

Департамент охраны здоровья населения Кемеровской области



Мать и Дитя

в Кузбассе

Рецензируемый научно-практический медицинский журнал
Основан в 2000 году

Главный редактор
Л.М. КАЗАКОВА

Учредитель:
МУЗ МДКБ

Адрес редакции:
г. Кемерово, 650056,
ул. Ворошилова, 21
тел./факс: (384-2) 73-52-43
www.medpressa.kuzdrav.ru
e-mail: m-i-d@mail.ru

Издатель:
НП «Издательский Дом
Медицина и Просвещение»

Шеф-редактор:
А.А. Коваленко

Научный редактор:
Н.С. Черных

Макетирование:
А.А. Черных

**Руководитель
компьютерной группы:**
И.А. Коваленко

Художник:
Т.С. Ахметгалиева

Директор:
С.Г. Петров

Издание зарегистрировано
в Южно-Сибирском территориальном
управлении Министерства РФ
по делам печати, телерадиовещания
и средств массовых коммуникаций.
Свидетельство о регистрации
№ ПИ 12-0182 от 31.08.2000 г.

Отпечатано:
ЗАО «АНТОМ», 650004, г. Кемерово,
ул. Сибирская, 35.

Тираж: 1500 экз.

Распространяется по подписке
Розничная цена договорная

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

Баженова Л.Г.
Давыдов Б.И.
Копылова И.Ф.
Котович М.М.
Манеров Ф.К. (зам. главного редактора)
Перевощикова Н.К.
Ровда Ю.И.
Самсонов А.П.
Сутулина И.М. (зам. главного редактора)
Ушакова Г.А. (зам. главного редактора)
Черных Н.С. (ответственный секретарь)
Шелепанов В.М.
Шипачев К.В.
Щепетков С.П.

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

Артмыук Н.В. (Кемерово), Белоусова Т.В. (Новосибирск),
Зеленина Е.М. (Кемерово), Казначеева Л.Ф. (Новосибирск),
Кондратьева Е.И. (Томск), Коровина Н.А. (Москва), Кос-
кина Е.В. (Кемерово), Кравец Е.Б. (Томск), Кривцова Л.А.
(Омск), Леонтьева И.В. (Москва), Мальцев С.В. (Казань),
Подолужный В.И. (Кемерово), Соболева М.К. (Новосибирск),
Строкольская Т.А. (Кемерово), Таранушенко Т.Е. (Крас-
ноярск), Федоров А.В. (Барнаул), Филиппов Г.П. (Томск),
Школьникова М.А. (Москва)

Обязательные экземпляры журнала находятся
в Российской Книжной Палате, в Федеральных библиотеках России
и в Централизованной Библиотечной Системе Кузбасса

Материалы журнала включены в Реферативный Журнал и Базы данных ВИНТИ РАН

№3 (34) 2008

ОГЛАВЛЕНИЕ:

ISSN: 1991-010X
Mat' i dita v Kuzbasse
Mat' dita Kuzbasse

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Т.А. Добряк, Н.К. Перевощикова

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ БРОНХОЛЕГОЧНОЙ ДИСПЛАЗИИ3

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

И.Н. Носкова, Н.В. Артымук, Я.Л. Масенко

ВЛИЯНИЕ СОЦИАЛЬНЫХ ПРИЧИН НА ПЕРИНАТАЛЬНУЮ
И МЛАДЕНЧЕСКУЮ СМЕРТНОСТЬ У ЖИТЕЛЬНИЦ СЕЛЬСКОЙ МЕСТНОСТИ7

Е.И. Кондратьева, Е.Г. Гаприндашвили, Н.А. Рыжакова

ОПЫТ ОКАЗАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ДЕТЯМ С ОСТЕОПЕНИЕЙ В ГОРОДЕ ТОМСКЕ10

О.С. Макаренченко, Л.А. Гордеева, А.В. Шабалдин, О.А. Глушкова, И.В. Шаталина,

Т.А. Симонова, М.Л. Филипенко, А.Н. Глушков, П.М. Крюков

РОЛЬ ГЕНОВ ИММУННОЙ ПРЕЗЕНТАЦИИ И ИММУННОЙ РЕГУЛЯЦИИ В ФОРМИРОВАНИИ ПОТЕРЬ ПЛОДА13

Г.А. Ушакова, Л.Н. Петрич

НЕЙРОВЕГЕТАТИВНАЯ РЕГУЛЯЦИЯ КАРДИОРИТМА МАТЕРИ И ПЛОДА
ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ПЛАЦЕНТАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ21

Т.Ю. Бедарева, Т.Н. Вахрамеева, Г.Ю. Галиева

СОСТОЯНИЕ ЦИТОКИНОВОГО СТАТУСА У ДЕТЕЙ С КЛЕЩЕВЫМИ ИНФЕКЦИЯМИ В КУЗБАССЕ26

О.С. Пиневиц, Т.В. Попонникова, Т.Н. Вахрамеева, Т.Ю. Бедарева, Г.Ю. Галиева, В.С. Берданова

КЛИНИЧЕСКИЕ И ЭТИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ КЛЕЩЕВЫХ МИКСТ-ИНФЕКЦИЙ У ДЕТЕЙ30

Л.М. Казакова, Т.А. Протасова, Н.М. Орлова, Т.П. Гараничева, Г.М. Хабарова

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ ИДИОПАТИЧЕСКОЙ ТРОМБОЦИТОПЕНИЧЕСКОЙ ПУРПУРЫ У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА ...36

М.Ю. Галактионова, И.Н. Чистякова

АДАПТАЦИОННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ПЕРВОКЛАССНИКОВ, ОБУЧАЮЩИХСЯ ПО РАЗЛИЧНЫМ ПРОГРАММАМ39

КРАТКИЕ СООБЩЕНИЯ

А.А. Черных, Л.А. Лучанкина, И.С. Клепикова, С.А. Саховский, С.С. Герасимова

МЕДИЦИНСКИЕ АБОРТЫ И ЗДОРОВЬЕ НОВОРОЖДЕННЫХ ОТ ПОСЛЕДУЮЩИХ БЕРЕМЕННОСТЕЙ44

ИНФОРМАЦИЯ

Н.В. Артымук

ПОСКРИПТУМ СЕМИНАРУ РОУС ИЛИ НУЖНО ЛИ НАМ МЕНЯТЬСЯ?46

МЕДИЦИНСКАЯ БИБЛИОТЕКА

НОВЫЕ КНИГИ И СТАТЬИ48

✱ ✱ ✱

Т.А. Добряк, Н.К. Перевощикова

Кемеровская государственная медицинская академия,
г. Кемерово

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ БРОНХОЛЕГОЧНОЙ ДИСПЛАЗИИ

Бронхолегочная дисплазия – одна из актуальных проблем педиатрии. В обзоре отечественных и зарубежных исследований представлена мультифакториальность заболевания, современные методы диагностики, лечения. Значение бронхолегочной дисплазии выходит за пределы неонатологии и рассматривается как хроническая обструктивная болезнь детей раннего и дошкольного возраста.

Ключевые слова: *бронхолегочная дисплазия, дети раннего и дошкольного возраста.*

Bronchopneumonic dysplasia is one of the actual pediatric problems. The review of domestic and foreign researches presents many factors of the disease, modern methods of diagnosis and treatment. BPD is not the neonatologic problem only being the chronic disease in infants and pre-school children.

Key words: *bronchopneumonic dysplasia, infants and pre-school children.*

На протяжении многих лет бронхолегочная дисплазия считалась привилегией периода новорожденности и, прежде всего, недоношенных детей. В дальнейшем было показано, что значение БЛД выходит за пределы неонатологии. У 16-20 % детей, выписанных из отделения для недоношенных, сохраняются патологические изменения со стороны легких до 4-х лет и старше [8, 13]. В настоящее время БЛД рассматривают как хроническую обструктивную болезнь детей раннего и дошкольного возраста, которая представляет собой серьезную клиническую и практическую проблему из-за увеличивающегося числа больных, тяжести заболевания, а также недостаточного знакомства врачей-педиатров, неонатологов, пульмонологов с указанной проблемой и отсутствием системы помощи детям на различных этапах наблюдения.

Первое описание БЛД было опубликовано W. Northway в 1967 году и представляло собой обзор историй болезней, данных рентгенограмм и патологоанатомических заключений 32 недоношенных детей, перенесших СДР и требовавших ИВЛ и кислородной поддержки в течение 24 часов и более. Наблюдавшиеся дети имели средний гестационный возраст 32 недели и среднюю массу при рождении 2200 г. На основании этих данных W. Northway сделал вывод о появлении нового хронического забо-

левания легких — бронхолегочной дисплазии, развитие которого он связал с проведением ИВЛ и длительным (более 150 часов) использованием для дыхания 80-100 % кислорода [17]. Позднее, в 1990 году, автор изучил распространенность БЛД среди детей раннего возраста и считал его вторым по частоте хроническим бронхолегочным заболеванием детского возраста после бронхиальной астмы [16].

По данным разных американских авторов частота БЛД среди недоношенных детей с очень низкой массой тела колеблется в пределах от 6,7 % до 49 % [12, 17]. В России частота БЛД составляет в среднем 20 % от числа всех детей, потребовавших проведения ИВЛ, с колебаниями от 5 % до 68 %, и зависит от массы тела при рождении и гестационного возраста. Так, частота БЛД составляет 73 % в группе детей с массой тела при рождении 1000 г, 41 % в группе детей с массой тела 1000-1499 г, и 16 % среди новорожденных с массой 1500 г и выше [2].

С развитием технологий выхаживания и респираторной терапии, на фоне снижения смертности недоношенных детей с массой меньше 2100 г и гестационным возрастом менее 30 недель, отмечается рост частоты БЛД. Так, за период с 1975 по 1990 гг. в США смертность в этой группе детей снизилась с 45 % до 13 %, а частота развития БЛД увеличилась с 67 % до 75 %, при этом тяжесть БЛД уменьшилась [15].

В 1996 году на симпозиуме педиатров-пульмонологов России бронхолегочная дисплазия была включена в классификацию бронхолегочной патологии у детей как отдельная нозологическая форма. В определении подчеркивается, что это «хроническое заболевание, развивающееся вследствие поражения легких при проведении «жестких» режимов механической

Корреспонденцию адресовать:

Добряк Татьяна Александровна, к.м.н.,
доцент кафедры поликлинической педиатрии
и пропедевтики детских болезней
ГОУ ВПО КеМГМА Росздора
г. Кемерово, 650099, пр. Ленина 42а
Тел. раб.: (3842) 36-64-59

вентиляции с высокими концентрациями кислорода, главным образом, у новорожденных детей» [3].

В настоящее время в литературе БЛД все чаще рассматривается, как заболевание детей более старшего возраста. По мнению А.В. Богдановой, своевременная диагностика позволяет значительно снизить летальность на 1-2 году жизни, улучшить прогноз заболевания на 2-3 году, обеспечить клиническое выздоровление после 4-х лет, предотвратить развитие хронических бронхолегочных заболеваний после 7-летнего возраста [8]. Ряд работ посвящены изучению этиологии БЛД.

Если первоначально БЛД рассматривали как результат повреждающего действия кислорода и ИВЛ на легкие новорожденного, что нашло отражение в классической формуле А. Philip (1975): «кислород + давление + время», то в настоящее время имеется много исследований, подтвердивших многофакторную природу заболевания. Факторами, способствующими развитию БЛД, помимо уже описанных, считаются незрелость легкого недоношенного ребенка, токсическое действие кислорода, баротравма легких, респираторные расстройства, инфекция, отек легких, легочная гипертензия, наследственная предрасположенность, гиповитаминозы А и Е.

Интересна гипотеза, которая рассматривает БЛД как наследственную коллагенопатию. Сафонов И.В. и Гребенников В.А. (2000) считают, что у большинства больных с ранним развитием БЛД в основе лежит генетический дефект, то есть мутация в одном из генов, кодирующих синтез одного из типов коллагена [9]. В исследованиях С.Т. Shoemaker (1984) при развитии фиброзных изменений в легких установлено превалирование коллагена 1 типа. Возможна и генетическая гетерогенность данного заболевания, а инфекционный процесс или воздействие кислорода являются только разрешающими факторами [14]. У 70 % родителей выживших детей с БЛД Northway W. выявил признаки соединительно-тканного дисэмбриогенеза. Сочетание БЛД с признаками дисплазии соединительной ткани предполагает повышенный риск развития БЛД в этой группе при воздействии разрешающих факторов, например, токсического влияния кислорода даже при небольшой длительности ИВЛ с жесткими параметрами [16].

Наиболее велико значение глубокой, скорее всего патологической, незрелости легких и организма в целом, и это подтверждается тем, что у детей, родившихся с массой тела до 750 г, отмечается самая высокая частота БЛД — 70 % [4]. Считается, что как анатомическая, так и биохимическая незрелость легочных структур создают предпосылки для повреждающего действия кислорода при ИВЛ. Прежде всего, это касается сниженного уровня ферментов и внеклеточных субстанций антиоксидантной защиты у таких детей. Согласно экспериментальным исследованиям, проведенным в США, наиболее ответственными за повреждения легких в таких ситуациях являются супероксидантный анион и гидроксильный радикал [12]. Carlo W.A. показал перспективность интратрахеального применения рекомбинантной су-

пероксиддисмутазы для профилактики БЛД. Доказана важная роль воспаления в патогенезе БЛД, сочетанного воздействия токсических радикалов кислорода, баротравмы в процессе ИВЛ и бактериального воспаления. Наличие стойкого воспаления подтверждается обнаружением высокого уровня противовоспалительных цитокинов, интерлейкинов 1 β , 6 и 8, фактора некроза опухолей α в трахеобронхиальных аспиратах у недоношенных детей с БЛД [18]. В деструкции альвеолярной системы легких участвуют эластазы различного происхождения, которые разрушают клеточный белок эластин и способствуют развитию внутриальвеолярного и интерстициального фиброза, нарушению роста и формирования легочной ткани у недоношенных детей.

В докторской диссертации Кушнарева М.В. (2000) подтверждается гипотеза о важной роли дисбаланса в состоянии эластазо-ингибиторной системы легких в формировании БЛД [6]. По данным автора, у недоношенных детей с респираторным дистресс-синдромом и исходом в БЛД активность нейтрофильной эластазы трахеобронхиальных аспиратов была в два раза выше, а антитриптическая активность — в 5 раз ниже аналогичных показателей детей без БЛД на всем протяжении болезни.

Hislor A.A. (1999) подтверждает, что БЛД характеризуется значительными воспалительными изменениями слизистой оболочки дыхательных путей и повреждением мерцательного эпителия. В цитограммах бронхиальных смывов у большинства детей, независимо от тяжести болезни, в первые 6 месяцев выявлялась выраженная метаплазия мерцательного эпителия. Пласты недифференцированного метаплазированного эпителия были обнаружены у половины детей в возрасте до 1 года со средней и тяжелой степенью болезни. В дальнейшем, в течение 3 лет и более наблюдения, при цитоморфологическом исследовании больных отмечались признаки активного хронического воспаления слизистой оболочки дыхательных путей, содержание нейтрофилов и лимфоцитов было увеличено в несколько раз.

Однако микробиологические исследования отчетливо не подтверждают значимость бактериальной флоры в течении болезни. Так, по данным Дементьевой Г.М. и соавторов (1997), при среднетяжелом течении болезни пневмопатогенная флора (*S. pneumoniae*) выделялась только у 30 % детей, в случае тяжелого течения — у 52 %. Изучение результатов аутопсии детей, находившихся на ИВЛ с концентрацией кислорода от 80 до 100 % и умерших на 6-23 день жизни, выявились отек интерстиция с лимфоцитарной, макрофагальной и фибробластной реакцией, гиалиновые мембраны, ателектазы, некротический бронхиолит с пролиферацией эпителия, некроз альвеолярного эпителия. У детей, умерших на 10-23 день жизни, отмечались отсутствие или минимальная степень выраженности гиалиновых мембран, облитерирующий бронхиолит с метаплазией эпителия, отек интерстиция, некроз альвеолярного эпителия. Эти данные свидетельствуют о появлении морфологических признаков БЛД уже на 6-е сутки, что диктует

необходимость проведения противовоспалительной терапии на ранних сроках болезни у детей, находящихся на вентиляции с жесткими параметрами [2, 7].

Сотрудниками лаборатории педиатрии НИИ Пульмонологии СПбГМУ имени академика И.П. Павлова разработан алгоритм диагностики данного заболевания [1, 5]. Авторы считают, что БЛД следует предполагать в случае, когда у детей раннего возраста имеются учащенное свистящее дыхание и постоянный кашель на фоне отставания в физическом развитии, а также стойкие физикальные изменения в легких — ослабление дыхания, затрудненный выдох, сухие, влажные мелкопузырчатые и крепитирующие хрипы. При присоединении респираторной вирусной инфекции отмечается ухудшение состояния за счет усиления обструктивного синдрома. Для подтверждения диагноза, помимо оценки клинической симптоматики, необходимо уточнить данные анамнеза (недоношенность, синдром респираторных расстройств в раннем постнатальном периоде, ИВЛ с жесткими параметрами и кислородозависимость не менее 1 месяца), выявить сопутствующие состояния (легочное сердце, неврологическая симптоматика, отставание в физическом развитии) и оценить результаты рентгенологического обследования грудной клетки в раннем постнатальном периоде (воздушная бронхограмма, интерстициальный отек, симптомы утечки воздуха и рецидивирующие ателектазы). Наличие на рентгенограммах у детей старше 1 месяца признаков гипервоздушности в сочетании с деформацией и усилением легочного рисунка (фиброзные изменения) свидетельствует о достоверности диагноза БЛД [1, 4, 10, 11].

При ведении больных с БЛД необходимо учитывать степень тяжести течения болезни. Тяжесть определяется на основании клинических и рентгенологических признаков. При легком течении тахипноэ и обструктивные изменения в легких в покое не наблюдаются и выявляются только при наложении вирусной инфекции. Не отмечается отставания в физическом развитии и симптомов легочного сердца. Рентгенологическое исследование констатирует только умеренные признаки гиперинфляции (сумма передних и задних отрезков ребер до пересечения с диафрагмой не более 14-15,5).

При среднетяжелом течении заболевания частота дыхания увеличивается на 20 % при физической нагрузке и вирусной инфекции. Симптомы обструкции при аускультации выражены умеренно и нарастают при вирусной инфекции. Имеется умеренное отставание в физическом развитии, на ЭХО-КГ выявляется легочная гипертензия, при рентгенографии — симптомы гиперинфляции (участки повышения прозрачности и обеднения легочного рисунка) и отдельные линейные затенения (пневмосклероз), у части детей — расширение тени сердца за счет кардиомегалии.

Дети с тяжелым течением БЛД имеют тахипноэ в покое, усиливающееся при физической нагрузке и вирусной инфекции более чем на 20 %. Аускуль-

тативные симптомы обструкции выражены значительно, выявляются легочная гипертензия и гипертрофия правого желудочка. При рентгенологическом исследовании отмечаются значительная гиперинфляция, распространенное повышение прозрачности, обеднение легочного рисунка, множественные плотные фиброзные тяжи, кардиомегалия.

