

# Интенсивность свободнорадикального окисления и состояние антиоксидантной защиты у новорожденных детей с задержкой внутриутробного развития, вскармливаемых адаптированной молочной смесью

И.И.Евсюкова, А.В.Арутюнян, О.В.Ковалевская, В.М.Прокопенко, Т.И.Опарина

НИИ акушерства и гинекологии им. Д.О.Отта РАМН, Санкт-Петербург

Проведено рандомизированное исследование интенсивности перекисного окисления липидов (ПОЛ), антирадикальной (АРА) и общей антиокислительной активности (ОАА) у 125 новорожденных, из которых 75 имели задержку внутриутробного развития (ЗВУР) в результате хронической субкомпенсированной плацентарной недостаточности у матерей. В контрольную группу вошли 50 здоровых доношенных новорожденных детей, внутриутробное развитие которых протекало без осложнений. Изучено влияние адаптированной молочной смеси «ПреНАН» (Нестле, Швейцария) на ПОЛ, АРА и ОАА у детей с ЗВУР, вскармливаемых в течение первых 10 дней жизни этой смесью (11 чел.) и пастеризованным сцеженным женским молоком (18 чел.). Установлено, что использование в раннем неонатальном периоде жизни у детей с ЗВУР молочной смеси «ПреНАН» в сочетании с витамином Е предотвращает активацию ПОЛ и тем самым обеспечивает профилактику окислительного стресса и его неблагоприятных последствий.

*Ключевые слова:* новорожденные, перекисное окисление липидов, антирадикальная активность, общая антиокислительная активность, искусственное вскармливание

## Intensity of free-radical oxidation and the state of antioxidant defense in the neonate with intrauterine growth retardation fed with the adapted milk formula

I.I.Evsyukova, A.V.Arutyunyan, O.V.Kovalevskaya, V.M.Prokopenko, T.I.Oparina

D.O.Ott Research Institute of Obstetrics and Gynecology, Russian Academy of Medical Sciences, St.Petersburg

A randomized study of the intensity of lipid peroxidation (LPO), antiradical (ARA) and total antioxidant activity (TAA) was carried out among 125 neonate, of whom 75 had intrauterine growth retardation (IUGR) resulting from chronic subcompensated placental insufficiency in mothers. The control group comprised 50 healthy full-term neonate, whose intrauterine growth occurred without complications. The effect of the adapted milk formula «PreNAN» (Nestle, Switzerland) on LPO, ARA, and TAA in children with IUGR fed with this formula (n=11) and pasteurized expressed breast milk (n=18) for the first 10 days of their life was studied. It was found that the use of the milk formula «PreNAN» in combination with vitamin E in infants with IUGR in the early neonatal period of life prevented activation of LPO and thus ensured prophylaxis of oxidative stress and its unfavorable outcomes.

*Key words:* neonate, lipid peroxidation, antiradical activity, total antioxidant activity, formula feeding

**Р**оль процессов свободнорадикального окисления в патогенезе нарушений адаптации новорожденных детей с задержкой внутриутробного развития (ЗВУР) и формирования у них перинатальной патологии привлекает все большее внимание исследователей [1–4]. Известно, что свободнорадикальное окисление – процесс, необходимый для осу-

ществления жизненно важных функций организма. Установлено, что активные формы кислорода участвуют в метаболизме белков, липидов, нуклеиновых кислот, гликозаминогликанов, в синтезе простагландинов, лейкотриенов и тромбосана, а также в регуляции клеточной проницаемости, рецепторной функции мембран и других процессов на уровне клетки [5]. Однако активные формы кислорода весьма агрессивны, и при избыточном образовании могут вызывать окислительную модификацию белков, нуклеиновых кислот, липидов, угнетение активности  $\text{Na}^+\text{K}^+\text{ATP}$ азы, что является причиной нарушений функций митохондрий клеток и межклеточных взаимодействий [6, 7]. Нейтрализация, или обезвреживание свободных радикалов и токсичных продуктов их

### Для корреспонденции:

Евсюкова Инна Ивановна, доктор медицинских наук, профессор, руководитель отделения физиологии и патологии новорожденных НИИ акушерства и гинекологии им. Д.О.Отта РАМН

Адрес: 199034, Санкт-Петербург, Менделеевская линия, 3  
Телефон: (812) 328-2361

Статья поступила 23.01.2008 г., принята к печати 18.07.2008 г.

