабильных показателей триацилглицеринов, общего холестерина отмечается существенное снижение холестерина ЛОНП (-41%; $p < 0,05$) и повышение холестерина ЛНП (+38%; $p < 0,05$) с

возрастанием (+24%; $p < 0,05$) в рамках референтных значений коэффициента атерогенности ($1,81 \pm 0,12$).

Таблица 5.3 – Биохимические параметры сыворотки крови у детей с белково-энергетической недостаточностью, родившихся в срок

Показатель и	M ± m		Me(Q1-Q3)		Min и max значение	
	Дети с нормальной массой	Дети с БЭН	Дети с нормальной массой тела	Дети с БЭН	Дети с нормальной массой	Дети с БЭН
Общий белок, г/л	56±1,59	58,8±1,15	58,5(52-61)	59(55,1-61,4)	44-69,1	52-69,1
Альбумин, г/л	45,01±1,6 4	46,8±1,28	44,65(40,6-50,4)	44,8(43,5-51,2)	34-56,5	39,9-56,5
α1-глобулины, г/л	2,78±0,1	2,9±0,2	2,8(2,4-3,05)	2,8(2,7-3,05)	2,2-3,4	1,9-5
α2-глобулины, г/л	10,1±0,8	9,6±0,4	9,4(9,05-11,2)	9,7(8,7-10,1)	9-12,7	7,1-13,2
β-глобулины, г/л	9,2±0,5	8,5±0,5	9,2(8,3-10,05)	8,4(6,9-9,6)	8-10,3	6,2-12,5
γ-глобулины, г/л	6,9±0,3	9,6±1,06* +39%	7,1(6,4-7,4)	9,6(6,3-12,5)	6-7,6	4,9-15,2
Креатинин, мкмоль/л	20,89±2,4 4	50,1±6,8* +139%	16,5(15-25,5)	43(34-66)	13-42	30-82
Мочевина, ммоль/л	2,98±0,1	3,4±0,47	2,7(1,5-4,3)	3,1(2,3-4,3)	0,9-5,89	2-5,89
Алат, Е/л	28,48±5,8	29,9±5,9	24,5(15,3-38)	30(17-34,3)	10,4-71	11,4-71
Асат, Е/л	44,8±4,6	47,7±4,5 +6%	41(32-53)	43(40,9-55)	30,3-78	32-78
Коэффициент де Ритиса	1,82±0,26	1,73±0,33 -5%	1,55(1,3-2,4)	1,45(1,2-2,3)	0,88-3,5	0,5-3,5
Креатинфосфокиназа, Е/л	94,1±5,3	117,82±13,8 +25%	93(80,7-101)	123(89,1-151)	78,8-121	65-165,3

Глюкоза, ммоль/л	3,1±0,3	3,1±0,36	3(3-3,6)	3,1(2,6-3,6)	2,23-4	2,23-4
ЛДГ (Л-П), Е/л	301,9±9,8	317,4±41	299(280-321)	301(273-359)	266-346	203-451
ЛДГ (П-Л), Е/л	401,5±15, 5	436,9±40,7	406(378-437)	435(383-485)	335-439	280-631
Лактат, ммоль/л	1,21±0,13	2,59±0,52* +114%	1,07(0,94-1,52)	2,75(1,09- 3,07)	0,75-1,9	1,7-3,5
Пируват, мкмоль/л	23,54±0,7 2	38,4±1,4* +36%	23,2(21,6-25,4)	40,01(35,17- 41,8)	20,1-28,3	32,7-42,5
Лактат/ пируват	0,04±0,00 9	0,08±0,01* +100%	0,04(0,02-0,06)	0,1(0,06-0,1)	0,02-0,09	0,03-0,1
Триацилглицерины, ммоль/л	0,99±0,15	0,93±0,08	0,91(0,53-1,27)	0,92(0,79- 1,09)	0,36-2,29	0,79-1,09
Холестерин общ. ммоль/л	3,34±0,15	3,08±0,27	3,41(2,87-3,59)	3(2,2-3,8)	1,93-5	2-4,8
Холестерин ЛВП, ммоль/л	1,57±0,1	1,49±0,2 -6%	1,57(1,21-1,84)	1,9(0,82-2)	0,9-2,9	0,29-2,1
Холестерин ЛНП, ммоль/л	1,61±0,12	2,6±0,19* +38%	1,39(1,2-2)	2,6(2,4-3)	1,07-2,7	1,5-3,5
Холестерин ЛОНП, ммоль/л	0,74±0,2	0,43±0,02* -41%	0,45(0,43-0,52)	0,46(0,38- 0,48)	0,23-1,54	0,3-0,5
Коэффициент атерогенно	1,45±0,12	1,81±0,12* +24%	1,3(1,2-1,87)	1,82(1,62-2)	1,1-1,9	1,5-2,1
Глюкоза/триацилглицерины, Г/Т	6,41±1,2	4,57±0,34 -28%	6,53(4,5-8,3)	4,25(4,01-5)	3,54-9,06	3,9-5,7
Эритроциты, 10 ¹² /л	3,84±0,16	3,97±0,12	3,75(3,36-4,11)	3,95(3,7- 4,13)	3,2-4,85	3,12-5,13
Гемоглобин, г/л	115±3,22	115±4	117(108-119)	115(106- 117,5)	95-138	93-165

Лимфоциты, абс.ч.	5,1±1,07	6,4±1,08 +25%	4,8(3,1-5,9)	6,2(3,9-8,07)	1,6-11,6	1,9-15
Цветной показатель	0,91±0,01	0,89±0,01	0,89(0,89-0,95)	0,87(0,84-0,93)	0,85-0,98	0,78-1
Сывороточное железо, мкмоль/л	15,42±0,9 5	9,4±1,6* -40%	16,9(13,1-18)	9,2(7,4-10,7)	8,9-21	2,4-19,1
Трансферрин, г/л	2,06±0,17	2,11±0,14	2,14(1,59-2,65)	2,17(1,72-2,41)	0,94-3,48	1,56-2,61
Коэффициент насыщения трансферрина, %	27,17±3	12,7±2,53* -53%	23,9(20-39)	14,1(7,6-16,5)	14,6-42,6	4,87-17,8

Примечание: *-статистически значимые отличия ($p < 0,05$) от показателей группы сравнения.

Анализ закономерностей формирования БЭН у детей, родившихся с гестационным возрастом менее 38 недель, показывает, что относительно группы сравнения у них более выраженное увеличение содержания креатинина (+190%; $p < 0,05$), чем у родившихся в срок, у них значимо возрастает активность Асат (+30%; $p < 0,05$) и коэффициент де Ритиса (+23%), при тенденции к снижению содержания свободного железа (-19%), резко падает коэффициент насыщения трансферрина (-50%), возрастает уровень γ -глобулинов при тенденции к снижению абсолютного числа лимфоцитов (таблица 5.4).

Таблица 5.4 – Биохимические параметры сыворотки крови детей с белково-энергетической недостаточностью, гестационный возраст при рождении которых был менее 38 недель

Показатели	M ± m		Me(Q1-Q3)		Min и max значение	
	Дети с нормальной массой тела	Дети с БЭН	Дети с нормальной массой тела	Дети с БЭН	Дети с нормальной массой тела	Дети с БЭН
Общий белок, г/л	56,8±1,22	63,5±1	58,9(52-60)	63(59-69)	48-70	51-75
Альбумин, г/л	44,8±1,20	50,8±1,12	44(43-48)	51(44,9-57)	39-50	39-63,1
α1-глобулины, г/л	2,98±0,11	2,8±0,1	3(2,6-3,3)	2,7(2,5-2,9)	2,5-3,5	2,3-4,1
α2-глобулины, г/л	8,3±1,3	10,5±0,6	7,1(6,8-9,8)	9,8(9,5-11,2)	6,6-12,5	8-18,5
β-глобулины, г/л	8,5±0,4	8,1±0,4	8,5(8-9,1)	8,2(6,8-9,1)	7,5-9,7	5,8-11,8
γ-глобулины, г/л	6,4±0,9	9,9±0,9* +54%	6,3(5,1-7,7)	9,2(8,3-12,6)	4,2-8,8	4,9-16,6)
Креатинин, мкмоль/л	16,86±0,46	48,9±4,07 *	17,3(16-17,6)	43(36,6-68,7)	15-18	27-73,8
Мочевина, ммоль/л	4,32±0,24	4,4±0,4	4,2(3,95-4,7)	4,23(3,2-5,8)	3,9-5	1,3-9
Алат, Е/л	33,06±6,4	34,9±5,45	38(20,2-41)	25(22-42,5)	20,2-41	14-99
Асат, Е/л	41,9±1,28	54,8±4,9* +30%	41(39,5-44,3)	43,6(41-73,2)	39-47	21,2-97

Коэффициент де Ритиса	1,36±0,28	1,67±0,16 +23%	1,11(1,05-1,67)	1,5(1,4-2)	1,02-2,2	0,5-3,3
Креатинфосфокиназа, Е/л	131,06±21	146,8±17	143(80,7-168,8)	144(119-170)	78,8-184	93-211
Глюкоза, ммоль/л	4,46±0,24	3,42±0,25 -23%	4,65(4,17-4,75)	3,3(2,7-3,96)	3,75-4,8	2,5-4,8
ЛДГ (Л-П), Е/л	317,87±11,44	466,9±69* +47%	322(280,6-341,5)	414(301-579)	279-362	260-780
ЛДГ (П-Л), Е/л	390,6±14,09	573,8±64, 6*	403(355-415)	541,5(435-770,7)	342-425	361-791,5
Лактат, ммоль/л	1,18±0,23	1,9±0,97 +38%	0,96(0,75-1,45)	1,2(1,08-1,75)	0,75-2,23	0,9-4,9
Пируват, мкмоль/л	25,15±1,84	25,71±4,9	25,3(22,8-27,5)	22(16,3-34,5)	20,5-29,5	10-50
Лактат/пируват	0,04±0,01	0,08±0,01 *	0,03(0,02-0,07)	0,07(0,06-0,1)	0,02-0,1	0,04-0,2
Триацилглицерины, ммоль/л	0,93±0,11	0,69±0,1 -25%	0,86(0,67-1,13)	0,64(0,54-0,91)	0,66-1,4	0,54-0,91
Холестерин общ, ммоль/л	3,7±0,22	3,26±0,15 -12%	3,72(3,2-4,4)	3,4(2,56-3,7)	2,3-4,8	2,1-5,61
Холестерин ЛВП, ммоль/л	1,63±0,12	1,6±0,15	1,5(1,35-1,8)	1,85(0,8-2,1)	0,98-2,6	0,4-3,9
Холестерин ЛНП, ммоль/л	2,01±0,3	3,07±0,22 * +52%	1,63(1,34-2,7)	2,9(2,35-3,65)	0,82-4,2	1-5,6
Холестерин ЛОНП, ммоль/л	0,93±0,32	1,4±0,32* +49%	0,65(0,61-0,73)	1,38(0,68-1,83)	0,46-2,2	0,48-2,68

Коэффициент атерогенности	1,95±0,2	2,91±0,45 * +51%	1,9(1,55-2,15)	2,8(1,7-4)	1,3-2,3	1,1-4,2
Глюкоза/триацилглицери	4,21±0,77	4,24±1,01	4,27(3,02-5,4)	3,5(2,75-6,48)	2,35-5,97	2,75-6,48
Эритроциты, 10 ¹² /л	3,9±0,18	4,06±0,09	3,8(3,58-4,29)	4,1(3,72-4,49)	2,39-5,6	2,43-5,4
Гемоглобин, г/л	107,6±4,16	114,8±3,3 9	113(100-116)	116(105-127)	63-126	75-165
Лимфоциты, абс.ч.	6,1±0,7	5,3±0,5	5(4,2-8,5)	4,6(3,8-6)	2,3-11,7	1,6-16,3
Цветной показатель	0,87±0,02	0,88±0,01	0,87(0,85-0,92)	0,89(0,83-0,94)	0,7-1,06	0,69-1,08
Сывороточное железо, мкмоль/л	12,94±0,72	10,39±1,0 8 -19%	12,8(11,2-13,7)	10(7-12,2)	9,3-18,2	3,8-22,7
Трансферрин, г/л	2,19±0,12	2,24±0,11	2,27(1,93-2,51)	2,31(1,86-2,45)	1,59-2,57	1,42-3,22
Коэффициент насыщения трансферрина, %	27,28±3,7	13,6±1,32 * -50%	24,4(19,9-32,5)	12(10,5-17,4)	19,4-43,1	6,9-26,6

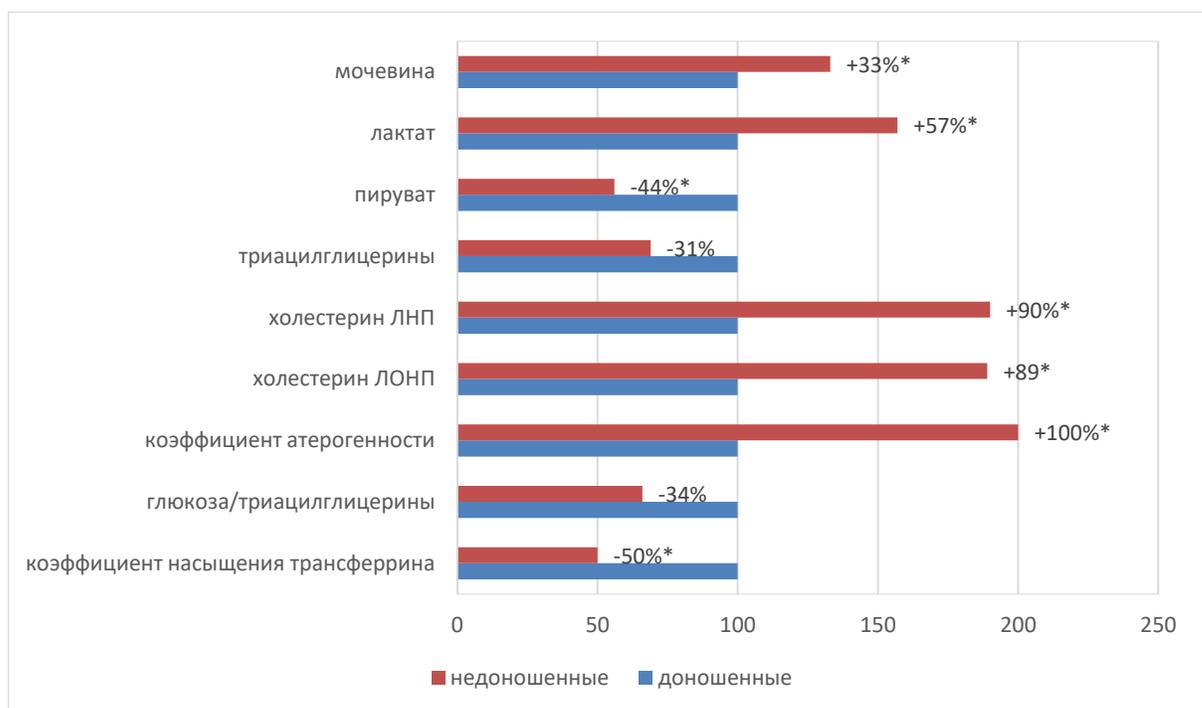
Примечание: *-статистически значимые отличия ($p<0,05$) от показателей группы сравнения

У детей гестационный возраст при рождении которых был менее 38 недель - нарушение энергопластических процессов отражается низкими содержаниями в сыворотке крови глюкозы (-23%) и триацилглицеринов (-25%) при стабильности индекса глюкоза/триацилглицерина, а также отсутствии значительных отличий содержания АТФ (таблица 5.4). Вместе с тем, у них отмечается значительное повышение активности лактатдегидрогеназы, как в прямой (+47%; $p<0,05$), так и в обратной (+47%; $p<0,05$) реакциях с нарастанием уровня лактата (+38%; $p<0,05$), не

превышающего, однако, верхней границы референтных значений, но при отсутствии изменений содержания пирувата.

Обращают внимание изменения содержаний плазменных липопротеинов (+52%; $p < 0,05$) - холестерина ЛНП и (-53%; $p < 0,05$)-холестерина ЛОНП, что приводит к резкому (+51%; $p < 0,05$) возрастанию показателей коэффициента атерогенности ($2,91 \pm 0,45$), приближающихся к верхней границе референтного интервала.

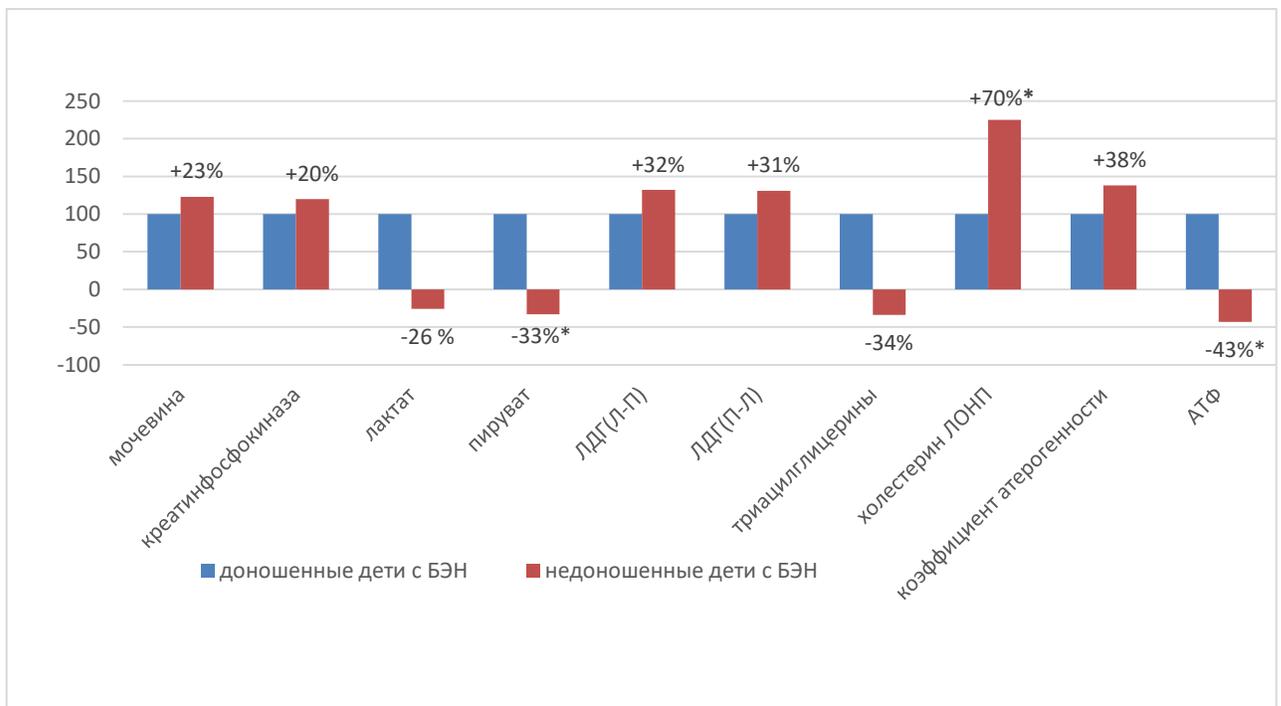
При этом у недоношенных детей по сравнению с параметрами детей, родившихся в срок и имеющих нормальную массу тела, отклонения показателей наиболее выражены, особенно значимыми среди них являются холестерин ЛНП (+90%; $p < 0,05$), холестерин ЛОНП (+89%; $p < 0,05$), коэффициент атерогенности (+100%; $p < 0,05$) (рисунок 5.4).



Примечание: *-статистически значимые отличия ($p < 0,05$) от показателей доношенных детей

Рисунок 5.4 – Выраженность метаболических сдвигов у недоношенных детей с БЭН относительно доношенных детей с нормальной массой тела

Сравнительный анализ биохимических параметров сыворотки крови при нарушении энергопластических процессов у детей показывает выраженные различия по ряду показателей в зависимости от их гестационного возраста при рождении (рисунок 5.5). У детей гестационный возраст при рождении которых был менее 38 недель, по сравнению с детьми, родившимися в срок отмечается более высокий уровень мочевины (+23%), большая активность лактатдегидрогеназы как в прямой (+32%), так и в обратной (+31%) реакциях, более низкий уровень лактата (-26%), более низкое содержание пирувата (-33%; $p<0,05$), триацилглицеринов (-34%), а также резкое различие в содержании холестерина ЛОНП (+225%; $p<0,05$) и значений коэффициентов атерогенности (+38%). Уровень АТФ в крови недоношенных значительно ниже (-43%; $p<0,05$), чем у доношенных.



Примечание: *-статистически значимые отличия ($p<0,05$) от показателей доношенных детей с БЭН

Рисунок 5.5 – Выраженность метаболических сдвигов при белково-энергетической недостаточности у детей первого года в зависимости от гестационного возраста при рождении

Таким образом, у детей с синдромом белково-энергетической недостаточности независимыми от гестационного возраста при рождении являются:

- существенное возрастание по сравнению с показателями детей группы сравнения уровней лактата (более выраженное у доношенных детей с развитием у них лактатацидоза) и γ -глобулинов;
- резкое снижение параметров коэффициента насыщения трансферрина при незначительных колебаниях его уровня на фоне снижения содержания сывороточного железа, наиболее выраженное у детей, родившихся в срок;
- стабильность показателей общего холестерина при повышении уровней холестерина ЛНП и увеличении значений коэффициента атерогенности, что наиболее резко выражено у недоношенных детей.

Разнонаправленными изменениями в метаболическом профиле доношенных и недоношенных детей с белково-энергетической недостаточностью является содержание пирувата, холестерина ЛОНП. Значимо повышается уровень пирувата и снижение холестерина ЛОНП у доношенных и наблюдается существенное повышение холестерина ЛОНП у недоношенных.