Необходимые профилактические и лечебные мероприятия необходимо начинать сразу после рождения. Они заключаются во введении сурфактанта детям с СДР в первые часы жизни. Если в течение первых 7 дней не удастся перевести ребенка на самостоятельное дыхание, назначаются системная стероидная терапия (дексаметазон), бронходилататоры и мочегонные средства.

Тактика ведения детей определяется тяжестью течения болезни. При легком течении дети получают ингаляционные бронходилататоры (сальбутамол, беродуал, атровент) и селективные стероиды в дозе 100 мкг в сутки. Среднетяжелое течение болезни требует назначения бронходилататоров через небулайзер и селективной гормональной терапии в более высокой дозе (150-200 мкг). При тяжелом течении БЛД больные получают мочегонные, системную гормональную терапию с последующим переходом на ингаляционные стероиды в высокой дозе (200 мкг). Независимо от степени тяжести болезни, в ходе лечения БЛД необходимо проведение кислородотерапии для поддержания сатурации кислорода в пределах 94-96 % и применение жирорастворимых витаминов А и Е, обладающих антиоксидантной активностью. Важным звеном в лечении является обеспечение больных детей полноценным питанием, удовлетворяющим повышенную потребность в белке, витаминах, микро- и макроэлементах и энергии (увеличение калорийности в 1,5-2 раза и дотация белка до 3-3,5 г/кг) [10].

Выписку детей из отделения патологии новорожденных и перевод на амбулаторный этап необходимо осуществлять при отсутствии кислородозависимости, достижении достаточного веса, стабилизации состояния на фоне адекватной ингаляционной терапии бронходилататорами и стероидами.

Ведение детей с БЛД на амбулаторном этапе также осуществляется с учетом степени тяжести болезни. При легком течении, отсутствии одышки и симптомов обструкции дети наблюдаются пульмонологом и педиатром, с обязательным контролем дыхательной функции при помощи дневника, в котором родители ежедневно регистрируют частоту дыхания и сердечных сокращений в покое и при нагрузке. Проводится контроль весовых прибавок и психомоторного развития, лечение сопутствующей патологии. Дети со среднетяжелым и тяжелым течением болезни продолжают получать минимально необходимую дозу ингаляционных стероидов и бронходилататоров до ликвидации тахипноэ, симптомов обструкции и нормализации или улучшения рентгенологической картины. Длительность непрерывной гормональной терапии — от нескольких месяцев до 2-3 лет, бронходилатирующей — от 10 дней до 3 месяцев.

Дети с легким течением при появлении симптомов обструкции лечатся амбулаторно, при присоединении дыхательной недостаточности направляются в стационар. Назначаются бронходилататоры через небулайзер или аэроchamber и селективные стероиды с постепенным снижением дозы и отменой при ликвидации симптомов.

При среднетяжелом течении болезни доза селективных стероидов увеличивается в 1,5-2 раза, с последующим постепенным снижением до базисной, назначаются ингаляционные бронходилататоры через небулайзер или аэроchamber. При появлении на рентгенограмме симптомов интерстициального отека необходимо использовать мочегонные.

При тяжелой форме необходимо увеличение дозы селективных стероидов и бронходилататоров через небулайзер и введение системных гормональных препаратов при отсутствии эффекта от лечения ингаляционными формами в течение 24 часов. Дети с тяжелой и среднетяжелой бронхолегочной дисплазией получают лечение в условиях стационара и госпитализируются в индивидуальный бокс для профилактики суперинфекции.

Независимо от степени тяжести болезни, назначаются муколитики и мукокинетики, а при снижении сатурации кислорода ниже 94-96 % также используется кислородотерапия. Антибактериальная терапия назначается при выраженной интоксикации и фебрильной лихорадке более 3 дней.

Для благоприятного исхода болезни важным является длительное сотрудничество врача и родителей больного. Родители должны знать, что необходимо делать регулярно, и что во время ухудшения состояния, при наложении вирусной инфекции. Кроме этого, требуется постоянное мониторирование состояния больного для коррекции лечебных мероприятий и плана ведения. С этой целью родители должны вести дневник состояния ребенка, отмечать частоту дыхания и частоту сердечных сокращений во сне, а также до и после приема лекарств. Родителям рекомендуется соблюдение строгого охранительного режима для ребенка [1, 5, 10].

ЛИТЕРАТУРА:

- Богданова, А.В. Бронхолегочная дисплазия /Богданова А.В. //Болезни органов дыхания /под ред. А.Н. Кокосова. – СПб., 1999.
- Дементьева, Г.М. Пульмонологические проблемы в неонатологии /Дементьева Г.М. //Пульмонология. – 2001. – № 1. – С. 6-12.
- Классификация клинических форм бронхолегочных заболеваний у детей //Рос. вестн. перинат. и педиатрии. – 1996. – № 2. – С. 71-75.
- Клинико-рентгенологические особенности бронхопульмональной дисплазии у детей /Старевская С.В., Бойцова Е.В., Богданова А.В., Богатырева С.П. //Сб. тез. 5 Нац. конгресса по болезням органов дыхания. – М., 1995. – № 15. – С. 59.
- Клинические особенности и течение бронхолегочной дисплазии /Богданова А.В., Бойцова Е.В., Старевская С.В., Мурыгина Г.Л. //Пульмонология. – 2002. – № 1. – С. 28-32.
- Кушнарева, М.В. Микробиологическое и иммунологическое обоснование особенностей комплексной антибактериальной терапии у новорожденных детей с высокой степенью незрелости /М.В. Кушнарева: Автореф. дис. ... докт. биол. наук. – М., 2000. – 28 с.
- Повторные и хронические бронхолегочные заболевания в раннем возрасте у детей, находящихся на ИВЛ в неонатальном периоде. /Дементьева Г.М., Кузьмина Т.Б., Балева Л.С. и др. //Рос. вестн. перинат. и педиатрии. – 1999. – № 1. – С. 21-25.
- Ранние морфологические признаки хронической обструктивной болезни легких (бронхолегочной дисплазии) у детей раннего возраста /Богданова А.В., Попов С.Д., Нариманбеков Э.О., Старевская С.В. //Тезисы 9 Нац. конгр. по болезням органов дыхания, МЛ 1999; LVII.13.
- Сафонов, И.В. Респираторный дистресс-синдром новорожденных: профилактика и методы терапии: лекция /Сафонов И.В., Гребенников В.А. //Рос. журн. анестезиол. и интенс. терапии. – 2000. – № 1. – С. 69-80.
- Система оказания помощи детям с бронхолегочной дисплазией на различных этапах ведения больных: Метод. реком. /Богданова А.В. и соавт. //Лаборатория педиатрии НИИ пульмонологии СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова. – СПб., 2002. – 26 с.
- Старевская, СВ. Факторы риска формирования и клинические особенности бронхолегочной дисплазии у детей /Старевская С.В., Голубев В.А., Богданова А.В. //Сб. резюме тез. 8 Нац. конгресса по болезням органов дыхания. – М., 1998. – Т. IV, 84. – С. 1416.
- Судакар, Г. Хронические заболевания легких (ХЗЛ). Бронхолегочная дисплазия (БЛД) /Судакар Г., Эзутанан М.Д. //Pediatrics. – 1992. – N 89. – P. 969.
- Шабалов, Н.П. Неонатология: В 2 т. /Н.П. Шабалов. – М.: Медпресс-информ, 2004. – Т. 1. – 608 с.
- Elevate ratio of 1, 3 collagen in the lung of chronically ventilate neonates with respiratoru distress /Shoemaker C.T. Reiser K.M. Goetzman B.W. et al. //Pediat. Res. – 1984. – N 18. – P. 1176-1178.
- Northway, W.H. Bronchopulmonary dysplasia: then and now /Northway W.H. //Am. J. Dis. Child. – 1990. – N 65. – P. 1076-1081.
- Northway, W.H. Bronchopulmonaru dysplasia: Twenty-five years later. /Northway W.H. //Pediatrics. – 1992. – N 89. – P. 969.
- Northway, W.H. Pulmononary disease following respirator therapy of hyaline-membrane disease. Bronchopulmonary dysplasia /Northway W.H., Rosan R.C., Porter D.Y. //N. Engl. J. Ved. – 1967.
- Safety and pharmacokinetics of multiple doss of recombinant human CuZn-superoxide dismutase administrate intratracheally to preterm neonate with respiratory distress syndrome /Carlo W.A. et al. //Pediatrics. – 1997. – N 100(1). – P. 24-30.



И.Н. Носкова, Н.В. Артымук, Я.Л. Масенко
МУЗ Центральная районная больница Кемеровского района,
Кемеровская государственная медицинская академия,
г. Кемерово

ВЛИЯНИЕ СОЦИАЛЬНЫХ ПРИЧИН НА ПЕРИНАТАЛЬНУЮ И МЛАДЕНЧЕСКУЮ СМЕРТНОСТЬ У ЖИТЕЛЬНИЦ СЕЛЬСКОЙ МЕСТНОСТИ

На уровень перинатальной и младенческой смертности, кроме медицинских причин, существенное влияние оказывают социальные факторы. Наиболее значимыми социальными факторами в неблагоприятных перинатальных исходах у жительниц Кемеровского района являются: образование и социальный статус родителей, наличие и характер вредных привычек матери и отца, желанность и наблюдение по беременности, жилищно-бытовые условия, материальное положение семьи и другие.

Ключевые слова: перинатальная смертность, младенческая смертность, социальные факторы.

I.N. Noskova, N.V. Artymuk, J.L. Masenko
SOCIAL CAUSES INFLUENCING THE PERINATAL AND INFANT MORTALITY

Besides medical causes social factors influence greatly the perinatal and infant mortality rate. The most significant factors of unfavorable perinatal outcomes in women of Kemerovo district are education and parental social status, bad parental habits, medical following-up of the pregnancy, living conditions, financial abilities of the family and others.

Key words: perinatal mortality, infant mortality, social factors.

В настоящее время перинатальная смертность рассматривается как результат комплексного воздействия медицинских, социальных и биологических факторов на здоровье беременной, плода и новорожденного [1, 6, 7]. Перинатальная смертность является важной медико-социальной проблемой и отражает социальное положение населения и здоровье нации [5, 6]. Организация медицинской помощи в сельской местности имеет ряд особенностей, среди которых можно выделить малое количество обслуживаемого населения, проживающего на достаточно большой территории, преобладание среди сельских жителей неработающих [3]. Высокий уровень безработицы на селе, снижение жизненного уровня населения, деформация его социальной структуры, рост численности социально дезадаптированной популяции приводит к

высокому уровню младенческой смертности [2]. С учетом особенностей причин и структуры перинатальной и младенческой смертности, а также влияющих на нее факторов, основными принципами, на которые следует сосредоточить внимание на настоящем этапе работы, должна стать преемственность в работе служб социальной защиты населения и органов родовспоможения в работе с социально незащищенной категорией населения [4].

Цель работы: изучить влияние социальных факторов риска на неблагоприятные исходы беременности у сельских жительниц.

МЕТОДЫ И МАТЕРИАЛЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Основную (I) группу составили 74 женщины — жительницы сельской местности Кемеровского района, имевшие неблагоприятные перинатальные исходы (случаи перинатальной и младенческой смертности) в 2000-2007 гг. В группу сравнения (II) вошли 100 женщин жительниц Кемеровского района с благоприятным исходом беременности, отобранные методом случайной выборки. Были изучены медицинские, соци-

Корреспонденцию адресовать:

Носкова Ирина Николаевна,
врач акушер-гинеколог,
МУЗ ЦРБ Кемеровского района
г. Кемерово, 650000, ул. Авроры 12
Тел. раб.: (3842) 64-76-56, (3842) 64-77-52

альные и духовно-нравственные факторы риска неблагоприятных перинатальных исходов. К медицинским факторам отнесены возраст, индекс массы тела, имеющиеся соматические заболевания, особенности акушерско-гинекологического анамнеза. К социальным факторам — наличие или отсутствие работы, образование родителей, семейный доход, жилищно-бытовые условия, состав семьи, характер питания, наличие и характер вредных привычек. К духовно-нравственным факторам риска отнесены морально-психологический климат в семье, наличие затяжных конфликтных ситуаций, желанность беременности и т.д.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ОБСУЖДЕНИЕ

Средний возраст женщин в обеих группах статистически значимо не различался и составил, в среднем, в I группе — $24,6 \pm 8,4$ лет, во II группе — $23,9 \pm 6,1$ лет ($p = 0,617$). Женщины в возрасте менее 18 лет и старше 35 лет в I группе составили 5 %, во II группе — 6,7 % ($p = 0,858$).

Следует отметить, что уровень образованности у женщин с неблагоприятным исходом беременности был значительно ниже: среднее образование имели 39 % женщин, в группе сравнения — 67 % ($p < 0,001$). Высшее образование имели 4 % и 7 % женщин, соответственно ($p = 0,632$). Кроме того, уровень образования отцов в I группе был также существенно ниже. Так, среднее образование имели 33 % отцов

I группы и 69 % отцов II группы ($p < 0,001$).

В основной группе 68 % женщин не имели работу, 28 % были служащими и рабочими. Во II группе — 51 % ($p = 0,049$) и 46 % ($p = 0,033$), соответственно. Численность учащихся и студенток составляет 4 % в I группе и 3 % во II-й ($p = 1,0$). Среди мужчин в I группе работают 58 %, во II группе — 85 % ($p < 0,001$). Не имеют постоянного места работы 40 % мужчин в I группе и 13 % во II-й ($p < 0,001$). Учатся 1,6 % и 2 %, соответственно ($p = 1,0$).

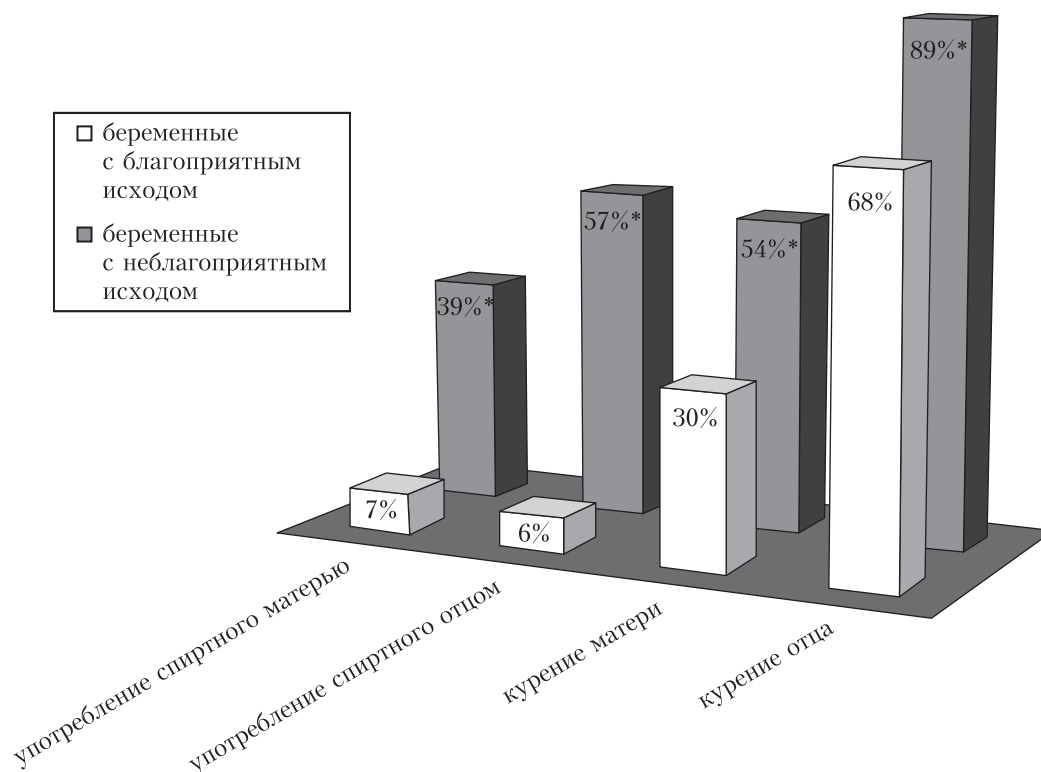
Обращает внимание большое распространение вредных привычек в I группе. Частота встречаемости вредных привычек у обследованных представлена на рисунке 1.

Среди пациенток с неблагоприятным исходом беременности злоупотребляли алкоголем 39 %, курили 54 % женщин, в группе сравнения спиртное употребляли 7 % женщин ($p < 0,001$), курили 30 % ($p < 0,01$). Среди мужчин показатели употребления алкоголя и курения — 57 % и 89 % в I группе, 6 % ($p < 0,001$) и 68 % ($p < 0,01$) во II группе.

Психоневрологические заболевания установлены у 14,8 % женщин I группы и отсутствовали во II группе ($p < 0,001$). Каждая пятая женщина основной группы имела в анамнезе сифилис — 22 %, трихомониаз — 20 %. Частота данных заболеваний у женщин II группы составила по 7 % случаев ($p = 0,011$, $p = 0,021$).

Определенный уклад в семье, объем домашней работы, характер взаимоотношений между супругами

Рисунок 1
Частота вредных привычек у обследованных I и II групп



Примечание: * $p < 0,05$ между I и II группами

ми могут оказывать существенное влияние на течение и исход беременности. Неблагоприятные исходы чаще наступали у женщин, живущих вне брака. Число семей, в которых наблюдались затяжные конфликты, в I группе составило 37,8 %, во II группе — 2,9 % ($p < 0,001$). Лишенными родительских прав оказались 6,7 % женщин основной группы и отсутствовали во II группе ($p < 0,05$). Значительное число пациенток с неблагоприятным исходом беременности не состояли в браке — 16,2 %, имели незарегистрированные отношения 51,3 %, во II группе — 9,9 % ($p = 0,312$) и 44,6 % ($p = 0,462$), соответственно. Отношение женщины к наступившей беременности представлено на рисунке 2.

Нежеланной наступившая беременность была у 37,4 % основной группы и у 3 % женщин контрольной группы ($p < 0,001$).

У 59 % женщин I группы с высокой частотой имелись нерешенные жилищные проблемы. Имели собственное жилье 41 % в I группе и 71 % во II-й ($p < 0,001$). Арендовали жилье 27 % семей основной группы, в группе сравнения — 6 % ($p < 0,001$). Проживали с родственниками 32 % семей I группы и 23 % семей II группы ($p = 0,212$). Женщины с неудачным исходом беременности чаще проживали в неблагоустроенном жилье. Состав семьи у беременных женщин, как правило, 1-4 человек. В семьях, в которых количество человек более 4, исход беременности чаще неудачный.

Женщины с благоприятным исходом беременности, как правило, жили в средне обеспеченных семьях. Женщины с неблагоприятным исходом беременности чаще жили в малообеспеченных семьях. К малообеспеченным в основной группе относились 68 % семей, со средним уровнем доходов — 31 %; во II группе — 33 % ($p < 0,001$) и 61 % ($p < 0,001$), соответственно. Женщины, получавшие полноценное питание во время беременности, составили 28 % в I группе и 64 % во II-й ($p < 0,001$).