метаболизма осуществляется за счет системы антиоксидантной защиты, поэтому повреждающий эффект наблюдается лишь при интенсивном образовании активных форм кислорода и нарушении состояния антиоксидантной системы. Считают, что новорожденные дети с ЗВУР, развивавшиеся внутриутробно в условиях хронической гипоксии и имеющие дисбаланс системы антиоксидантной защиты, подвержены в условиях оксигенации после рождения высокому риску реализации токсического действия активных форм кислорода и продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) [8, 9]. С профилактической и лечебной целью авторы предлагают использовать антиоксиданты ( $\alpha$ -токоферол, аскорбиновую кислоту и др.) [10].

Известно, что грудное молоко обладает значительным антиоксидантным эффектом, но в первую неделю жизни грудное вскармливание часто невозможно осуществить из-за заболевания матери или неудовлетворительного состояния ребенка [11, 12]. Цель настоящей работы – оценка состояния свободнорадикального окисления, антирадикальной и общей антиокислительной активности крови у новорожденных детей с ЗВУР при вскармливании их в первые 10 дней жизни адаптированной молочной смесью «ПреНАН» (Нестле, Швейцария).

### Пациенты и методы

Проведено рандомизированное исследование состояния свободнорадикального окисления и антиоксидантной защиты у 125 новорожденных. По их клиническому состоянию и результатам гистологического исследования последа пациенты были разделены на две группы; основную составили 75 детей с симметричной или асимметричной (гипотрофия 2–3-й степени) формой ЗВУР в результате перенесенной гипоксии вследствие хронической субкомпенсированной плацентарной недостаточности у матерей. Все дети основной группы в первые 3 сут жизни получали внутримышечно 10-процентный раствор витамина Е ( $\alpha$ -токоферол) в дозе 10 мг/кг массы тела в сутки. В контрольную группу вошли 50 новорожденных детей, плаценты матерей которых не были изменены.

Для изучения влияния адаптированной смеси «ПреНАН» на состояние ПОЛ и антиоксидантной системы новорожденные, имеющие ЗВУР, были разделены на две подгруппы. Первую подгруппу составили 11 детей, которые в течение первых 10 сут жизни вскарммливались только смесью «ПреНАН». Гестационный возраст двух из них составил 34 нед, пяти – 35–36 и четырех – 37–38 нед. Масса тела колебалась от 1660 до 2440 г ( $2078,9 \pm 85,6$  г), длина тела от 42 до 48 см ( $45,3 \pm 0,6$  см). Оценка по шкале Апгар составила 7–8 баллов. Исключены из исследования были те новорожденные с ЗВУР, которые через 3–4 дня после вскармливания смесью «ПреНАН» были приложены к груди матери.

Вторую подгруппу составили 18 новорожденных с ЗВУР, которые вскарммливались только пастеризованным сцеженным женским молоком. Трое из них имели гестационный возраст 35–36 нед, остальные были доношенными. Масса тела у них колебалась от 1720 до 2970 г ( $2405,8 \pm 62,9$  г), длина тела от 43 до 53 см ( $47,7 \pm 0,5$  см). Оценка по шкале Апгар у 16 детей была 7–8 баллов, два доношенных ребенка

родились в состоянии легкой асфиксии (оценка по шкале Апгар при рождении – 6 баллов, через 5 мин 7 баллов).

Обе подгруппы были сопоставимы по степени тяжести основного заболевания: новорожденные с ЗВУР 2-й и 3-й степени составили соответственно  $72,8 \pm 14,2$  и  $72,2 \pm 9,4\%$ . Состояние при рождении было расценено как среднетяжелое и тяжелое у 10 детей 1-й и у 12 – 2-й подгруппы. У остальных оно было удовлетворительным.