5.3. Изучение энергопластического резерва у детей первого года жизни с белково-энергетической недостаточностью в зависимости от пола

Биохимические параметры крови в различные возрастные периоды у детского контингента представлены в настоящее время достаточно широко [Киеня А.И., Бандажевский Ю.И., 1997; Данилова Л.А., 2000, 2016; Хейль В. С. соавт., 2001; Энциклопедия клинических лабораторных тестов/под.ред Н.У. Тица, 2003; Педиатрия. Национальное руководство, 2014; Марина А.С., Наточин Ю.В., 2016]. При этом детализация референтных значений биохимических интервалов в зависимости от пола детей проходит разработку. Так, появились установки, что по гендерному признаку следует оценивать показатели:

- креатинина-с 18 лет [Данилова Л.А., 2016; Марина А.С., Наточин Ю.В., 2016];

- гемоглобина-с 12 лет и железа с 14 лет [Марина А.С., Наточин Ю.В., 2016];
- креатинфосфокиназы - с 6 лет [Хейль В. С. соавт., 2001; Марина А.С., Наточин Ю.В., 2016]; с 20 лет [Данилова Л.А., 2016];
- щелочной фосфатазы-с 11 лет; мочевой кислоты-с 10 лет; триацилглицеринов-с 0-5 лет [Марина А.С., Наточин Ю.В., 2016].

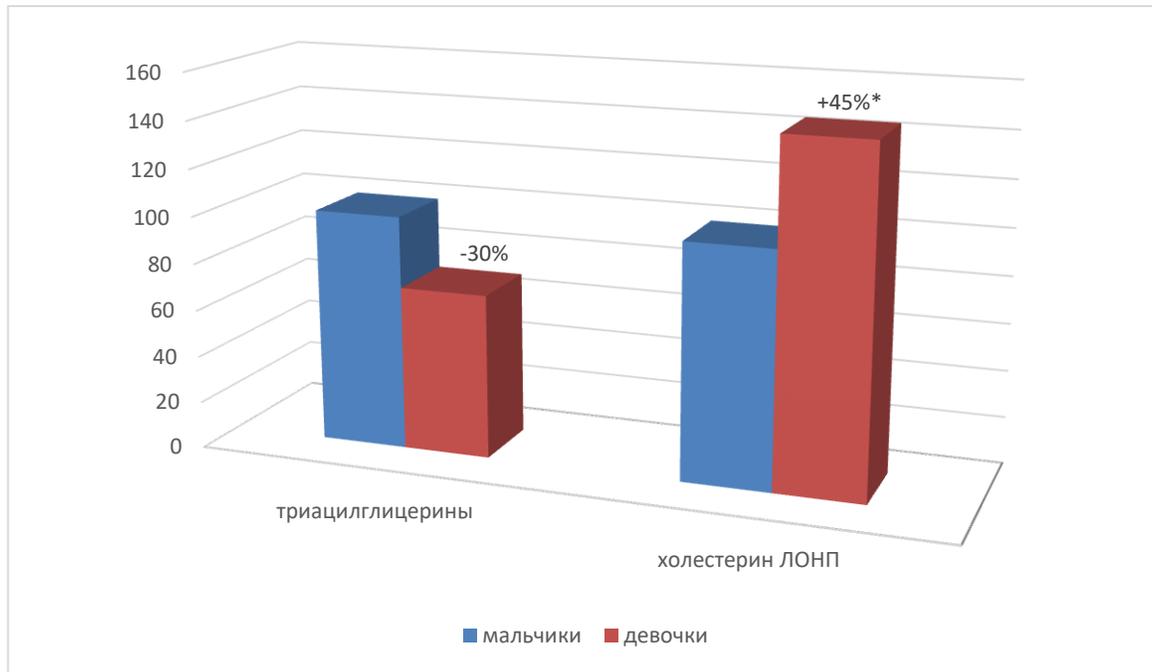
Для выяснения гендерных особенностей энергопластического обмена у детей первого года жизни и их вклада в развитие белково-энергетической недостаточности провели сравнительную оценку показателей метаболизма мальчиков и девочек с нормальной массой тела и с БЭН.

В группе сравнения было 60% мальчиков и 40% девочек, в группе детей с белково-энергетической недостаточностью было 50% мальчиков и 50% девочек соответствующего возраста (таблица 5.5).

Таблица 5.5 – Распределение детей по полу

Группы	Мальчики	Девочки
Сравнения	18	12
Дети с БЭН	41	41

Результаты исследования детей первого года с нормальной массой тела, проведенного в данной работе, показало отсутствие гендерных различий по 35 изученных нами показателям. Значимым являются отличия у девочек относительно мальчиков в содержании триацилглицеринов (-30%; $p > 0,05$) и уровня холестерина ЛОНП (+45%; $p < 0,05$) (рисунок 5.6).



Примечание: *-статистически значимые отличия ($p < 0,05$) от показателей детей мужского пола с нормальной массой тела

Рисунок 5.6 – Метаболические особенности у здоровых мальчиков и девочек

Средние значения триацилглицеринов у девочек составляют $0,79 \pm 0,16$ ммоль/л в диапазоне $0,46-1,40$ ммоль/л у мальчиков ($1,03 \pm 0,05$ ммоль/л) при колебаниях в диапазоне $0,36-2,29$ ммоль/л (таблица 5.6, 5.7).

Средние значения холестерина ЛОНП составляет у девочек $1,15 \pm 0,56$ ммоль/л в диапазоне колебаний $1,3-4,7$ ммоль/л; у мальчиков $0,63 \pm 0,2$ ммоль/л в диапазоне колебаний $0,61-0,65$ ммоль/л (таблица 5.6, 5.7).

По нашим данным (таблица 5.6) развитие белково-энергетической недостаточности у мальчиков на фоне дефицита массы тела проявляется значительным повышением содержаний креатинина ($+120\%$; $p=0,0005$), мочевины ($+104\%$; $p=0,008$), активностей Алат ($+66\%$; $p > 0,05$) и Асат ($+53\%$; $p > 0,05$), кретинофосфокиназы ($+16\%$; $p > 0,05$). При этом уровни общего белка, альбуминов, гемоглобина, трансферрина сыворотки крови у них существенно не различаются с детьми из группы сравнения, что позволяет предположить преимущественно

катаболизм мышечных белков. На этом фоне обращает внимание четкое повышение фракции γ -глобулинов (+61%; $p < 0,05$) при тенденции к снижению абсолютного числа лимфоцитов.

У мальчиков исследуемой группы отмечается значительное снижение содержания глюкозы (-35%; $p = 0,009$), достигая значений ($3,1 \pm 0,38$ ммоль/л), приближающихся к нижней границе нормы (2,7-2,8 ммоль/л). При этом относительно группы сравнения у них значительно возрастает общая активность лактатдегидрогеназы как в прямой (+45%; $p = 0,003$), так и в обратной реакциях (+40%; $p = 0,001$), увеличиваются содержание пирувата (+30%; $p > 0,05$) и лактата (+43%; $p < 0,05$), резко увеличивается индекс лактат/пируват (+75%; $p < 0,05$). Это свидетельствует об активации гликолиза и, по-видимому, о недостаточности механизмов поддержания концентрации глюкозы крови на более оптимальном уровне.

Формирование белково-энергетической недостаточности у мальчиков первого года жизни сопровождается снижением коэффициента глюкоза/триацилглицерина (-30%; $p < 0,05$) что также соотносится с дефицитом массы тела, и свидетельствует об увеличении доли липидов в поддержании энергетического баланса организма. Эти изменения сопровождаются существенным повышением уровней холестерина ЛНП (+89%; $p = 0,0001$), холестерина ЛОНП (+48%; $p > 0,05$) и резкому (+86%; $p = 0,002$) увеличению параметров коэффициента атерогенности ($M \pm m = 3,81 \pm 1,14$), выходящему за верхнюю границу референтного диапазона.

У детей данной подгруппы отмечается также четкая тенденция в снижении уровня свободного железа сыворотки крови (-36%; $p > 0,05$) и резкое уменьшение показателей коэффициента насыщения трансферрина (-63%; $p < 0,05$).

Таблица 5.6 – Биохимические параметры сыворотки крови у мальчиков с нормальной массой тела и белково-энергетической недостаточностью

Показатели	M ± m		Me(Q1-Q3)		Min и max значение	
	нормальная масса тела	БЭН	нормальная масса тела	БЭН	нормальная масса тела	БЭН
Общий белок, г/л	55,65±0,94	59,88±1,02	57(52-59,50)	60(56-64)	48-75	51-71,1
Альбумин, г/л	44,21±0,93	48,59±0,08	43,9(39,65-49,25)	47,5(44-53,4)	46,2-84	34-49
α1-глобулины, г/л	2,88±0,08	3,1±0,2	2,9(2,5-3,2)	2,8(2,7-3,1)	2,2-3,5	2,5-5
α2-глобулины, г/л	8,7±0,9	10,5±0,9 +20%	8,1(7,1-9,8)	9,8(8,8-11,2)	6,6-12,5	7,1-18,5
β-глобулины, г/л	8,8±0,4	8,4±0,6	8,6(8,5-9,7)	8,4(6,6-9,7)	7,5-10,3	5,8-12,5
γ-глобулины, г/л	6,7±0,6	10,8±1,1* +61%	6,7(6,1-7,6)	10,9(7,3-13,8)	4,2-8,8	5,5-16,1
Креатинин, мкмоль/л	23,07±4,	50,89±0,39* +120%	16(15-19)	45,35(39,25-62,35)	34,4-68,7	30-120
Мочевина, ммоль/л	2,54±0,30	5,2±0,49* +104%	2(1,5-3,5)	5,05(4,01-5,89)	2,0-6,1	3-8
Алат, Е/л	23,01±2,30	38,35±0,51 +66%	20(15,2-30,3)	26(20,7-62)	10,4-40,2	11,4-71

Асат, Е/л	34,46±2,01	52,75± 0,62 +53%	32,90(29,7- 38)	41,85(36,4 -70,75)	22-56	21,2-90
Коэффициент де Ритиса	1,66±0,12	1,88±0, 3	1,59(1,31- 1,9)	1,5(1,4- 2,4)	0,88-2,9	0,8-3,5
Креатинфосфокиназа, Е/л	124,7±44	144,6± 36,5 +16%	124,7(80,7- 168,8)	100,3(65,4 -211,9)	80,7-168,8	78,8-184,8
Глюкоза, ммоль/л	4,72±0,29	3,1±0,3 8* -35%	4,72(4,43- 5,02)	2,8(2,5- 3,5)	4,43-5,02	2,23-4,81
ЛДГ (Л-П), Е/л	301±6,42	422,1± 45,1* +40%	299(279-322)	414,8(301, 4-565,3)	266-341,5	273,3- 579,8
ЛДГ (П-Л), Е/л	404,14±8,68	586,07 ±59,1* +45%	414(378-434)	576,38(43 5,9-771,2)	335-439	387,07- 791,53
Лактат, ммоль/л	1,23±0,12	1,93±0, 4* +43%	1,09(0,76- 1,54)	1,45(1,07- 2,65)	0,75-2,23	1,06-4,37
Пируват, мкмоль/л	24,06±0,73	31,43± 12,5* +30%	24,4(21,2- 25,9)	20,5(9,8- 42,6)	20,10-29	8,8-101,9
Лактат/пируват	0,04±0,006	0,07±0, 01* +75%	0,04(0,03- 0,07)	0,07(0,04- 0,1)	0,02-0,1	0,03-0,1
Триацилглицерины, ммоль/л	1,03±0,05	0,95±0, 1	1,00(0,66- 1,27)	0,94(0,81- 1,1)	0,36-2,29	0,64-1,32
Холестерин общ., ммоль/л	3,44±0,16	3,37±0, 22	3,45(2,96- 3,95)	3,4(2,6- 3,7)	1,93-4,5	2,06-5,61

Холестерин ЛВП, ммоль/л	1,62±0,09	1,65±0,65	1,56(1,36-1,77)	1,85(1,2-2)	0,98-2,90	0,4-3,90
Холестерин ЛНП, ммоль/л	1,69±0,15	3,21±0,3* +89%	1,4(1,3-2)	3(2,4-3,6)	1,13-4,2	1-5,6
Холестерин ЛОНП, ммоль/л	0,63±0,02	0,93±0,35 +48%	0,63(0,61-0,65)	0,48(0,37-1,83)	0,61-0,65	0,46-2,28
Коэффициент атерогенности	2,05±0,25	3,81±1,14* +86%	2,05(1,8-2,3)	3,2(1,9-4,2)	1,8-2,3	1,3-4,7
Глюкоза/триацилглицерины, Г/Г	6,62±1,26	4,6±0,8* -30%	5,97(4,84-9,06)	4,6(3,12-6,09)	4,84-9,06	2,75-6,48
Эритроциты, 10 ¹² /л	3,91±0,17	4,02±0,15	3,8(3,58-4,51)	4(3,76-4,2)	2,39-4,85	3,2-5,6
Гемоглобин, г/л	113,86±2,87	118,16±5,41	114(108-119)	117(108-125)	93-138	63-123
Лимфоциты, абс.ч.	5,7±0,7	5,2±0,5	5,3(4-6,4)	4,4(3,8-6,6)	2,3-11,7	2,4-15
Цветной показатель	0,89±0,02	0,89±0,01	0,89(0,86-0,95)	0,89(0,85-0,95)	0,7-1,06	0,78-0,95
Сывороточное железо, мкмоль/л	14,4±0,73	9,24±1,51 -36%	13,4(12,75-16,95)	7,7(5,67-13,82)	8,9-21	3,7-9,5
Трансферрин, г/л	2,19±0,17	1,97±0,12	2,28(1,8-2,57)	2,1(1,59-2,2)	0,94-3,48	1,42-2,45
Коэффициент насыщения трансферрина, %	31,7±4,27	11,5±1,63* -63%	23,9(20,7-36,1)	12(7,3-14,4)	15,7-84	4,87-17,4

АТФ, *10 ⁻¹⁵ /л	4000±1000	3571±5 28,1 -11%	4000(3000-5000)	4000(2000-4000)	3000-5000	3000-4000
Дефицит массы тела, %	-	-25%	-	-	-	-

Примечание: *-статистически значимые отличия ($p < 0,05$) от показателей группы сравнения.

У девочек развитие синдрома белково-энергетической недостаточности характеризуется рядом особенностей перестройки метаболических процессов (таблица 5.7). Так, у них отмечается резкая активация анаэробного окисления глюкозы, о чем свидетельствует значительное повышение активности лактатдегидрогеназы, как в прямой ЛДГ (П-Л) (+140%; $p > 0,05$), так и в обратной реакции ЛДГ (Л-П) (+93%; $p > 0,05$), содержания лактата (+92%; $p < 0,05$), показатели которого ($2,08 \pm 0,54$ ммоль/л) выходят за верхний предел референтного интервала и резкое трехкратное возрастание показателей индекса лактат/пируват. Снижение уровня глюкозы при этом (-24%; $p > 0,05$) не носит значительного характера ($3,57 \pm 0,32$ ммоль/л), что отражает достаточную активацию механизмов поддержания уровня глюкозы крови. Вместе с тем, у детей данной группы выявлено существенное снижение содержания пирувата (-28%; $p > 0,05$) и повышение активности Алат (+97%; $p > 0,05$), что свидетельствует о вовлечении данного метаболита в процессы биосинтеза белка. Это отражается в значимом увеличении уровней некоторых белков плазмы: альбумина (+23%; $p = 0,007$), γ -глобулинов (+46%; $p < 0,05$) и трансферрина (+22%; $p < 0,05$) на фоне усиления катаболизма белков мышечной ткани, о чем свидетельствует значительное нарастание уровней креатинина (+169%; $p = 0,0003$), а также мочевины (+23%; $p > 0,05$).

Показатели триацилглицеринов у девочек с данной патологией существенно не отличаются от таковой относительно группы сравнения; повышение уровня холестерина ЛНП (+44%; $p < 0,05$) и значительное снижение холестерина ЛОНП (-

66%; $p < 0,05$) не приводит к каким-либо изменениям значений коэффициента атерогенности ($2,83 \pm 0,23$) (таблица 5.7)

Увеличения свободного железа (+54%; $p < 0,05$) сочетается со значительным уменьшением коэффициента насыщения трансферрина (-57%; $p < 0,05$), несмотря на повышение уровня трансферрина (+22%; $p < 0,05$). У девочек также повышение фракций γ -глобулинов развивается на фоне тенденции к увеличению абсолютного числа лимфоцитов.

Таблица 5.7- Биохимические параметры сыворотки крови у девочек с нормальной массой тела и белково-энергетической недостаточностью

Показатели	M \pm m		Me(Q1-Q3)		Min и max значение	
	нормальная масса тела	БЭН	нормальная масса тела	БЭН	нормальная масса тела	БЭН
Общий белок, г/л	55,86 \pm 1,75	64,20 \pm 1,17	54,5(51,3-59,9)	63,45(60-70)	49-70	52-75
Альбумин, г/л	41,13 \pm 1,37	50,68 \pm 1,26* +23%	41,5(39,3-42)	51,1(44,9-55,7)	34-49	39,9-61,20
α 1-глобулины, г/л	3,23 \pm 0,1	2,6 \pm 0,08 -20%	3,3(3,07-3,3)	2,7(2,5-2,9)	3-3,4	1,9-3,4
α 2-глобулины, г/л	10,8 \pm 1,8	10,1 \pm 0,5	10,8(9-12,7)	9,7(9,1-10,4)	9-12,7	8,1-18,1
β -глобулины, г/л	9,8 \pm 1,09	7,9 \pm 0,2 -20%	9,8(8,4-11,3)	7,9(7-9)	8-11,8	6,4-10,1
γ -глобулины, г/л	6,2 \pm 0,5	9,1 \pm 0,7* +46%	6(5,6-6,9)	9,1(7,6-9,7)	5,5-7,3	4,9-16,6
Креатинин, мкмоль/л	18,93 \pm 2,52	50,95 \pm 0,33* +169%	17,30(17-18)	44,2(37,3-69,1)	13-31	27-82,5

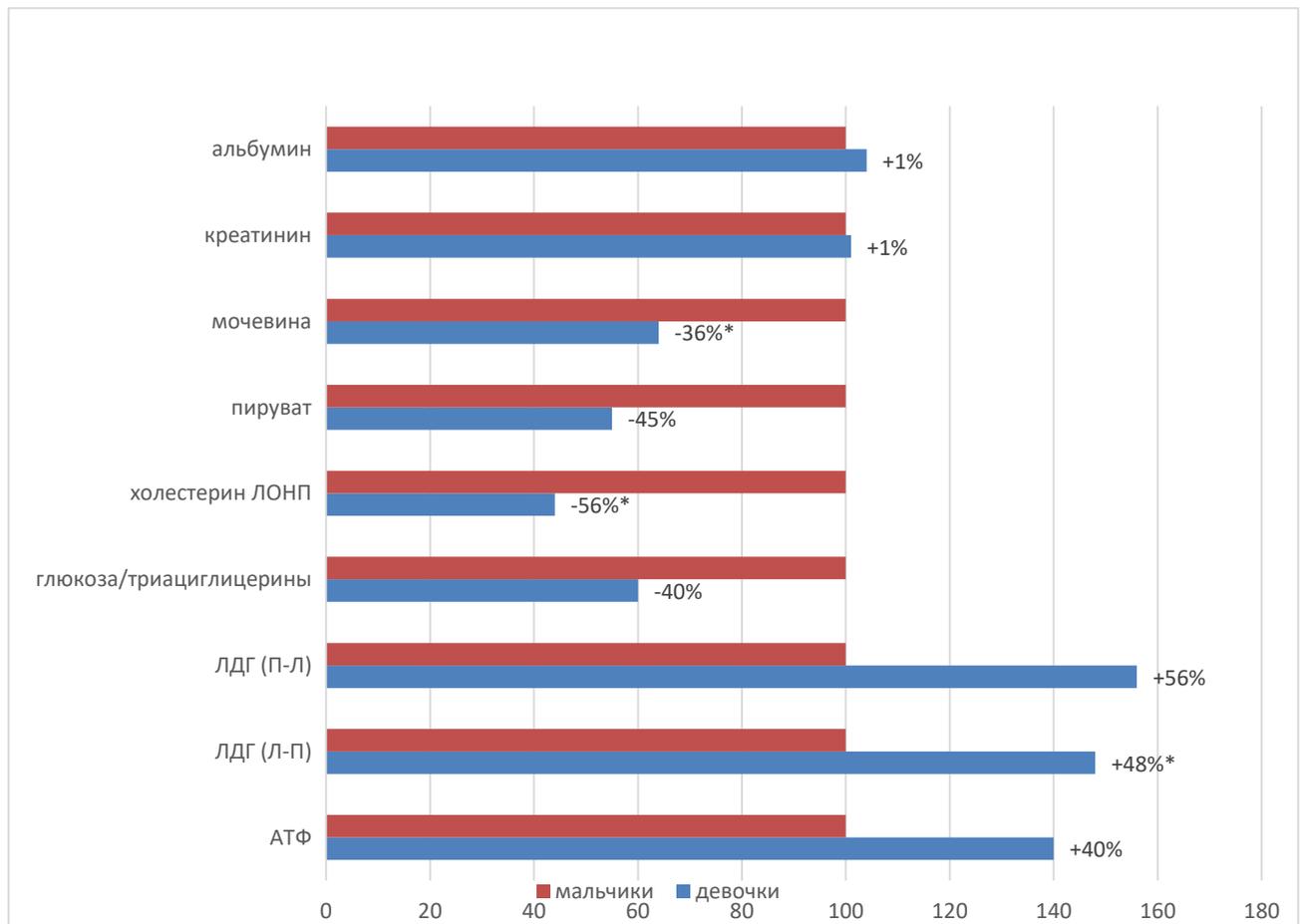
Мочевина, ммоль/л	2,68±0,61	3,30±0,32 +23%	1,9(1,4-5)	3,25(2,4- 4,3)	1,2-5	1,3-5,9
Алат, Е/л	21,37±3,02	42,21±9,4 3 +97%	17,30(15,7- 29,6)	26,5(21,5- 38)	15,7-37,7	14-124
Асат, Е/л	40,57±4,16	53,87±5,4 1 +32%	37,4(30,9- 49,1)	44,3(42,6- 55)	25,1-68,9	32-112,4
Коэффициен т де Ритиса	1,9±0,25	1,58±0,15 -16%	1,7(1,5-2)	1,5(1,3-2,1)	0,9-3,4	0,5-2,7
Креатинфос фокиназа, Е/л	135,7±30,8	149,4±31, 3	143,5(78,8- 184,8)	137,7(93- 178,8)	78,8-184,8	48,9-311
Глюкоза, ммоль/л	4,64±0,15	3,57±0,32 -24%	4,65(4,37-4,9)	3,30(3,2- 3,96)	4,37-4,9	2,7-4,6
ЛДГ (Л-П), Е/л	324,54±14, 95	627,2±272 ,6* +93%	333(300,5- 346,6)	322(260,6- 780,5)	280,6-362	203,7- 1204
ЛДГ (П-Л), Е/л	381,20±16, 55	915,3±399 *	379(355-393)	457,6(362- 980)	342-437	280- 1199,2
Лактат, ммоль/л	1,08±0,11	2,08±0,54 * +92%	1,09(1,05- 1,09)	1,42(1,23- 2,94)	0,75-1,45	0,93- 4,99
Пируват, мкмоль/л	23,81±1,43	17,01±6,0 3 -28%	23,20(21-25,9)	12,7(7,35- 15,2)	20,1-29,5	5,8-52,4
Лактат/пиру ват	0,03±0,005	0,09±0,01 * +200%	0,03(0,03- 0,04)	0,08(0,06- 0,1)	0,03-0,04	0,06-0,2
Триацилгли церини, ммоль/л	0,79±0,16	0,88±0,07 +11%	0,79(0,53- 0,81)	0,98(0,66- 1,01)	0,46-1,40	0,66- 1,04
Холестерин общ.,	3,60±0,22	3,07±0,17	3,44(2,9-4,21)	2,95(2,3-	2,77-4,8	2-4,87