Женщины с неудачным исходом беременности в 43 % случаев не обращались к врачу совсем, а в 24 % случаев наблюдались нерегулярно. В контрольной группе не наблюдались 4 % ($p < 0,001$), наблюда-

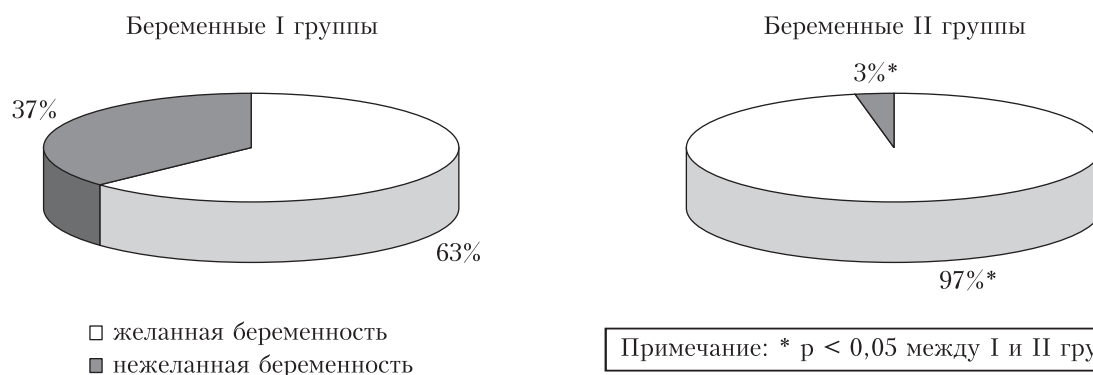
лись нерегулярно 19 % ($p = 0,448$), наблюдение по беременности регулярно осуществлялось в 77 % ($p < 0,001$).

Таким образом, на уровень перинатальной и младенческой смертности, кроме медицинских причин, у жительниц сельской местности существенное влияние оказывают социальные факторы. Медицинские и социальные проблемы взаимно потенцируют друг друга, их решение затруднительно в рамках односторонних профессиональных мероприятий, выполняемых как медицинскими, так и социальными работниками. Поэтому для снижения перинатальной и младенческой смертности необходима более тесная интеграция акушерско-гинекологической службы со структурами социальной помощи для работы с женщинами группы социального риска.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Мокринская, Е.А. Клинико-социальные аспекты управления перинатальными потерями в женской консультации /Е.А. Мокринская: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Челябинск, 2005. — 22 с.
2. Проблемы организации медицинской помощи в перинатальном периоде — пути решения /О.В. Шарапова, А.А. Корсунский, Н.Г. Баклаенко и др. //Российский вестник перинатологии и педиатрии. — 2004. — № 2. — С. 5-9.
3. Copyright 2003 by Johns Hopkins Bloomberg School Public Health. Original contributions. Consanguinity and Apnea of Prematurity //Am. J. Epidemiol. — 2003. — V. 158. — P. 942-946.
4. Шагеева, Г.А. Пути оптимизации организационных и медико-социальных мероприятий по снижению перинатальной смертности в г. Красноярске /Г.А. Шагеева: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Красноярск, 2004. — 25 с.
5. Суслин, С.А. Проблемы совершенствования организации медицинской помощи сельскому населению /С.А. Суслин, Р.А. Галкин //Здравоохранение Российской Федерации. — 2006. — № 1. — С. 14-18.
6. Паскаль, А.В. Инновационные подходы к проблеме формирования системы медико-социальной помощи жителям села /А.В. Паскаль //Проблемы соц. гигиены, здравоохранения и истории медицины. — 2006. — № 5. — С. 38-39.
7. Факулин, И.Ф. Материнская смертность в Республике Татарстан и основные пути ее снижения /И.Ф. Фаткулин //Казанский медицинский журнал. — 2003. — № 4. — С. 308-310.

Рисунок 2
Отношение к беременности пациенток I и II групп



* * *

Е.И. Кондратьева, Е.Г. Гаприндашвили, Н.А. Рыжакова
Сибирский государственный медицинский университет,
г. Томск

ОПЫТ ОКАЗАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ДЕТЯМ С ОСТЕОПЕНИЕЙ В ГОРОДЕ ТОМСКЕ

Разработана схема взаимодействия медицинских структур для оказания помощи детям с остеопенией. Методы исследования включают: ретроспективный анализ амбулаторных карт пациентов, изучение особенностей питания и двигательной активности, клиническое обследование детей, исследование биохимических маркеров костного метаболизма, количественное ультразвуковое исследование плотности костной ткани. Предложенная организация медицинской помощи поможет своевременно диагностировать снижение минеральной плотности костной ткани и предотвратить переломы.

Ключевые слова: остеопороз, дети, кальций, медицинская помощь.

The plan cooperation of medical structure was developed to relief action for children with osteopenia. Methods of examination includes: retrospective analysis of cases history, study the character of nutrition and physical activity, investigation biochemical markers of bones metabolism, ultrasonic densitometry of bones mineralization. This organization of medical care will assist to diagnose the violation of bones mineral density opportunely and to prevent fracture.

Key words: osteoporosis, children, calcium, medical care.

Остеопороз в настоящее время рассматривается как одна из значимых проблем педиатрии, касающаяся детей любого пола и возраста. Не случайно, открывая более 30 лет назад Международный симпозиум по клиническим аспектам метаболических заболеваний костей, эндокринолог Чарльз Дент сказал, что «сенильный остеопороз — это педиатрическое заболевание» [1].

Как сам термин «остеопороз», так и классификация данного заболевания, перенесена в педиатрическую практику от взрослых. На данный момент в педиатрии используется не менее четырех терминов, обозначающих нарушение минерализации костной ткани: остеопороз, остеопения, остеопенический синдром, снижение минеральной плотности кости по отношению к хронологическому возрасту. В детском и подростковом возрасте процессы роста сочетаются с положительным балансом костной ткани. Накопление кальция в костях скелета является необходимым условием для увеличения и роста костей. Так, с 5 до 16 лет костная минеральная плотность (BMD) возрастает в 3 раза, а с 10 до 16 лет — на 34,6-39,7%. К 18 годам во многих участках скелета минеральная

плотность костей приближается к пиковой костной массе. При проведении эпидемиологических исследований было установлено, что сниженные показатели костной массы, в зависимости от возраста, имеют от 7-42 % детей от 5-16 лет [2].

В настоящее время достаточно хорошо изучены и систематизированы факторы снижения минеральной плотности костной ткани у детей и подростков. При этом выделяют генетические, гормональные, ятрогенные, внешнесредовые (особенности питания, стиль жизни, двигательная активность, пищевые привычки) факторы риска. Социальная значимость остеопороза определяется его последствиями и осложнениями — нетравматическими переломами позвоночника и трубчатых костей.

Эпидемиологические данные свидетельствует о том, что максимум переломов в детском возрасте приходится на 5-7 и 13-14 лет и может быть обусловлен значительным увеличением длины тела в этот период на фоне недостаточного накопления возрастной костной массы. Кроме того, в последнее время участились случаи диагностики остеопороза у детей, как симптома различных заболеваний, что позволяет считать детей с хронической патологией группой высокого риска развития остеопороза [2].

В связи с этим, профилактике остеопороза придается в настоящее время особое значение. Согласно официальному заключению Европейского общества по остеопорозу (EFO), она должна быть основным приоритетом в развитии здравоохранения и обуче-

Корреспонденцию адресовать:

Кондратьева Елена Ивановна, д.м.н., проф.,
зав. кафедрой педиатрии ФПК и ППС
ГОУ ВПО СГМУ Росздрава
г. Томск, 634050, Московский тракт 4
Тел.: (раб.) (3822) 53-10-12, (дом.) (3822) 53-20-59

нии специалистов [3]. ВОЗ видит необходимость в разработке глобальной стратегии контроля заболеваемости остеопорозом, выделяя в качестве главных три направления: профилактику, лечение и обследование [4]. Рано начатая активная профилактика, охватывающая значительную часть популяции, может существенно повлиять на распространенность, прогрессирование и исходы заболевания.

В связи с выше сказанным, сотрудниками кафедры педиатрии ФПК и ППС Сиб ГМУ на базе детской больницы № 1 г. Томска и генетической клиники НИИ медицинской генетики СО РАМН была организована консультативная помощь детям из групп риска по остеопеническому синдрому в рамках «Кабинета остеопороза». Разработана схема взаимодействия медицинских структур, оказывающих помощь детям из групп риска по остеопеническому синдрому.

В «Кабинет остеопороза» различными специалистами направляются дети, где им проводится обследование по единому протоколу. Обследовано 95 детей (52 мальчика и 43 девочки) из групп риска по снижению минеральной плотности костной ткани. Возраст обследуемых детей от 7 до 18 лет, средний возраст больных составил $10,36 \pm 0,18$ лет (LQ-UQ = 8,0-13,0 лет). По нозологическим формам дети распределены следующим образом: дети с хроническим гломерулонефритом — 9 человек, с эпилепсией — 20, целиакией — 20, муковисцидозом — 2, врожденным гипотиреозом — 2, компрессионным переломом позвоночника и переломами других костей при минимальной травме — 42 человека. Среди детей с хроническим гломерулонефритом 5 человек принимали глюкокортикостероиды от 2 до 4 лет, двое из них — в комбинации с цитостатиками. Остальные 4 детей на момент обследования не получали гормональной терапии в течение от 1 года до 4 лет. Все дети с эпилепсией, взятые нами на учет, получали противосудорожные препараты в течение от 3 до 11 лет.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Методы исследования включали ретроспективный анализ историй болезни и амбулаторных карт пациентов, анкетирование для уточнения характера питания и двигательной активности, клиническое обследование детей, изучение процессов ремоделирования костной ткани по биохимическим показателям, количественное ультразвуковое исследование костной плотности. Изучение анамнеза жизни включало: перинатальный анамнез, характер вскармливания на первом году жизни, заболевания на первом году жизни, наличие переломов в анамнезе, длительность заболеваний (гломерулонефрит, эпилепсия и др.). Генеалогический анамнез включал выявление переломов (позвоночника, трубчатых костей) при незначительной травме у членов семьи и ближайших родственников; наличие в семье и у ближайших родственников выраженных вариантов дисплазии соединительной ткани.

Все дети осматривались педиатром, по показаниям — эндокринологом и другими специалистами. Физическое развитие оценивалось в основном по абсолютным значениям длины и массы тела с использованием перцентильных таблиц. Количество кальция, потребляемого детьми в составе пищевых продуктов, оценивалось в соответствии с рекомендованными нормами физиологических потребностей в пищевых веществах и энергии для детей и подростков (МЗ РФ от 28.05.91 г. № 5786-91). Уровень минерализации скелета оценивался по показателю Z-score, который характеризует минеральную плотность костной ткани обследуемого ребенка по отношению к средневозрастной норме референтной базы прибора и выражается в единицах стандартного отклонения (SD).

Для оценки костного ремоделирования определяли биохимические маркеры формирования костной ткани (остеокальцин, общая и костный изофермент щелочной фосфатазы в сыворотке крови), биохимические маркеры резорбции костной ткани (общая и тартрат-резистентная кислая фосфатаза, С-концевые телопептиды в сыворотке крови), показатели фосфорно-кальциевого обмена (уровень кальция и фосфора в сыворотке крови, кальций-креатининовое и фосфор-креатининовое отношение в суточной моче и в моче второго утреннего мочеиспускания).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

По данным анкетирования детей наличие переломов костей в анамнезе у близких родственников составило 42 %. Среди заболеваний, перенесенных на первом году жизни и способствующих нарушению фосфорно-кальциевого обмена, по данным амбулаторных карт, отмечались: рахит (14 %), гипотрофия (22,8 %), острые кишечные заболевания (20 %), дисбактериоз кишечника (45,7 %).

При оценке двигательной активности обследуемых детей было выявлено, что 70 % пациентов считают свой образ жизни активным, из них только 39 % занимаются физкультурой в школе и 29 % посещают спортивные секции. Двигательная активность этих детей составляет в среднем $3 \pm 0,5$ часа в сутки. Около 30 % детей предпочитают малоподвижный образ жизни (работа за компьютером, просмотр телевизора и т.д.), двигательная активность в этой группе не превышала, в среднем, $2 \pm 0,5$ часа в день.

Анализ анкетных данных об особенностях питания детей показал, что среднесуточное количество кальция, употребляемого детьми с остеопенией, составило 430 ± 118 мг/сутки, детьми с нормальной минерализацией костей — 530 ± 143 мг/сутки, что в 3 и 2,5 раза ниже возрастной нормы, соответственно.

Результаты клинического исследования по данным антропометрии показали, что среди 66 обследованных 22,5 % детей имели рост менее 25-го перцентиля, из них у 7,5 % обследуемых рост был ниже 5-го перцентиля. Дети с ростом от 25-го до 75-го перцентиля составили 72,5 %, дети с ростом выше 75-го перцентиля — 5 %. Дефицит массы тела имел место у 50 % детей, из них дефицит массы I-й сте-

пени наблюдался в 33 % случаев, II-й степени — в 17 %. В целом, дефицит массы тела у детей прева-лировал над отставанием в росте.

Анализ жалоб показал, что у 27 % детей отмеча-ются жалобы на боли в спине, у 62 % — боли в ко-нечностях, 43 % обследованных жаловались на па-рестезии. Нарушение осанки было выявлено у 78 % пациентов, укорочение одной из конечностей — у 27 %, косо-фиксированный таз — у 32 %, гипермо-бильность суставов — у 34 %, плоскостопие — у 35 % детей. Кариес зубов обнаружен у 78 % обследован-ных детей. Всего нарушения со стороны опорно-дви-гательного аппарата обнаружены в 88 % случаев. Ак-тивная гибкость позвоночника у всех обследованных детей соответствовала возрастной норме. Анализ ре-зультатов исследования функционального состояния мышечного корсета показал отклонение от возраст-ной нормы на 68 %, что свидетельствует о сниже-нии мышечной силы и выносливости у данной ка-тегории детей.

По результатам количественного ультразвуково-го исследования костной плотности заключение ос-теопороз отмечено 21,7 % больных, у 52,2 % была выявлена остеопения, что вместе составило 73,9 % детей, обследуемых данным методом. Показатели минеральной плотности кости у остальных были в пределах возрастной нормы.

Для оптимизации оказания медицинской помо-щи детям с высоким риском снижения минеральной плотности костной ткани и с подтвержденной осте-опенией, на базе детской больницы № 1 и детского отделения Томского НИИ курортологии и физиоте-рапии была организована «Школа остеопороза», раз-работаны методические рекомендации и памятки для детей и родителей. Всем детям из групп риска, не-зависимо от того, подтвердился или нет диагноз в ходе лабораторно-инструментального обследования, в рамках «Школы остеопороза» проводятся следу-ющие мероприятия. Для каждого ребенка подбирает-ся индивидуальный рацион питания с оптимальным соотношением минералов и витамина D. Назначает-ся профилактика и, при необходимости, коррекция дефицита кальция с помощью фармакологических препаратов.

Для реабилитации детей после компрессионных переломов позвоночника и других костей при мини-мальных травмах разработаны комплексы реабили-тации с использованием физических и преформи-рованных факторов. В зависимости от выявленной патологии и с учетом противопоказаний, на реабилитационном этапе детям проводятся курс физиоте-рапевтических процедур (ЛФК, массаж, электроте-

рапия, гидротерапия), диетотерапия и назначение препаратов кальция и витамина D.

Одним из важнейших направлений «Кабинета остеопороза» является профилактическая и санитар-но-просветительная работа. Совместно с Центром медицинской профилактики г. Томска разработана программа акции по профилактике остеопороза сре-ди школьников «Расту здоровым — это просто». В качестве площадки для проведения акции выбра-на одна из школ г. Томска. Данные анкетирования школьников (n = 554) показали, что дефицит каль-ция в питании наблюдается у 54 % обследованных. Свой образ жизни считают активным 80 % опрошен-ных, однако урок физкультуры и спортивные сек-ции не посещают 12 % и 46 % учащихся, соответ-ственно. Проведен цикл занятий с детьми на темы: «Зачем нужен кальций человеку?», «Правильное пи-тание — залог красоты и здоровья», «Движение — это жизнь» и т.д. В рамках работы кружка здоровья проходило обучение учащихся биолого-химическо-го класса оценке потребления кальция с продукта-ми питания. Используя полученные знания, подро-ски сами проводили оценку потребления кальция у своих сверстников и могли дать им рекомендации по оптимизации рациона питания. Результатами сво-его исследования «Кальций и мы» учащиеся поде-лились со сверстниками из школ Томской области на телеконференции.

Опыт работы «Кабинета остеопороза» свидетел-ствует, что частота остеопенического синдрома в груп-пах риска высока и составляет 73 %. В целом, орга-низация медицинской помощи данной категории лиц поможет вовремя диагностировать нарушение мине-ральной плотности костной ткани, предотвратить пе-реломы и возможность развития раннего остеопоро-за в будущем.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Dent C.E. Problems in metabolic bone disease. In Clinical Aspects of Me- tabolic Bone Disease /Frame B., Parfitt A.M., Duncan H. et al. — Ams- terdam: Experta Medica, 1973. — P. 1-7.
2. Щеплягина, Л.А. Проблемы остеопороза в педиатрии: возможнос- ти профилактики /Щеплягина Л.А., Моисеева Т.Ю. //РМЖ. — 2003. — № 11(27). — С. 1554-1556.
3. Compston, J.E. Report on osteoporosis in the European Community; Current status and recommendation for the future /Compston J.E., Papapoulos S.E., Blanchard F. //Osteoporosis Int. — 1998. — V. 8. — P. 531-534.
4. Interim report and recommendation of the World Health Organizati- on task-force for osteoporosis /Genant H.K., Cooper C., Poor G. et al. //Osteoporosis Int. — 2000. — V. 11. — P. 259-265.

✱ ✱ ✱

О.С. Макаrenchенко, Л.А. Гордеева, А.В. Шабалдин, О.А. Глушкова, И.В. Шаталина,
Т.А. Симонова, М.Л. Филипенко, А.Н. Глушков, П.М. Крюков

*Институт экологии человека СО РАН,
МУЗ Детская городская клиническая больница № 5,
г. Кемерово*

*Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН,
г. Новосибирск*

РОЛЬ ГЕНОВ ИММУННОЙ ПРЕЗЕНТАЦИИ И ИММУННОЙ РЕГУЛЯЦИИ В ФОРМИРОВАНИИ ПОТЕРЬ ПЛОДА

Исследования в отдельных популяциях показали, что маркерами идиопатических потерь плода могут быть аллели HLA DRB1*, IL4 и IL6. Однако остается неизвестным, как сочетаются при нарушениях репродукции аллели HLA DRB1*, детерминирующие иммунное распознавание, и аллели IL4 и IL6, детерминирующие цитокиновую регуляцию вынашивания беременности. Целью настоящей работы был поиск ассоциаций полиморфизмов генов с репродуктивными нарушениями. Проведенное исследование показало, что индуктором репродуктивных потерь у женщин является HLA DRB1*13, IL4*2R,2R и гаплосочетание HLA DRB1*04, IL4*3R, IL6*G, а протектором – сочетание HLA DRB1*13, IL4*3R,3R. Исходя из выше представленного, типирование генов HLA II класса и генов цитокинов может быть использовано как один из основных методов ранней диагностики и прегравидарного прогнозирования иммунных форм репродуктивных потерь у женщин.