Тяжесть состояния определялась неврологическими нарушениями, которые сохранялись вплоть до конца первой недели жизни. Синдром угнетения функций ЦНС, выражающийся в снижении мышечного тонуса и физиологических рефлексов, в том числе и сосательного, наблюдался у 9 детей 1-й и у 9 – 2-й подгруппы. У остальных пациентов имел место синдром повышенной возбудимости ЦНС: поверхностный сон, частые пробуждения с плачем, тремор конечностей и подбородка.

Транзиторные нарушения функции внешнего дыхания (тахипноэ, незначительное участие в акте дыхания вспомогательной мускулатуры, ослабление дыхательных шумов), потребовавшие проведения оксигенотерапии ( $30\% O_2$ ) через носовые канюли с созданием положительного давления на выдохе 3 см водяного столба, отмечались у недоношенных детей (один ребенок из 1-й и три из 2-й подгруппы).

У пяти детей 1-й и у двух – 2-й подгруппы в раннем неонатальном периоде отмечена замедленная перестройка гемодинамики, которая проявлялась систолическим шумом и изменениями на ЭКГ (блокада правой ножки пучка Гиса, признаки обменных нарушений в миокарде и перегрузки правых отделов сердца).

Максимальная убыль массы тела у детей наблюдалась на 3–4-е сут жизни и составила соответственно  $5,1 \pm 0,1$  и  $6,6 \pm 0,5\%$ . Восстановление первоначальной массы тела в обеих подгруппах произошло к 10–13-м сут жизни.

Дети контрольной группы ( $n = 50$ ) были доношенными. Сразу после рождения они были приложены к груди матери и в последующие дни жизни получали только грудное молоко. Их масса тела составила  $3305,5 \pm 65,9$  г, длина тела –  $50,6 \pm 0,3$  см, оценка по шкале Апгар 7–9 баллов. Состояние их в раннем неонатальном периоде было удовлетворительным. Максимальная убыль массы тела отмечалась на 2–5-е сут жизни и составила  $6,0 \pm 0,3\%$ , ее восстановление произошло к концу первой недели жизни. Все дети были выписаны домой в удовлетворительном состоянии.

Забор крови из периферической вены в количестве 1,0 мл осуществляли в первые 6 ч жизни и на 10-е сут после рождения.

Активность интенсивности процессов ПОЛ и общую антиокислительную активность плазмы крови исследовали с помощью метода хемилюминометрии. Регистрацию свечения производили на люминометре «БХЛ-06-М» (Россия) в реактивной смеси, содержащей 200 мкл фосфатного буфера (рН 7,4), 200 мкл 0,01 М раствора сульфата железа и 10 мкл плазмы крови. Для инициации процесса в пробу вводили 100 мкл 2% перекиси водорода. Сигнал регистрировали в течение 50 с, в виде непрерывной кинетической кривой, выводимой на дисплей компьютера. Интенсивность процесса ПОЛ определяли при комнатной температуре по величине светосуммы за 30 с и измеряли в относительных единицах (mV/сек) на

мл плазмы. Общую антиокислительную активность плазмы выражали в относительных единицах, соответствующих mV/сек, и коррелирующую с величиной тангенса угла наклона кривой на стадии максимального убывания вспышки.

Измерение антирадикальной активности сыворотки крови осуществляли на спектрофотометре «Beckman DU-65» (Beckman, США). Реакционная смесь содержала 0,25 мл сыворотки, 0,25 мл осадителя белка (10% раствор  $\text{NaWO}_4$  и 0,33% раствор  $\text{H}_2\text{SO}_4$  в соотношении 1 : 1) и 1,5 мл  $\text{H}_2\text{O}$ . Смесь центрифугировали в течение 5 мин при 2000 об/мин. Затем, к супернатанту добавляли 3 мл раствора стабильного радикала дифенилпикрилгидразила, приготовленного таким образом, чтобы оптическая плотность раствора при 517 нм составляла 0,6–0,7 единиц. После 10-минутной инкубации при комнатной температуре добавляли 4 мл толуола и центрифугировали до полного расслоения фаз (10–15 мин при 2000 об/мин). Верхний слой отбирали в кювету и фотометрировали при 517 нм против толуола. Величину антирадикальной активности определяли по калибровочной кривой, для построения которой использовали 1 мМ раствор аскорбиновой кислоты и выражали в относительных единицах (мкмоль г-экв, аскорбиновой кислоты/л). Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета программ Statistica 6.0 (Start Soft, США).