ммоль/л		-15%		3,79)		
Холестерин ЛВП, ммоль/л	1,54±0,14	1,5±0,15	1,72(1-1,95)	1,90(0,89-2,1)	0,9-2,08	0,29-2,8
Холестерин ЛНП, ммоль/л	1,87±0,29	2,73±0,18 * +44%	1,90(1,2-2,7)	2,55(2,2-3,4)	0,82-3,30	1,20-4,7
Холестерин ЛОНП, ммоль/л	1,15±0,56	0,4±0,03* -66%	0,73(0,46-2,28)	0,45(0,3-0,46)	0,46-2,28	0,3-0,48
Коэффициент атерогенности	2,66±1,03	2,83±0,23	2(1,3-4,7)	2,70(2,2-3,6)	1,3-4,7	2-3,9
Глюкоза/триацилглицерины, Г/Т	4,53±0,9	2,8±0,48* -38%	3,7(3,54-5,47)	2,73(1,08-3,02)	2,35-7,6	1,05-2,95
Эритроциты, 10 ¹² /л	3,83±0,18	4,02±0,09	3,79(3,36-4)	4,02(3,72-4,49)	3,2-5,6	2,87-4,9
Гемоглобин, г/л	107,36±5,12	112,73±2,78	112(100-119)	115(105-118)	63-123	80-146
Лимфоциты, абс.ч.	5,7±1,06	5,9±0,7	4,9(3,7-8,5)	5,1(3,7-7,3)	1,6-11,6	1,6-16,3
Цветной показатель	0,88±0,01	0,87±0,01	0,88(0,85-0,89)	0,89(0,83-0,93)	0,78-0,95	0,78-1,0
Сывороточное железо, мкмоль/л	6,2±1,26	9,55±0,80 * +54%	5,8(4,3-8,1)	9,6(4,6-13,35)	3,7-9,5	1,8-19,1
Трансферрин, г/л	1,88±0,16	2,30±0,11 * +22%	1,76(1,59-1,97)	2,40(1,86-2,5)	1,57-2,65	1,72-3,22
Коэффициент насыщения трансферрина, %	32,9	14,1±1,52 * -57%	38(25,8-43,6)	13,7(10,8-17,6)	13,5-43,9	6,9-26,6

АТФ, *10 ⁻¹⁵ /л	3666±333,3	5000±104 6,5 +36%	4000(3000-4000)	4000(3000-5000)	3000-4000	3000-11000
Дефицит массы тела, %	-	-22%	-	-	-	-

Примечание: *-статистически значимые отличия ($p < 0,05$) от показателей группы сравнения.

Сопоставление параметров показателей обменных процессов, изменения которых при белково-энергетической недостаточности характеризуются как значительные, у детей разного пола выявило следующие закономерности (рисунок 5.7)



Примечание: *-статистически значимые отличия ($p < 0,05$) от показателей детей мужского пола

Рисунок 5.7 – Выраженность метаболических сдвигов у детей с белково-энергетической недостаточностью в зависимости от гендерной принадлежности

Не имеют количественных различий показатели содержаний альбумина, трансферрина, креатинина, триацилглицеринов, глюкозы, сывороточного железа, активности Алат, Асат, креатинфосфокиназы.

У девочек по сравнению с мальчиками ниже содержание мочевины (-36%; $p=0,002$), пирувата (-45%; $p>0,05$), холестерина ЛОНП (-56%; $p<0,05$), меньше значение индекса глюкоза/триацилглицерина (-40%; $p<0,05$). У них выше показатели активности ЛДГ как в прямой (+56%, так и в обратной +48%) реакциях, содержание АТФ (+40%; $p<0,05$). У мальчиков (на 34%) больше значения коэффициента атерогенности, что характеризует отклонения, значимые даже для взрослого контингента.

Таким образом, развитие синдрома белково-энергетической недостаточности у детей первого года жизни при общих закономерностях изменений энергопластических процессов характеризуется особенностями метаболических процессов, обусловленных как возрастом, так и гендерными различиями. Это необходимо учитывать при мониторинге состояния детей раннего возраста.

ГЛАВА VI

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несомненны успехи в области акушерства и гинекологии по реализации и ведению беременностей, неонатологии и педиатрии раннего возраста по выхаживанию недоношенных и особенно «маловесных» детей, детского питания с созданием адаптированных молочных смесей, облегчающих задачу оптимального вскармливания детей первого года. Вместе с тем, нарушение нутритивного статуса у детей младшего возраста, к наиболее частым формам которого относится белково-энергетическая недостаточность, является распространенной патологией даже в развитых странах мира [Кельмансон И.А., 1999; Тутельян В.А., Конь И.Я., 2017; Кан Н.Е., Хачатрян З.В., Чаговец В.В., с соавт., 2020; Godfrey K.M., Barker D.J., 2000]. Полиэтиологичность, многовариантность течения, сочетанность с рахитом, анемией, высокой инфекционной заболеваемостью, отсроченность во времени ряда последствий перенесенной патологии, взаимосвязь с социально-экономическими факторами характеризуют белково-энергетическую недостаточность как нерешенную проблему комплекса медико-биологических наук и здравоохранения [Скворцова В.А., Нетребко О.К., Боровик Т.Э., 2011].

Отдельной проблемой является гиподиагностика легких (начальных) форм недостаточности питания, в то время как тяжелые формы диагностируются достаточно легко [Еркулева Ю.В., Корсунский А.А., 2016]. Поэтому выявление БЭН на ранних стадиях является в настоящее время весьма актуальной задачей по предупреждению тяжелых последствий данной патологии и необходимости интенсивной их коррекции.

Актуальной при нарушении нутритивного статуса является оценка энергетической обеспеченности организма. В основе метаболизма образования и потребления АТФ лежит полноценное обеспечение клетки энергетическими субстратами и согласованность процессов их окисления с окислительным

фосфорилированием. Если продуцируемое количество АТФ не обеспечивает запросы клетки, то возникает состояние энергодифицита, следствием чего могут не только нарушения течения биохимических процессов, но и морфофункциональным изменениям.

Исходя из этого нами были поставлены задачи получить информацию об особенностях энергопластических процессов в организме детей первого года при синдроме белково-энергетической недостаточности в зависимости от степени тяжести, пола, гестационного возраста при рождении, с целью выявления диагностически и прогностически значимых биохимических критериев. Нами сравнивались также показатели энергообмена у детей первого и второго полугодия жизни.

Нами было обследовано 112 детей в возрасте от 1 до 12 месяцев с дефицитом массы тела, из них по результатам антропометрии у 46,2 % детей диагностировалась I степень тяжести БЭН, у 36,5% детей II степень, у 17,3 % детей III степень тяжести. В группу сравнения вошли 30 детей соответствующего возраста, без отклонений в физическом развитии, без острых заболеваний и обострения хронических.

В МКБ-10 нет градаций недостаточности питания по форме и характеру формирования. Вместе с тем все больше исследователей [Захарова И.Н., с соавт. 2019; Menta N.M. et al. 2013; Koletzko B. et al. 2015] пользуются классификацией Waterlow (1972), согласно которой выделяют две формы БЭН: острую и хроническую. У контингента детей, обследованных нами, БЭН имела острый характер развития.

В ходе клиничко-анамнестического обследования детей с БЭН была установлена высокая степень отягощенности антенатального периода. Полученные результаты показывают, что в 67,3% матерей детей с БЭН беременность носила патологический характер, что в 1,5 раза чаще чем в группе сравнения. При этом доминирующей патологией являлась анемия беременных (44,2%; $p < 0,05$) и угроза прерывания беременности (34,6%, $p < 0,05$).

Социальный фактор, согласно полученным результатам, играет в развитии белково-энергетической недостаточности значительную и многогранную роль. Например, при анкетировании матерей в основной группе 13,5% признали вредные привычки и пристрастия во время беременности и после рождения ребенка (табакокурение, регулярное употребление алкоголя), а также в 17,3 % алкоголизм или наркомания у отцов. У родителей детей группы сравнения наркомания отрицалась, а табакокурение и употребление алкоголя признавалось в 3,3 %.

Раннее искусственное вскармливание, которое достоверно чаще встречается у детей с белково-энергетической недостаточностью, так же ассоциировано с социальным статусом женщины и ее окружением, поэтому его большую распространенность у детей с БЭН нужно рассматривать в комплексе патологических воздействий. У детей основной группы значительно в 7 раз чаще, чем в группе сравнения выявлено преждевременное (до 4 месяцев) введение первого прикорма.

По нашим данным, задержка внутриутробного развития имела место при рождении у детей с нарушением нутритивного статуса в 3,6 раза чаще, чем в группе сравнения, то есть белково-энергетическая недостаточность, как правило, имела пре- и постнатальный генез.

В следствии патологически протекающей беременности, могут быть преждевременные роды и задержка внутриутробного развития плода, при этом нередко отмечается сочетанность недоношенности с ЗВУР. Результаты настоящего исследования, показали, что у детей с БЭН в 3,5% чаще диагностировалась задержка внутриутробного развития, при этом в 55,8% ($p < 0,05$) они родились недоношенными. В группе сравнения недоношенность имела место значительно реже (16,7%). В обеих группах гестационный возраст детей при рождении составлял от 35 до 37 недель. Наличие внутриутробных инфекций регистрировались у детей основной группы в 2,5 раза чаще в группе сравнения. Вместе с тем БЭН, по-видимому, следует отнести к синдрому, ассоциированному с врожденными

пороками развития, среди которых по нашим данным преобладали поражения сердечно-сосудистой системы (15,4%), желудочно-кишечного тракта (11,5%) и центральной нервной системой (5,8%). При данном характере патологии нарушения нутритивного статуса у детей выявлялись в 3 раза чаще (36,5%, $p < 0,05$), чем в группе сравнения.

У всех детей с белково-энергетической недостаточностью были диагностированы тяжелые формы патологии головного мозга (внутрижелудочковое кровоизлияние, лейкомаляция, перинатальное поражение ЦНС с тетрапарезом).

Психомоторное развитие детей оценивалось по шкале Кат-Клампис, которое показало, что у детей с БЭН снижение показателей развития встречалось в 6 раз чаще, чем у детей без БЭН. При этом у детей с III степенью БЭН в 100 %.

Одним из ведущих этиологических факторов эндогенного характера белково-энергетической недостаточности является синдром мальабсорбции. В диагностике, которого важнейшим является копрологическое обследование.

Согласно полученным результатам у большинства детей с БЭН (76,9%) мы наблюдали не менее одного копрологического синдрома, в группе сравнения данный показатель был ниже в 3 раза ($p < 0,05$), среди копрологических синдромов преобладал панкреатический (44,2%, $p < 0,05$), реже встречались билиарный и колидистальный. Нарушения переваривания и всасывания может формировать порочный круг, когда вторично развивающаяся мальабсорбция утяжеляет течение белково-энергетической недостаточности.

Белковый статус организма определяется состоянием соматического и висцерального пулов. Если в оценке соматического пула, представленного в основном белками скелетных мышц, используются прежде всего антропометрические методы, то исследование висцерального пула (белков крови и внутренних органов) центральное место принадлежит методам лабораторной диагностики.

Важнейшим индикатором висцеральных нарушений при белково-энергетической недостаточности долгое время считалось изменение уровня общего белка и его фракций (гипопротеинемия, гипоальбуминемия, диспротеинемия). Однако, с учетом изменения структуры причин белково-энергетической недостаточности-преобладания в настоящее время эндогенных форм, эти традиционные маркеры утрачивают свою значимость, а на первый план выходят более чувствительные. К ним относят короткоживущие белки плазмы: трансферрин, преальбумин, ретинолсвязывающий белок, соматомедин С, фибронектин. В качестве иммунных маркеров-позиционируется определение абсолютного числа лимфоцитов и уровня иммуноглобулинов, так как выраженность супрессии иммунной системы коррелирует со степенью белковой недостаточности [Назаренко Г.И., Кишкун А.А., 2002; Скворцова В.А., Нетребенко О.К., Боровик Т.Э., 2011; Еркулёва Ю.В., Корсунский А.А., 2016].

В нашем исследовании из короткоживущих белков проводилось определение трансферрина, выполняющего функцию специфического транспортного белка железа. У трансферрина период полужизни составляет 8 дней, пул его значительно меньше, чем у альбумина, кроме того, почти весь он, в отличие от альбумина находится во внутрисосудистом компартменте, что делает его более уязвимым при нарушении нутритивного статуса.

Помимо маркеров белкового статуса исследовались показатели, позволяющие оценить состояние углеводного, липидного, минерального обменов-всего 35 параметров.

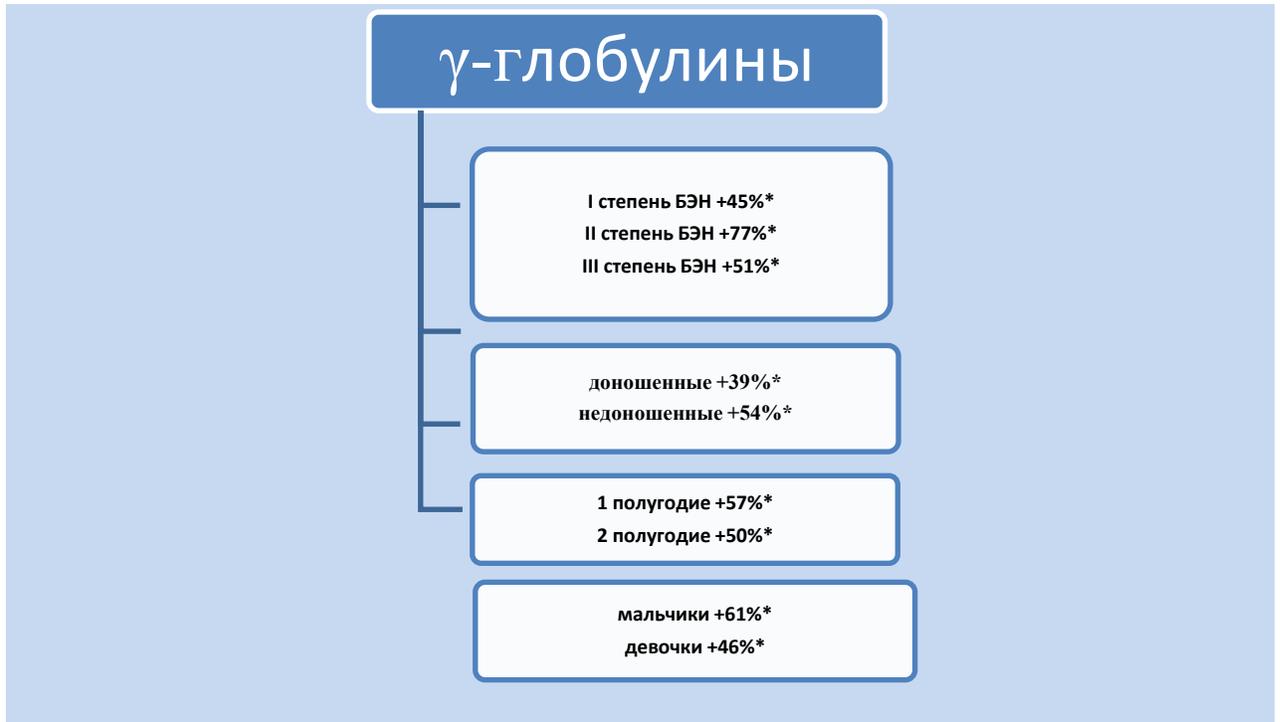
В частности, изучались показатели обмена холестерина. По мнению Назаренко Г.И., Кишкун А.А. [2012], использование холестерина в качестве индикатора нарушения нутритивного статуса является “более полезным, чем это считалось раньше”.

Ни у одной из категорий обследованных нами детей не выявлено значимых изменений в содержании натрия, калия, хлоридов, кальция, фосфора, параметров

“глюкоза+холестерин”, “глюкоза/холестерин”. Поэтому мы сочли нецелесообразным приводить количественные характеристики данных показателей.

Результаты настоящей работы показывают, что формирование БЭН и прогрессирующая потеря массы тела проявляется у всех категорий обследованных нами детей значительным повышением уровней креатинина и мочевины сыворотки крови, что наиболее бурно (+211%; $p < 0,05$ и +99%; $p < 0,05$ соответственно) протекает в первом полугодии жизни у детей, родившихся с гестационным возрастом менее 38 недель (+190%; $p < 0,05$) и у девочек (+169%; $p < 0,05$). Также существенно повышается активность аланин- и аспаргатаминотрансфераз, наиболее выраженные во втором полугодии жизни (Алат +81%; $p < 0,05$) и у детей женского пола (Алат +97%; $p < 0,05$). Данную метаболическую картину можно расценить как явление “катаболического стресса” с усиленным распадом белков мышечной ткани.

В то же время, у всех категорий детей при данном (остром) варианте развития БЭН отмечается стабильность содержания общего белка, альбуминов, гемоглобина, α - и β - глобулинов при достоверном увеличении концентрации γ - глобулинов, а при III степени тяжести состояния и α_2 -глобулинов (+25%; $p < 0,05$). Это может свидетельствовать о рациональном перераспределении аминокислот, образующихся при протеолизе мышечных белков, активации процессов трансаминирования и биосинтеза заменимых аминокислот, в частности аланина, и обеспечении синтеза белков плазмы и иммуноглобулинов (рисунок 6.1)



Примечание: *-статистически значимые отличия ($p < 0,05$) от показателей группы сравнения

Рисунок 6.1 – Выраженность изменений уровня γ -глобулинов у различных категорий детей с БЭН

Стабильностью отличается и уровень короткоживущего высокоспецифичного транспортного белка железа трансферрина. Однако, анализ его функциональной способности показал при общей его количественной достаточности и четкой тенденции в снижении концентрации сывороточного железа при развитии БЭН значительное снижение коэффициента его насыщения. Наиболее выражено изменение этого показателя у детей в стадии острой адаптации нарушения нутритивного статуса (I степень тяжести-64%; $p > 0,05$), что, по-видимому, сопряжено и со значительным снижением содержания свободного железа (-53%; $p > 0,05$), а также у детей первого полугодия жизни (-58%; $p < 0,05$), что, очевидно, связано с истощением депонированного железа и функциональной незрелостью желудочно-кишечного тракта для введения третьего прикорма (рисунок 6.2).



Примечание: *-статистически значимые отличия ($p < 0,05$) от показателей группы сравнения

Рисунок 6.2 – Выраженность изменений значений коэффициента насыщения трансферрина и концентрации свободного железа у различных категорий детей с БЭН

Исследование содержания глюкозы и триацилглицеринов, важнейших энергетических субстратов у детей с нарушением нутритивного статуса, показывает следующее (таблица 6.1). Во-первых, в целом отмечается стабильность уровня глюкозы при тенденции к более низким содержаниям у детей, родившихся недоношенными, и в возрасте 7-12 месяцев. Во-вторых, выявлено снижение уровня сывороточных триацилглицеринов, значительное в острой стадии адаптации (I степень-30%; $p < 0,05$), при тяжелой степени БЭН (-34%; $p < 0,05$), у недоношенных детей (-25%; $p > 0,05$). Это свидетельствует о переходе энергообеспечения при белково-энергетической недостаточности с углеводного на липидное и недостаточное обеспечение организма такими наиболее энергоемкими субстратами, как нейтральные липиды.

Поддержанию достаточного уровня глюкозы в крови, которая при катаболической направленности обменных процессов направляется

преимущественно к ЦНС, обеспечивается с большой вероятностью за счет потребления пирувата в процессе глюконеогенеза, о чем свидетельствует при равновесности лактатдегидрогеназной реакции значительное снижение его концентрации у детей первого полугодия жизни (-45%; $p < 0,05$), детей женского пола (-28%; $p < 0,05$). Снижение содержания пирувата у девочек весьма закономерно.