Ключевые слова: *репродуктивные потери плода,
гены иммунного ответа и иммунной регуляции.*

O.S. Makarchenko, L.A. Gordeeva, A.V. Shabaldin, O.A. Glushkova, I.V. Shatalina,
T.A. Simonova, M.D. Filipenko, A.N. Glushkov, P.M. Kryukov
GENES' IMMUNE PRESENTATION AND IMMUNOREGULATIONS ROLE
IN FORMING CONDITIONS FOR FETUS'S LOSSES

Research in some populations showed alleles HLA DRB1, IL4 and IL6 as markers of idiopathic losses. Still unknown are combinations of alleles HLA DRB1, determining immune identification IL4 and IL6 determining cytokinoregulations if their production is disturbed of bearing pregnancy. The aim of the work was searching associations of gene polymorphisms with reproductive disorders. The results showed that the inductor of reproductive losses in women is HLA DRB1*13, IL4*2R,2R and haplocombinations HLA DRB1*04, IL4*3R, IL6*G though protector is a combination of HLA DRB1*13, IL4*3R, 3R. Thus typing of HLA genes (1 class) and cytokin genes can be used as one of the main methods of early diagnosing and predgravidar prognosis of immune forms of productive losses in women.

Key words: *reproductive fetus's genes of immune response and immunoregulation.*

В настоящее время концепция иммунного обеспечения беременности сводится к дисбалансу между Т-хелперами I типа (Th1) и Т-хелперами II типа (Th2) материнского иммунного отве-

та в сторону подавления Th1 клеточной активности и увеличения Th2 клеточной реактивности [1]. Во время физиологической беременности распознавание эмбриональных антигенов тканевой совместимости (HLA) плода иммунокомпетентными клетками матери осуществляется Th2, которые вырабатывают противовоспалительные или трофические цитокины, такие как интерлейкин 4 (IL4), интерлейкин 6 (IL6) и др., усиливающие рост плаценты и жизнеспособность плода. Генетическая детерминированность этих процессов обусловлена соответс-

Корреспонденцию адресовать:

Макарченко Ольга Сергеевна,
младший научный сотрудник,
Институт экологии человека СО РАН
г. Кемерово, 650000, пр. Советский, 18
Тел. раб.: (3842) 54-59-52

твующими локусами HLA и полиморфизмами IL4 и IL6, установленными в экзонном, интронном и промоторном участках гена [2]. Поэтому индивидуальная генетическая особенность функционирования молекул иммунной презентации и иммунной регуляции при формировании и вынашивании беременности будет фенотипически проявляться и в репродуктивных нарушениях, в частности, потерях плода. Исходя из этого, целью настоящего исследования было изучение особенностей ассоциаций с невынашиванием ранних сроков беременности у женщин полиморфизмов в генах иммунного ответа (HLA DRB1*) и иммунной регуляции (IL4 и IL6).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследованы 161 женщина в возрасте от 18 до 43 лет, обратившиеся в Детскую городскую клиническую больницу № 5.

Группу сравнения (группа I) составили 84 женщины с физиологическим течением беременности и отсутствием в анамнезе спонтанных аборт и врожденных пороков развития плода, в сроки беременности 15-22 недели.

Основную исследуемую группу (группа II) составили 77 женщин с потерями плода неясной этиологии и с диагнозом бесплодие (II-го типа). У всех женщин с потерями плода в ранние сроки беременности (до 15 недель) были исключены анатомические, инфекционные и гормональные аномалии, а также нарушения в спермограмме супруга. Включение в исследуемую группу женщин с бесплодием было на основании отсутствия у них гормональных, инфекционных и анатомических нарушений, тормозящих формирование беременности, и наличие нормальных показателей спермограммы мужчин.

У всех обследованных забирали венозную кровь, из лимфоцитов которой выделяли геномную ДНК с помощью метода фенол-хлороформной экстракции [3], образцы ДНК растворяли в 10 mM Tris/1EDTA, pH 8,0 и хранили при 4°C.

Генотипирование HLA DRB1* проводили с помощью коммерческой тест-системы HLA-ДНК-ТЕХ. Двухэтапную полимеразно-цепную реакцию (ПЦР) выполняли на амплификаторе «Терцик» по программам, рекомендованным производителем набора. Детекцию продуктов амплификации проводили при помощи электрофореза в 3 % агарозном геле.

Генотипирование полиморфизмов интерлейкиновых генов. Тест системы для молекулярно-генетического анализа полиморфизма IL4* и IL6* разработаны ИХБФМ СО РАН. Смесь для амплификации объемом 20 мкл включала: 2 мкл 10x каждого праймера, 2 мкл 10x ПЦР буфера (10 mM трис-HCl, pH 8,3, 1,5 mM MgCl₂, 50 mM KCl), 0,2 mM каждого dNTP и 0,5 ед. Taq-полимеразы и 2 мкл геномной ДНК. Полиморфизмы IL6* выявляли с использованием сайт-специфической рестрикции с соответствующим ферментом. Более детальное описание полиморфизмов IL4* и IL6* дано в таблице 1. Детекцию продуктов ПЦР проводили при помощи электрофореза (рис. 1, 2).

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием пакета прикладных программ «Statistika for WINDOWS 5.0» [4].

Соответствие с равновесием Харди-Вайнберга частот генотипов изучаемых полиморфизмов в контрольной группе и группе сравнения проверяли с помощью критерия χ^2 (модуль «Nonparametrics/Distrib.»). Анализ распределения частот генотипов HLA DRB1*, IL4* и IL6* у женщин I и II групп показал их соответствие ожидаемым частотам при равновесии Харди-Вайнберга ($p > 0,05$).

Проверку гипотезы о равенстве относительных частот аллелей HLA DRB1*, IL4* и IL6* в исследуемых группах женщин проводили с помощью четырехпольной таблицы сопряженности с поправкой Йетса на непрерывность вариации (χ^2 , модуль «Nonparametrics/Distrib.»). Нулевую гипотезу отвергали при $p < 0,05$.

Силу ассоциации анализируемых признаков определяли с помощью величины относительного рис-

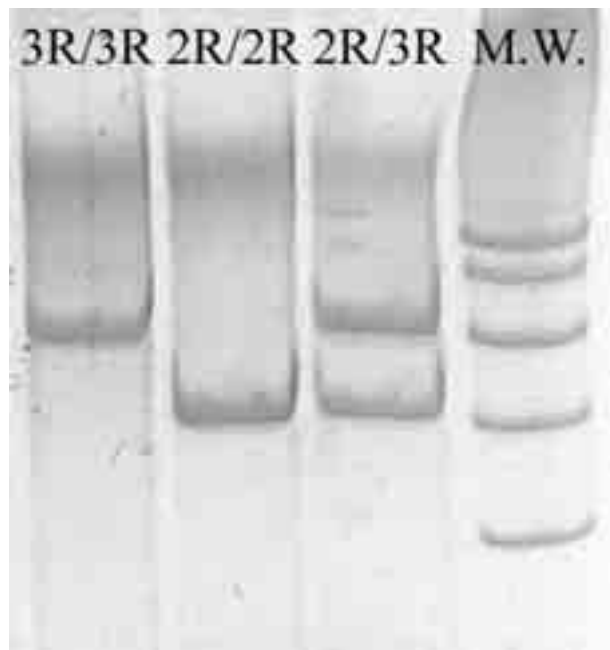
Таблица 1
Характеристика полиморфизмов генов IL4*, IL6* и их техники скрининга

Характеристика	IL4	IL6
Тип полиморфизма	VNTR 70 н.п.	одинарная замена G/C
Участок полиморфизма	интрон 2 [22]	Промотор (-174)
ПЦР праймеры	5'- GGCTACTGTGTG GTAAATAG -3' и 5'- CCTACAACCGAT CTGTCAGG-3'	5'-ACTTCGTGCATGACTTCAGC-3' и 5'-GCAATGTGACGTCCTTACCAT-3'
Условия ПЦР:		
Денатурация	95°C, 3 мин.	95°C, 3 мин.
Ренатурация	58°C, 10 сек.	57°C, 10 сек.
Синтез	72°C, 3 мин.	72°C, 3 мин.
Кол-во циклов	35	40
Рестрикция	нет	есть (Bsp 191)
Электрофорез	1,5 % агароза	8 % ПААГ
Аллели (н.п.)	2R: 255	G: 182
	3R: 325	C: 161

Примечание: VNTR - переменное число tandemных повторов; G/C - замена гуанина на цитозин; н.п. - нуклеотидные пары; ПААГ - полиакриламидный гель.

Рисунок 1

Электрофореграмма продуктов амплификации VNTR IL-4 в 6 % полиакриламидном геле. Дорожки обозначены полученными генотипами (вверху обозначены аллели и маркер молекулярного веса ДНК плазмиды pBluscriptSKII гидролизованная эндонуклеазой рестрикции MspI)



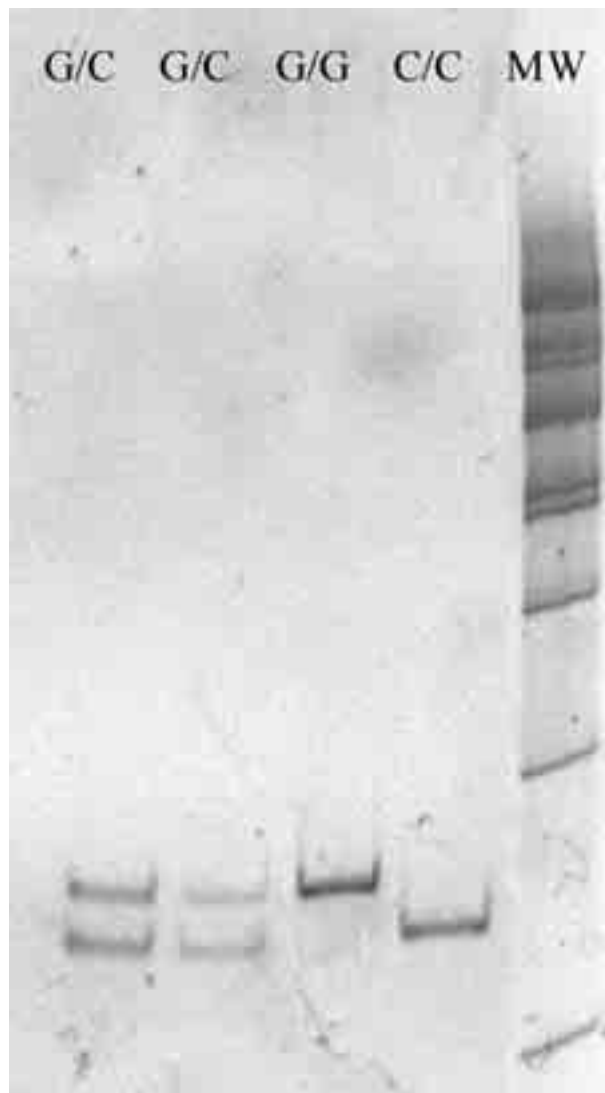
ка (RR), которую высчитывали по модифицированной формуле для малых выборок, а также величину этиологической фракции (EF) и превентивной фракции (PF). Для RR рассчитывали доверительный интервал (CI) при 95 % уровне значимости. Если RR был равен 1, то считали, что ассоциация отсутствует. Если RR был меньше 1, считали ассоциацию отрицательной; если RR был больше 2, ассоциацию считали положительной [5].

РЕЗУЛЬТАТЫ

При сопоставлении частот сочетаний аллелей HLA DRB1* и аллелей IL4 VNTR 2 интрона у женщин сравниваемых групп обнаружены следующие ассоциации (рис. 3). Статистически значимая положительная ассоциация с потерями плода неясной этиологии имела место у женщин только с сочетанием специфичностей HLA DRB1*04 и IL4*3R. В исследуемой группе обладателями этого сочетания были 32,5 % женщин, в то время как в группе сравнения — 14,3 % женщин ($\chi^2 = 6,51$, $p < 0,01$). Показатель величины относительного риска заболелания составил 2,82 (CI = 1,06-7,52; $\chi^2 = 7,72$, $p < 0,01$; EF = 0,21; PF = -0,82). Статистически значимая отрицательная ассоциация с репродуктивными потерями неясной этиологии была найдена у женщин при сочетании специфичностей HLA DRB1*13 и IL4*3R. Данное сочетание аллелей встречалось у 25 % женщин группы сравнения в отличие от 11,7 % женщин

Рисунок 2

Электрофореграмма продуктов амплификации VNTR IL-6 в 6% полиакриламидном геле. Дорожки обозначены полученными генотипами (вверху обозначены аллели и маркер молекулярного веса ДНК плазмиды pBluscriptSKII гидролизованная эндонуклеазой рестрикции MspI)



исследуемой группы ($\chi^2 = 3,86$, $p < 0,05$). Показатель величины превентивной фракции составил 1,23 (RR = 0,41; CI = 0,15-1,09; $\chi^2 = 4,79$, $p < 0,05$; EF = -0,17).

При сопоставлении частот сочетаний аллелей HLA DRB1* с генотипами IL4* в сравниваемых группах выявлены следующие положительные и отрицательные ассоциации с репродуктивными потерями у женщин, представленные в таблице 2.

У женщин при сочетании аллеля HLA DRB1*13 с гомозиготным генотипом IL4*2R,2R наблюдалось высокое статистически значимое значение относительного риска потерь плода — 4,18 ($\chi^2 = 4,58$, $p < 0,05$). При сочетании HLA DRB1*04 с гетерозиготным генотипом IL4*2R,3R относительный риск раз-

Рисунок 3

Распределение частот сочетаний аллелей HLA DRB1*04 с IL4*3R и HLA DRB1*13 с IL4*3R у женщин с физиологическим течением беременности и репродуктивной патологией

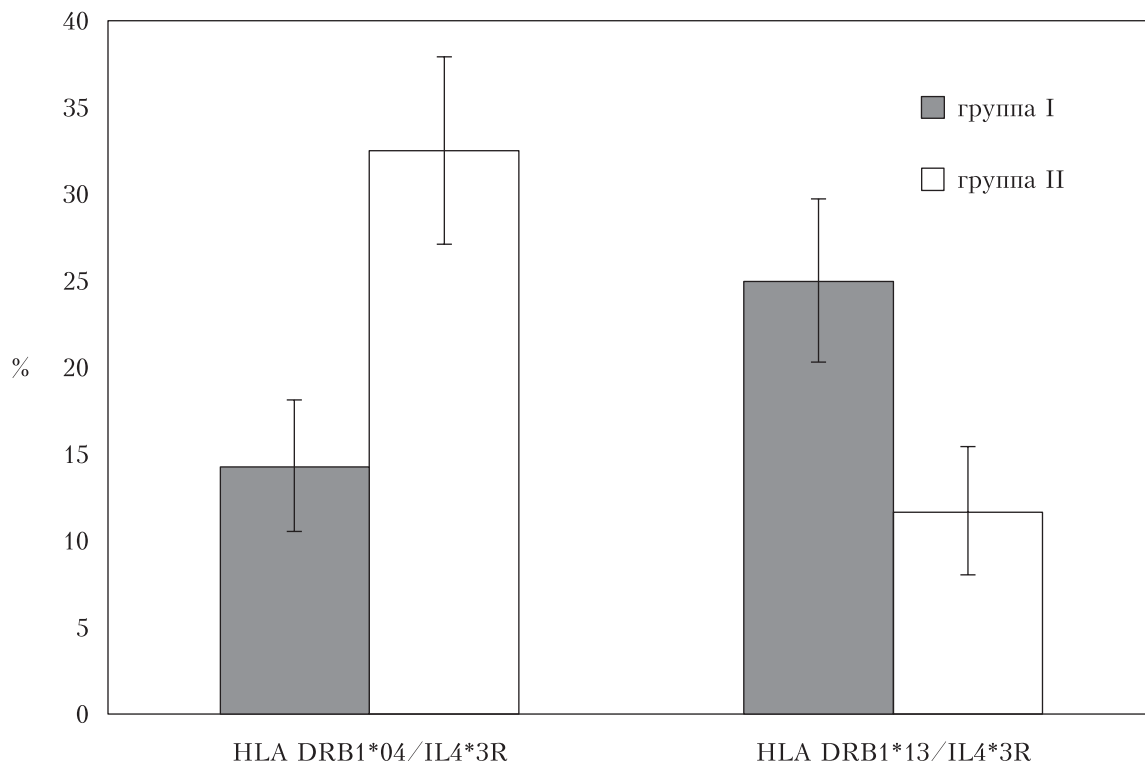


Таблица 2

Частота сочетаний аллелей HLA DRB1* и генотипов IL4* у женщин с физиологическим течением беременности и репродуктивными нарушениями

HLA DRB1*/IL4*	Группа I (n = 84)	Группа II (n = 77)	RR (95 % CI)	EF	PF
Положительная ассоциация					
13/2R, 2R	2 (2,4 %)	6 (7,8 %)	4,18 (1,59-10,99)	0,05	-0,70
04/2R, 3R	3 (3,6 %)	7 (9,1 %)	3,47 (1,32-9,13)	0,05	-0,63
Отрицательная ассоциация					
13/3R, 3R	10 (11,9 %)	1 (1,3 %)	0,18 (0,07-0,48)	-0,08	5,73
04/3R, 3R	9 (10,71 %)	3 (3,9 %)	0,50 (0,19-1,32)	-0,07	1,58

Примечание: приведены только сочетания аллелей HLA DRB1* и генотипов IL4*, для которых получены статистически значимые значения RR; $p < 0,05$.

вития потерь плода составил 3,47 (CI = 1,32-9,13; $\chi^2 = 4,23$, $p < 0,05$), имел статистически значимое значение и значительно превысил таковой при сочетании специфичностей HLA DRB1*04 с IL4*3R.

Напротив, низкое значение относительного риска потерь плода (0,18) и высокое значение превентивной фракции (5,73) было у женщин с сочетанием аллеля HLA DRB1*13 с гомозиготным генотипом IL4*3R,3R ($\chi^2 = 4,93$, $p < 0,05$). Кроме того, оказалось, что у женщин при сочетании аллеля HLA DRB1*04 с тем же гомозиготным генотипом IL4*3R, 3R относительный риск развития потерь плода был равен 0,50, а значение превентивной фракции составило 1,53.

Сопоставление частот генотипов HLA DRB1* с генотипами IL4 VNTR 2 интрона у женщин исследуемых групп показало отсутствие статистически значимых отличий между ними.

При сопоставлении частот сочетаний аллелей HLA DRB1* и IL6* у женщин в сравниваемых группах обнаружено достоверно значимое различие по сочетанию аллеля HLA DRB1*04 с IL6*G (рис. 4), которое чаще встречалось у женщин исследуемой группы, чем в группе сравнения (30 % против 10,9 %; $\chi^2 = 5,88$, $p < 0,05$). Показатель величины относительного риска заболевания составил 3,36 (CI = 1,28-8,85; $\chi^2 = 7,46$, $p < 0,01$; EF = 0,21, PF = -0,89).