### Результаты исследования и их обсуждение

Результаты исследований показали, что в первые сутки после рождения у детей с ЗВУР перекисное окисление липидов и активность антирадикальных процессов не отличаются от таковых у здоровых доношенных детей. Что же касается общей антиокислительной активности, то она была выше у детей основной группы (табл. 1).

Анализ показателей у детей основной группы в зависимости от степени ЗВУР позволил установить, что уже в первые часы жизни показатель общей антиокислительной активности у детей с симметричной формой ЗВУР превышает таковую у детей остальных групп ( $p < 0,01$ ). У них же наблюдается наиболее выраженная тенденция к более низким показателям антирадикальной активности (табл. 2). Из табл. 2 вид-

но, что к 10-му дню жизни у всех детей с ЗВУР так же, как и у здоровых новорожденных происходит снижение антирадикальной активности, наиболее значительное у новорожденных с гипотрофией 3-й степени и с симметричной формой ЗВУР. Что же касается показателя общей антиокислительной активности, то у новорожденных с ЗВУР она не претерпевает существенных изменений, оставаясь наиболее высокой при симметричной форме ЗВУР.

Далее мы сопоставили показатели свободнорадикального окисления, антирадикальной и общей антиокислительной активности у новорожденных детей с ЗВУР в зависимости от вида вскармливания в первые 10 сут жизни (рисунок). Оказалось, что у новорожденных, вскармливаемых адаптированной смесью «ПреНАН», наблюдается характерное для всех новорожденных детей снижение антирадикальной и антиокислительной активности, но последнее выражено в меньшей степени, чем при вскармливании сцеженным женским молоком. При этом показатели ПОЛ не отличаются от нормальных значений, свойственных здоровым доношенным детям.

Таким образом, у новорожденных с ЗВУР в первые сутки жизни показатели антирадикальной и общей антиокислительной активности более высоки, а ПОЛ находится в пределах значений, наблюдаемых у здоровых доношенных детей. Ранее мы установили, что первичная реакция системы свободнорадикального окисления/антиоксидантной защиты у доношенных новорожденных детей обладает достаточным совершенством и запасом прочности. Даже в условиях экстремальных воздействий (внутриутробная гипоксия и асфиксия при рождении с последующей оксигенацией) ее показатели не выходят за рамки нормальных значений. Как низкие, так и высокие значения показателей свободнорадикального окисления у здоровых доношенных детей, вероятно, отражают генетически детерминированные особенности течения метаболических процессов, что определяет разнообразие реакций адаптации в новых условиях окружающей среды [13]. Однако у детей, перенесших длительную внутриутробную гипоксию и имеющих ЗВУР, наблюдается дисбаланс системы антиоксидантной защиты, что в условиях длительного воздействия неблагоприятных факторов (например, оксигенотерапии) может нарушать способность к поддержанию подвижного равновесия свободнорадикального окисления/антиоксидантной системы [14]. При этом именно вторичная значительная активация ПОЛ несет опасность окислительной деструкции сложных органических структур и, как следствие, – возникновение заболеваний [5–7]. Грудное вскармливание способствует поддержанию активности антиоксидантной системы ребенка, адекватной динамике метабо-

Таблица 1. Показатели процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ), антирадикальной (АРА) и общей антиокислительной (ОАА) активности в первый день жизни у детей с задержкой внутриутробного развития

Группы	ПОЛ (м.В.сек)	АРА (мкмоль/л)	ОАА (mV/сек)
Основная группа (n = 75)	10,3 ± 0,3	903,24 ± 19,76	0,262 ± 0,011*
Контрольная группа (n = 50)	10,5 ± 0,6	945,0 ± 19,1	0,223 ± 0,010

\* $p < 0,01$  между группами.