Таблица 6.1 – Выраженность изменений энергетических субстратов и их метаболитов в крови у различных категорий детей с БЭН

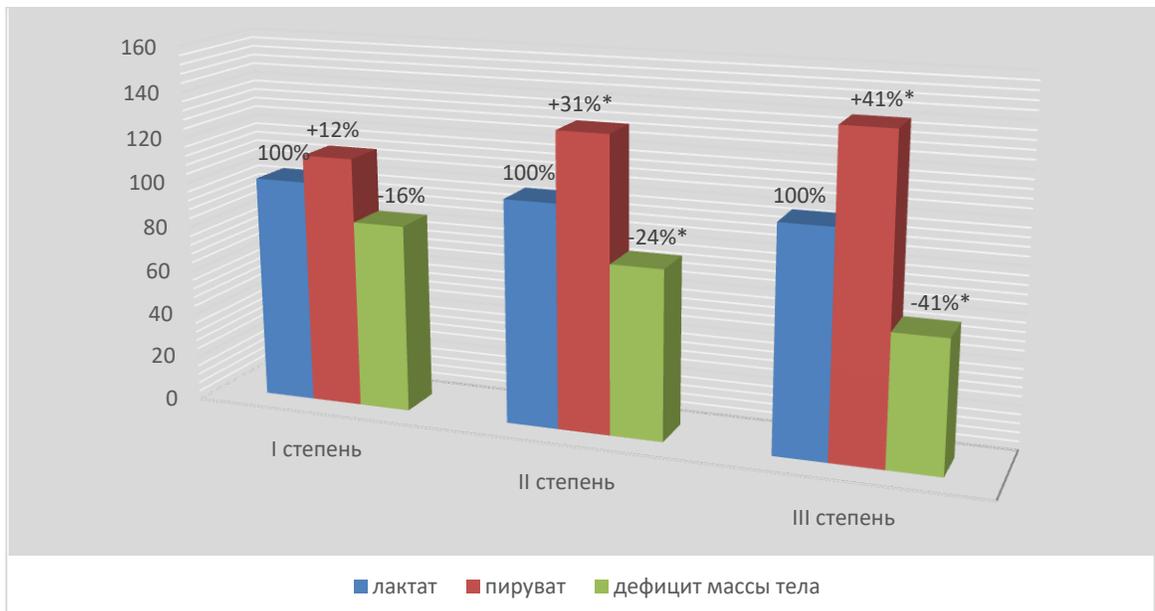
	глюкоза	ТАГ	Г/Т	Пируват	Лактат	Л/П	АТФ	КФК
I степень БЭН	-9%	-30%*	-13%	+12%	+111%*	+100%*	+9%	+17%
II степень БЭН	-11%	-18%	-31%	+31%*	+31%*	+1%	-18%	+24%*
III степень БЭН	+2%	-34%*	-6%	+41%*	+17%	-1%	+22%	+27%*
Доношен-ные	+1%	-2%	-28%	+36%*	+114%*	+100%*	+48%	+25%
Недоношен-ные	-23%	-25%	+1%	+1%	+38%	+100%*	-10%	+2%
1 полу-годие	-2%	+2%	-48%*	-45%*	+38%*	+75%*	+5%	+2%
2 полу-годие	-29%	-30%	-29%*	+63%*	+149%*	+60%*	+51%	-3%
Мальчики	-35%*	-1%	-30%*	+30%*	+43%*	+75%*	-11%	+16%
Девочки	-24%	+11%	-38%*	-28%	+92%*	+300%*	+36%	+10%

Примечание: *-статистически значимые отличия ($p < 0,05$) от показателей группы сравнения

Так, у взрослых здоровых женщин уровень аланина в сыворотке крови на 12% ниже, чем у мужчин [Киеня А.И., Бандажевский Ю.И., 1997], а у беременных с задержкой развития плода уровень аланина в 1,5 раза выше, чем у женщин беременность, которых протекала без отклонений [Кан Н.Е., Хачатрян З.В., Чаговец В.В., и соавт. 2020].

Анализ значений пирувата при нарастании тяжести белково-энергетической недостаточности показывает большую степень соответствия увеличению содержания

пирувата (+12%;($p>0,05$) -I степень, +31%;($p<0,05$) -II степень, +41%;($p<0,05$) при III степени), дефициту массы тела -16%($p>0,05$) -I степень, -24%;($p>0,05$)-II степень, -41%;($p>0,05$)-III степень. Отсутствие также различий в содержании лактата и активности лактатдегидрогеназы при II и III степенях тяжести свидетельствует, по-видимому, об образовании значительной доли этого метаболита из аланина мышечных белков (рисунок 6.3). Таким образом, содержание пирувата при БЭН можно позиционировать в качестве чувствительного биохимического маркера дефицита именно мышечной массы.



Примечание: *-статистически значимые отличия ($p<0,05$) от показателей группы сравнения

Рисунок 6.3 – Выраженность изменений содержания пирувата, лактата в крови и дефицита массы тела у детей с различными степенями БЭН

Таким образом, очевидно, что за счет катаболизма мышечных белков при БЭН формируется мощный фонд аминокислот, распределяемых в первую очередь по двум направлениям: синтез высокоспециализированных белков и белков плазмы, а также процессы глюкогенолиза (в то время, как депо гликогена в условиях

энергодифицита не рассчитаны на длительное поддержание оптимального содержания глюкозы крови).

Еще одной особенностью энергообмена у детей раннего возраста при нарушении нутритивного статуса является значительная интенсификация гликолиза, о чем можно судить по повышению активности лактатдегидрогеназы и увеличению концентрации лактата, что наиболее выражено у детей, родившихся в срок (114%; $p < 0,05$; $2,59 \pm 0,52$ ммоль/л); у девочек (+92%; $p < 0,05$; $2,08 \pm 0,54$ ммоль/л); при I степени тяжести (периоде острой адаптации) (+111%; $p < 0,05$; $2,52 \pm 0,52$ ммоль/л). У данных категорий детей следствием активации анаэробного окисления глюкозы является развитие лактаацидоза, который в выявленных пределах является компенсированным.

Оценка показателей липидного обмена у детей первого года жизни при нарушении у них нутритивного статуса выявила следующие закономерности. Во-первых, содержание общего холестерина, важнейшего структурного липида организма, у всех категорий детей поддерживается на сопоставимом уровне и в целом отличается большой стабильностью при большом диапазоне колебаний у мальчиков (Min и max 2,06-5,61 ммоль/л) у детей, родившихся недоношенными (Min и max 2,1-5,6 ммоль/л). Это вполне объяснимо. Так, по данным Friedman G., Goldsberg St. (цит. по А.И. Клиорин, 1981), с 2 до 7 месяцев происходит постепенное нарастание уровня общего холестерина в крови; позднее с 8 месяцев до 19 лет увеличение содержания холестерина является незначительным.

Обращает внимание также отсутствие изменений в уровне холестерина ЛВП, что позволяет допустить, что интенсивность, ритмичность обновления тканевых структур и высвобождение из них холестерина в данный возрастной период даже при развитии патологического процесса не нарушается. Признаком и параметром, отчетливо изменяющимся при формировании белково-энергетической недостаточности, является изменение содержания холестерина в составе транспортных ЛНП и ЛОНП.

Установлено, у всех категорий обследованных детей значительное увеличение содержания холестерина ЛНП, являющихся одной из основных форм доставки холестерина к тканям для осуществления структурной и антиоксидантной функции. При этом выраженность данных изменений определяется прежде всего полом ребенка (+89%; $p < 0,05$ у мальчиков и +44 %; $p < 0,05$ у девочек) и степенью тяжести БЭН (+75%; $p < 0,05$ при II степени; +97%; $p < 0,05$ при III степени), максимальное значение этот показатель достигает при III степени тяжести девочек ($3,48 \pm 0,26$ ммоль/л) и у мальчиков ($3,21 \pm 0,3$ ммоль/л) (таблица 6.2).

Таблица 6.2 – Выраженность изменений показателей липидного обмена и их фракций в крови у различных категорий детей с БЭН

	ЛВП	ЛНП	ЛОНП	Коэффициент атерогенности	ТАГ
I степень БЭН	-7%	+45%*	+44%*	+27%	-30%*
II степень БЭН	+5%	+75%*	-30%*	+1%	-18%
III степень БЭН	-7%	+97%*	-36%*	+51%*	-34%*
Доношенные	-6%	+38%*	-41%*	+24%*	-1%
Недоношенные	+1%	+52%*	+49%*	+51%*	-25%
1 полугодие	+1%	+64%*	+58%*	+29%	+4%
2 полугодие	-7%	+65%*	-56%*	-6%	-30%
Мальчики	+1%	+89%*	+48%	+86%*	-1%
Девочки	+1%	+44%*	-66%*	+6%	+11%

Примечание: *-статистически значимые отличия ($p < 0,05$) от показателей группы сравнения

В условиях БЭН недостаточное использование холестерина может отражать уменьшенный пластический потенциал тканей и органов. Можно предположить, что при более низком уровне биосинтетических процессов может быть нарушен рецептор, опосредованный захват посредством В, Е-рецепторов и последующее использование этого стерина из ЛНП. Белково-энергетическая недостаточность в плане оценки состояния липидного спектра характеризуется перегруженностью ЛНП холестерином, неполным использованием его тканями. Можно предположить, что в организме обследованных детей с БЭН, происходит активация процессов свободнорадикального окисления. Свободные радикалы, в том числе активные формы кислорода, модифицируют ЛП, в частности ЛНП. При этом узнавание их В, Е-рецепторами нарушается и их избыточное количество циркулирует в кровотоке.

Неоднозначны изменения содержания холестерина в составе ЛОНП, главной задачей которых является транспорт эндогенно синтезированных в печени ацилглицеринов. У детей с I степенью тяжести БЭН, детей мужского пола, 1 полугодия жизни и родившихся недоношенными данный показатель значительно повышен, так же, как и холестерин ЛНП. Это, по-видимому, говорит о серьезных нарушениях усвоения холестерина тканями, так как ароВ₁₀₀, входит в состав ЛОНП, является общим и для ЛНП и обеспечивает связывание этих частиц с тканевым рецептором ЛНП.

Снижение содержания холестерина ЛОНП при БЭН II-III степенях недостаточности питания, по-видимому, связано с исключительно рациональным использованием холестерина ЛОНП в процессах мембрано и органогенеза.

Очевидно, можно предположить, что разнонаправленность изменений холестерина ЛОНП у доношенных (-41%; $p < 0,05$) и недоношенных (+49%; $p < 0,05$) детей, детей первого (+58%; $p < 0,05$) и второго (-56%; $p < 0,05$) полугодий жизни связано с увеличением количества тканевых рецепторов связывания ЛОНП у физиологически более зрелых детей, а у девочек, по-видимому, с исходно большим их количеством, обусловленным гендерной принадлежностью. Имеются мнения, что

при тяжелых нарушениях у детей с БЭН III степени в мембранах клеток снижается липопротеинлипазная активность [Скворцова В.А., Нетребко О.К., Боровик Т.Э., 2011; Нечаева Г.И., Друк И.В., Лялюков Е.А., 2013].

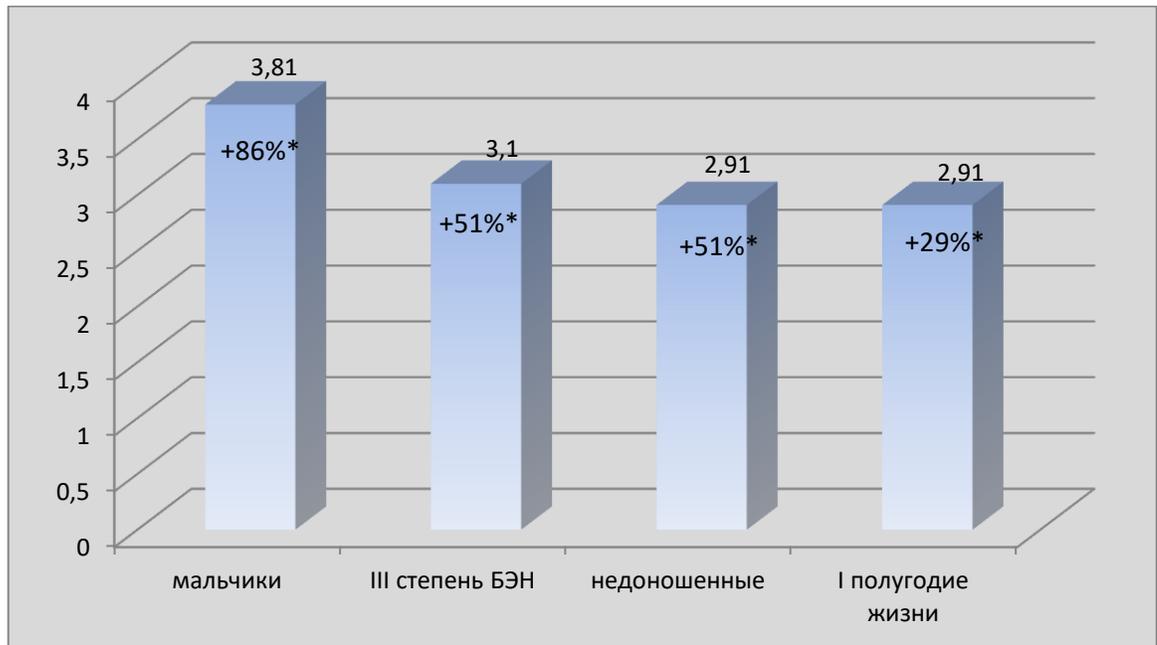
Небезынтересным является тот факт, что у обследованных нами девочек первого года жизни с нормальной массой тела содержание холестерина в ЛОНП значительно выше, чем у мальчиков (+48%; $p < 0,05$) при отсутствии различий в других показателях липидного обмена, что говорит о различии данного показателя по гендерному признаку уже на первом году и необходимости учитывать этот факт при оценке здоровья детей.

Как показывают результаты наших исследований, характер перестройки соотношений холестерина ЛВП, холестерина ЛНП, холестерина ЛОНП, приводит к значительному увеличению параметров коэффициента атерогенности в первую очередь у мальчиков (+86%; $p < 0,05$; $3,81 \pm 1,14$); у детей, гестационный возраст при рождении у которых был менее 38 недель (+51%; $p < 0,05$; $2,91 \pm 0,45$), а также у детей с тяжелой формой БЭН (+51%; $p < 0,05$; $3,1 \pm 0,1$) (рисунок 6.5).

Принятый идеальным у новорожденных (не более 1), индекс атерогенности достигает 2,2-2,5 у здоровых мужчин и женщин в возрасте 23-25 лет и растет на 4-6 единиц у лиц с ишемической болезнью сердца [Пупкова В.И., 2006].

Развитие дислипотеинемии по атерогенному типу при БЭН вероятно преимущественно в первое полугодие жизни (повышение коэффициента атерогенности +29 %; $p < 0,05$) и этого не происходит у детей в возрасте 7-12 месяцев. Это согласуется с данными, о том, что 3/5 от общего пятикратного возрастания холестерина ЛНП, происходящего с момента рождения до созревания человека, имеет место в раннем грудном возрасте [Andersen G.E. et al. цит. по А.И. Клиорину, 1981], что дети способны поддерживать тот ранговый уровень сывороточного холестерина, который фиксируется у них к 6 месяцу жизни [Labarthe D., Eissa M., Vara C., 1981; Sporik R., Johnstone J.H., Cogswell J.J., 1991]. Интересной была гипотеза Reiser R., Sidelman Z. (цит. по А.И. Клиорину, 1981), оспоренная другими

исследователями, о том, что в грудном молоке пища с высоким содержанием холестерина может индуцировать пожизненное повышение активности фермента, участвующего в катаболизме холестерина.



Примечание: *-статистически значимые отличия ($p < 0,05$) от показателей группы сравнения

Рисунок 6.5 – Коэффициент атерогенности у различных категорий детей с БЭН

Выявленный в настоящей работе характер изменений липидного обмена у детей первого года жизни по атерогенному типу при формировании у них синдрома БЭН с развитием дефицита массы тела в соответствии с гипотезой «фетального программирования» Баркера, одним из первых установивших связь между размерами тела при рождении и развитием патологии в сердечно-сосудистой системе и обмена веществ [Godfrey K.M., Barker D.J., 2000], позволяет предположить у ряда категорий детей с нарушением нутритивного статуса возможность реализации атеросклеротического процесса на более поздних этапах онтогенеза и быть предиктором заболеваний ССС. Доказательством этому служат данные ряда исследований [Barker D.J. et al., 1993; Boulton J., 1994].

Выявлено, что реализация феномена трэкинга относительно плазменных липопротеинов носит отсроченный характер, начинает определяться только после 4 лет, а достоверно чаще начинают выявляться в возрастной группе 10-14 лет у мальчиков [Ташкова М.Н., 2004; Кельмансон И.А., 2005; Ларионова В.И., 2005; Boulton J., 1994]. Показано также, что показатели общего холестерина и холестерина ЛНП, апопротеина В были более высокими у взрослых 50-53 лет, которые имели малую массу тела при рождении [Barker D.J. et al., 1993]. Следовательно, ряд категорий детей, перенесших состояние белково-энергетической недостаточности в возрасте до первого года, формируют группу риска по развитию атеросклероза в более поздних сроках онтогенеза. Это обосновывает необходимость включения исследования спектра липопротеинов плазмы в клинико-лабораторный мониторинг из здоровья, начиная с младшего школьного возраста.

Таким образом, нарушения нутритивного статуса у детей первого года жизни имеет свои особенности, отражающие метаболическую картину патологического состояния в зависимости от скорости развития нарушений и их тяжести, пола ребенка, гестационного возраста при рождении, что имеет значение для диагностики, мониторинга состояния и эффективности лечения, прогноза последствий.

ВЫВОДЫ

1. Установлено, что в антенатальном периоде предикторами формирования белково-энергетической недостаточности являются: патологическое течение беременности (угроза прерывания беременности, внутриутробные инфекции), что обуславливает пренатальную форму белково-энергетической недостаточности в 69,2% случаев; следствием неблагоприятного течения антенатального периода являются: преждевременные роды, которые отмечались у 55,8% матерей детей с БЭН.

2. Выявлено, что в постнатальном периоде причинами нарушения энергопластического баланса у детей являются врожденные пороки развития сердечно-сосудистой, нервной и пищеварительной систем (36,5%; $p < 0,05$), пищеварительная недостаточность (76,9%; $p < 0,05$), хронические заболевания (64,5%; $p < 0,05$) детей; приводят к задержке психомоторного развития (36,5%; $p < 0,05$).

3. Следует отметить, что при белково-энергетической недостаточности у детей первого года жизни наблюдается при сохранении уровня белка в пределах нормы увеличении γ -глобулинов, а при БЭН высоких степеней также α_2 -глобулинов. Происходит анаэробизация окисления глюкозы с увеличением содержания лактата, что сопровождается развитием лактаацидоза, у доношенных детей, а также детей второго полугодия жизни, что присуще преимущественно для детей женского пола. Отмечается повышение содержания пирувата, ассоциированный с дефицитом мышечной массы тела.

4. Показано, что адаптационно-компенсаторные процессы, направленные на стабилизацию уровня глюкозы крови у детей первого года жизни с белково-энергетической недостаточностью, характеризуются достаточностью и соотносятся со снижением содержания пирувата у детей первого полугодия жизни (-45%; $p < 0,05$); детей женского пола (-28%) $p > 0,05$). Недостаточность механизмов поддержания уровня глюкозы крови со снижением ее содержания, соотносящимся с

увеличением содержания пирувата характерна: для детей мужского пола (-35%; $p < 0,05$ глюкозы и +30%; $p < 0,05$ пирувата); детей второго полугодия жизни (-29%; $p > 0,05$ глюкозы и +65%; $p < 0,05$ пирувата).

5. Установлено, что метаболический профиль нарушения нутритивного статуса имеет специфические черты в зависимости от пола ребенка: у мальчиков – повышение содержания лактата и пирувата (+30%; $p < 0,05$), нарастание уровней как холестерина ЛНП (+89%; $p < 0,05$), так и холестерина ЛОНП (+48%; $p < 0,05$), что приводит к значительному отклонению коэффициента атерогенности (+86%; $p < 0,05$); у девочек - снижение содержания пирувата (-28%), сочетающееся со значительным увеличением содержания лактата (+93%; $p < 0,05$) и увеличение индекса лактат/пируват возрастают в 2 раза при I степени тяжести и у детей родившихся доношенными и недоношенными, а у девочек резкое трехкратное возрастание показателей этого индекса (+200%; $p < 0,05$) и вероятность лактацидоза; повышение холестерина ЛНП (+44%; $p < 0,05$) на фоне снижения холестерина ЛОНП (-66%; $p < 0,05$) и стабильность параметров коэффициента атерогенности.

6. Выявлено, что белково-энергетическая недостаточность создает благоприятный преморбидный фон для манифестации железодефицитной анемии, наиболее чувствительным критерием которой можно признать коэффициент насыщения трансферрина. При этом риски развития не определяются полом ребенка, но более высоки у детей первого полугодия жизни и детей в начальной (I степени) БЭН, как состояния острой адаптации.

7. Перенесенное состояние белково-энергетической недостаточности на первом году жизни формирует преморбидный фон для возможной инициации механизма атерогенеза, при этом риски по увеличению коэффициента атерогенности наиболее велики: у детей мужского пола (+86%; $p < 0,05$); у детей, родившихся недоношенными (+51%; $p < 0,05$); при белково-энергетической недостаточности, характеризующиеся (+51%; $p < 0,05$) III степенью тяжести; при развитии синдрома БЭН в первом полугодии жизни (+29%). Риски инициации атерогенеза у детей

младшего возраста при белково-энергетической недостаточности не формируются: у детей женского пола; если состояния БЭН переносится во втором полугодии жизни.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При мониторинге развития здоровых детей следует учитывать гендерные отличия по содержанию триацилглицеринов и холестерина ЛОНП с первого года жизни.

2. Целесообразно определение содержания пирувата крови при нарушениях нутритивного статуса, который коррелирует со степенью дефицита мышечной массы.

3. Рационально включение данных о перенесенном синдроме БЭН в первом полугодии жизни в самостоятельную рубрику амбулаторной карты ребенка и в переводном эпикризе для взрослой поликлиники, как потенциальной группе риска развития атеросклеротического процесса уже в подростковом и юношеском возрасте с необходимостью мониторинга липидного спектра.