Сравнение распределения сочетаний аллелей HLA DRB1* с генотипами IL6* у женщин с репродуктивными нарушениями и с физиологическим течением беременности не обнаружило каких-либо статистически значимых отличий между группами. Аналогичные результаты были получены при сравнении частот сочетаний генотипов HLA DRB1* с генотипами IL6* у обследованных женщин.

Анализ сочетаний между генами HLA DRB1*, IL4* и IL6* у женщин сравниваемых групп показал, что только для аллелей HLA DRB1*04, IL4*3R, IL6*G была выявлена статистически значимая положительная ассоциация с репродуктивными потерями (рис. 5).

Рисунок 4

Распределение частот сочетания аллелей HLA DRB1*04 с IL6*G у женщин с физиологическим течением беременности и репродуктивной патологией

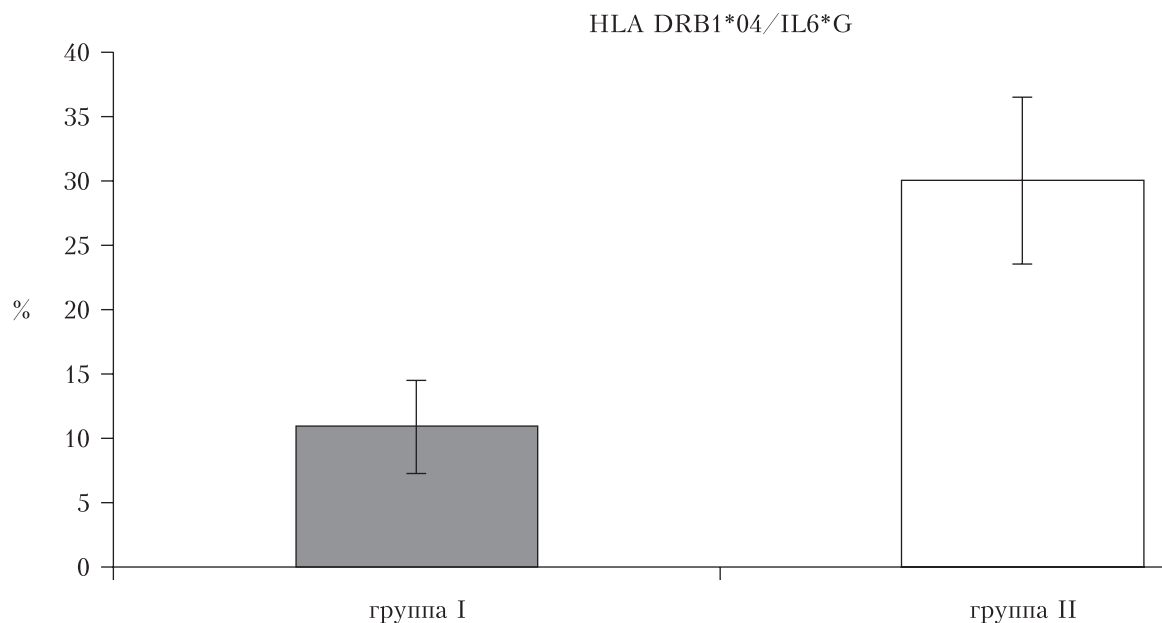
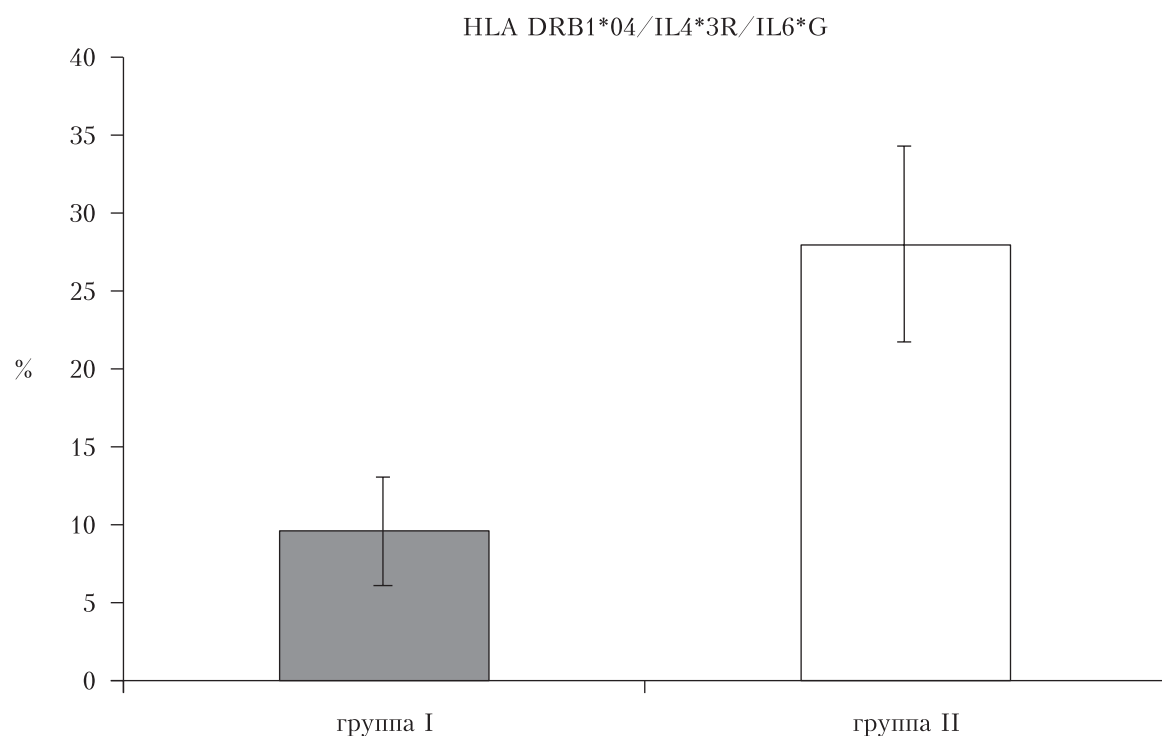


Рисунок 5

Распределение частот сочетания аллелей HLA DRB1*04, IL4*3R и IL6*G у женщин с физиологическим течением беременности и репродуктивной патологией



В исследуемой группе это сочетание имели 28 % женщин, в то время как в группе сравнения оно встречалось у 9,6 % женщин ($\chi^2 = 5,86$, $p = 0,02$). Показатель величины относительного риска заболевания для данного сочетания аллелей составил 3,59

(CI = 1,34-9,26; $\chi^2 = 7,50$, $p < 0,01$; EF = 0,2; PF = -0,89).

Сравнение частот сочетаний генотипов HLA DRB1* и генотипов IL4*, IL6* у женщин с репродуктивными нарушениями и физиологическим течением беремен-

ности показало отсутствие каких-либо статистически значимых различий между ними.

Таким образом, изучение связи между генами иммунного ответа и иммунной регуляции при потерях плода выявило следующие положительные и отрицательные ассоциации. Выраженная положительная ассоциация с репродуктивными нарушениями у женщин установлена для гаплосочетания HLA DRB1*04, IL4*3R, IL6*G, а отрицательная ассоциация — для гаплосочетания HLA DRB1*13, IL4*3R.

Кроме того, заслуживает особого внимания детерминирование вынашивания беременности геном IL4. Так, при сочетании в женском геноме аллеля HLA DRB1*13 с гомозиготным генотипом IL4*2R,2R риск формирования репродуктивных потерь достигает 4,18 (PF = -0,70). Если же в генотипе женщины HLA DRB1*13 сочетается с гомозиготным генотипом IL4*3R,3R, то, напротив, имеет место протекция данного заболевания PF = 5,73 (RR = 0,18). Более того, риск формирования репродуктивных потерь снижается до RR = 0,50 у тех женщин, где потенциальный маркер невынашивания беременности HLA DRB1*04 сочетается с гомозиготным генотипом IL4*3R,3R. Более подробно о роли генов главного комплекса гистосовместимости и цитокинов в детерминировании идиопатических потерь плода описано в обсуждении полученных результатов.

ОБСУЖДЕНИЕ

Настоящее исследование установило, что максимальный риск развития репродуктивных потерь у женщин был связан с сочетанием HLA DRB1*13/IL4*2R,2R. Рассмотрим эту ситуацию более подробно. Известно, что HLA DRB1*13 является защитным маркером для некоторых инфекционных заболеваний [6, 7], а его экспрессия у новорожденных детей ассоциирована с рождением в физиологические сроки и большей массой тела [8]. В то же время, в отношении серологического супертипа HLA DRB1*13 — HLA DRw6 Абрамовым В.Ю. с соавторами высказано мнение о низкой эпитопной плотности этих детерминант, не способных стимулировать иммунную реакцию [9]. Этот факт клинически проявляется в высокой выживаемости HLA DRw6+ почечного аллотрансплантата [10].

Ранние наши исследования показали, что наличие в семейных парах HLA DRw6 было ассоциировано, с одной стороны, с невынашиванием беременности, с другой стороны, с плохим распознаванием антигенов плода материнскими иммунокомпетентными клетками в реакции смешанной культуры лимфоцитов. Эти данные интерпретировались как нарушение иммунных взаимодействий в системе мать-плод при наследовании плодом HLA DRw6 [11].

В настоящем исследовании показано, что наличие в генотипе женщин HLA DRB1*13 может быть ассоциировано как с потерями плода, так и с протекцией вынашивания беременности. Возможно, что в случае наследования плодом материнского HLA DRB1*13 нарушенное иммунное распознавание ма-

теринской иммунной системой плодовых АГ приводит к потерям плода. В случае не унаследования плодом HLA DRB1*13 иммунное распознавание в системе мать-плод будет физиологическим. Здесь особое значение приобретает активность Th2 клеток, которые обеспечивают гуморальный иммунный ответ, блокирующий иммунное отторжение. Рассмотрим ассоциации различных аллелей и генотипов IL4 с заболеваниями и белковой активностью данного цитокина, являющегося маркером активации Th2 клеток.

Биологическая значимость VNTR полиморфизмов 2-го интрона в активации гена IL4 до сих пор не ясна. Предполагается, что определенное число VNTR копий связаны с функциональным вариантом гена IL4, детерминирующим различные уровни биологической активности этого цитокина. Регуляторная активность интронного участка гена IL4 проявляется в транскрипционной активности и стабильности матричной РНК [12, 13]. Тем самым, аллель с меньшим числом tandemных повторов, в частности IL4*2R, определяет более высокий уровень транскрипционной активности, сплайсинга и стабильность матричной РНК (мРНК) по сравнению с аллелями с большим числом tandemных повторов (IL4*3R). Это подтверждается ассоциациями аллеля IL4*2R с рядом аутоиммунных заболеваний, среди которых высокая гуморальная активность является ведущим патогенетическим звеном [14, 15]. Кроме того, отдельными исследователями сообщается относительно существующей неравновесной связи между аллелем IL4*2R 2-го интрона и Т аллелем в позиции — 590 промоторного региона гена IL4. Этот гаплотип чаще встречался при аутоиммунной патологии (РА и СКВ), а также у женщин со спонтанным преждевременным родоразрешением [14, 15, 16, 17].

Поэтому в ассоциации с потерями плода сочетания аллеля HLA DRB1*13 с генотипом IL4*2R,2R особую значимость имеет слабое распознавание материнскими иммунокомпетентными клетками АГ плода и высокая гуморальная активность IL4. Такая дисфункциональность способствует формированию различных иммунопатологических реакций, в частности антителозависимой цитотоксичности, которая преодолевает иммунную толерантность матери по отношению к АГ плода и приводит к его отторжению. Напротив, в сочетании аллеля HLA DRB1*13 с гомозиготным генотипом IL4*3R,3R ведущее значение в протекции репродуктивных потерь приобретает активность IL4. Возможно, что у лиц, гомозиготных по аллелю IL4*3R, транскрипция мРНК резко падает, что приводит к низкому уровню экспрессии IL4. По данным литературы, больные с 3R аллелем IL4 имели более пролонгированное течение хронических аутоиммунных и воспалительных заболеваний [16, 18]. По-видимому, перестройка иммунной системы матери на репродуктивный иммунный ответ у женщин IL4*3R, 3R носит более «сдержанный» характер. Это подтверждается и тем, что даже при наличии у женщин аллеля HLA DRB1*04, предрасполагающего к аутоиммунным процессам, гомозиготность по IL4*3R способствует вынашиванию беременности.

В случае ассоциации сочетания HLA DRB1*04, IL4*3R, IL6*G (RR = 3,59) с репродуктивными потерями у женщин ведущее значение можно отвести HLA DRB1*04, для которого неоднократно установлены ассоциации с потерями плода неясной этиологии [19, 20]. Эти потери у женщин с HLA DRB1*04 в генотипе связывают с иммунным отторжением плода [17]. Установлена связь между HLA DRB1*04 и рядом иммуноагрессивных патологий, протекающих с формированием аутоантител [21, 22]. У женщин с идиопатическими потерями плода и носителями HLA DRB1*04 в большинстве случаев обнаруживается либо антифосфолипидный синдром, либо аутоантитела к репродуктивным гормонам [23, 24]. Найдены ассоциации между HLA DRB1*04 и аллелями TNF- α , определяющими его гиперсекрецию, следствием которой является либо прекращение беременности, либо формирование патологии беременности (преэклампсия) [17]. Предполагается также, что в качестве аутоАГ могут выступать трофобластные АГ, которые либо высоко презентуются в комплексе с HLA DR4, либо имеют с ним перекрест (мимикрию). Аутоиммунный процесс против АГ трофобласта может приводить либо к прямой гибели эмбриона, либо к замиранию беременности и компенсаторному выкидышу. Усиливает этот процесс слабая регуляторная активность IL4, детерминированная 3R аллелем. Роль полиморфизма IL6* в этом сочетании видится следующим образом.

В большинстве работ было обнаружено, что специфичности IL6*С и IL6*G определяют различный контитутивный и индуцибельный уровень экспрессии гена [2]. Возрастающий эффект «дозы гена» в ряду генотипов CC/GC/GG выражается в повышении уровня его транскрипции и отражается на секреторной способности этого IL [25]. Аллель IL6*С связана с низкими плазматическими уровнями IL6, в то время как аллель IL6*G — с высокими плазматическими уровнями [2, 26]. Установлены ассоциации между IL6*G и рядом аутоиммунных и воспалительных заболеваний, а также реакцией трансплантат против хозяина после пересадки костного мозга [2, 18, 27]. Роль полиморфизмов промотерного региона (-174) гена IL6 в развитии репродуктивных потерь у женщин остается не ясной. В единственной работе Unfried G.C. соавторами сообщается об отсутствии ассоциаций между этими генетическими полиморфизмами и репродуктивными потерями у женщин, а также сывороточными концентрациями IL6 у этих женщин [26]. В целом, эти данные указывают на усиление аутоиммунных процессов в ходе формирования и вынашивания беременности у женщин с сочетанием HLA DRB1*04 с IL6*G, что в дальнейшем приводит к потерям плода.

Таким образом, учитывая данные литературы можно предположить, что у женщин с сочетаниями HLA DRB1*13, IL4*2R,2R и HLA DRB1*04, IL4*3R, IL6*G возникает срыв физиологической толерантности матери к плоду, приводящий к репродуктивным потерям. По-видимому, в первом случае сильным прогностическим маркером идиопатических потерь плода

у женщин является генотип IL4*2R,2R, а во втором случае — аллель HLA DRB1*04 (возможно, гомозиготный генотип HLA DRB1*04,04). У женщин при сочетании «слабого» аллеля HLA DRB1*13 с высоко экспрессирующим генотипом IL4*2R,2R избыточная активация Th2 клонов приводит к иммунопатологическим состояниям, способным провоцировать гибель плода. У женщин с гаплосочетанием HLA DRB1*04, IL4*3R, IL6*G гиперпрезентация трофобластных АГ в комплексе с HLA DR4 нарушает соотношение Th1 и Th2. При сочетании «сильной» специфичности HLA DRB1*04 с низко экспрессирующей специфичностью IL4*3R у женщины не только возникает дефицит Th2 в материнском иммунном ответе, но и активируются CD16+, CD64+ и другие клеточные клоны, вызывающие гибель плода, за счет генетически обусловленной высокой экспрессии IL6 Т-регуляторными клонами. Из провоспалительных цитокинов возможным кандидатом на роль «провокатора» при репродуктивных потерях может быть TNF- α , аллели которого неравновесно сцеплены с HLA DRB1*04, кроме того, от него зависит и регуляция IL6 [15].

В целом, проведенное исследование показало, что индуктором репродуктивных потерь у женщин является HLA DRB1*13, IL4*2R,2R и гаплосочетание HLA DRB1*04, IL4*3R, IL6*G, а протектором — сочетание HLA DRB1*13, IL4*3R,3R. Исходя из выше представленного, типирование генов HLA II класса и генов цитокинов может быть использовано как один из основных методов ранней диагностики и прегравидарного прогнозирования иммунных форм репродуктивных потерь у женщин.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Сотникова Н.Ю. //Russian journal of immunology. — 2005. — V. 9(2). — P. 15-16.
2. Система цитокинов: теоретические и клинические аспекты /под ред. В.А. Козлова, С.В. Сенникова. — Новосибирск: Наука, 2004. — С. 38-46.
3. Sambrook, J. Molecular cloning: a laboratory manual, 2nd ed. /Sambrook J., Fritsch E., Maniatis T. — Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, 1989.
4. Реброва, О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA /Реброва О.Ю. — М.: «Медиа Сфера», 2002. — 304 с.
5. Певницкий Л.А. //Вестник АМН СССР. — 1988. — № 7. — С. 48-51.
6. Sastre-Garau X., Castier I., Silva N.J.D. et al. //Obstet. Gynecol. — 2004. — V. 104. — P. 751-755.
7. Thursz M.R., Kwiatkowski D., Alsopp C.E.M., et al. //N. Eng. J. Med. — 1995. — V. 332. — P. 1065-1069.
8. Aroviita P., Partanen J., Sistonen P. et al. //Eur. J. Immunogenet. — 2004.
9. Абрамов В.Ю., Оточева Л.В., Калужина Н.Н. и др. //Гематология и трансфузиология. — 1988. — № 10. — С.50-53.
10. Абрамов В.Ю., Зарецкая Ю.М., Калужина Н.Н. и др. //Иммунология. — 1991. — № 6. — С. 15-16.
11. Гордеева Л.А., Шабалдин А.В., Глушков А.Н. и др. //Медицина в Кузбассе. — 2004. — № 3. — С. 7-12.