Таблица 2. Динамика показателей перекисного окисления липидов (ПОЛ), антирадикальной (АРА) и общей антиокислительной активности (ОАА) в первые дни жизни у детей с различной степенью ЗВУР (M ± m, отн. ед.)

Группы	1-е сут жизни			10-е сут жизни		
	ПОЛ	АРА	ОАА	ПОЛ	АРА	ОАА
Асимметричная форма ЗВУР (гипотрофия II степени), n = 11	9,4 ± 1,3	938,6 ± 33,33	0,221 ± 0,02	9,3 ± 2,4	764,0 ± 49,9*	0,197 ± 0,02
Асимметричная форма ЗВУР (гипотрофия III степени), n = 21	10,1 ± 0,2	828,9 ± 32,4**	0,254 ± 0,02	9,6 ± 0,4	597,4 ± 39,1*,**	0,205 ± 0,02*
Симметричная форма ЗВУР, n = 8	9,9 ± 0,5	861,0 ± 57,6	0,337 ± 0,04	8,54 ± 0,52	685,7 ± 60,5*	0,312 ± 0,029**
Контрольная группа, n = 50	10,5 ± 0,6	945,0 ± 19,1	0,223 ± 0,01	11,9 ± 0,7	750,5 ± 23,1*	0,167 ± 0,007*

\* $p < 0,01$  между показателями 1-го и 10-го дня жизни; \*\* $p < 0,001$  по сравнению с контрольной группой; \*\*\* $p < 0,01$  по сравнению с контрольной группой.