4. При наличии предикторов БЭН, целесообразно помимо исследования для выявления риска развития железодефицитной анемии-количество эритроцитов, уровня гемоглобина и трансферрина, рационально исследовать коэффициент насыщения трансферрина, как наиболее тонкого и чувствительного биохимического индикатора возможности развития железодефицитной анемии.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АТФ-аденозинтрифосфат

АЛАТ- аланинаминотрансфераза

АСАТ- аспартатаминотрансфераза

АРЖП-аномалия развития желчного пузыря

БЭН- белково-энергетическая недостаточность

ЖКТ-желудочно-кишечный тракт

ЗВУР-задержка внутриутробного развития

ИФА-иммуноферментный анализ

ЛДГ-лактатдегидрогеназа

ЛНП-липопротеин низкой плотности

ЛОНП- липопротеин очень низкой плотности

ЛВП- липопротеин высокой плотности

НАДФН- никотинамидадениндинуклеотидфосфат восстановленный

НАД+ – никотинамидадениндинуклеотид окисленный

НАДН- никотинамидадениндинуклеотид восстановленный

ПЦР-полимеразная цепная реакция

ССС-сердечно-сосудистая система

ТАГ- триацилглицерины

ЦНС-центральная нервная система

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. L-карнитин: свойства, препараты медицинское / Л. В. Яковлева, Е. М. Безчаснюк, А. В. Улесов [и др.] // Український журнал клінічної та лабораторної медицини. – 2011. – № 6(2). – С. 17–24.
2. Агейкин, В. А. Состояние гипофизарно-тиреоидной системы у новорожденных и грудных детей с гипотрофией / В. А. Агейкин, И. П. Ларичева, М. В. Саляева // Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского. – 1988. – № 3. – С. 108–109.
3. Алексеев, В. Н. Роль митохондриальной патологии в современной медицине и офтальмологии / В. Н. Алексеев, Д. Н. Никитин, И. Р. Газизова // Профилактическая и клиническая медицина. – 2011. – № 3(40). – С. 326–330.
4. Анализ метаболических путей при задержке роста плода / Н. Е. Кан, З. В. Хачатрян, В. В. Чаговец [и др.] // Биомедицинская химия. – 2020. – Т. 66, № 2. – С. 174–180.
5. Анастасьева, В. Г. Патология плода и внезародышевых органов в 1-й триместрах беременности у женщин с восходящей генитальной инфекцией / В. Г. Анастасьева // Ультразвуковая диагностика. – 1996. – № 3. – С. 36.
6. Анохин, В. А. Проблемы и новые направления в диагностике инфекционных заболеваний у детей / В. А. Анохин, Г. Р. Хасанова // Российский педиатрический журнал. – 2000. – № 4. – С. 32.
7. Аронов, Д. М. Применение коэнзима Q10 в кардиологической практике / Д. М. Аронов // РМЖ. – 2004. – № 12(15). – С. 905–909.
8. Афанасьева, Н. В. Особенности неврологического и психологического статуса детей первых лет жизни, рожденных с синдромом задержки роста плода / Н. В. Афанасьева, И. В. Игнатко // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2003. – № 2(4). – С. 15–19.

9. Ацетил-Е-карнитин: биологические свойства и клиническое применение / Е. В. Ефимова, Т. А. Гуськова, В. М. Копелевич [и др.] // Химико-фармацевтический журнал. – 2002. – Т. 36, № 3. – С. 3–7.
10. Баранов, А. А. Диетотерапия синдрома мальабсорбции у детей раннего возраста : пособие для врачей / А. А. Баранов, Т. Э. Боровик. – Москва, 2006. – 51 с.
11. Баранов, А. А. Смертность детского населения России (тенденции, причины и пути снижения) / А. А. Баранов, В. Ю. Альбицкий. – 3-е изд., перераб. и доп. – Москва : Союз педиатров России, 2009. – 387 с. : ил.
12. Бахмутова, Л. А. Особенности ранней адаптации новорожденных с задержкой внутриутробного развития / Л. А. Бахмутова, М. В. Штепо, С. В. Лапеко // Сборник научных трудов. Ставропольского научно-исследовательского института животноводства и кормопроизводства. – 2006. – С. 68.
13. Белов, В. А. Состояние клеточного энергетического обмена у детей, больных хроническим тонзиллитом / В. А. Белов, В. С. Сухоруков // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2012. – № 6. – С. 59–61.
14. Белоусова, Н. А. Материнское молоко–«золотой стандарт» питания младенца / Н. А. Белоусова // Педиатрия. – 2010. – № 1. – С. 5–9.
15. Бельмер, С. В. Рациональное питание и состав кишечной микрофлоры / С. В. Бельмер, Т. В. Гасилина // Вопросы детской диетологии. – 2003. – Т. 1, № 5. – С. 17–21.
16. Биологическая химия : учебник для студентов медицинских вузов / под ред. Е. С. Северин, Т. Л. Алейникова, Е. В. Осипов, С. А. Силаева. – Москва : Медицинское информационное агентство, 2008. – 364 с.
17. Болезнь «кленового сиропа» / Е. А. Николаева, С. Н. Денисова, М. Б. Курбатов [и др.] // Вопросы детской диетологии. – 2004. – Т. 2, № 6. – С. 76–79.
18. Боровик, Т. Э. Клиническая диетология детского возраста : руководство для врачей / Т. Э. Боровик, К. С. Ладодо. – Москва : Медицина, 2008. – 606 с.

19. Бородулин, В. Б. Баланс свободнорадикального окисления и антиоксидантной системы организма : учебное пособие / В. Б. Бородулин, Н. Ю. Русецкая. – Саратов, 2015. – 96 с.
20. Брин, И. Л. Элькар (20 % раствор L-карнитина) в педиатрии (научный обзор) / И. Л. Брин. – Москва, 2005. – 36 с.
21. Валетова, Ю. А. Роль ФАО в обеспечении международной продовольственной безопасности / Ю. А. Валетова // Актуальные проблемы российского права. – 2007. – № 2(5). – С. 475–482.
22. Вельтищев, Ю. Е. Митохондриальные болезни / Ю. Е. Вельтищев, П. А. Темин // Наследственные болезни нервной системы : руководство для врачей. – Москва : Медицина, 1998. – С. 496.
23. Вишнёва, Е. А. Профилактика аллергии у детей / Е. А. Вишнёва, Л. С. Намазова-Баранова // Педиатрическая фармакология. – 2014. – Т. 11, № 3. – С. 61–65.
24. Влияет ли курение на образование микровезикул в крови? / И. Г. Мустафин, Л. Д. Зубаирова, И. А. Кузьминых [и др.] // Казанский медицинский журнал. – 2007. – Т. 88, № 6. – С. 562–566.
25. Влияние антиоксиданта на основе убихинона - кудесана - на активность перекисного окисления липидов и антиоксидантную защиту при пиелонефрите у детей / И. Н. Захарова, Е. Г. Обычная, Е. В. Скоробогатова [и др.] // Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского. – 2005. – Т. 84, № 4. – С. 75–78.
26. Влияние гидрофильной формы убихинона на сердечную мышцу при окислительном стрессе / В. Л. Лакомкин, О. В. Коркина, В. Г. Цыпленкова [и др.] // Кардиология. – 2004. – Т. 44, № 1. – С. 43–47.
27. Володин, Н. Н. Перинатальная неврология - проблемы и пути решения / Н. Н. Володин // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2009. – Т. 109, № 10. – С. 4–8.

28. Врожденные вирусные инфекции и маловесные дети / Л. Л. Нисевич, А. Г. Талалаев, Л. Н. Каск [и др.] // Вопросы современной педиатрии. – 2002. – № 2. – С. 9–13.
29. Гаппаров, М. М. Влияние структуры питания и окружающей среды на неспецифическую резистентность организма детей и их физическое развитие / М. М. Гаппаров, Ю. В. Первова // Вопросы питания. – 2005. – Т. 74, № 1. – С. 33–35.
30. Гаппаров, М. М. Питание детей первого года жизни: взгляд нутрициолога / М. М. Гаппаров, М. М. Левачев // Вопросы питания. – 2001. – № 4. – С. 23–27.
31. Гармаева, В. В. Особенности биосинтеза, метаболизма и функции карнитина в организме и новорожденного / В. В. Гармаева // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2007. – № 35. – С. 21–26.
32. «Глобальные» методы исследования системы гемостаза в современной акушерской практике / И. Г. Мустафин, Т. Е. Курманбаев, А. А. Шмидт [и др.] // Казанский медицинский журнал. – 2019. – Т. 100, № 6. – С. 958–964.
33. Гмурман, В. Е. Теория вероятностей и математическая статистика / В. Е. Гмурман. – Москва : Высшая школа, 2003. – 479 с.
34. Губергриц, Н. Б. L-карнитин: от биохимических свойств к клиническому применению / Н. Б. Губергриц, О. А. Голубова, Г. М. Лукашевич // Consilium Medicum. – 2012. – № 2, прил. Гастроэнтерология. – С. 64.
35. Данилова, Л. А. Анализ крови и мочи / Л. А. Данилова. – Санкт-Петербург : Салит-Медкнига, 2000. – 128 с.
36. Данилова, Л. А. Анализ крови, мочи и других биологических жидкостей в различные возрастные периоды / Л. А. Данилова. – Санкт-Петербург : СпецЛит, 2016. – 111 с.
37. Дементьева, Г. М. Выживанием глубоко недоношенных детей: современное состояние проблемы / Г. М. Дементьева, И. И. Рюмина, М. И. Фролова // Педиатрия. – 2004. – № 3. – С. 60–66.

38. Дементьева, Г. М. Задержка внутриутробного развития у новорожденных / Г. М. Дементьева // Современные технологии в педиатрии и детской хирургии. – 2008. – № 3. – С. 172–178.
39. Детские болезни : учебник / под ред. А. А. Баранова. – 2-е изд., испр. и доп. – Москва : ГЭОТАР–Медиа, 2012. – 1008 с.
40. Детское питание : руководство для врачей / под ред. В. А. Тутельяна, И. Я. Коня. – Москва : Мед. информ. агентство ; Казань : ПИК Идел–Пресс, 2009. – 946 с.
41. Детское питание : руководство для врачей / под ред. В. А. Тутельяна, И. Я. Коня. – 4-е изд., перераб. и доп. – Москва : Медицинское информационное агентство, 2017. – 784 с.
42. Джумагазиев, А. А. Значение естественного вскармливания для роста и развития детей первого года жизни, перенесших внутриутробную инфекцию / А. А. Джумагазиев, Э. С. Юсупова // Вопросы детской диетологии. – 2006. – Т. 4, № 6. – С. 70–73.
43. Диагностика и лечение соматотропной недостаточности у детей. Национальный Консенсус / В. А. Петеркова, О. В. Фофанова, А. Н. Тюльпаков [и др.]. – Москва, 2005. – 5 с.
44. Динамика параметров электрокардиограммы и вариабельности сердечного ритма у новорожденных с транзиторной ишемией миокарда на фоне лечения препаратом Элькар / В. И. Петров, М. Я. Ледяев, Т. Е. Заячникова [и др.] // Педиатрическая фармакология. – 2003. – № 1(3). – С. 60–63.
45. Еркулева, Ю. В. Оценка статуса питания ребенка в практике врача-педиатра / Ю. В. Еркулева, А. А. Корсунский. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2016. – 80 с.
46. Ершова, С. А. Дисфункция митохондрий при нефропатиях у детей / С. А. Ершова // Нефрология и диализ. – 2003. – Т. 5, № 4. – С. 344–353.
47. Ефуни, С. Н. Гипоксические состояния и их классификация / С. Н. Ефуни, В. А. Шпектор // Анестезиология и реаниматология. – 1981. – № 2. – С. 3.

48. Ефуни, С. Н. Руководство по гипербарической оксигенации (теория и практика клинического применения) / С. Н. Ефуни, В. А. Шпектор. – Москва : Медицина, 1986. – 416 с. : ил.
49. Заячникова, Т. Е. Препарат элькар в комплексном лечении новорожденных с малой массой тела при рождении / Т. Е. Заячникова, М. Я. Ледяев, В. П. Петренко // I Всероссийский конгресс «Современные технологии в педиатрии и детской хирургии». – Москва, 2002. – С. 175–176.
50. Значение генетических мутаций в развитии метаболических нарушений у пациентов с артериальной гипертензией / В. Б. Бородулин, О. В. Шевченко, Е. Н. Бычков [и др.] // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2012. – Т. 8, № 3. – С. 751–756.
51. Значение исключительно грудного вскармливания для здоровья, физического и нервно -психического развития детей первого года жизни (на примере г. Волгоград) / Л. В. Абольян, Т. К. Бердикова, В. Е. Ломовских [и др.] // Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского. – 2005. – Т. 84, № 5. – С. 53–57.
52. Казанцева, И. А. Нарушения клеточного энергообмена и их коррекция у новорождённых детей с задержкой внутриутробного развития : специальность 14.00.09 «Педиатрия» : автореферат диссертации на соискания ученой степени кандидата медицинских наук / Казанцева Ирина Алексеевна ; Федер. науч.-клин. центр дет. гематологии, онкологии и иммунологии Росздрава. – Москва, 2008. – 27 с.
53. Каменева, О. П. Особенности течения тяжелых форм гипотрофии на современном этапе / О. П. Каменева // Медико-экологические аспекты адаптации. – 1996. – № 3. – С. 31–34.
54. Камчатнов, П. Р. Применение карнитина (Элькар) и его производного ацетилкарнитина (Карницетин) в клинической практике : методическое пособие / П. Р. Камчатнов ; Рос. мед. ун-т. – Москва, 2010. – 20 с.

55. Кардиология: национальное руководство / под. ред. Ю. Н. Беленкова, Р. Г. Оганова. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 1232 с.
56. Кельмансон, И. А. Отсроченный риск кардиоваскулярной патологии, ассоциированный с малой массой тела при рождении / И. А. Кельмансон // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 1999. – № 2. – С. 12–18.
57. Кешишян, Е. С. Перспективы применения L-карнитина у недоношенных маловесных детей / Е. С. Кешишян, Г. А. Алямовская // I Всероссийский конгресс «Современные технологии в педиатрии и детской хирургии». – Москва, 2002. – С. 178–179.
58. Кешишян, Е. С. Психомоторное развитие как критерий неврологического здоровья недоношенного ребенка / Е. С. Кешишян, Е. С. Сахарова // Лечащий врач. – 2004. – № 5. – С. 7.
59. Киеня, А. И. Здоровый человек: основные показатели / А. И. Киеня, Ю. И. Бандажевский. – Минск : Эко-перспектива, 1997. – 108 с.
60. Клембовский, А. И. Митохондриальная недостаточность у детей / А. И. Клембовский, В. С. Сухоруков // Архив патологии. – 1997. – Т. 59, № 5. – С. 3–7.
61. Клинико-лабораторный алгоритм диагностики герпесвирусных инфекций у часто болеющих детей. новая национальноетехнология / И. В. Бабаченко, О. В. Мельник, А. С. Кветной [и др.] // Современные подходы к диагностике, терапии и профилактике инфекционных заболеваний у детей. Научные труды. – Санкт-Петербург, 2012. – С. 5–21.
62. Клинические аспекты метаболических нарушений у детей с гипотрофией / Д. В. Печкуров, Ф. Н. Гильмиярова, Л. И. Захарова [и др.] // Практическая медицина. – 2009. – № 7(39). – С. 105–108.
63. Клиорин, А. И. Атеросклероз в детском возрасте / А. И. Клиорин. – Ленинград : Медицина, 1981. – 192 с.

64. Ключников, С. О. Перспективы применения L-карнитина в педиатрии / С. О. Ключников // *Consilium Medicum*. – 2007. – № 2, прил. Педиатрия. – С. 116–119.
65. Кобилова, Б. Х. Медико-социальные аспекты здоровья детей первого года жизни, родившихся с замедленным ростом : специальность 14.00.09 «Педиатрия» : автореферат диссертации на соискания ученой степени кандидата медицинских наук / Б. Х. Кобилова. – Таджикистан, 2002. – 189 с.
66. Колб, В. Г. Клиническая биохимия / В. Г. Колб, В. С. Камышников. – Минск : Беларусь, 1976. – 312 с.
67. Кондрашова, М. Н. Монополизация дыхательной цепи янтарной кислотой при гипоксии / М. Н. Кондрашова // Тезисы докладов Всесоюзного Сопещания «Физиология и биоэнергетика гипоксии». – Минск, 1990. – С. 17.
68. Конь, И. Я. Заболеваемость детей первого года жизни в Российской Федерации: значение алиментарно-зависимой патологии / И. Я. Конь, А. И. Сафронова // *Вопросы детской диетологии*. – 2006. – № 2. – С. 22–25.
69. Конь, И. Я. Особенности введения продуктов прикорма на плодоевощной основе в питание детей из группы риска по пищевой аллергии и/или имеющих проявления аллергии / И. Я. Конь, М. В. Гмошинская, Т. В. Абрамова // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. – 2012. – Т. 57, № 6. – С. 102–106.
70. Конь, И. Я. Продукты прикорма промышленного выпуска в питании детей первого года жизни / И. Я. Конь, А. И. Сафронова // *Вопросы современной педиатрии*. – 2010. – Т. 9, № 4. – С. 119–123.
71. Конь, И. Я. Современные представления о питании детей в раннем постнатальном периоде / И. Я. Конь // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. – 2001. – № 11. – С. 63.

72. Копелевич, В. М. Витаминоподобные соединения L-карнитин и ацетил-L-карнитин: от биохимических исследований к медицинскому применению / В. М. Копелевич // Український біохімічний журнал. – 2005. – Т. 77(4). – С. 30–50.
73. Копелевич, В. М. Чудо карнитина / В. М. Копелевич. – Москва : Генезис, 2003. – 80 с.
74. Коровина, Н. А. Использование коэнзима Q10 в профилактике и лечении / Н. А. Коровина, Э. Г. Руге // Антиоксидантный препарат КУДЕСАН (коэнзим 10 с витамином Е). Применение в кардиологии Часть I. – Москва : Медпрактика-М, 2006. – С. 4–8.
75. Кострова, Г. Н. Социальные аспекты питания детей в семье / Г. Н. Кострова, В. И. Макарова, Л. Е. Дерягина // Экология человека. – 2006. – № S3. – С. 89–91.
76. Кошелева, Н. Г. Новые подходы к лечению угрожающих преждевременных родов / Н. Г. Кошелева, О. Н. Аржанова, Ю. Л. Громыко // Вестник Российской ассоциации акушеров и гинекологов. – 1996. – № 1. – С. 55.
77. Коэнзим Q: физиологическая функция и перспективы использования в комплексной терапии заболеваний сердечно-сосудистой системы. пособие для врачей / В. З. Ланкин, В. И. Капелько, Э. К. Руге [и др.]. – Москва : Медпрактика-М, 2008. – 22 с.
78. Кудесан -комплексный антиоксидантный препарат в кардиологической практике / А. М. Шилов, Е. С. Воеводина, Д. В. Исаков [и др.] // РМЖ. – 2006. – Т. 14, № 20. – С. 272.
79. Кузин, В. М. Карнитина хлорид (25 лет в клинической практике) / В. М. Кузин // Российский медицинский журнал. – 2003. – Т. 11, № 10. – С. 609–610.
80. Кулаков, В. И. Проблемы и перспективы выхаживания детей с экстремально низкой массой тела на современном этапе / В. И. Кулаков, А. Г. Антонов, Е. Н. Байбарина // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2006. – Т. 51, № 4. – С. 8–11.

81. Ларионова, В. И. Клинико-генетический анализ предрасположенности к развитию атеросклероза у детей и подростков : специальность 14.00.09 «Педиатрия», 03.00.15 «Генетика» : автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Валентина Ильинична Ларионова. – Санкт-Петербург, 2005. – 48 с.
82. Лебедева, О. В. Факторы риска и особенности развития перинатальных повреждений головного мозга у новорожденных с экстремально низкой массой тела / О. В. Лебедева, В. В. Белопасов, Т. А. Чикина // Международный неврологический журнал. – 2010. – № 7. – С. 5–8.
83. Левачев, М. М. Значение жира в питании здорового и больного человека: Справочник по диетологии / М. М. Левачев ; под ред. В. А. Тутельяна, М. А. Самсонова). – Москва : Медицина, 2002. – С. 25–32.
84. Ленинджер, А. Основы биохимии. В 3 т. Т. 3 / А. Ленинджер ; пер. с англ. В. Г. Горбулева, М. Д. Гроздовой ; под ред. В. А. Энгельгардта, Я. М. Варшавского. – Москва : Мир, 1985. – 321 с.
85. Леонтьева, И. В. Коэнзим q10 в лечении нарушений клеточной энергетики при кардиомиопатиях / И. В. Леонтьева // Consilium Medicum. – 2007. – № 1, прил. Педиатрия. – С. 84–89.
86. Лечебное питание с применением специализированного детского молочного продукта для энтерального питания с повышенным содержанием белка и энергии у детей первого года жизни с белково-энергетической недостаточностью / Л.С. Намазова-Баранова, Т.В. Турти, О.Л. Лукоянова [и др.] // Педиатрическая фармакология. – 2016. – 13(1). – С. 27-32.
87. Лимаренко, М. П. Патология сердечно-сосудистой системы при наследственных заболеваниях и врожденных пороках развития у детей / М. П. Лимаренко // Здоровье ребенка. – 2007. – № 6(9). – С. 38–41.

88. Липатова, Е. С. Гипотрофия у детей: клинико-метаболические критерии диагностики : специальность 14.01.08 «Педиатрия», 03.01.04 «Биохимия» : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Липатова Елена Сергеевна ; Самарский гос. мед. ун-т. – Самара, 2011. – 25 с.
89. Лялюкова, Е. А. Трофологическая недостаточность в клинической практике / Е. А. Лялюкова // Казанский медицинский журнал. – 2007. – Т. 88, № 5-S. – С. 205–210.
90. Марина, А. С. Анализ крови, мочи в клинической диагностике: справочник педиатра / А. С. Марина, Ю. В. Наточин. – Санкт-Петербург : СпецЛит, 2016. – 159 с.
91. Михалюк, Н. С. Оценка физического питания различных возрастных групп детского населения / Н. С. Михалюк // Вопросы питания. – 2004. – Т. 73, № 4. – С. 28–32.
92. Мухина, Ю. Г. Холестаз у новорожденных и детей первых месяцев жизни / Ю. Г. Мухина, А. В. Дегтярева // Детская гастроэнтерология. Избранные главы. – Москва, 2002. – С. 306–351.
93. Назаренко, И. И. Лабораторные методы диагностики неотложных состояний / И. И. Назаренко, А. А. Кишкун. – Москва : Медицина, 2002. – 568 с.
94. Назаренко, О. Н. Диагностика и коррекция белково-энергетической недостаточности и нарушений трофологического статуса у детей : учебно-методическое пособие / О. Н. Назаренко, К. В. Юрчик, В. В. Дмитрачков. – Минск : БГМУ, 2020. – 47 с.
95. Нарушения питания у детей раннего возраста и возможности их коррекции / В. А. Скворцова, Т. Э. Боровик, М. И. Баканов [и др.] // Вопросы современной педиатрии. – 2011. – Т. 10, № 4. – С. 119–125.
96. Наследственная патология человека. В 2 т. Т. 1 / Ю. Е. Вельтищев, Н. П. Бочков, Л. И. Беневоленская. – Москва, 1992. – 276 с.