12. Buchs N., Silvestri T., di Giovine F.S. et al. //Rheumatology. – 2000. – V. 39. – P. 1126-1131.
13. Zarouk W.A., Farouk H.M., Hussien I.R. et al. //Egypt. Med. J. NRC. – 2005. – V. 4(3). – P. 9-16.
14. Krista S.C., Whitehead N., Buus R.M. //Genet Med. – 2005. – V. 7(9). – P. 593-604.
15. Von Wolff M., Stieger S., Lumpp K. et al. //Molec. Hum. Reproduct. – 2002. – V. 18(2). – P. 1096-1102.
16. Maksymowych W.P., Suarez-Almazor M.E., Buenviaje H. et al. //J. Rheumatol. – 2002. – V. 29(11). – P. 2319-2326.
17. Kilpatrick D.C., Liston W.A. //Hum. Reprod. – 1993. – V. 8(10). – P. 1645-1649.
18. Mittal R.D., Manchanda P.K. //Immunogenetics. – 2007. – V. 52(2). – P. 159-65.
19. Болдырева М.Н., Хаитов Р.М., Барцева О.Б. и др. //Иммунология. – 2004, №1, 4-8.
20. Sasaki T., Yamada H., Kato E.H. et al. //J. Reprod. Immunol. – 1997. – V. 32. – P. 273-279.
21. Camps M.T., Cuadrado M.J., Ocon P. et al. //Lupus. – 1995. – V. 4. – P. 51-55.
22. Goldstein R., Moulds J.M., Smith C.D., Sengar D.P. //J. Rheumatol. – 1996. – V. 23. – P. 1173-1179.
23. Christiansen O.B., Ulkova-Gallova Z., Mohapeloa H., Krauz V. //Hum. Reprod. – 1998. – V. 13(12). – P. 3326-3331.
24. Hataya I., Takakuwa K., Tanaka K. //Fertil. Steril. – 1998. – V. 70(5). – P. 919-923.
25. Виноградова С.В. //Сучасна гастроентерологія. – 2004. – № 5(19). – С. 15-20.
26. Unfried G., Bocskor S., Endler G. et al. //Hum. Reproduct. – 2003. – V. 18(2). – P. 267-270.
27. Cavet J., Dickinson A.M., Norden J. //Blood. – 2001. – V. 98. – P. 1594-1600.

* * *

ГОЛОДАНИЕ МАТЕРИ ОСТАВЛЯЕТ СЛЕДЫ В ГЕНАХ РЕБЕНКА

Американские ученые обнаружили, что голодание матери во время беременности вызывает изменения в генах плода, которые сохраняются как минимум в течение 60 лет и могут влиять на здоровье.

Исследователи из Университета Колумбия в Нью-Йорке проанализировали ген, кодирующий инсулиноподобный фактор роста 2 (IGF2), у 60 голландцев, зачатых в период с декабря 1944 по май 1945, когда из-за перебоев поставок продовольствия дневной рацион среднего голландца содержал не более 500 ккал при норме 2000-2500.

Ген IGF2 является импринтинговым геном, то есть его активность зависит от того, от кого из родителей он получен. Регуляция активности такого гена обусловлена присоединением к азотистым основаниям в составе ДНК определенных химических "маркеров", чаще всего - метильных групп. Это присоединение происходит на ранних стадиях внутриутробного развития и сохраняется на всю жизнь.

Ранее в эксперименте на мышах было показано, что у самок, получавших пищу с малым количеством метильных групп, рождалось потомство со сниженным количеством этих "маркеров" в своих генах. Для проверки этого эффекта у людей ученые решили использовать голодание в военное время как "естественный эксперимент" и сравнили ген IGF2 у членов исследуемой группы с таким же геном у их родных братьев и сестер, родившихся в мирное время.

Оказалось, что ген детей голодного времени содержит в среднем на 5 % меньше метильных групп. Такой разницы достаточно, чтобы повлиять на активность гена.

Как показали предыдущие исследования, пониженная активность IGF2 связана с повышенной частотой рака толстой и прямой кишки и некоторых других онкологических заболеваний.

Источник: Medportal.ru

Г.А. Ушакова, Л.Н. Петрич

*Кемеровская государственная медицинская академия,
г. Кемерово*

НЕЙРОВЕГЕТАТИВНАЯ РЕГУЛЯЦИЯ КАРДИОРИТМА МАТЕРИ И ПЛОДА ПРИ ХРОНИЧЕСКОЙ ПЛАЦЕНТАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

У 185 беременных женщин в сроке 28–40 недель проведена комплексная оценка степени клинической тяжести ХПН, использовались ультразвуковая фето- и плацентометрия, доплерометрическое исследование кровотока в маточных артериях и артериях пуповины, кардиотокография. Выявлены особенности нейровегетативной регуляции кардиоритма матери и плода в зависимости от морфофункциональных вариантов ХПН, что позволяет по-новому оценить ее роль в обеспечении физиологического течения беременности и возникновении осложнений. При снижении компенсаторных морфологических реакций плаценты взаимосвязь нарушается или вовсе прекращается, что клинически проявляется осложнениями, как для матери, так и для плода.

Ключевые слова: *хроническая плацентарная недостаточность, беременные женщины, нейровегетативная регуляция кардиоритма матери и плода*

G.A. Ushakova, L.N. Petrich

**NEUROVEGETATIVE REGULATION OF WOMEN IN BIRTH AND FETUS CARDIORHYTHM
IN CASES OF CHRONIC PLACENTA DEFICIENCY**

Status of clinical level of chronic placenta deficiency in 185 pregnant women (28–40 weeks) has been estimated by ultrasound fetus-placentometria, dopplerometria of bloodstream; uterus and artery umbilical cord, cardiostreamography. It is found out that there are peculiarities of the above mentioned neurovegetative cocardiorythm (mother–baby) regulation and its dependence on morphological variants of chronic placenta deficiency that indicates its specific role in supplying physiological course of pregnancy and in case complications emerge. If compensatory morphological placenta reactions decrease or stop clinical complications happen both in the fetus and in the woman in birth.

Key words: *chronic placenta deficiency, pregnant woman, neurovegetative regulation of cardiorythm of fetus and the woman in birth.*

Хроническая плацентарная недостаточность (ХПН) является важнейшей проблемой современного акушерства и перинатологии. С клинических позиций ХПН расценивается как синдром сложной реакции плаценты, возникающий при различных патологических состояниях плода и материнского организма [1].

Целью исследования явилось изучение особенностей нейровегетативной регуляции кардиоритма матери и плода, взаимоотношений между ними, в зависимости от степени ХПН.

Корреспонденцию адресовать:

Ушакова Галина Александровна, д.м.н., профессор,
ГОУ ВПО КемГМА Росздора
г. Кемерово, 650029, ул. Ворошилова, 22а
Тел. раб.: (3842) 73-48-56, 73-48-55

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проводилось в акушерской клинике Кемеровской государственной медицинской академии в период 2002–2006 гг.

Под наблюдением находились 185 беременных женщин в сроке 28–40 недель, из них у 135 женщин беременность протекала без клинических осложнений, у 52 беременных выявлены клинические признаки кардиоплацентарной недостаточности (КПН), которые сочетались с гестозом в 19 случаях (36,5 %), с угрозой преждевременных родов – в 24 (46,1 %), с анемией – в 28 (53,8 %), с синдромом задержки развития плода (ЗВРП) – в 15 (28,8 %).

Для комплексной оценки степени клинической тяжести КПН, помимо общеклинического обследо-

ния, использовалась ультразвуковая фето- и плацентометрия на аппарате «Aloka-SD 1200», доплерометрическое исследование кровотока в маточных артериях и артериях пуповины на аппарате «Aloka-SD 1200», а также кардиотокография (КТГ) на аппарате «Fetalgard-Lite».

Регуляторные и адаптационные процессы исследованы на основании анализа variability сердечного ритма (ВСР) методом кардиоинтервалографии (КИГ) [2]. Регистрация кардиоинтервалов проводилась 5-минутным методом. У матери использовали метод фоточастотометрии, адаптационная автоматизированная система «Pulsar» и пакет программ «Spectr» [3].

Кардиоинтервалография плода проводилась в состоянии бодрствования по методике Г.А. Ушаковой, Ю.В. Рец (патент на изобретение «Способ прогнозирования беременности», № 2290861 от 10.01.2007 г., свидетельство об официальной регистрации программы для ЭВМ «Fetal» № 2007611518 от 10.04.2007 г.) [4].

У матери и плода оценивалось значение спектральной плотности мощности (СПМ) трех компонентов спектра: очень низкочастотного (Very Low Frequency, VLF) — метаболо-гуморального; низкочастотного (Low Frequency, LF) — барорецептивного; высокочастотного (High Frequency, HF) — вагоинсулярного. Активность колебаний в каждом из трех диапазонов выражали в условных единицах СПМ — $\text{сек}^2/\text{Гц} \times 1000$. С целью определения баланса регуляции ВНС использовались математические показатели Баевского Р.М. [5]. Интегрированная оценка процессов адаптации оценивалась на основании классификации показателей спектрограммы кардиоритма матери и плода в зависимости от уровня регуляторно-метаболических процессов, как нормаадаптивная, гипердаптивная, гиподаптивная, или как феномен «энергетической складки» и «функциональной ригидности» [2].

При оценке результатов морфологических исследований плаценты выделены основные патогенетические варианты ХПН, в том числе гиперпластическая форма (компенсированная стадия), ангиоспастическая форма (субкомпенсированная стадия), ишемическая форма (декомпенсированная стадия) [6, 7].

Проведено исследование взаимоотношений между основными показателями нейровегетативной регуляции кардиоритма матери и плода с учетом вариантов ХПН: инволюционные процессы в плаценте III триместра беременности (I группа, $n = 80$); компенсированная стадия ХПН или гиперпластическая форма (II группа, $n = 58$); субкомпенсированная стадия ХПН или ангиоспастическая форма (III группа, $n = 44$); декомпенсированная стадия ХПН или ишемическая форма (IV группа, $n = 5$).

Основные статистические показатели обработаны при помощи пакета прикладных программ «Statistica for Windows 6.0». Результаты сравнивали с помощью U-критерия Манна-Уитни, анализ силы связи количественных признаков проводили с использованием коэффициента корреляции Спирмена.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

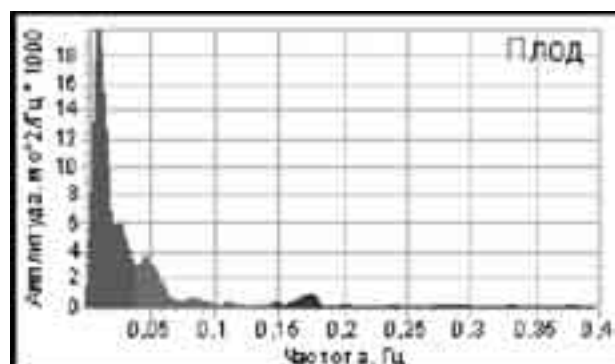
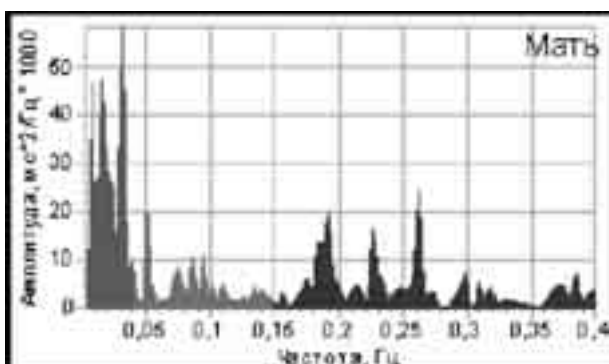
Спектрограмма кардиоритма матери и плода в группе с физиологическими инволюционными процессами в плаценте представлена на рисунке 1.

Показатели регуляции кардиоритма матери в 83,7 % случаев, по КИГ, характеризовались «правильным» исходным профилем с доминированием VLF-компонента, относительным снижением LF-компонента спектра и хорошо выраженным HF-компонентом спектра; хорошей реактивностью на функциональные нагрузочные пробы; быстрыми и эффективными восстановительными процессами.

Гиперадаптивное состояние в данной группе отмечено в 5 % случаев, гиподаптивное — в 3,7 %. Наиболее информативными математическими показателями баланса регуляции были: $M_o = 0,67 \pm 0,01$ с и $ИН = 98,24 \pm 34,47$, что свидетельствовало о функциональном равновесии регуляторных влияний на сердечный ритм, высоком уровне антистрессовой устойчивости.

На этом фоне показатели регуляции кардиоритма плода в 91,2 % случаев характеризовались высокой стабилизирующей активностью центральной симпатической регуляции, сбалансированным функциональным напряжением вегетативной регуляции и высоким потенциалом процессов адаптации и компенсации.

Рисунок 1
Спектрограмма кардиоритма матери
при физиологических инволюционных процессах в плаценте



При оценке взаимоотношений между показателями регуляции кардиоритма матери и плода выявлена статистически значимая, прямая, сильная корреляция ($r = 0,78$; $p = 0,001$).

В группе с компенсированной ХПН спектрограмма кардиоритма представлена на рисунке 2.

В 44,8 % случаев, по КИГ матери, имело место функциональное равновесие регуляторных влияний на кардиоритм, с умеренной активацией парасимпатического звена регуляции, что отражало трофотропную направленность адаптивных процессов материнского организма, обеспечивающих поддержание оптимального уровня компенсаторно-приспособительных реакций фетоплацентарной системы. У 68,9 % женщин показатели КИГ были в пределах условной нормы (против 83,7 %, $p = 0,041$). При проведении нагрузочных проб и в постнагрузочный период в 72,4 % случаев имела место нормальная реакция всех компонентов спектра. В балансе регуляции отмечалось некоторое повышение Мо ($0,69 \pm 0,02$ с против $0,67 \pm 0,01$ с, $p < 0,001$) и ДВ ($0,23 \pm 0,01$ с против $0,21 \pm 0,02$ с, $p < 0,05$) на фоне стабильного значения индекса напряжения ИН ($94,23 \pm 36,04$ у.е. против $98,24 \pm 34,7$ у.е., $p < 0,05$), что свидетельствовало об активности парасимпатического контура регуляции на фоне достаточного уровня компенсаторных механизмов.

На этом фоне показатели КИГ плода в 67,2 % случаев свидетельствовали об умеренном напряжении центрального компонента регуляции, при этом сохранялось правильное соотношение компонентов спектра, достаточный уровень антистрессовой устойчивости внутриутробного организма (против 91,2 %, $p = 0,001$). В 17,2 % случаев отмечалось компенсаторное напряжение собственных сердечно-сосудистых регуляторных влияний внутриутробного организма на фоне истощения энергетических ресурсов. Напряжение всех компонентов спектра регистрировалось в 15,5 % случаев ($p = 0,038$). При проведении гипервентиляционной нагрузки у матери, в 75,8 % у плода имела место функциональная стабильность СПМ волн кардиоритма, что свидетельствовало об эффективности активации процессов долгосрочной адаптации, сформировавшихся в результате успеш-

ствования внутриутробного организма в условиях, характеризующих наличие гестоза. Характеризуя показатели баланса регуляции плода в данной группе, отмечено снижение Мо ($0,39 \pm 0,01$ с против $0,40 \pm 0,1$ с, $p = 0,001$) и ДВ ($0,13 \pm 0,01$ с против $0,14 \pm 0,01$ с, $p = 0,001$) на фоне стабильных показателей ИН ($276,47 \pm 51,85$ у.е. против $313,7 \pm 61,5$ у.е., $p = 0,001$), что свидетельствовало об умеренном напряжении симпатической регуляции и среднем уровне адапционных резервов организма плода.

Выявленная корреляция между показателями регуляции кардиоритма матери и плода явилась статистически значимой и имела обратную, сильную зависимость ($r = -0,83$, $p = 0,001$).

В группе с субкомпенсированной ХПН, спектрограмма матери и плода представлена на рисунке 3.

У матери, при записи исходного профиля КИГ, во всех случаях регистрировалось напряжение адапционных механизмов за счет симпатического компонента регуляции, причем в 53,4 % случаев — на фоне повышения барорецептивного контура. Изменения спектрограммы в зависимости от проводимых нагрузочных проб в 34,3 % характеризовали симптом «функциональной ригидности», в 24,5 % — феномен «энергетической складки». Показатели КИГ свидетельствовали о нарушении равновесия баланса регуляции кардиоритма за счет повышенной активности центрального контура регуляции, которое проявлялось в достоверном увеличении ИН ($155,21 \pm 11,75$ у.е. против $98,24 \pm 34,7$ с, $p < 0,001$) и снижении Мо ($0,60 \pm 0,02$ с против $0,67 \pm 0,01$ с, $p = 0,001$) и ДВ ($0,17 \pm 0,01$ у.е. против $0,21 \pm 0,01$ у.е., $p = 0,001$). Таким образом, определялось нарастание напряжения регуляторных систем с возможным истощением центрального контура регуляции и срывом компенсаторно-приспособительных механизмов организма.

По данным КИГ плода, определялось напряжение симпатoadренальной системы. На этом фоне отмечалась высокая активность барорецептивного контура спектра, который характеризовал собственный сосудистый компонент регуляции и одновременно имел корреляционные взаимоотношения с барорецептивным компонентом спектра у матери. При оценке

Рисунок 2
Спектрограмма кардиоритма матери и плода при компенсированной ФПН

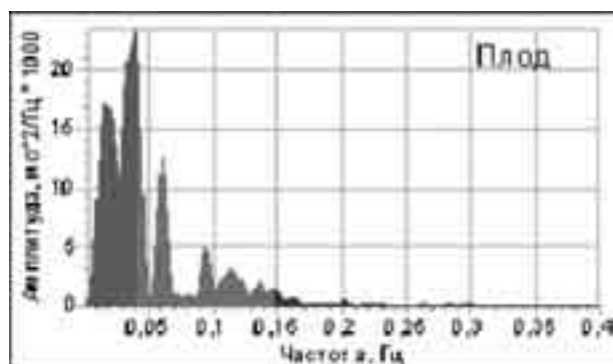
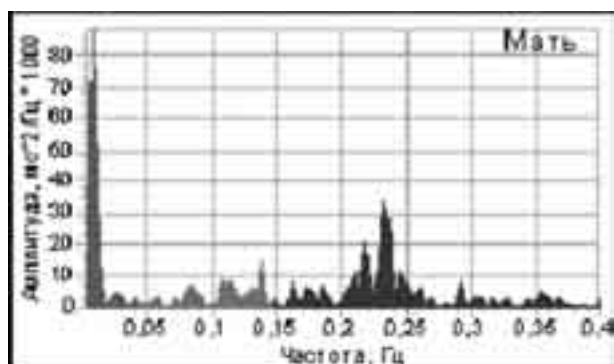
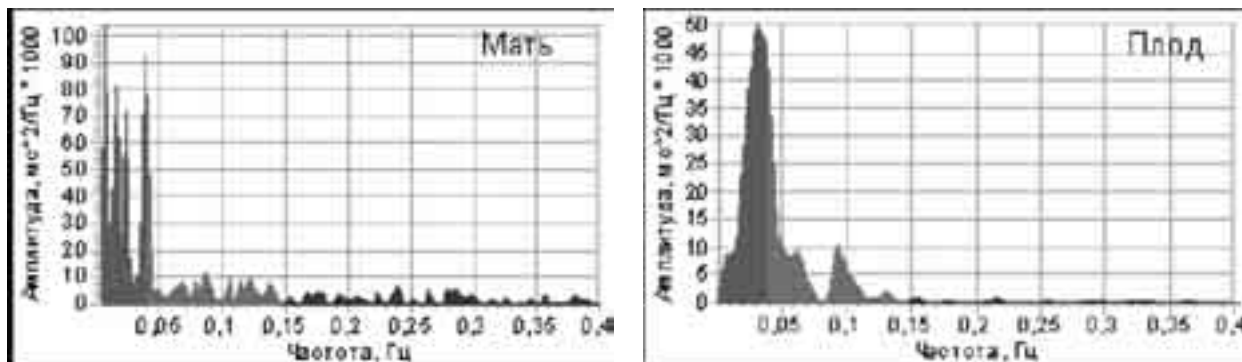


Рисунок 3
Спектрограмма матери и плода
при субкомпенсированной ФПН



баланса регуляции отмечалось снижение Мо ($0,37 \pm 0,01$ с против $0,67 \pm 0,01$ с, $p = 0,001$), ДВ ($0,11 \pm 0,01$ с против $0,14 \pm 0,01$ с, $p = 0,001$), повышение ИН ($531,64 \pm 54,47$ у.е. против $313,7 \pm 61,5$ у.е., $p < 0,001$). Данные показатели свидетельствовали о выраженном напряжении центрального контура регуляции у плода, низком резерве и предстоящем срыве механизмов антистрессовой устойчивости.