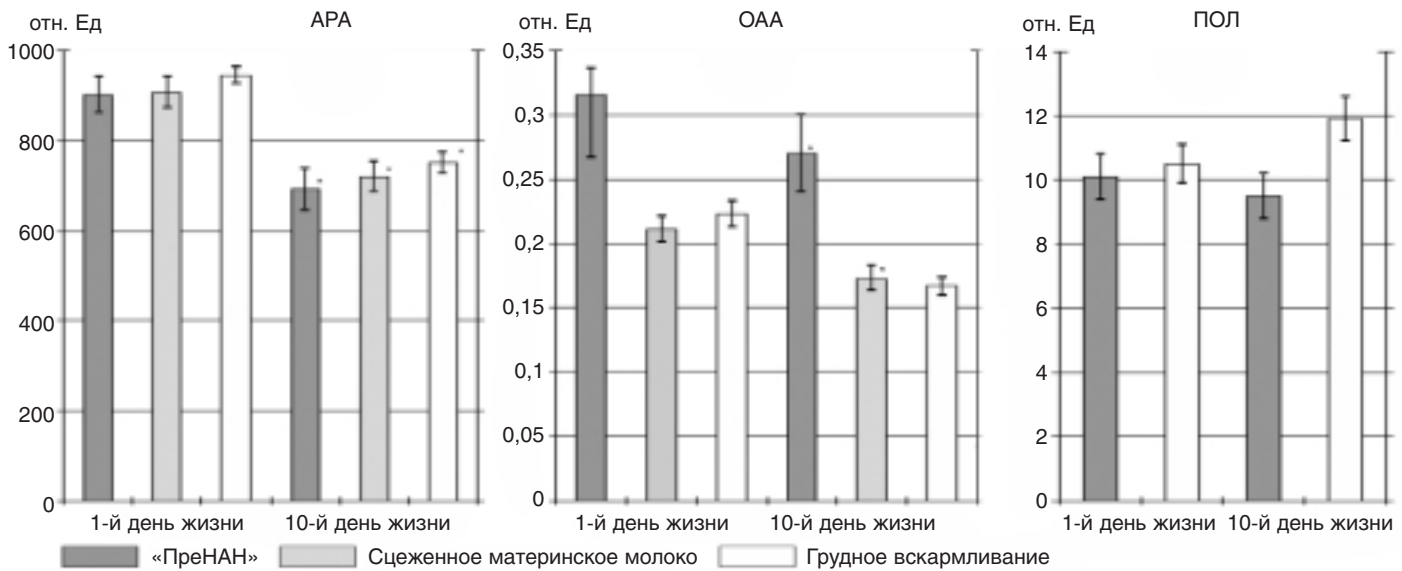


Рисунок. Показатели антирадикальной (АРА), общей антиокислительной активности (ОАА) и перекисного окисления липидов (ПОЛ) в первые сутки жизни у новорожденных детей с ЗВУР, находящихся на различных видах вскармливания.

\* $p < 0,05$  между показателями в 1-й и 10-й дни жизни.

лических процессов в его организме в период адаптации к новым условиям окружающей среды. Показано, что в молозиве и переходном молоке наиболее высоко содержание ферментов супероксиддисмутазы, каталазы, глутатионпероксидазы, коэнзима  $Q_{10}$ , каротиноидов, таурина и цистина, триптофана и мелатонина, лактоферрина, церулоплазмина, меди, селена, цинка,  $\alpha$  и  $\gamma$ -токоферола и аскорбиновой кислоты [15, 16]. Все это обеспечивает мощную антиоксидантную защиту и препятствует активации процессов ПОЛ. Поэтому антиоксидантная активность крови новорожденных, вскармливаемых грудным молоком, превышает таковую при вскармливании смесью [17]. Результаты наших исследований показали, что при вскармливании адаптированной смесью «ПреНАН» к 10-м сут жизни происходит характерное для нормы снижение антирадикальной активности. Что же касается общей антиокислительной активности, то она, обнаруживая тенденцию к снижению, превышает таковую при вскармливании пастеризованным сцеженным женским молоком. Возможно, антиоксидантный эффект смеси «ПреНАН» обусловлен оптимальным содержанием в ней витаминов А, Е, С, L-карнитина, таурина, селена, цинка, меди, а также длинноцепочечных полиненасыщенных жирных кислот – докозагексаеновой и арахидоновой.

Известно, что у новорожденных состав жирных кислот в плазме зависит от вида вскармливания: дети, получавшие грудное молоко в отличие от вскармливаемых смесью, имеют более высокие концентрации стеариновой,  $\gamma$ -линоленовой и арахидоновой кислот, что способствует оптимальному морфо-функциональному развитию ЦНС [18, 19]. Известно также, что повышенное содержание полиненасыщенных жирных кислот в организме новорожденных детей предрасполагает к развитию у них окислительного стресса [20]. В то же время показано, что общая антиоксидантная активность крови новорожденных, получавших дополнительно полиненасыщенные жирные кислоты в сочетании с витамином Е, выше, чем у тех, кто вскармливался грудным молоком [21]. Согласно гипотезе, предложенной Т.Л. Dormandy, полинена-

сыщенные жирные кислоты немедленно восстанавливаются после их аутооксидации и могут, захватывая свободные радикалы, предотвращать перекисное окисление полиненасыщенных жирных кислот клеточных мембран [22]. Учитывая эти данные, можно полагать, что использование в раннем неонатальном периоде жизни новорожденных с ЗВУР молочной смеси «ПреНАН», содержащей полиненасыщенные жирные кислоты, в сочетании с витамином Е предотвращает активацию процессов ПОЛ и тем самым обеспечивает профилактику окислительного стресса и его неблагоприятных последствий.