97. Наука и человечество. Международный ежегодник. – Москва : Знание, 1983. – 400 с.
98. Национальная программа оптимизации вскармливания детей первого года жизни в Российской Федерации. Утверждена на XVI Съезде педиатров России (февраль 2009 г.). – Москва, 2011. – 68 с.
99. Национальная стратегия вскармливания детей первого года жизни в российской федерации / Т. Э. Боровик, К. С. Ладодо, Г. В. Яцык [и др.] // Практика педиатра. – 2008. – № 1. – С. 3–10.
100. Невская, О. В. Прогнозирование течения периода новорожденных с внутриутробной гипотрофией : специальность 14.00.09 «Педиатрия» : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Невская Ольга Вячеславовна ; Алтайский гос. мед. ун-т. – Барнаул, 2004. – 22 с.
101. Недостаточность питания в практике педиатра: дифференциальная диагностика и возможности нутритивной поддержки / И. Н. Захарова, Ю. А. Дмитриева, Н. Г. Сугян [и др.] // Медицинский совет. – 2019. – № 2. – С. 200–208.
102. Недостаточность питания у детей / Г. П. Смирнов, Л. П. Костюневич, Л. В. Искусова [и др.] // Материалы XIV Конгресса детских гастроэнтерологов. – 2007. – С. 73–74.
103. Нельсон, Д. Основы биохимии Ленинджера. В 3 т. Т. 2. Биоэнергетика и метаболизм / Д. Нельсон, М. Кокс. – Москва : Бином. Лаборатория знаний, 2014. – 636 с.
104. Неонатология : национальное руководство / гл. ред. Н. Н. Володина ; науч. редакторы Е. Н. Байбарина, Г. Н. Буслаева, Д. Н. Дегтярёв. – Москва : ГЭОТАР–Медиа, 2007. – 848 с. : ил.
105. Нетребенко, О. К. Отдаленные последствия характера вскармливания детей на ранних этапах развития / О. К. Нетребенко // Педиатрия. – 2005. – № 5. – С. 29–32.

106. Нетребенко, О. К. Об использовании кисломолочных смесей в питании детей первого года жизни -некоторые забытые аспекты / О. К. Нетребенко // Педиатрия. – 2002. – Т. 81, № 6. – С. 80–82.
107. Неудахин, Е. В. Клинико-метаболические и генетические аспекты гипотрофии детей раннего возраста : специальность 14.00.09 «Педиатрия» : автореферат диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук / Неудахин Евгений Васильевич. – Москва, 1992. – 39 с.
108. Неудахин, Е. В. Особенности дерматоглифики при внутриутробной гипотрофии / Е. В. Неудахин, С. В. Лукьянов, Н. В. Борисова // Материнство и детство. – 1992. – № 2-3. – С. 33.
109. Ни, А. Н. Нутритивный статус детей, родившихся с синдромом задержки внутриутробного развития / А. Н. Ни, Т. Ю. Фадеева, О. Г. Быкова // Вопросы детской диетологии. – 2011. – Т. 9, № 4. – С. 9–12.
110. Никитюк, Д. Б. Питание и физическая активность - основы здорового образа жизни / Д. Б. Никитюк // Московская медицина. – 2016. – № S1(12). – С. 163.
111. Николаева, Е. А. Современная диагностика митохондриальных болезней у детей / Е. А. Николаева, В. С. Сухоруков // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2007. – Т. 52, № 4. – С. 11–21.
112. Нормативно-методические и справочные материалы : периодическое издание : ежемесячное приложение к журналу «Информационный вестник здравоохранения Самарской области» / [учредитель: ГБУ здравоохранения «Самарская обл. мед. информационно–аналитический центр»]. – Самара : М–во здравоохранения Самарской обл., 2018. – № 1(194), Январь. – 80 с.
113. Определение первичных физиологических антикоагулянтов / З. С. Баркаган, А. П. Момот, В. А. Макаров [и др.] // Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза / З. С. Баркаган, А. П. Момот. – Москва, 2001. – С. 117–138.

114. Особенности белкового, углеводного и жирового обменов у пациентов с низкой массой тела / Е. А. Лялюкова, О. С. Дмитриенко, И. В. Друк [и др.] // Сибирский медицинский журнал. – 2011. – Т. 26, № 3-2. – С. 22–26.
115. Особенности вскармливания детей первого года жизни (по материалам анкетирования детей в московской области) / Т. Э. Боровик, К. С. Ладодо, Г. В. Тамазян [и др.] // Вопросы детской диетологии. – 2005. – Т. 3, № 6. – С. 12–15.
116. Остеопороз у детей : пособие для врачей / Н. А. Коровина, Т. М. Творогова, Л. П. Гаврюшова [и др.]. – Москва, 2005. – 50 с.
117. Педиатрия. Национальное руководство. Краткое издание / под ред. А. А. Баранова. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2014. – 768 с.
118. Печкуров, Д. В. Содержание α 1-антитрипсина и трансферрина в сыворотке крови детей раннего возраста с гипотрофией / Д. В. Печкуров, Н. А. Володина, Е. С. Липатова // Педиатрия. – 2011. – Т. 90, № 1. – С. 43–47.
119. Печкуров, Д. В. Функциональные расстройства пищеварения и нарушения кишечного биоценоза у детей при искусственном вскармливании: возможности коррекции / Д. В. Печкуров, Н. А. Володина, В. И. Дорохова // Вопросы практической педиатрии. – 2007. – Т. 2, № 5. – С. 104–106.
120. Прогнозирование и ранняя диагностика синдрома задержки роста плода / А. Н. Стрижаков, И. В. Игнатко, А. И. Давыдов [и др.] // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2014. – Т. 13, № 4. – С. 5–11.
121. Пупкова, В. И. Гиперлиппротеинемия / В. И. Пупкова. – Новосибирск : Вектор-Бест, 2006. – 32 с.
122. Пырьева, Е. А. Функциональное состояние почек при гипотрофии у детей грудного возраста : специальность 14.00.09 «Педиатрия» : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Пырьева Екатерина Анатольевна ; Рос. Гос. Мед. ун-т. – Москва, 2000. – 25 с.
123. Рахит : пособие для врачей / Ф. П. Романюк, В. П. Алферов, Е. А. Колго [и др.]. – Санкт–Петербург, 2002. – 62 с.

124. Рациональное вскармливание недоношенных детей / Т. Э. Боровик, Г. В. Яцык, К. С. Ладодо [и др.]. – 2-е изд., доп. и перераб. – Москва, 2010. – 63 с.
125. Рослыт, И. М. Правила чтения биохимического анализа : руководство для врача / И. М. Рослыт, М. Г. Водолапеская. – Москва : Медицинское информационное агентство, 2014. – 100 с.
126. Саакян, И. Р. Прогноз сердечной недостаточности по данным прижизненного изучения энергетической функции митохондрий у больных пороками сердца / И. Р. Саакян, Т. Д. Карапетян, Л. Ф. Шердукалова // Кардиология. – 1990. – Т. 30, № 4. – С. 91.
127. Самаль, Т. Н. Гипотрофия у детей раннего возраста: клиника, диагностика, современные подходы к лечению : методические рекомендации / Т. Н. Самаль, С. Е. Украинцев. – Минск : БГМУ, 2004. – 20 с.
128. Сверхмедленные биопотенциалы как способ экспресс-диагностики типа энергодефицита у реанимационных больных / И. Б. Заболотских, К. Д. Зыбин, А. Н. Курзанов [и др.] // Кубанский научный медицинский вестник. – 2009. – № 1(106). – С. 37–42.
129. Сейфулла, Р. Д. Новые комбинированные адаптогены, повышающие работоспособность спортсменов высокой квалификации / Р. Д. Сейфулла // Теория и практика физической культуры. – 1998. – № 10. – С. 47–50.
130. Скворцова, В. А. Нарушения питания у детей раннего возраста / В. А. Скворцова, Т. Э. Боровик, О. К. Нетребенко // Лечащий врач. – 2011. – № 1. – С. 17–21.
131. Скулачев, В. П. Аккумуляция энергии в клетке / В. П. Скулачев. – Москва : Наука, 1969. – 440 с.

132. Современные принципы и методы вскармливания детей первого года жизни. Методические указания 99/225 : [утв. Зам. Министра здравоохранения РФ Т. И. Стуколова 30 декабря 1999 года]. – Текст : электронный // КонсультантПлюс [сайт]. – URL: <http://www.consultant.ru/cons/cgi/online.cgi?req=doc&base=EXP&n=493894#05346057776511588> (дата обращения: 20.10.2020).
133. Состояние здоровья внутриутробно инфицированных детей / М. Ю. Корнева, Н. А. Коровина, А. А. Заплатников [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2005. – Т. 50, № 2. – С. 48–52.
134. СП 2.3.6.1079-01 Санитарно-эпидемиологические требования к организациям общественного питания, изготовлению и оборотоспособности в них пищевых продуктов и продовольственного сырья (с изменениями на 10 июня 2016 года) / глав. гос. санитарный врач РФ. – Текст : электронный // Техэксперт. Электронный фонд: правовой и нормативно-технической документации [сайт]. – URL: <http://docs.cntd.ru/document/901802127> (дата обращения: 23.10.2020).
135. Спасов, А. А. Стереофармакологические особенности карнитина / А. А. Спасов, И. Н. Иежица // Российский физиологический журнал им. И.М. Сеченова. – 2005. – Т. 91, № 12. – С. 1469–1480.
136. Стрижаков, А. Н. Нервно-психический статус детей первых лет жизни, рожденных с синдромом задержки развития плода от матерей с гестозом / А. Н. Стрижаков, И. В. Игнатко, Н. В. Афанасьева // Материалы 36-го ежегодного конгр. междунар. общества по изучению патофизиологии беременности организации гестоза (Москва 24–28 мая 2004). – Москва, 2004. – С. 231–232.
137. Суржик, А. В. Эффективность вскармливания детей грудного возраста адаптированными молочными смесями, обогащенными длинноцепочечными полиненасыщенными жирными кислотами : специальность 14.00.09 «Педиатрия» : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Суржик Александра Витальевна. – Москва, 2004. – 23 с.

138. Сухоруков, В. С. Проблемы диагностики митохондриальной недостаточности / В. С. Сухоруков // Клинико-лабораторный консилиум. – 2012. – № 2(42). – С. 41–47.
139. Сухоруков, В. С. Энерготропная терапия в современной педиатрии / В. С. Сухоруков, С. О. Ключников // Вестник педиатрической фармакологии и нутрициологии. – 2006. – № 6. – С. 79–87.
140. Ташкова, М. Н. Связь между массой и длиной тела при рождении и функциональным состоянием детского организма в дошкольном возрасте : специальность 03.00.13 «Физиология» : диссертация на соискание учётной степени кандидата биологических наук / Ташкова Марина Николаевна ; Чувашию гос. пед. ун–т им. И. Я. Яковлева. – Чебоксары, 2004. – 167 с.
141. Терапия коэнзимом q10 (кудесаном): фокус на кардиальные изменения при вегетативной дистонии у детей и подростков / Т. М. Творогова, И. Н. Захарова, Н. А. Коровина [и др.] // Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского. – 2009. – Т. 87, № 2. – С. 86–91.
142. Тоточина, Н. Э. Проблема профилактики преэклампсии (гестоза) и гипотрофии плода: перспективы применения микронутриентов / Н. Э. Тоточина, И. Я. Конь, А. В. Мурашко // Вопросы детской диетологии. – 2008. – № 3. – С. 73–76.
143. Удодова, Л. В. Цитомегаловирусная инфекция, её влияние на гестационный процесс, состояние новорожденного (клиника, диагностика, лечение, профилактика) : учебное пособие / Л. В. Удодова, М. Г. Салий, Е. Г. Селина. – Астрахань, 2004. – 25 с.
144. Факторы риска рождения детей с задержкой внутриутробного развития / Э. В. Бушуева, Т. Г. Денисова, Л. И. Герасимова [и др.] // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2010. – Т. 6, № 3. – С. 528–530.
145. Характер питания детей грудного и раннего возраста в российской федерации: практика введения прикорма / В. А. Тутельян, А. К. Батулин, И. Я. Конь [и др.] // Педиатрия. Журнал им. Г. Н. Сперанского. – 2009. – Т. 88, № 6. – С. 77–83.

146. Ходарев, С. В. Интервальная гипоксическая тренировка в сочетании с триовитом и l-карнитином у юных спортсменов / С. В. Ходарев, Е. С. Тертышная, С. Д. Поляков // Лечебная физкультура и спортивная медицина. – 2010. – № 8(80). – С. 20–25.
147. Черкасов, Н. С. Клинико-биохимические особенности адаптации сердечно-сосудистой системы у новорожденных детей / Н. С. Черкасов, Л. А. Бахмутов, К. Ж. Енгибарян // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2001. – № 6. – С. 56.
148. Шабалов, Н. П. Детские болезни : учебник для студентов, обучающихся по специальности 040200 «Педиатрия» : в 2 т. / Н. П. Шабалов. – 6-е изд., перераб. и доп. – Москва [и др.] : Питер, 2009 –.
149. Шабалов, Н. П. Неонатология : учебное пособие для студентов, обучающихся по специальности 040200 -Педиатрия : в 2 т. Т. 1 / Н. П. Шабалов. – 4-е изд., испр. и доп. – Москва, 2006. – 720 с.
150. Шабалов, Н. П. Неонатология : учебное пособие для студентов, обучающихся по специальности 040200 -Педиатрия : в 2 т. Т. 2 / Н. П. Шабалов. – 4-е изд., испр. и доп. – Москва, 2006. – 640 с.
151. Шабельникова, Е. И. Морфофункциональные характеристики митохондрий лимфоцитов у детей при различных формах недостаточности клеточного энергообмена : специальность 03.00.25 «Гистология, цитология, клеточная биология» : автореферат диссертации на соискание учетной степени кандидата медицинских наук / Шабельникова Екатерина Игоревна. – Москва, 2005. – 25 с.
152. Шалина, Р. И. Перинатальные исходы у недоношенных новорожденных с экстремально низкой и низкой массой тела при рождении / Р. И. Шалина, Ю. В. Выхристюк, С. В. Кривоножке // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2004. – Т. 3, № 4. – С. 57–63.

153. Ширяева, Т. Ю. Синдром пренатальной задержки роста и внутриутробное программирование его отдаленных гормонально-метаболических последствий / Т. Ю. Ширяева, М. Ф. Логачев // Лекции по педиатрии. 2002. – Т. 2. - С. 73-85.
154. Ширяева, Т. Ю. Гормональные факторы роста у новорожденных с задержкой внутриутробного развития и у детей с различными формами задержки роста : специальность 14.00.09 «Педиатрия» : автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук / Ширяева Татьяна Юрьевна. – Москва, 1997. – 31 с.
155. Ших, Е. В. Витаминно-минеральный комплекс при беременности / Е. В. Ших, А. А. Махова. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2016. – 352 с.
156. Ших, Е. В. Витамины в клинической практике / Е. В. Ших, А. А. Махова. – Москва : Практическая медицина, 2014. – 368 с.
157. Школьников, М. А. Отчет Ассоциации детских кардиологов России по применению Кудесана. Применение антиоксидантного препарата кудесан (коэнзим Q10 с витамином E) в кардиологии / М. А. Школьников. – Москва, 2002. – 23 с.
158. Щеплягина, Л. А. Снижение минеральной плотности кости у детей: взгляд педиатра / Л. А. Щеплягина, Т. Ю. Моисеева, И. В. Круглова // Лечащий врач. – 2002. – № 9. – С. 26.
159. Энергодефицитный диатез / В. С. Сухоруков, Н. В. Клейменова, Е. В. Тозлян [и др.] // Клинико-лабораторный консилиум. – 2011. – № 4(40). – С. 44–49.
160. Эффективность L-карнитина в реабилитации детей после перенесенных острых респираторных заболеваний / Н. А. Геппе, С. И. Эрдес, Е. В. Петухова [и др.] // Вопросы практической педиатрии. – 2010. – Т. 5, № 2. – С. 50–56.
161. Юлиш, Е. И. Парадигма формирования и развития хронических соматических заболеваний на фоне персистирующих инфекций / Е. И. Юлиш // Здоровье ребенка. – 2010. – № 6(27). – С. 97–103.

162. A case of severe hypermetabolism of nonthyroid origin with a defect in the maintenance of mitochondrial respiratory control: a correlated clinical, biochemical, and morphological study / R. Luft, D. Ikkos, G. Palmieri [et al.] // *J. Clin. Invest.* – 1962. – Sep., Vol. 41. – P. 1776–804.
163. A cohort study of maternal screening for congenital *Toxoplasma gondii* infection: 12 years' experience / H. Yamada, K. Tanimura, M. Deguchi [et al.] // *J. Infect. Chemother.* – 2019. – Jun., Vol. 25(6). – P. 427–430.
164. A novel infant milk formula concept: Mimicking the human milk fat globule structure / S. Gallier, K. Vocking, J. A. Post [et al.] // *Colloids Surf B Biointerfaces.* – 2015. – Dec. 1, Vol. 136. – P. 329–339.
165. A Novel Mitochondrial DNA Deletion in Patient with Pearson Syndrome / R. Khasawneh, H. Alsokhni, B. Alzghoul [et al.] // *Med. Arch.* – 2018. – Apr., Vol. 72(2). – P. 148–150.
166. A novel mutation in the mitochondrial tRNA for tryptophan causing a late-onset mitochondrial encephalomyopathy / P. S. Sanaker, H. L. Nakkestad, E. Downham [et al.] // *Acta Neurol. Scand.* – 2010. – Feb., Vol. 121(2). – P. 109–113.
167. A prospective assessment of food and nutrient intake in a population of Malawian children at risk for kwashiorkor / C. A. Lin, S. Boslaugh, H. M. Ciliberto [et al.] // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* – 2007. – Apr., Vol. 44(4). – P. 487–493.
168. Adaptive regulation of intestinal lysine metabolism / J. B. van Goudoever, B. Stoll, J. F. Henry [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* – 2000. – Oct. 10, Vol. 97(21). – P. 11620–1165.
169. Akuyam, S. A. A review of some metabolic changes in protein-energy malnutrition / S. A. Akuyam // *Niger. Postgrad Med. J.* – 2007. – Jun., Vol. 14(2). – P. 155–162.
170. Alpha1-antitrypsin protects beta-cells from apoptosis / B. Zhang, Y. Lu, M. Campbell-Thompson [et al.] // *Diabetes.* – 2007. – May, Vol. 56(5). – P. 1316–1323.

171. Alvarez-Olmos, M. I. Probiotic agents and infectious diseases: a modern perspective on a traditional therapy / M. I. Alvarez-Olmos, R. A. Oberhelman // *Clin. Infect. Dis.* – 2001. – Jun. 1, Vol. 32(11). – P. 1567–1576.
172. Ames, B. N. Mineral and vitamin deficiencies can accelerate the mitochondrial decay of aging / B. N. Ames, H. Atamna, D. W. Killilea // *Mol. Aspects Med.* – 2005. – Aug.-Oct., Vol. 26(4-5). – P. 363–378.
173. Armitage, J. A. Experimental models of developmental programming: consequences of exposure to an energy rich diet during development / J. A. Armitage, P. D. Taylor, L. Poston // *J. Physiol.* – 2005. – May 15, Vol. 565(Pt 1). – P. 3–8.
174. Assessment of antioxidant enzymes, total sialic acid, lipid bound sialic acid, vitamins and selected amino acids in children with phenylketonuria / S. Ekin, M. Dogan, F. Gok [et al.] // *Pediatr. Res.* – 2018. – Dec., Vol. 84(6). – P. 821–828.
175. Bahl, J. J. The pharmacology of carnitine / J. J. Bahl, R. Bressler // *Annu Rev. Pharmacol. Toxicol.* – 1987. – Vol. 27. – P. 257–277.
176. Barker, D. J. In utero programming of chronic disease / D. J. Barker // *Clin. Sci (Lond).* – 1998. – Aug., Vol. 95(2). – P. 115–128.
177. Basch, J. J. Identification of the milk fat globule membrane proteins. II. Isolation of major proteins from electrophoretic gels and comparison of their amino acid compositions / J. J. Basch, R. Greenberg, H. M. Farrell // *Biochim. Biophys. Acta.* – 1985. – Vol. 830(2). – P. 127–135.
178. Bellingham-Young, D. A. Foetal origins theory: links with adult depression and general self-efficacy / D. A. Bellingham-Young, E. N. Adamson-Macedo // *Neuro Endocrinol. Lett.* – 2003. – Dec., Vol. 24(6). – P. 412–416.
179. Benefits of probiotics on enteral nutrition in preterm neonates: a systematic review / G. Athalye-Jape, G. Deshpande, S. Rao [et al.] // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2014. – Dec., Vol. 100(6). – P. 1508–1519.

180. Bering, S. B. Human Milk Oligosaccharides to Prevent Gut Dysfunction and Necrotizing Enterocolitis in Preterm Neonates / S. B. Bering // *Nutrients*. – 2018. – Oct. 8, Vol. 10(10). – P. 1461.
181. Bhagavan, H. N. Potential role of ubiquinone (coenzyme Q10) in pediatric cardiomyopathy / H. N. Bhagavan, R. K. Chopra // *Clin. Nutr.* – 2005. – Jun., Vol. 24(3). – P. 331–338.
182. Boulton, J. Screening of hypercholesterolemia in childhood / J. Boulton // *Ann. Nestle*. – 1994. – Vol. 52. – P. 14–24.
183. Bremer, J. The role of carnitine in intracellular metabolism / J. Bremer // *J. Clin. Chem. Clin. Biochem.* – 1990. – May, Vol. 28(5). – P. 297–301.
184. Brookes, P. S. Mitochondrial nitric oxide synthase / P. S. Brookes // *Mitochondrion*. – 2004. – Mar., Vol. 3(4). – P. 187–204.
185. Brunst, K. J. Integrating mitochondriomics in children's environmental health / K. J. Brunst, A. A. Baccarelli, R. J. Wright // *J. Appl. Toxicol.* – 2015. – Sep., Vol. 35(9). – P. 976–991.
186. Carnitine-acylcarnitine translocase deficiency: metabolic consequences of an impaired mitochondrial carnitine cycle / W. Röschinger, A. C. Muntau, M. Duran [et al.] // *Clin. Chim. Acta*. – 2000. – Aug., Vol. 298(1-2). – P. 55–68.
187. CAT/CLAMS: its use in detecting early childhood cognitive impairment / D. A. Kube, W. M. Wilson, M. C. Petersen [et al.] // *Pediatr. Neurol.* – 2000. – Sep., Vol. 23(3). – P. 208–215.
188. Chakrabarti, S. Aging and Neurodegeneration: A Tangle of Models and Mechanisms / S. Chakrabarti, K. P. Mohanakumar // *Aging Dis.* – 2016. – Mar. 15, Vol. 7(2). – P. 111–113.
189. Chaturvedi, R. K. Mitochondrial approaches for neuroprotection / R. K. Chaturvedi, M. F. Beal // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* – 2008. – Dec., Vol. 1147. – P. 395–412.
190. Chi, C. S. Diagnostic approach in infants and children with mitochondrial diseases / C. S. Chi // *Pediatr. Neonatol.* – 2015. – Feb., Vol. 56(1). – P. 7–18.