Между показателями регуляции кардиоритма матери и плода в данной группе выявлена статистически значимая, обратная, средняя корреляция ($r = -0,66$, $p = 0,001$).

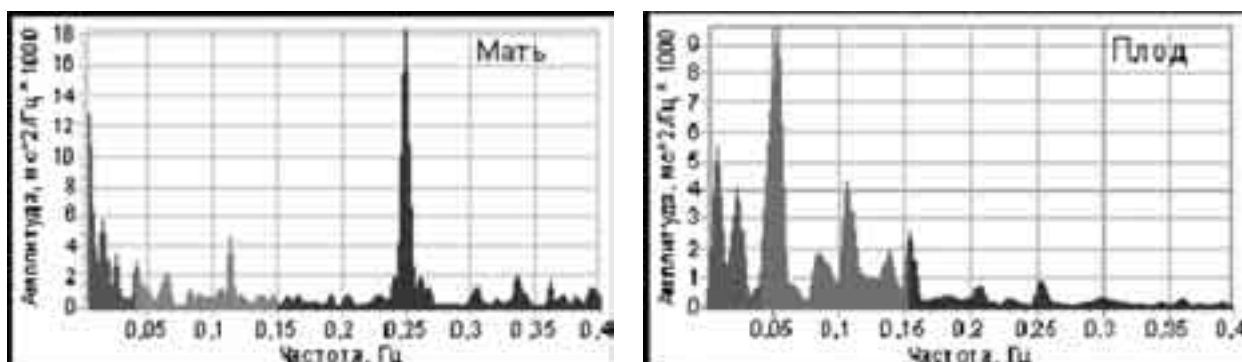
Спектрограмма кардиоритма матери и плода в группе с декомпенсированной ХПН представлена на рисунке 4.

При записи КИГ у матери, в 100 % наблюдалась выраженная депрессия метаболо-гуморального (VLF) компонента спектра. При проведении функциональных нагрузочных проб в 50 % случаев имел место феномен «функциональной ригидности», а в 25 % отмечался симптом «энергетической складки», который проявлялся снижением СПМ волн кардиоритма VLF-компонента, в то время как амплитуда LF-и HF-компонентов возрастала в несколько раз, что свидетельствовало о компенсаторном напряжении сосудистого и автономного контуров регуляции, преимущественно в зоне микроциркуляции, и разбалан-

сировке в системе регуляции организма ($p < 0,001$). Оценивая баланс регуляции кардиоритма между центральным и автономным контурами, отмечено нарушение равновесия ВНС со снижением активности центрального контура регуляции. ИН составил $34,5 \pm 5,80$ у.е. (против $98,24 \pm 34,7$ у.е., $p < 0,001$), ДВ — $0,29 \pm 0,04$ с (против $0,21 \pm 0,02$ с, $p < 0,001$), Мо — $0,72 \pm 0,01$ с (против $0,67 \pm 0,01$ с, $p < 0,001$), что, в конечном итоге, приводило к срыву адаптационных процессов и постепенному истощению не только симпатической, но и парасимпатической нервной системы, и имело наиболее неблагоприятный прогноз, прежде всего для плода.

При декомпенсированной форме ХПН основным состоянием регуляции кардиоритма плода по КИГ было гипoadaptивное состояние, которое встречалось в 75 % случаев. Гиперадаптивное состояние регистрировалось в 25 %, однако основные осцилляции определялись в частотной области сосудистого (LF) компонента регуляции. Показатели КИГ плода, характеризующие баланс регуляции, составили: Мо — $0,46 \pm 0,01$ с (против $0,40 \pm 0,01$ с, $p < 0,001$), ДВ — $0,16 \pm 0,01$ с (против $0,14 \pm 0,01$ с, $p < 0,001$), ИН — $162,2 \pm 10,04$ у.е. (против $313,7 \pm 61,5$ у.е., $p < 0,001$). Такие данные свидетельствовали о неэффективной работе нейрогуморальных и сердечно-сосудистых регуляторных влияний плода на фоне отсутствия ре-

Рисунок 4
Спектрограмма кардиоритма матери
и плода при декомпенсированной ФПН



зернов адаптации у матери. Корреляция между показателями регуляции кардиоритма матери и плода отсутствовала ($r = -0,087$, $p = 0,823$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выявленные особенности нейровегетативной регуляции кардиоритма матери и плода в зависимости от морфофункциональных вариантов ХПН позволяют по-новому оценить ее роль в обеспечении физиологического течения беременности и возникновении осложнений. Интимная связь системы кровообращения матери и плода в области плацентарной мембраны и плацентарного ложа, через медленные колебания гемодинамики, передает информацию о состоянии регуляторных процессов от плода к матери и наоборот. Это позволяет постоянно перенастраивать обе системы, прежде всего, в соответствии с запросами плода. При снижении компенсаторных морфологических реакций плаценты взаимосвязь нарушается или вовсе прекращается, что клинически проявляется осложнениями, как для матери, так и для плода.

Степень выраженности структурных изменений в плаценте определяет формирование материнско-

плодовых взаимоотношений регуляции кардиоритма.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Стрижаков, А.Н. Клинические лекции по акушерству и гинекологии /Стрижаков А.Н., Давыдов А.И., Белоцерковцева Л.Д. – М., 2000. – 379 с.
2. Флейшман, А.Н. Медленные колебания гемодинамики. Теория, практическое применение в клинической медицине и профилактике /Флейшман А.Н. – Новосибирск, 1999. – 224 с.
3. Цирельников, Н.И. Медленные колебательные процессы в организме человека /Цирельников Н.И., Евсеенко Д.А //Сб. науч. трудов III Всерос. симп. с междунар. участием. – Новокузнецк, 2001.
4. Рец, Ю.В. Способ прогнозирования беременности /Рец Ю.В., Ушакова Г.А. //Патент № 2005117668 Федерального института промышленной собственности. – Москва, 2006.
5. Баевский, Р.М. Анализ вариабельности сердечного ритма при использовании различных электрокардиографических систем //Вестник аритмологии. – 2001. – № 24. – С. 65-86.
6. Глуховец, Б.И. Патология последа /Глуховец Н.Г. – СПб., 2002. – 447 с.
7. Милованов, А.П. Патология системы мать-плацента-плод: руководство для врачей /Милованов А.П. – М., 1999. – 447 с.

* * *

УМНЫЕ ДЕТИ ЧАЩЕ СТАНОВЯТСЯ АЛКОГОЛИКАМИ

Ученые из Шотландии провели исследование и пришли к неожиданному выводу - оказалось, что дети с высокими показателями умственного развития чаще имеют проблемы с алкоголем во взрослом возрасте.

Еще одна неожиданность - эта закономерность проявляется у женщин сильнее, чем у мужчин. Свое исследование David Batty и его коллеги из Университета Глазго (Шотландия, Великобритания) опубликовали в "The American Journal of Public Health".

Авторы исследования отмечают, что "результаты исследования противоречат всем ожиданиям", поэтому их нужно подтвердить в других исследованиях.

Ученые проанализировали связь между показателями умственного развития у 8170 десятилетних детей и потреблением алкоголя, а также проблемами, связанными с потреблением алкоголя, у них же в возрасте около 30 лет. 3995 мужчин и 4148 женщин сообщили, что употребляют алкоголь. Люди, имевшие в детстве более высокие показатели умственного развития, были более склонны к проблемам с алкоголем.

Когда ученые приняли во внимание социо-экономические факторы, взаимосвязь стала еще сильнее. Согласно результатам, увеличение показателей умственного развития на 15 баллов увеличивает риск возникновения проблем, связанных с алкоголем, в 1,38 раз у женщин и в 1,17 раз у мужчин.

Источник: www.medlinks.ru

Т.Ю. Бедарева, Т.Н. Вахрамеева, Г.Ю. Галиева

ГУЗ Кемеровская областная клиническая больница,
МУЗ Детская клиническая больница № 7,
г. Кемерово

СОСТОЯНИЕ ЦИТОКИНОВОГО СТАТУСА У ДЕТЕЙ С КЛЕЩЕВЫМИ ИНФЕКЦИЯМИ В КУЗБАССЕ

Исследована активность некоторых цитокинов при различных этиологических вариантах и клинических формах клещевых инфекций у детей. Выявленные низкие показатели концентрации IFN- γ свидетельствуют о нарушении клеточного звена иммунной защиты и характерны для очаговой формы клещевого энцефалита. Тяжелые формы заболевания с поражением нервной системы протекают на фоне повышения уровня концентрации ИЛ-6 и ИЛ-10 в сыворотке крови.

Ключевые слова: клещевые инфекции, дети, цитокины.

T.Yu. Bedareva, T.N. Vachrameeva, G.Yu. Galieva
CYTOKINE STATUS CONDITION OF CHILDREN
WITH TICK-BORNE INFECTIONS IN KUZBASS

Activity of some cytokines of different etiological variants and clinical forms of tick-borne infection disorders of children nervous system was researched. Revealed low indices of IFN- γ concentration testify about abnormality of cellular link immune protection and typical for nidal forms of tick-borne encephalitis. Severe forms of disease with nervous system affection run with background increase of IL-6 and IL-10 concentration level in serum.

Key words: tick-borne infection, children, cytokines.

Проблема клещевых инфекций в настоящее время придается особое значение в связи с их широким распространением, что соответствует природным очагам обитания клещей семейства Ixodidae, являющихся переносчиками арбовирусов, боррелий, эрлихий, риккетсий, бабезий и т.д. Кемеровская область является одним из основных очагов клещевых нейроинфекций в России. Дети составляют от 20 до 30 % в структуре заболевших. Несмотря на проводимое клиническое и экспериментальное изучение данной проблемы, патогенетические механизмы раскрыты недостаточно. Тяжесть течения, неврологический дефицит после перенесенных очаговых форм [1, 2] обуславливают актуальность данной проблемы. В настоящее время не вызывает сомнений, что восприимчивость организма к инфекции определяется совокупностью нескольких факторов: патогенностью инфекционного агента, факторами окружающей среды и состоянием иммунной системы [3].

Корреспонденцию адресовать:

Бедарева Татьяна Юрьевна, врач-невролог, ГУЗ КОКБ
г. Кемерово, 650000, пр. Октябрьский, 22
Тел. раб.: (3842) 52-16-89
bt528320@rambler.ru

Факторы естественной резистентности активируются сразу после проникновения инфекционного агента в организм. Первыми клетками, с которыми происходит взаимодействие, являются макрофаги, они активируются и синтезируют цитокины. Этот тип ответа наиболее эффективен при внеклеточной локализации возбудителя.

Далее происходит активация специфического иммунитета, которая также происходит при участии ряда цитокинов. Цитокинами первой волны являются ФНО- α и ИЛ-1, которые поступают в кровь уже через 3-6 часов после начала тканевой альтерации, а через 8-15 часов их биосинтез может достигать максимальных значений, обуславливая развитие ряда клинических симптомов, таких как лихорадка, миалгия.

Динамика накопления в крови провоспалительного цитокина ИЛ-6 отстает от ИЛ-1 и ФНО на 2-4 часа. Индукция острофазных белков (фибриноген, С-реактивный белок, α_1 -антитрипсин и др.), обладающих опсонизирующим микроорганизмы действием, является ключевой функцией ИЛ-6. ИЛ-10, как и другие противовоспалительные цитокины, продуцируется позднее. Он находится в антагонистических взаимоотношениях с ИФН- γ , ФНО- α , ИЛ-1. ИФН- γ фактор неспецифической резистентности организ-

ма является ключевым цитокином Th-1 типа иммунного ответа. Существует предположение, что синтез ИФН- γ значительно усиливается в присутствии ИЛ-1 [4].

Во многих случаях стратегией развития иммунного ответа является не выбор между двумя крайними вариантами Th-типа ответа, а поиск золотой середины между ними [5]. Работы о роли цитокинов в иммунопатогенезе клещевых нейроинфекций у детей немногочисленны.

Цель настоящего исследования — изучение состояния цитокинового статуса у детей с клещевыми инфекциями.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведен анализ 67 клинических случаев острых клещевых инфекций у детей, находившихся на лечении в отделении для детей с поражением ЦНС, психики и опорно-двигательного аппарата ГУЗ Кемеровская областная клиническая больница. Средний возраст пациентов составил $10,2 \pm 0,5$ лет (от 1 до 15 лет). Этиологическая структура представлена клещевым энцефалитом (40,3 %), иксодовым клещевым боррелиозом (47,8 %) и их сочетанием (11,9 %). Среди клинических вариантов клещевого энцефалита преобладали лихорадочная форма — 19,4 %, менингеальная — 14,9 %, очаговая форма — 6 %. В структуре иксодового клещевого боррелиоза преобладал общинфекционный синдром (41,8 %), локальные формы встречались в 6 % случаев. Микст-инфекция протекала в виде лихорадочной и менингеальной форм (8,9 % и 3 %, соответственно) (табл. 1). Контрольную группу составили 30 здоровых доноров, отрицавших факт присасывания клеща.

Определение специфических антител (IgG, IgM) к *B. burgdorferi* в парных сыворотках крови проводилось методом ИФА (ELISA) при помощи стандартных диагностических наборов. Антитела к вирусу клещевого энцефалита определялись в реакции РТГА с антигеном вируса и методом ИФА. Определение концентрации цитокинов (ИФН- α , ИФН- γ , ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10) в сыворотке крови проводили с использованием коммерческих тест-систем согласно инструкциям, прилагаемым к диагностическим наборам. Учет результатов производили на иммуноферментном анализаторе «Униплан». Количество выражали в пикограммах на миллилитр (pg/ml).

Забор материала (сыворотка и плазма крови, спинномозговая жидкость) осуществлялся в период разгара клинических проявлений (в первые 3 дня болезни) и через 14 дней. Окончательный диагноз подтверждался комплексной экспертной комиссией с учетом эпидемиологического анамнеза, результатов иммунологических реакций, клинических особенностей и данных ликворологического исследования у больных менингеальными формами.

Статистическая обработка клинического материала и полученных в ходе исследования данных проводилась на ПК в операционной среде Windows-XP с использованием программ Excel, Origin. При математической обработке использовали t-критерий, среднее арифметическое ($\bar{x}$), стандартное отклонение (SIx), коэффициент вариации (CV), ошибку (Sx) средней арифметической.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В ходе проведенного исследования выявлено, что ИФН- α в сыворотке крови контрольной группы присутствовал в низких концентрациях, в среднем $0,01 \pm 0,001$ pg/ml (табл. 2). При иксодовом клещевом боррелиозе в виде общинфекционного синдрома отмечено значительное повышение данного показателя до $43,3 \pm 13,6$ pg/ml, с тенденцией к последующему снижению в периоде ранней реконвалесценции. При лихорадочной и менингеальной формах клещевого энцефалита данный показатель повышался незначительно, до $1,1 \pm 0,2$ pg/ml, и в динамике достоверно не изменялся. При сочетанной инфекции выявлено наиболее высокое содержание в крови ИФН- α ($15,8 \pm 3,2$ pg/ml, $p < 0,05$) с первых дней болезни, причем более выраженное при лихорадочной форме, в отличие от менингеальной. Необходимо отметить, что максимальная концентрация ИФН- α выявлена в остром периоде клещевых инфекций, протекавших с поражением нервной системы. Так, при менингоэнцефалите концентрация цитокина составляла в среднем $15,1 \pm 3,2$ pg/ml без достоверных изменений в динамике. В случаях регионарной нейропатии при иксодовом клещевом боррелиозе, несмотря на слабую выраженность общинфекционных проявлений, отмечено повышение содержания ИФН- α до $4,5 \pm 1,1$ pg/ml.

Известно, что вирусы обладают способностью самостоятельно индуцировать систему ИФН, играю-

Таблица 1
Структура исследуемых больных по этиологическим вариантам и клиническим формам (%)

Этиология	Количество больных по этиологическим вариантам	Клинические формы	Количество больных по клиническим формам
КЭ	40,3	менингоэнцефалитические	6
		менингеальные	14,9
		лихорадочные	19,4
ИКБ	47,8	общинфекционный синдром	41,8
		локальные	6
Микст-инфекция	11,9	менингеальные	3
		лихорадочные	8,9

Таблица 2
Концентрация некоторых цитокинов в сыворотке крови
больных клещевыми инфекциями в динамике заболевания (pg/ml)

Клинические формы	Период болезни	ИЛ-6	ИЛ-8	ИЛ-10	ИФН-α	ИФН-γ
Клещевой энцефалит						
Лихорадочная форма	I	253,2 ± 1,5	40,6 ± 4,3*	2,7 ± 0,4	1,1 ± 0,2*	55,6 ± 9,2
	II	251,2 ± 1,3	53,9 ± 2,1	2,3 ± 0,7	1,0 ± 0,1*	52,1 ± 8,4
Менингеальная форма	I	260,2 ± 9,4	54,2 ± 5,6	3,6 ± 0,7	1,4 ± 0,3*	237,5 ± 13,2*
	II	251,2 ± 1,0	58,7 ± 3,2	1,9 ± 0,9	1,1 ± 0,2*	89,4 ± 15,4
Менингоэнцефалитическая форма	I	252,0 ± 0,6	48,5 ± 3,2*	2,4 ± 0,5	15,1 ± 3,2*	87,9 ± 22,1
	II	281,3 ± 1,4*	51,4 ± 5,6	15,8 ± 1,7*	13,7 ± 2,3*	76,5 ± 15,2
Клещевой боррелиоз						
Общеинфекционный синдром	I	305,4 ± 15,9*	180,3 ± 47,5	16,5 ± 3,7*	43,3 ± 13,6*	194,0 ± 35,4*
	II	251,8 ± 0,5	99,6 ± 9,4	2,0 ± 0,1	28,6 ± 11,5*	135 ± 24,6*
Локальные формы	I	296,7 ± 15,2	102,5 ± 38,4	9,6 ± 1,4*	4,5 ± 1,1*	463,6 ± 25,8*
	II	252,8 ± 3,5	82,2 ± 9,2	6,8 ± 1,2*	3,2 ± 1,1*	65 ± 16,8*
Микст-инфекция						
Лихорадочная форма	I	311,4 ± 16,7*	128,3 ± 37,2	10,8 ± 2,7*	15,8 ± 3,2*	237,5 ± 13,6*
	II	267,5 ± 11,1	96,6 ± 8,4	5,2 ± 0,5*	12,8 ± 2,6*	108,6 ± 15,4
Менингеальная форма	I	302,8 ± 12,3	152,3 ± 47,5	12,6 ± 3,1*	12,5 ± 3,2*	235,2 ± 12,8*
	II	281,5 ± 8,5	92,6 ± 7,2	6,8 ± 1,3*	10,4 ± 3,2*	106,7 ± 11,7
Контроль		251,3 ± 0,5	99,8 ± 22,7	1,4 ± 0,4	0,01 ± 0,001	37,3 ± 6,4

Примечание: I - период разгара клинических проявлений (первые 3 дня болезни), II - через 14 дней.