## Литература

1. Косов М.Н., Прокопенко В.М., Опарина Т.И., Евсюкова И.И., Арутюнян А.В. Свободнорадикальное окисление и антиоксидантная система у здоровых доношенных новорожденных детей. Физиология человека 2001; 3(27): 133–6.
2. Sauqstad O.D. Oxidative stress in the newborn – a 30-year perspective. Biol. Neonate. 2005; 3(88): 228–36.
3. Яцык Г.В., Мусаев А.Т., Банкова В.В., Бананов М.И., Зурхолова Х.Л. Мембранные механизмы клеточной адаптации при гипоксии у новорожденных. Матер. и детство 1992; 6–7(37): 12–4.
4. Набухотный Т.К., Павлюк В.В., Маркевич В.Э., Чепурная Т.В. Состояние антиоксидантной системы недоношенных новорожденных в раннем постнатальном периоде. Педиатрия 1989; 10: 9–14.
5. Хавинсон В.Х., Баринов В.А., Арутюнян А.В., Малинин В.В. Свободнорадикальное окисление и старение. СПб.: Наука, 2003; 327.
6. Зозуля Ю.А., Барабой В.А., Сутковой Д.А. Свободнорадикальное окисление и антиоксидантная защита при патологии головного мозга. М.: Знание-М, 2000; 344.
7. Зенков Н.К., Ланкин В.З., Меньщикова Е.Б. Окислительный стресс. Маик: Наука/интерпериодика. 2001; 343.
8. Косов М.Н., Прокопенко В.М., Опарина Т.И., Фоменко Б.А., Андреева А.А., Евсюкова И.И., Арутюнян А.В. Особенности адаптации, свободнорадикального окисления и антиоксидантной системы новорожденных детей после реанимации атмосферным воздухом. Педиатрия 2002; 1: 19–23.
9. Lee Y.S., Chou Y.H. Antioxidant profiles in full term and preterm neonates. Chang.Gung Med. J 2005; 12(28): 846–51.

10. Софронова Л.Н., Дубинина Е.Е., Петрова З.А., Ефимова Л.Ф. Принципы назначения витамина Е при гипоксии новорожденных детей. В сб. Перинатальная патология и здоровье детей. Под ред. Н.П.Шабалова 1988; 91–7.
11. Quiles J.L., Ochoa J.J., Ramirez-Tortosa M.C. Iñde J., et al. Coenzyme Q concentration and total antioxidant capacity of human milk at different stages of lactation in mothers of preterm and full-term infants. *Free Radic Res.* 2006; 2(40): 199–206.
12. Friel J.K., Martin S.M., Langdom M., Herzberg G.R., Buettner G.R. Milk from mothers of both premature and full-term infants provides better antioxidant protection than does infant formula. *Pediatr. Res.* 2002; 5(51): 612–8.
13. Евсюкова И.И., Савельева Т.В., Арутюнян А.В., Прокопенко В.М., Шнейерсон М.Г., Байбородов Б.Д. Свободнорадикальное окисление у доношенных новорожденных детей с различной патологией. *Педиатрия* 1996; 1: 13–6.
14. Zhao S.C. The relation between the levels of serum lipid peroxide, superoxide dismutase and atrial natriuretic peptide in placenta, umbilical cord vein and intrauterine growth retardation in pregnancy induced hypertension. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi.* 1993; 5(28): 278–80.
15. Niklowitz P., Menke T., Giffel J., Aandler W. Coenzyme Q10 in maternal plasma and milk throughout early lactation. *Biofactors.* 2005; 1–4(25): 67–72.
16. L'Abbe M.R., Friel J.K. Superoxide dismutase and glutathione peroxidase content of human milk from mothers of premature and full-term infants during the first 3 months of lactation. *J.Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2000; 3(1): 270–4.
17. Sanjurjo P., Rodriguez-Alarcon J., Rodriguez-Soriano J. Plasma Fatty Acid Composition during the First Week of Life Following Feeding with Human Milk or Formula. *Acta Paediatr. Scand.* 1988; 2(77): 202–6.
18. Tomsits E., Rischak K, Szollar L. Effects of Early Nutrition on Free Radical Formation in VLBW Infants with Respiratory Distress. *J Amer. College of Nutrition* 2000; 2(19): 237–41.
19. Sanjurjo P., Rodriguez-Alarcon J., Rodriguez-Soriano J. Plasma Fatty Acid Composition during the First Week of Life Following Feeding with Human Milk or Formula. *Acta Paediatr. Scand.* 1988; 2(77): 202–6.
20. Heird W.C. The role of polyunsaturated fatty acids in term and preterm infants and breastfeeding mothers. *Pediatr.Clin.North Am.* 2001; 1(48): 173–88.
21. Kaempf-Rotzoll D.E., Hellstern G., Linderkamp O. Influence of long-chain polyunsaturated fatty acid formula feeds on vitamin E status in preterm infants. *Int J Vitam. Nutr.Res.* 2003; 5(73): 377–87.
22. Dormandy T.L. Biological rancidification. *Lancet* 1969; 2: 684–6.