191. Cieřlik, K. [Role of maternal risk factors in foetal growth impairment] / K. Cieřlik, M. Waszak // *Pediatr. Endocrinol. Diabetes Metab.* – 2007. – Vol. 13(3). – P. 147–150.
192. Clinical consequences of urea cycle enzyme deficiencies and potential links to arginine and nitric oxide metabolism / F. Scaglia, N. Brunetti-Pierri, S. Kleppe [et al.] // *J. Nutr.* – 2004. – Oct., Vol. 134(10 Suppl). – P. 2775S–2782S.
193. Clinical, biochemical and genetic analysis of the mitochondrial disorders presenting with cardiac damage / Y. Y. Ma, T. F. Wu, Y. P. Liu [et al.] // *Zhonghua Er Ke Za Zhi.* – 2013. – Dec., Vol. 51(12). – P. 909–914.
194. Cockburn, F. Neonatal brain and dietary lipids / F. Cockburn // *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.* – 1994. – Jan., Vol. 70(1). – P. F1–F2.
195. Coenzyme Q10 deficiency and response to supplementation in pediatric and adolescent migraine / A. D. Hershey, S. W. Powers, A. L. Vockell [et al.] // *Headache.* – 2007. – Jan., Vol. 47(1). – P. 73–80.
196. Coenzyme Q10 in health and disease / K. Overvad, B. Diamant, L. Holm [et al.] // *Eur. J. Clin. Nutr.* – 1999. – Oct., Vol. 53(10). – P. 764–770.
197. Colomb, V. [Malnutrition in the infant] / V. Colomb // *Rev. Prat.* – 2003. – Feb. 1, Vol. 53(3). – P. 263–267.
198. Complementary feeding: a commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition / C. Agostoni, T. Decsi, M. Fewtrell [et al.] ; ESPGHAN Committee on Nutrition // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* – 2008. – Jan., Vol. 46(1). – P. 99–110.
199. Contribution of complementary food nutrients to estimated total nutrient intakes for rural Guatemalan infants in the second semester of life / R. Campos, L. Hernandez, M. J. Soto-Mendez [et al.] // *Asia Pac. J. Clin. Nutr.* – 2010. – Vol. 19(4). – P. 481–490.
200. Creatine monohydrate therapy in a Leigh syndrome patient with A8344G mutation / K. Komura, K. Nakano, K. Ishigaki [et al.] // *Pediatr. Int.* – 2006. – Aug., Vol. 48(4). – P. 409–412.

201. Daboné, C. Poor nutritional status of schoolchildren in urban and peri-urban areas of Ouagadougou (Burkina Faso) / C. Daboné, H. F. Delisle, O. Receveur // *Nutr. J.* – 2011. – Apr. 19, Vol. 10. – P. 34.
202. Dallas, D. C. Enzymes in human milk / D. C. Dallas, J. B. German // *Nestle Nutr. Inst. Workshop Ser.* – 2017. – Vol. 88. – P. 129–136.
203. DiMauro, S. Approaches to the treatment of mitochondrial diseases / S. DiMauro, M. Hirano, E. A. Schon // *Muscle Nerve.* – 2006. – Sep., Vol. 34(3). – P. 265–283.
204. Disease associated malnutrition correlates with length of hospital stay in children / C. Hecht, M. Weber, V. Grote [et al.] // *Clin. Nutr.* – 2015. – Feb., Vol. 34(1). – P. 53–59.
205. Do growth-retarded premature infants have different rates of perinatal morbidity and mortality than appropriately grown premature infants? / J. M. Piper, E. M. Xenakis, M. McFarland [et al.] // *Obstet. Gynecol.* – 1996. – Feb., Vol. 87(2). – P. 169–174.
206. Early feeding, antenatal glucocorticoids, and human milk decrease intestinal permeability in preterm infants / R. J. Shulman, R. J. Schanler, C. Lau [et al.] // *Pediatr. Res.* – 1998. – Oct., Vol. 44(4). – P. 519–523.
207. Effect of aciclovir on HIV-1 acquisition in herpes simplex virus 2 seropositive women and men who have sex with men: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial / C. Celum, A. Wald, J. Hughes [et al.] // *Lancet.* – 2008. – Jun. 21, Vol. 371(9630). – P. 2109–2119.
208. Effect of dietary factors in pregnancy on risk of pregnancy complications: results from the Norwegian Mother and Child Cohort Study / H. M. Meltzer, A. L. Brantsæter, R. M. Nilsen [et al.] // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2011. – Dec., Vol. 94(6 Suppl). – P. 1970S–1974S.
209. Effects of protein-energy malnutrition on NF-kappaB signalling in murine peritoneal macrophages / R. A. Fock, M. M. Rogero, M. A. Vinolo [et al.] // *Inflammation.* – 2010. – Apr., Vol. 33(2). – P. 101–109.

210. Energy expenditure, growth, and nutritional therapy in appropriate and small for gestational age preterm infants / A. D. Abranches, F. V. M. Soares, L. D. Villela [et al.] // *J. Pediatr. (Rio J.)*. – 2018. – Nov.-Dec., Vol. 94(6). – P. 652–657.
211. Factors associated with growth patterns from birth to 18 months in a Beninese cohort of children / G. Padonou, A. Le Port, G. Cottrell [et al.] // *Acta Trop.* – 2014. – Jul., Vol. 135. – P. 1–9.
212. Fetal nutrition and cardiovascular disease in adult life / D. J. Barker, P. D. Gluckman, K. M. Godfrey [et al.] // *Lancet*. – 1993. – Apr. 10, Vol. 341(8850). – P. 938–941.
213. Finsterer, J. Diagnostic approach for adult mitochondriopathy with limited resources / J. Finsterer // *Neurol. India*. – 2004. – Dec., Vol. 52(4). – P. 511–512.
214. Functional Disorders: Children and Adolescents / J. S. Hyams, C. Di Lorenzo, M. Saps [et al.] // *Gastroenterology*. – 2016. – Vol. 150. – P. 1456–1468.
215. Garcia, C. Structure of the human milk fat globule / C. Garcia, S. Innis // *Lipid Technol.* – 2013. – Vol. 25(10). – P. 223–226.
216. Glascoe, F. P. Parents' concerns about children's development: prescreening technique or screening test? / F. P. Glascoe // *Pediatrics*. – 1997. – Apr., Vol. 99(4). – P. 522–528.
217. Global summary of maternal and newborn vitamin D status - a systematic review / R. Saraf, S. M. Morton, C. A. Camargo [et al.] // *Matern. Child. Nutr.* – 2016. – Oct., Vol. 12(4). – P. 647–668.
218. Godfrey, K. M. Fetal nutrition and adult disease / K. M. Godfrey, D. J. Barker // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2000. – May, Vol. 71(5 Suppl). – P. 1344S–1352S.
219. Griffin, M. P. Can the elimination of lactose from formula improve feeding tolerance in premature infants? / M. P. Griffin, J. W. Hansen // *J. Pediatr.* – 1999. – Nov., Vol. 135(5). – P. 587–592.
220. Growth in utero and serum cholesterol concentrations in adult life / D. J. P. Barker, C. N. Martyn, C. Osmond [et al.] // *BMJ*. – 1993. – Vol. 307. – P. 1524–1527.

221. Gurbuz, N. Biochemical and cytochemical evaluation of heterozygote individuals with glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency / N. Gurbuz, T. A. Aksu, C. J. Van Noorden // *Acta Histochem.* – 2005. – Vol. 107(4). – P. 261–267.
222. Henry, C. J. What Children Eat in Developing Countries: Diet in the Etiology of Undernutrition? / C. J. Henry // *Nestle Nutr. Inst. Workshop Ser.* – 2019. – Vol. 91. – P. 43–53.
223. How many child deaths can we prevent this year? / G. Jones, R. W. Sleketee, R. E. Black [et al.] // *Lancet.* – 2003. – Vol. 362. – P. 65–71.
224. Incidence, causes, and outcomes of dilated cardiomyopathy in children / J. A. Towbin, A. M. Lowe, S. D. Colan [et al.] // *JAMA.* – 2006. – Oct. 18, Vol. 296(15). – P. 1867–1876.
225. Integration of cellular bioenergetics with mitochondrial quality control and autophagy / B. G. Hill, G. A. Benavides, Jr. Jr. Lancaster [et al.] // *Biol. Chem.* – 2012. – Vol. 393. – P. 1485–1512.
226. Intravenous L-carnitine increases plasma carnitine, reduces fatigue, and may preserve exercise capacity in hemodialysis patients / E. P. Brass, S. Adler, K. E. Sietsema [et al.] // *Am. J. Kidney Dis.* – 2001. – May, Vol. 37(5). – P. 1018–1028.
227. Joosten, K. F. Prevalence of malnutrition in pediatric hospital patients / K. F. Joosten, J. M. Hulst // *Curr. Opin. Pediatr.* – 2008. – Oct., Vol. 20(5). – P. 590–596.
228. Klein, C. J. Nutrient requirements for preterm infant formulas / C. J. Klein // *J. Nutr.* – 2002. – Jun., Vol. 132(6 Suppl 1). – P. 1395S–1577S.
229. Klinke, K. Ernährungsstörungen / K. Klinke // *Stoffwechsel Ernährung. Verdauung. Handbuch der Kinderheilkunde* / eds H. Opitz [et al.]. – Berlin, Heidelberg : Springer, 1965. – Vol. 4. – P. 605–725.
230. Kwashiorkor and marasmus are both associated with impaired glucose clearance related to pancreatic β -cell dysfunction / M. N. Spoelstra, A. Mari, M. Mendel [et al.] // *Metabolism.* – 2012. – Sep., Vol. 61(9). – P. 1224–1230.

231. Kwashiorkor in Upper Middle Class Suburbia in the United States (FS17-02-19) / A. Chawla, D. Francis, S. Daniel [et al.] // *Curr. Dev. Nutr.* – 2019. – Jun. 13, Vol. 3(Suppl 1). – P. 78-85.
232. Labarthe, D. Childhood precursors of high blood pressure and elevated cholesterol / D. Labarthe, M. Eissa, C. Vara // *Ann. Rev. Health.* – 1991. – Vol. 12. – P. 519–541.
233. Labbok, M. H. Breastfeeding: maintaining an irreplaceable immunological resource / M. H. Labbok, D. Clark, A. S. Goldman // *Nat. Rev. Immunol.* – 2004. – Jul., Vol. 4(7). – P. 565–572.
234. Lactose intolerance and gastrointestinal cow's milk allergy in infants and children - common misconceptions revisited / R. G. Heine, F. AlRefaee, P. Bachina [et al.] // *World Allergy Organ J.* – 2017. – Dec. 12, Vol. 10(1). – P. 41.
235. Lever, A. Essential hypertension: a disorder of growth with origins in childhood / A. Lever, S. Harrap // *J. Hypertens.* – 1992. – Vol. 10. – P. 101–120.
236. Linnane, A. W. Cellular redox poise modulation; the role of coenzyme Q10, gene and metabolic regulation / A. W. Linnane, H. Eastwood // *Mitochondrion.* – 2004. – Sep., Vol. 4(5-6). – P. 779–789.
237. Lockie, S. H. The hormonal signature of energy deficit: Increasing the value of food reward / S. H. Lockie, Z. B. Andrews // *Mol. Metab.* – 2013. – Aug., Vol. 19. – Vol. 2(4). – P. 329–336.
238. Löster, H. L-carnitine reduces malondialdehyde concentrations in isolated rat hearts in dependence on perfusion conditions / H. Löster, U. Böhm // *Mol. Cell. Biochem.* – 2001. – Jan., Vol. 217(1-2). – P. 83–90.
239. Mak, R. H. Pediatrics: blood pressure target for renoprotection in children / R. H. Mak, J. Flynn, G. Bakris // *Nat. Rev. Nephrol.* – 2010. – Feb., Vol. 6(2). – P. 67–68.
240. Malnutrition, long-term health and the effect of nutritional recovery / A. L. Sawaya, P. A. Martins, V. J. Baccin Martins [et al.] // *Nestle Nutr. Workshop Ser. Pediatr. Program.* – 2009. – Vol. 63. – P. 95–105.

241. Maternal and child undernutrition and overweight in low-income and middle-income countries / R. E. Black, C. G. Victora, S. P. Walker [et al.] // *Lancet*. – 2013. – Aug. 3, Vol. 382(9890). – P. 427–451.
242. Maternal and child undernutrition: global and regional exposures and health consequences / R. E. Black, L. H. Allen, Z. A. Bhutta [et al.] // *Lancet*. – 2008. – Vol. 371. – P. 243–260.
243. Measuring growth and medium- and longer-term outcomes in malnourished children / V. O. Owino, A. J. Murphy-Alford, M. Kerac [et al.]. – Text : electronic // *Matern. Child. Nutr.* – 2019. – Jan. 28. – e12790. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30690903/> (date of access: 09.10.2020).
244. Metabolic engineering of coenzyme Q by modification of isoprenoid side chain in plant / S. Takahashi, Y. Ogiyama, H. Kusano [et al.] // *FEBS Lett.* – 2006. – Feb. 6, Vol. 580(3). – P. 955–959.
245. Millward, D. J. Nutrition, infection and stunting: the roles of deficiencies of individual nutrients and foods, and of inflammation, as determinants of reduced linear growth of children / D. J. Millward // *Nutr. Res. Rev.* – 2017. – Jun., Vol. 30(1). – P. 50–72.
246. Mitochondrial DNA-related disorders / M. Mancuso, M. Filosto, A. Choub [et al.] // *Biosci. Rep.* – 2007. – Jun., Vol. 27(1-3). – P. 31–37.
247. Mitochondrial dysfunction in autistic patients with 15q inverted duplication / P. A. Filipek, J. Juranek, M. Smith [et al.] // *Ann. Neurol.* – 2003. – Jun., Vol. 53(6). – P. 801–804.
248. Mitochondrial dysfunction in skeletal muscle of children with cardiomyopathy / J. Marin-Garcia, R. Ananthakrishnan, M. J. Goldenthal [et al.] // *Pediatrics*. – 1999. – Feb., Vol. 103(2). – P. 456–459.
249. Mitochondrion: A Common Organelle for Distinct Cell Deaths / Z. Wang, C. Figueiredo-Pereira, C. Oudot [et al.] // *Int. Rev. Cell. Mol. Biol.* – 2017. – Vol. 331. – P. 245–287.

250. Molecular characterization of iron binding proteins, transferrin and ferritin heavy chain subunit, from the bumblebee *Bombus ignites* / D. Wang, B. Y. Kim, K. S. Lee [et al.] // *Comp. Biochem. Physiol. B Biochem. Mol. Biol.* – 2009. – Jan., Vol. 152(1). – P. 20–27.
251. Molecular Mechanism of Acetate Transport through the Acetate Channel SatP / M. Wu, L. Sun, Q. Zhou [et al.] // *J. Chem. Inf. Model.* – 2019. – May 28, Vol. 59(5). – P. 2374–2382.
252. Morgane, P. J. Effects of prenatal protein malnutrition on the hippocampal formation / P. J. Morgane, D. J. Mokler, J. R. Galler // *Neurosci. Biobehav. Rev.* – 2002. – Jun., Vol. 26(4). – P. 471–483.
253. Mortality Attributable to Nutritional Deficiencies among Iranian Children under the Age of Five at National and Subnational Level: 1995-2015 / M. Soleimanzadehkhayat, M. Yoosefi, N. Zamaninour [et al.] // *Arch. Iran Med.* – 2020. – Feb. 1, Vol. 23(2). – P. 75–83.
254. Nath, S. Analysis of molecular mechanisms of ATP synthesis from the standpoint of the principle of electrical neutrality / S. Nath // *Biophys. Chem.* – 2017. – May, Vol. 224. – P. 49–58.
255. Ndekha, M. J. Kwashiorkor and severe acute malnutrition in childhood / M. J. Ndekha // *Lancet.* – 2008. – May 24, Vol. 371(9626). – P. 1748–1749.
256. Nerve and muscle involvement in mitochondrial disorders: an electrophysiological study / M. Mancuso, S. Piazza, L. Volpi [et al.] // *Neurol. Sci.* – 2012. – Apr., Vol. 33(2). – P. 449–452.
257. New Doppler index for prediction of perinatal brain damage in growth-restricted and hypoxic fetuses / D. Jugović, J. Tumbri, M. Medić [et al.] // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* – 2007. – Sep., Vol. 30(3). – P. 303–311.

258. Nilgun Gurbuz. Biochemical and cytochemical evaluation of heterozygote individuals with glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency / Nilgun Gurbuz, Tevfik Aslan Aksu, Cornelis J. F. Van Noorden // *Acta Histochem.* – 2005. – Vol. 107(4). – P. 261–267.
259. Nutrients and neurodevelopment: lipids // *Arch Argent Pediatr.* – 2016. – Oct. 1, Vol. 114(5). – P. 472–476.
260. Nutrition in patients with cystic fibrosis: a European Consensus / M. Sinaasappel, M. Stern, J. Littlewood [et al.] // *J. Cyst. Fibros.* – 2002. – Jun., Vol. 1(2). – P. 51–75.
261. Nutritional Assessment in Preterm Infants: A Practical Approach in the NICU / L. Pereira-da-Silva, D. Virella, C. Fusch // *Nutrients.* – 2019. – Aug. 23. – Vol. 11(9). – P. 1999.
262. Overexpression of the cytosolic form of phosphoenolpyruvate carboxykinase (GTP) in skeletal muscle repatterns energy metabolism in the mouse / P. Hakimi, J. Yang, G. Casadesus [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 2007. – Vol. 282. – P. 32844–32855.
263. Oxaloacetate activates brain mitochondrial biogenesis, enhances the insulin pathway, reduces inflammation and stimulates neurogenesis / Heather M. Wilkins¹, Janna L. Harris, Steven M. Carl [et al.] // *Human Molecular Genetics.* – 2014. – Vol. 23, N 24. – P. 6528–6541.
264. Oxaloacetate enhances neuronal cell bioenergetic fluxes and infrastructure / Heather M. Wilkins, Scott Koppel, Steven M. Carl [et al.] // *J. Neurochem.* – 2016. – Apr., Vol. 137(1). – P. 76–87.
265. Oxaloacetate supplementation increases lifespan in *Caenorhabditis elegans* through an AMPK/FOXO-dependent pathway / D. S. Williams, A. Cash, L. Hamadani [et al.] // *Aging Cell.* – 2009. – Vol. 8. – P. 765–768.
266. Pollitt, E. Developmental sequel from early nutritional deficiencies: conclusive and probability judgements / E. Pollitt // *J. Nutr.* – 2000. – Feb., Vol. 130(2S Suppl). – P. 350S–353S.

267. Prevalence, profile and predictors of malnutrition in children with congenital heart defects: a case-control observational study / C. A. Okoromah, E. N. Ekure, F. E. Lesi [et al.] // *Arch. Dis. Child.* – 2011. – Apr., Vol. 96(4). – P. 354–360.
268. Probiotics--compensation for lactase insufficiency / M. de Vrese, A. Stegelmann, B. Richter [et al.] // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2001. – Feb., Vol. 73(2 Suppl). – P. 421S–429S.
269. Protein energy malnutrition decreases immunity and increases susceptibility to influenza infection in mice / A. K. Taylor, W. Cao, K. P. Vora [et al.] // *J. Infect. Dis.* – 2013. – Feb. 1, Vol. 207(3). – P. 501–510.
270. Protein metabolism in severe childhood malnutrition / F. Jahoor, A. Badaloo, M. Reid [et al.] // *Ann. Trop. Paediatr.* – 2008. – Jun., Vol. 28(2). – P. 87–101.
271. Protein-energy malnutrition: a risk factor for various ailments / R. Batool, M. S. Butt, M. T. Sultan [et al.] // *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* – 2015. – Vol. 55(2). – P. 242–253.
272. Proteomic characterization of human milkwhey proteins during a twelve-month lactation period / Y. Liao, R. Alvarado, B. Phinney [et al.] // *J. Proteome Res.* – 2011. – Apr. 1, Vol. 10(4). – P. 1746–1754.
273. Rauch, M. The potential for probiotic manipulation of the gastrointestinal microbiome / M. Rauch, S. V. Lynch // *Curr. Opin. Biotechnol.* – 2012. – Apr., Vol. 23(2). – P. 192–201.
274. Relative carnitine deficiency in autism / P. A. Filipek, J. Juranek, M. T. Nguyen [et al.] // *J. Autism Dev. Disord.* – 2004. – Dec., Vol. 34(6). – P. 615–623.
275. Riboflavin transporter deficiency mimicking mitochondrial myopathy caused by complex II deficiency / G. A. M. Nimmo, R. Ejaz, D. Cordeiro [et al.] // *Am. J. Med. Genet. A.* – 2018. – Feb., Vol. 176(2). – P. 399–403.
276. Scheffler, L.E. A century of mitochondrial research: achievements and perspectives [Text] / L.E. Scheffler // *Mitochondrion.* – 2001. – Vol. 1/1. – P.3–31.
277. Scriver, C. Amino acid metabolism and its disorders / C. Scriver, L. E. Rosenberg // *Major Probl. Clin. Pediatr.* – 1973. – Vol. 10. – P. 1–478.

278. Sedykh, S. E. Human Milk Lactoferrin and Antibodies: Catalytic Activities, Complexes, and Other Feature / S. E. Sedykh, V. N. Buneva, G. A. Nevinsky. – Text : electronic // Milk Proteins - From Structure to Biological Properties and Health Aspects. – September 7th 2016. – URL: <https://www.researchgate.net/publication/307943150> (date of access: 09.10.2020).
279. Senterre, T. Parenteral nutrition in premature infants: practical aspects to optimize postnatal growth and development / T. Senterre, J. Rigo // Arch Pediatr. – 2013. – Sep., Vol. 20(9). – P. 986–993.
280. Serum iron concentration in malnourished children from an urban and rural area in Democratic Republic of the Congo / A. M. Musimwa, H. T. Kitoko, G. K. Wakamb [et al.] // Pan. Afr. Med. J. – 2018. – Sep. 25, Vol. 31. – P. 55.
281. Serum leptin concentrations during severe protein-energy malnutrition: correlation with growth parameters and endocrine function / A. T. Soliman, M. M. ElZalabany, M. Salama [et al.] // Metabolism: clinical and experimental. – 2000. – Vol. 49. – P. 819–825.
282. Severe acute malnutrition in childhood: hormonal and metabolic status at presentation, response to treatment, and predictors of mortality / S. Bartz, A. Mody, C. Hornik [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2014. – Jun., Vol. 99(6). – P. 2128–2137.
283. Severe nutritional deficiencies in young infants with inappropriate plant milk consumption / B. Le Louer, J. Lemale, K. Garcette [et al.] // Arch Pediatr. – 2014. – May, Vol. 21(5). – P. 483–488.
284. Short chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency and short-term high-fat diet perturb mitochondrial energy metabolism and transcriptional control of lipid-handling in liver / S. Ghosh, C. Kruger, S. Wicks [et al.] // Nutr. Metab. (Lond). – 2016. – Mar. 1, Vol. 13. – P. 17.

285. Short-term long chain omega 3 diet protects from neuroinflammatory processes and memory impairment in aged mice / V. F. Labrousse, A. Nadjar, C. Joffre [et al.] // *PLoS One*. – 2012. – Vol. 7(5). – P. 36861.
286. Shulman, R. J. Starch Malabsorption in Infants / R. J. Shulman // *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* – 2018. – Jun., Vol. 66 Suppl 3. – P. S65–S67.
287. Sources of toxoplasma infection in pregnant women: european multicentre case-control study. European Research Network on Congenital Toxoplasmosis / A. J. Cook, R. E. Gilbert, W. Buffolano [et al.] // *BMJ*. – 2000. – Vol. 321. – P. 142–147.
288. Sousa, J. S. Mitochondrial Respiratory Chain Complexes / J. S. Sousa, E. D'Imprima, J. Vonck // *Subcell. Biochem.* – 2018. – Vol. 87. – P. 167–227.
289. Sporik, R. Longitudinal study of cholesterol values in 68 children from birth to 11 years of age / R. Sporik, J. H. Johnstone, J. J. Cogswell // *Arch. Dis. Child.* – 1991. – Vol. 66. – P. 134–137.
290. Studies on the electron transport system. XV. Coenzyme Q (Q275) and the succinoxidase activity of the electron transport particle / F. L. Crane, C. Widmer, R. L. Lester [et al.] // *Biochim. Biophys. Acta.* – 1959. – Feb., Vol. 31(2). – P. 476–489.
291. Supplementation of milk formula with galacto-oligosaccharides improves intestinal micro-flora and fermentation in term infants / X. M. Ben, X. Y. Zhou, W. H. Zhao [et al.] // *Chin. Med. J. (Engl.)*. – 2004. – Jun., Vol. 117(6). – P. 927–931.
292. Swerdlow, R. H. Bioenergetic medicine / R. H. Swerdlow // *Br. J. Pharmacol.* – 2014. – Apr., Vol. 171(8). – P. 1854–1869.
293. Swerdlow, R. H. Role and treatment of mitochondrial DNA-related mitochondrial dysfunction in sporadic neurodegenerative diseases / R. H. Swerdlow // *Curr. Pharm. Des.* – 2011. – Vol. 17. – P. 3356–3373.
294. The combined use of oral and topical lipophilic antioxidants increases their levels both in sebum and stratum corneum / S. Passi, O. De Pità, M. Grandinetti [et al.] // *Biofactors*. – 2003. – Vol. 18(1-4). – P. 289–297.

295. The enigmatic ATP supply of the endoplasmic reticulum / M. R. Depaoli, J. C. Hay, W. F. Graier [et al.] // *Biol. Rev. Camb. Philos. Soc.* – 2019. – Apr., Vol. 94(2). – P. 610–628.
296. The Global Nutrition Report 2015: what we need to do to advance progress in addressing malnutrition in all its forms / C. Hawkes, L. Haddad, E. Udomkesmalee; Co-Chairs of the Independent Expert Group of the // *Public Health Nutr.* – 2015. – Dec., Vol. 18(17). – P. 3067–3069.
297. The malate-aspartate NADH shuttle components are novel metabolic longevity regulators required for calorie restriction-mediated life span extension in yeast / E. Easlou, F. Tsang, C. Skinner [et al.] // *Genes.* – 2008. – Dev., Vol. 22. – P. 931–944.
298. The role of L-carnitine in nutritional status and echocardiographic parameters in idiopathic dilated cardiomyopathy in children / V. M. Azevedo, F. M. Albanesi Filho, M. A. Santos [et al.] // *J. Pediatr. (Rio J.)*. – 2005. – Sep.-Oct., Vol. 81(5). – P. 368–372.
299. Titi-Lartey, O. A. Marasmus / O. A. Titi-Lartey, V. Gupta. – Text : electronic // StatPearls [Internet]. – Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2020 Jan. – PMID: 32644650. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32644650/> (date of access: 09.10.2020).
300. Tolerability and pharmacokinetics of oxaloacetate 100 mg capsules in Alzheimer's subjects / Russell H. Swerdlow, Rebecca Bothwell, Lewis Hutfles [et al.] // *BBA Clinical.* – 2016. – Vol. 5. – P. 120–123.
301. Uptake of exogenous coenzyme Q and transport to mitochondria is required for bc1 complex stability in yeast coq mutants / C. Santos-Ocaña, T. Q. Do, S. Padilla [et al.] // *J. Biol. Chem.* – 2002. – Mar. 29, Vol. 277(13). – P. 10973–10981.
302. Usefulness of quantitative polymerase chain reaction in amniotic fluid as early prognostic marker of fetal infection with *Toxoplasma gondii* / S. Romand, M. Chosson, J. Franck [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2004. – Vol. 190. – P. 797–802.

303. Vitamin D in fetal development: findings from a birth cohort study / P. H. Hart, R. M. Lucas, J. P. Walsh [et al.] // *Pediatrics*. – 2015. – Jan., Vol. 135(1). – P. e167-e173.
304. Vitamin D in pregnancy-time for action: a paediatric audit / S. Sharma, N. Khan, A. Khadri [et al.] // *BJOG*. – 2009. – Nov., Vol. 116(12). – P. 1678–1682.
305. Vu, T. H. Mitochondrial diseases / T. H. Vu, M. Hirano, S. DiMauro // *Neurol. Clin.* – 2002. – Aug., Vol. 20(3). – P. 809–839.
306. Wallace, D. C. The mitochondrial genome in human adaptive radiation and disease: on the road to therapeutics and performance enhancement / D. C. Wallace // *Gene*. – 2005. – Jul. 18, Vol. 354. – P. 169–180.
307. Weihua, L. Probiotics for treating persistent diarrhea in children / L. Weihua, L. Jing // *Am. J. Nurs.* – 2011. – Dec., Vol. 111(12). – P. 61.
308. Wiesner, R. J. The anaerobic heart: succinate formation and mechanical performance of cat papillary muscle / R. J. Wiesner, J. C. Rüegg, M. K. Grieshaber // *Exp. Biol.* – 1986. – Vol. 45(1). – P. 55–64.
309. Williamson, J. R. Inhibition of glycolysis by pyruvate in relation to the accumulation of citric acid cycle intermediates in the perfused rat heart / J. R. Williamson, E. A. Jones // *Nature*. – 1964. – Vol. 203. – P. 1171–1173.
310. Wilson, D. F. Oxidative phosphorylation: regulation and role in cellular and tissue metabolism / D. F. Wilson // *J. Physiol.* – 2017. – Dec. 1, Vol. 595(23). – P. 7023–7038.
311. Yoshikawa, K. Studies on the anti-diabetic effect of sodium oxaloacetate / K. Yoshikawa // *Tohoku J. Exp. Med.* – 1968. – Vol. 96. – P. 127–141.
312. Ziegler, E. E. Iron supplementation of breastfed infants from an early age / E. E. Ziegler, S. E. Nelson, J. M. Jeter // *Am. J. Clin. Nutr.* – 2009. – Feb., Vol. 89(2). – P. 525–532.

ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение №1 - Анкета

**Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение
образования «Самарский государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации
Индивидуальный вопросник для оценки здоровья**

А

Общая информация

1.	Фамилия, Имя, Отчество/ возраст матери	
2.	Рост, см/ вес, кг	
3.	Образование (нужное выделить)	1 - Высшее 2 - Среднее профессиональное 3 - Начальное профессиональное 4 - Среднее полное общее 5 _____ - Иное _____
4.	Социальное положение, профессия до ухода в декретный отпуск	1 - Школьник Место работы, должность (профессия) 2 - Студент 3 - Служащий (офис, бухгалтерия, и т.д) 4 - Рабочий _____ (стаж, лет)_____ 5 - не работаю _____ (стаж)
5.	Семейный статус, число детей, возраст	1 – проживаю с семьей Дети: 2 – одинокая 1. Возраст _____ 2. Возраст _____

		3.Возраст _____
6.	Уровень благосостояния (какой уровень дохода приходится на одного члена семьи)	1) менее 5 тыс. руб 2) 5-10 тыс. руб 3) 10-15 тыс. руб 4) 15-20 тыс.руб 5) больше 20 тыс.руб 6) _____ (иное)
7.	Место постоянного жительства, сколько м ² приходится на 1 члена семьи	1 – Крупный населенный пункт (Самара, Тольятти) 2 – Средней величины (Сызрань, Новокуйбышевск, Чапаевск и.т.д.) 3 – Небольшой населенный пункт (Хворостянка, Утевка, Богатое) Кол-во м ² на 1 члена семьи _____
8.	Какие вредные производственные факторы присутствуют на Вашем рабочем месте? (выберите один или несколько вариантов)	0 – нет 1 - Химический фактор 2 - Шум 3 - Вибрация 4 - Запыленность 5 - Высокая температура 6 - Электромагнитное излучение 7 - Радиоактивность 8 - Недостаточная освещенность 9 - Тяжесть 10 – Напряженность 11 _____ иное _____
9.	Курение матери, отца	Мать 0-нет 1-да Отец 0-нет 1-да
10.	Частота употребления алкоголя матерью	1.Не употреблял(а); 2. 1-2 раза в месяц; 3. 3-4 раза в месяц; 4. 2-3 раза в неделю; 5. 4-6 раз в неделю; 6. 1-2 раза в день; 7. 3-4 раза в день; 8. 5 и более раз в день Средний объем мл _____
11.	Частота употребления алкоголя отцом	1.Не употреблял; 2. 1-2 раза в месяц; 3. 3-4 раза в месяц; 4. 2-3 раза в неделю; 5. 4-6 раз в неделю; 6. 1-2 раза в день; 7. 3-4 раза в день; 8. 5 и более раз в день Средний объем мл _____
12.	Занятия физкультурой и спортом	0 – нет 1 – да Укажите частоту _____ (раз в день/неделю/месяц)

Б Беременность и роды

№	Вопрос	Ответ
1.	Данная беременность планировалась	0 – нет 1 – да
2.	Какая по счету беременность/роды, мед аборт, выкидыши	Беременность _____ Роды _____ Мед аборт _____ Выкидыши _____
3.	Особенности течения беременности, в какие сроки	Гестоз Угроза прерывания Острые заболевания Инфекции Другое _____ _____
5.	Принимали ли Вы во время беременности лекарственные препараты?	0 – нет 1 - да _____ (указать какие)
6.	Принимали ли Вы во время беременности поливитаминовые комплексы, минеральные комплексы, БАДы, фито чай, клетчатку, полиненасыщенные жирные кислоты	0 – нет 1 – да _____ (указать что именно) _____ (как часто)
7.	Особенности родов, срок родов	
8.	В какой срок встали на учет в консультации?	0) не вставала на учет 1) до 12 нед 2) 12-22 нед 3) >22 нед

В Особенности развития ребенка

№	Вопрос	Ответ
1.	Оценка по Апгар (1 мин/5 мин)	1 мин _____ (баллов) 5 мин _____ (баллов)
2.	Масса/длина тела при рождении	_____ кг/ _____ см
3.	Срок прикладывания к груди(например, сразу/на	

	след.день и тд)	
4.	Длительность пребывания в роддоме	
5.	Заболевания периода новорожденности (например, желтуха и тд.)	
8.	Пребывание в отделении патологии новорожденных/реанимации	0 – нет 1 – да
9.	Длительность грудного вскармливания	
10	Сроки введения прикорма, какие виды по порядку	
11	Возраст/вес/рост ребенка на момент заполнения анкеты	
12	При искусственном и смешанном вскармливании укажите название смеси/объем разовой порции	

Напишите, что ел Ваш ребенок за прошедшие сутки

Время приема пищи	Наименование блюда/напитка/смеси/грудное молоко	Размер порции гр/мл

Согласие на участие в исследовании и обработку персональных данных

Я, _____

(ФИО)

Даю свое согласие на проведение исследования, обработку персональных данных, анкетирование и анализ результатов анкетирования.

(тел.контакта) _____

Дата _____ Подпись _____

Приложение №2 – Схема оценки психомоторного развития детей КАТ/КЛАМС

ВОЗРАСТ	CLAMS (язык\речь)	САТ (решение задач)
1 месяц	Реагирует звук. Затихает на руках.	Фиксирует взгляд на погремушке.
2 месяца	Улыбается	Следит за кольцом горизонтально и вертикально.
3 месяца	Гулит (гласные звуки).	Следит за кольцом горизонтально и вертикально, по кругу. В положении на животе держится на предплечьях.
4 месяца	Ориентируется на голос. Громко смеется.	Держится на кистях в положении на животе. Громко смеется. Манипулирует кистями.
5 месяцев	Поворачивается в сторону звонка. Говорит «агу», дразнит.	Тянет кольцо вниз. Перемещает объекты. Рассматривает красный шарик.
6 месяцев	Лепечет согласные звуки.	Берет красный кубик со стороны 2,5 см, поднимает чашку. Радиальный сгребаящий захват.
7 месяцев	Ориентируется на звонок сверху вниз и в направлении Вверх	Пытается взять шарик. Вынимает колышек из доски с колышками.

8 месяцев	«дада» не к месту, «мама» не к месту.	Тянет веревку, чтоб достать кольцо. Берет шарик. Исследует колокольчик.
9 месяцев	Поворачивается прямо на звонок. Игра жестов (печет пирожки).	Берет тремя пальцами. Звонит в колокольчик. Смотрит за край в поисках игрушки.
10 месяцев	Понимает слово «нет» «да-да», «мама» осмысленно.	Составляет кубик и чашку. Открывает закрытый колокольчик
11 месяцев	Одно слово	Захват сверху вниз. Находит под чашкой кубик.
12 месяцев	Односложная команда жестом. Словарь из двух слов.	Кладет кубик в чашку. Пытается провести линию на бумаге

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



ПАТЕНТ

НА ИЗОБРЕТЕНИЕ

№ 2613366

**Способ культуральной диагностики инфицированности
туберкулезом**

Патентообладатель: *Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Самарский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России) (RU)*

Авторы: *Гильмиярова Фрида Насыровна (RU), Радомская Виктория Марковна (RU), Родионова Юлия Дмитриевна (RU), Гусякова Оксана Анатольевна (RU), Горбачева Ирина Васильевна (RU), Лямин Артем Викторович (RU)*

Заявка № 2016100474

Приоритет изобретения 11 января 2016 г.

Дата государственной регистрации в

Государственном реестре изобретений

Российской Федерации 16 марта 2017 г.

Срок действия исключительного права

на изобретение истекает 11 января 2036 г.



Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности

Г.П. Ивлиев

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



СВИДЕТЕЛЬСТВО

о государственной регистрации программы для ЭВМ

№ 2016611308

Регистрация и учет расходных материалов, анализ количества и качества проведенных исследований в отделе ПЦР-диагностики иммунологической лаборатории

Правообладатель: *Мельник Кристина Николаевна (RU)*

Авторы: *Мельник Кристина Николаевна (RU), Баишева Гульнара Максимовна (RU), Алпатова Татьяна Алексеевна (RU), Шадрин Лариса Викторовна (RU), Кучеров Данила Игоревич (RU), Горбачева Ирина Васильевна (RU), Потехина Валерия Игоревна (RU), Гуркова Елена Анатольевна (RU), Гильмиярова Фрида Насыровна (RU)*

Заявка № **2015661961**

Дата поступления **08 декабря 2015 г.**

Дата государственной регистрации

в Реестре программ для ЭВМ **29 января 2016 г.**



*Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности*

Г.П. Ивлиев

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



СВИДЕТЕЛЬСТВО

о государственной регистрации базы данных

№ 2016620583

База данных для планирования проведения сроков постановок в отделе иммуноферментной диагностики клинической лаборатории

Правообладатель: *Мельник Кристина Николаевна (RU)*

Авторы: *Мельник Кристина Николаевна (RU), Баишева Гульнара Максимовна (RU), Алпатова Татьяна Алексеевна (RU), Горбачева Ирина Васильевна (RU), Потехина Валерия Игоревна (RU), Гильмиярова Фрида Насыровна (RU)*

Заявка № **2015621534**

Дата поступления **08 декабря 2015 г.**

Дата государственной регистрации

в Реестре баз данных **12 мая 2016 г.**

Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности

Г.П. Ивлиев Г.П. Ивлиев



РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ



СВИДЕТЕЛЬСТВО

о государственной регистрации программы для ЭВМ

№ 2018615020

**Программный комплекс по индивидуальной оценке
пищевого статуса**

Правообладатель: *Горбачев Дмитрий Олегович (RU)*

Авторы: *Горбачев Дмитрий Олегович (RU), Сазонова Ольга
Викторовна (RU), Бородина Любовь Михайловна (RU), Гаврюшин
Михаил Юрьевич (RU), Горбачева Ирина Васильевна (RU)*

Заявка № **2018612398**

Дата поступления **02 марта 2018 г.**

Дата государственной регистрации

в Реестре программ для ЭВМ **23 апреля 2018 г.**

Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности

Г.П. Ивлиев



«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по научной работе
ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава РФ
доктор медицинских наук, профессор
И.Л. Давыдкин

« 9 » октября 2020 г.

АКТ
об использовании предложения

Автор внедрения (авторы): Горбачева Ирина Васильевна.

Источник предложения: фрагмент кандидатской диссертации Горбачевой Ирины Васильевны «Метаболические предпосылки нарушений нутритивного статуса у детей».

Объект внедрения (методика, способ и др.): метаболический профиль нарушения нутритивного статуса детей первого года жизни имеет специфические черты изменений биохимических показателей в зависимости от пола ребенка.

Использовано: в лекционных курсах и на практических занятиях кафедры фундаментальной и клинической биохимии с лабораторной диагностикой

с « 9 » октября 2020 г.

Заключение: расширяет знания о метаболических особенностях формирования белково-энергетической недостаточности у детей первого года жизни.

Зав. кафедрой фундаментальной
и клинической биохимии
с лабораторной диагностикой
ФГБОУ ВО СамГМУ
Минздрава РФ
Доктор медицинских наук, доцент

О.А.Гусякова

«УТВЕРЖДАЮ»

Проректор по научной работе
ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава РФ
доктор медицинских наук, профессор
И.Л. Давыдкин

« 20 » февраль 2020 г.

**АКТ
об использовании предложения**

Автор внедрения (авторы): Горбачева Ирина Васильевна

Источник предложения: фрагмент кандидатской диссертации Горбачевой Ирины Васильевны «Метаболические предпосылки нарушений нутритивного статуса у детей».

Объект внедрения (методика, способ и др.): выявленные метаболические особенности у детей первого года жизни в зависимости от степени тяжести и этиологических факторов, гендерно-возрастного признака.

Использовано: в лекционных курсах и на практических занятиях кафедры госпитальной педиатрии

с « 20 » февраль 2020 г.

Заключение: аргументирована необходимость мониторинга развития здоровых детей и при этом учитывать гендерные отличия по содержанию триацилглицеринов и холестерина ЛОНП с первого года жизни.

Зав. кафедрой госпитальной педиатрии
ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава РФ
Доктор медицинских наук, профессор

 Л.И. Мазур

«УТВЕРЖДАЮ»

Главный врач
ГБУЗ СОКБ им. В.Д. Середавина
доктор медицинских наук, профессор
Кафедры хирургических болезней №2



С.Ю. Пушкин

« 11 » августа 2020 г.

АКТ

об использовании предложения

Автор внедрения (авторы): Горбачева Ирина Васильевна

Источник предложения: фрагмент кандидатской диссертации Горбачевой Ирины Васильевны «Метаболические предпосылки нарушений нутритивного статуса у детей».

Объект внедрения (методика, способ и др.): Выявлено, что белково-энергетическая недостаточность создает благоприятный преморбидный фон для манифестации железодефицитной анемии, наиболее чувствительным критерием которой можно признать коэффициент насыщения трансферрина.

Использовано: в работе клиничко-диагностической лаборатории

с « 11 » августа 2020 г.

Заключение: целесообразно помимо исследования для выявления риска развития железодефицитной анемии-количество эритроцитов, уровня гемоглобина и трансферрина, рационально исследовать коэффициент насыщения трансферрина, как наиболее тонкого и чувствительного биохимического индикатора возможности развития железодефицитной анемии.

Заведующая отделением
лабораторной диагностики
ГБУЗ СОКБ им. В.Д. Середавина

Е.Е. Потякина