## МЕЖДУНАРОДНАЯ МЕДИЦИНСКАЯ ПЕЧАТЬ

### Проспективное рандомизированное сравнительное исследование короткого и длительного курса внутривенного введения антибиотиков при остром пиелонефрите у детей: скинтиграфия с использованием солей димеркаптоянтарной кислоты через 9 месяцев от начала лечения

Для сравнения эффективности трех- и восьмидневного внутривенного введения цефтриаксона у детей с первым эпизодом острого пиелонефрита было проведено проспективное, мультицентровое, рандомизированное исследование, в ходе которого оценивалось возникновение рубцовой ткани в почках в течение 6–9 мес после начала лечения у 383 детей. Критериями включения детей в исследование служили: возраст с 3 мес до 16 лет и первый эпизод острого пиелонефрита, который определялся по лихорадке выше 38,5°C, уровень С-реактивного белка больше 20 мг/л и бактериурия более 10<sup>5</sup>/мл.

В начале лечения все дети получали 3-дневный внутривенный курс нетилмицина или цефтриаксона, а затем случайным образом разбивались на две группы, в одной из которых дети получали антибиотик через рот в течение 5 дней (группа с коротким курсом внутривенного введения антибиотиков), тогда как дети из другой группы в течение 5 дней получали цефтриаксон внутривенно (группа с длительным курсом внутривенного введения антибиотиков). Через 6–9 мес от начала лечения всем пациентам проводилась скинтиграфия почек с использованием 99 m технециевой соли димеркаптоянтарной кислоты. В общей сложности в исследование было включено 548 детей, из которых 48 впоследствии были исключены из исследования, а данные, полученные у еще 117 человек, оказались неполными. Таким образом, оценка результатов исследования проводилась у 383 детей, 205 из которых получили короткий курс внутривенного введения антибиотиков, а 178 – длительный. Средний возраст пациентов составил 15 мес, фебрильная лихорадка держалась в среднем в течение 43 ч, а средний уровень С-реактивного белка составил 122 мг/л. У 37% детей (143 из 383) был диагностирован пузырномочеточниковый рефлюкс 1–3-й степени. Характеристики детей в обеих группах были схожими, за исключением значительно более высокой доли девочек в группе с коротким курсом внутривенного введения антибиотика. Частота возникновения рубцовой ткани в почках по данным скинтиграфии была равной в обеих группах и, по данным мультивариантного анализа, достоверно коррелировала с длиной почек по данным ультразвука и наличием пузырномочеточникового рефлюкса третьей степени. Таким образом, длительность внутривенного введения антибиотиков у детей с первой атакой пиелонефрита не влияет на образование рубцовой ткани в почках в дальнейшем, однако существенными факторами риска образования рубцовой ткани являются увеличение длины почки по данным первичного ультразвукового обследования и наличие пузырномочеточникового рефлюкса третьей степени.

*Bouissou F., Munzer C., Decramer S., Roussel B., Novo R., Morin D., Lavocat M.P., Guyot C., Taque S., Fischbach M., Ouhayoun E. French Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, Loirat C; French Society of Pediatric Nephrology. Prospective, randomized trial comparing short and long intravenous antibiotic treatment of acute pyelonephritis in children: dimercaptosuccinic acid scintigraphic evaluation at 9 months. Pediatrics. 2008; 121(3): e553–60.*