щую роль естественных индукторов. По существующим на сегодняшний день представлениям, активация специфического противовирусного иммунного ответа с участием ИФН-γ как важного иммунорегуляторного цитокина с последующим уничтожением инфицированных клеток с помощью активированных Т-лимфоцитов является ключевым моментом противовирусной защиты макроорганизма [3]. Доминирующую позицию среди неспецифических защитных противовирусных реакций иммунной системы занимает ИФН-γ. Динамика данного показателя была различной в зависимости от этиологии и клинической формы болезни. При общеинфекционном синдроме боррелиозной этиологии отмечено значительное повышение содержания ИФН-γ в крови в сравнении с группой контроля (194 ± 35,4 pg/ml против 37,3 ± 6,4 pg/ml) со снижением в динамике до 135 ± 24,6 pg/ml. При лихорадочной форме клещевого энцефалита концентрация ИФН-γ достоверно не отличалась от нормы и составляла в среднем 55,6 ± 9,2 pg/ml, без динамики в течение острого периода заболевания.

Максимальная концентрация цитокина выявлена при локальных формах клещевого боррелиоза в виде кольцевидной мигрирующей эритемы и регионарной нейропатии — 463,6 ± 25,8 pg/ml. Повышение концентрации ИФН-γ выявлено также при сочетанной инфекции, протекавшей в виде лихорадочной и менингеальной форм, и в случае серозного менингита вирусной этиологии (237,5 ± 13,6 pg/ml), со снижением данных показателей в динамике до нормальных значений. Выявленные высокие значения концентрации ИФН-γ в период разгара заболевания являются прогностически благоприятными. При оча-

говой форме клещевого энцефалита повышение концентрации ИФН-γ было менее выраженным — 87,9 ± 22,1 pg/ml.

Выявлено, что при иксодовом клещевом боррелиозе в виде общеинфекционного синдрома уровень концентрации ИЛ-6 в сыворотке крови составлял 305,4 ± 15,9 pg/ml, что свидетельствует о повышении данного показателя относительно нормы (251,3 ± 0,5), и снижался по мере регресса симптомов общей интоксикации, составив 281,5 ± 0,5 pg/ml в динамике заболевания. При лихорадочной форме клещевого энцефалита уровень ИЛ-6 не отличался от данного показателя в контрольной группе на всем протяжении болезни (p > 0,05). При клещевом энцефалите, протекающем в виде менингеальной формы, выявлено повышение уровня ИЛ-6 до 260,2 ± 9,4 pg/ml (p > 0,05), со снижением данного показателя в динамике до нормальных значений. Менингоэнцефалитическая форма клещевого энцефалита протекала на фоне нормальных показателей содержания ИЛ-6 (252,0 ± 0,6 pg/ml). Отличительной чертой очаговой формы клещевого энцефалита явилось увеличение концентрации данного цитокина в динамике до 281,3 ± 1,4 pg/ml (p < 0,05). При лихорадочной форме сочетанной инфекции клещевого энцефалита и иксодового клещевого боррелиоза уровень ИЛ-6 повышался более значительно и составлял 311,4 ± 16,7 pg/ml (p < 0,05) и впоследствии снижался до 267,5 ± 11,1 pg/ml, не достигая нормальных значений (p > 0,05).

Лихорадочная форма клещевого энцефалита в разгар болезни характеризовалась снижением концентрации ИЛ-8, в сравнении с группой контроля (99,8 ± 22,7 pg/ml), и составляла 40,6 ± 4,3 pg/ml, с нез-

начительным ($p > 0,05$) повышением в динамике до $53,9 \pm 2,1$ pg/ml. Подобные результаты получены в группе больных менингеальной и очаговой формами клещевого энцефалита. В группе больных иксовым клещевым боррелиозом в виде общинфекционного синдрома в первые дни болезни отмечено повышение данного показателя до $180,3 \pm 47,5$ pg/ml. В динамике заболевания у большинства больных концентрация ИЛ-8 увеличивалась, обратно коррелируя с выраженностью клинических проявлений общинфекционного синдрома ($r = 0,7$, $p < 0,05$). При сочетанной инфекции концентрация ИЛ-8 в динамике снижалась. Однако статистически значимой разницы показателей обнаружено не было ($p > 0,05$).

Учитывая вариабельность исходной концентрации цитокина (от 16,2 до 251,4 pg/ml), диагностически и прогностически значимой представляется определение его продукции в динамике заболевания. Таким образом, полученные нами данные также свидетельствуют об угнетении продукции ИЛ-8 при клещевом энцефалите и более сохранной провоспалительной активности при иксовом клещевом боррелиозе, что согласуется с исследованиями, проведенными Н.В. Крыловой с соавт. [6]. При микстинфекции отмечается иммунный дисбаланс, причем направленность иммунопатологических изменений аналогична таковой при клещевом энцефалите.

Концентрация ИЛ-10 в контрольной группе составила $1,4 \pm 0,4$ pg/ml. При лихорадочной и менингеальной формах клещевого энцефалита уровень ИЛ-10 повышался незначительно, составляя $2,7 \pm 0,4$ pg/ml и $3,6 \pm 0,7$ pg/ml, соответственно, и в динамике несколько снижался ($2,3 \pm 0,7$ и $1,9 \pm 0,9$ pg/ml, соответственно, $p > 0,05$). Острый период иксового клещевого боррелиоза протекал на фоне повышения уровня ИЛ-10 до $16,5 \pm 3,7$ pg/ml ($p < 0,05$), снижаясь в динамике заболевания до $2,0 \pm 0,1$ pg/ml, приближаясь к нормальным значениям. Микстинфекции также отличались увеличением концентрации ИЛ-10 в первые дни болезни ($10,8 \pm 2,7$ pg/ml, $p < 0,05$), с последующим снижением до $5,2 \pm 0,5$ pg/ml, не достигая нормальных значений ($p < 0,05$). В случаях менингоэнцефалитической формы клещевого энцефалита в первые дни болезни уровень ИЛ-10 превышал норму незначительно ($2,4 \pm 0,5$ pg/ml, $p > 0,05$), однако с увеличением его концентрации в динамике болезни до $15,8 \pm 1,7$ pg/ml.

Таким образом, недостаточная, несвоевременная или неконтролируемая активация системы противовоспалительных медиаторов не способна ликвидировать имеющийся цитокиновый дисбаланс и может нанести вред за счет патологических эффектов системных воспалительных реакций. Данная закономерность наблюдалась нами при очаговой форме клещевого энцефалита, когда показатель концентрации ИЛ-10 в

сыворотке крови нарастал в динамике заболевания на фоне выраженного и прогрессирующего системного воспалительного процесса.

ВЫВОДЫ:

1. Максимальная концентрация ИФН- α выявлена в остром периоде клещевых инфекций, протекавших с поражением нервной системы, что можно использовать при прогнозировании течения заболевания.
2. Выявленные низкие показатели концентрации ИФН- γ в разгар болезни, а также снижение данного показателя в динамике характерны для очаговой формы клещевого энцефалита.
3. Повышение уровня концентрации цитокинов ИЛ-6 и ИЛ-10 в динамике заболевания свидетельствует о недостаточной и несвоевременной активации противовоспалительных медиаторов воспаления и может служить маркером возможного развития тяжелых форм заболевания с поражением нервной системы.
4. При клещевом энцефалите происходит угнетение синтеза ИЛ-8 в большей степени, по сравнению с иксовым клещевым боррелиозом.
5. Выявленные иммунопатогенетические особенности различных проявлений клещевых инфекций могут быть использованы для прогнозирования течения заболевания на ранних этапах инфекции с целью своевременного проведения соответствующей терапии и предупреждения хронизации процесса.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Васильева, Ю.П. Клинико-иммунологические критерии хронизации иксового клещевого боррелиоза у детей /Ю.П. Васильева: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – СПб., 2003. – С. 22.
2. Сравнительный анализ вирулентности сибирского и дальневосточного подтипов вируса клещевого энцефалита /В.В. Погодина, Н.Г. Бочкова, Л.С. Карань и др. //Вопросы вирусологии. – 2004. – № 6. – С. 24-30.
3. Молекулярные и клеточные основы патогенеза клещевого энцефалита /Р.Ф. Насырова, Н.В. Рязанцева, Н.Г. Жукова и др. //Вопросы вирусологии. – 2003. – № 5. – С. 20-23.
4. Brown, C.R. Experimental Lyme arthritis in the absence of interleukin-4 or gamma interferon /C.R. Brown, S. Reiner //Infect. Immun. – 1999. – V. 71, N 67. – P. 3329-3333.
5. Черешнев, В.А. Иммунология воспаления: роль цитокинов /А.В. Черешнев, Е.Ю. Гусев //Медицинская иммунология. – 2001. – Т. 3, № 3. – С. 361-368.
6. Крылова, Н.В. Продукция цитокинов лейкоцитами крови, инфицированной дальневосточными штаммами вируса клещевого энцефалита /Н.В. Крылова, Г.Н. Леонова, О.С. Майстровская //Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2006. – № 3. – С. 95-99.

* * *

О.С. Пиневич, Т.В. Попонникова, Т.Н. Вахрамеева,
Т.Ю. Бедарева, Г.Ю. Галиева, В.С. Берданова
Кемеровская государственная медицинская академия,
ГУЗ Кемеровская областная клиническая больница,
г. Кемерово

КЛИНИЧЕСКИЕ И ЭТИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ КЛЕЩЕВЫХ МИКСТ-ИНФЕКЦИЙ У ДЕТЕЙ

Исследование клинических особенностей различных этиологических вариантов клещевых микст-инфекций у детей – клещевого энцефалита, иксодового клещевого боррелиоза, гранулоцитарного анаплазмоза человека и моноцитарного эрлихиоза человека в Кемеровской области показало возможность развития заболевания в лихорадочной, менингеальной и менингоэнцефалитической формах. Сравнительный анализ моно- и микст-инфекции по основным клиническим критериям показал, что микст-инфекции проявляются более выраженными и длительными неспецифическими проявлениями при отсутствии патогномоничных для моно-инфекций симптомов. Диагностика данной патологии у детей в эндемичных по клещевым инфекциям очагах должна включать серологические исследования на весь этиологический спектр данной патологии.

Ключевые слова: клещевые микст-инфекции, дети, серологические исследования.

Clinical peculiarities of different tick-borne mixed-infections in children in the Kemerovo region – tick-borne encephalitis, tick-borne borreliosis, human granulocytic anaplasmosis and human monocytic ehrlichiosis were researched. The data showed that the disease may progress in a febrile, meningeal or a focal form. According to comparative analysis on the main criteria mixed-infections manifested more severe progression of general clinical manifestations and absence of specific for mono-infections symptoms have been recorded. The results of our analyses of peculiarities of tick-borne infections lead to the conclusion that children in the Kemerovo region have been at high risk of mixed-infection and development of the most complicated clinical forms. Diagnosis of this pathology in children is to be based on serological tests for all ethiological agents of the tick-borne group.

Key words: tick-borne mixed-infections, children, serological tests.

С таежным иксодовым клещом связаны существование и передача человеку ряда природно-очаговых инфекций различной этиологии. Помимо официально регистрируемых инфекций клещевого энцефалита (КЭ), иксодового клещевого боррелиоза (ИКБ), риккетсиоза, в настоящее время установлена возможность носительства и передачи клещами бабезиоза, гранулоцитарного анаплазмоза человека (ГАЧ) и моноцитарного эрлихиоза человека (МЭЧ). Результаты проведенных исследований показали возможность одновременной ин-

фицированности клещей несколькими возбудителями и высокую вероятность возникновения смешанной инфекции у человека после их присасывания [1, 2, 3, 4, 5, 6].

Имеются отдельные описания различных сочетаний КЭ, ИКБ, МЭЧ и ГАЧ у взрослых [1, 7, 8, 9, 10, 11, 12]. Отмечается, что комбинация КЭ и МЭЧ приводит к развитию более тяжелого течения болезни и является прогностически неблагоприятной, в отличие от ко-инфекции ИКБ и МЭЧ [7]. Thomas V. и Anguita J. (2001) наблюдали тяжелое течение Лайм-артрита в присутствии *A. phagocytophila*, а Lebech A.M. и Hansen K. (1998) выявили наличие антител к возбудителю ГАЧ у пациентов с нейроборрелиозом.

Цель исследования — выявление клинических особенностей различных этиологических вариантов

Корреспонденцию адресовать:

Пиневич Ольга Сергеевна, врач-невролог, ГУЗ КОКБ
г. Кемерово, 650000, пр. Октябрьский, 22
Тел. раб.: (3842) 52-16-89

клещевых микст-инфекций с поражением нервной системы у детей на территории Кемеровской области.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведен анализ 152 клинических случаев клещевой инфекции у детей в возрасте от 1 до 15 лет (средний возраст $9,8 \pm 0,4$ лет), обследованных и получавших лечение в клинике неврологии Кемеровской государственной медицинской академии в 2004-2007 гг. Всем пациентам проводилось определение специфических антител (IgG, IgM) в парных сыворотках крови к возбудителю ИКБ – *B. burgdorferi* методом ELISA при помощи стандартных диагностических наборов. Антитела к вирусу КЭ определялись в реакции торможения гемагглютинации с антигеном вируса по общепринятой методике. Специфические антитела класса М и G к *E. chaffeensis* (МЭЧ) и к *A. phagocytophila* (ГАЧ) в парных сыворотках крови у всех больных определялись иммуноферментным анализом с использованием коммерческих тест-систем. Забор материала (сыворотка крови, ликвор) проводился в первые 3 дня болезни и через 16-18 дней. Результаты оценивались качественным методом по инструкции производителя. Осмотр глазного дна, консультации отоларинголога и педиатра, а также общеклинические анализы крови и мочи, ЭХО-ЭГ, ЭКГ проводились всем больным в первые дни госпитализации. Другие дополнительные исследования (ЭЭГ, ЭМГ, исследование ликвора, биохимические анализы крови и др.) проводились при наличии показаний.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В результате проведенных серологических исследований у 73 детей (48 %) выявлена микст-инфекция

в различных серологических сочетаниях (табл.). Как для моно-, так и для микст-инфекции были характерны общие эпидемиологические характеристики (укус клеща или посещение мест обитания клещей в период с мая по сентябрь). Наиболее частыми клиническими проявлениями микст-инфекции являются общеинфекционный (44 чел. или 29 %), менингеальный (17 чел. или 11,2 %) и менингоэнцефалитический (7 чел. или 4,6 %) синдромы.

Сравнительный анализ общеинфекционного синдрома при сочетанной с эрлихиозами инфекции показал, что инкубационный период укорачивается при сочетании всех четырех рассматриваемых инфекций в сравнении с моноинфекцией КЭ ($p < 0,05$), а при присоединении к ИКБ ($5,8 \pm 0,6$ суток) эрлихиозной инфекции – удлиняется до $10,4 \pm 0,8$ дней ($p < 0,05$). Лихорадочный период при моноинфекции ИКБ был достоверно короче лихорадочного периода при микст-инфекции КЭ, ИКБ, МЭЧ и ГАЧ ($p < 0,05$). Выявлено, что для сочетания МЭЧ и ГАЧ не свойственно двухволновое течение лихорадки. При микст-инфекции МЭЧ и ГАЧ с ИКБ и(или) КЭ встречалось двухволновое течение лихорадки, причем температура тела во время второй волны повышалась значительно. Достоверных отличий в продолжительности второй волны лихорадки не выявлено. Существенных отличий в продолжительности общеинфекционного и общемозгового синдромов между рассматриваемыми группами инфекций выявлено не было. Отмечается несколько большая выраженность общемозговых и общеинфекционных симптомов при комбинации КЭ, ИКБ, МЭЧ и ГАЧ в сравнении с моноинфекцией КЭ, ГАЧ и микст-инфекцией МЭЧ и ГАЧ.

Описанные ранее характерные для МЭЧ и ГАЧ изменения в гемограмме (анемия, лейкопения, транзиторная тромбоцитопения, повышение СОЭ) так-

Таблица
Клинико-серологическая характеристика обследованных больных

Серологический вариант	Ведущий клинический синдром									
	Общеинфекционный синдром		Менингеальный		Менингоэнцефалит		Периферические нейропатии		Всего	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
КЭ	16	10,53	15	9,86	4	2,62			35	23,03
ИКБ	37	24,34	2	1,32			1	0,66	40	26,31
КЭ и ИКБ	6	3,95	4	2,63	3	1,97	1	0,66	14	9,21
ГАЧ	4	2,63							4	2,63
МЭЧ и ГАЧ	10	6,68	1	0,66	1	0,66			12	7,89
ИКБ, КЭ, МЭЧ и ГАЧ	3	1,97	2	1,32	2	1,32			7	4,61
ИКБ, КЭ и ГАЧ			2	1,32					2	1,32
ИКБ, КЭ и МЭЧ	2	1,32	2	1,32					4	2,63
ИКБ, МЭЧ и ГАЧ	3	1,97			1	0,66			4	2,63
ИКБ и ГАЧ	6	3,94	1	0,66			1	0,66	8	5,26
ИКБ и МЭЧ	9	5,92	1	0,66					10	6,68
КЭ и ГАЧ	2	1,32	3	1,97	1	0,66			6	3,94
КЭ, МЭЧ и ГАЧ	1	0,66			2	1,32			3	1,97
КЭ, МЭЧ	2	1,32	1	0,66					3	1,97
Всего:	101	66,55	34	22,38	14	9,21	3	1,97	152	100

же присутствовали в исследованных случаях микст-инфекций, сочетанных с МЭЧ и(или) ГАЧ. Данные изменения в гемограмме присутствовали и в случаях моноинфекции КЭ, ИКБ и при их сочетании.

Различия в интенсивности формирования антител между моноинфекциями КЭ, МЭЧ и ГАЧ и при их сочетаниях выявлено не было. Более высокий уровень антителообразования к возбудителям ИКБ отмечался при микст-инфекции ИКБ, МЭЧ и ГАЧ, чем при моно-инфекции ИКБ.

Менингеальная форма была представлена 34 случаями (22,4 %), из них 13 детей (8,6 %) имели различные сочетания с эрлихиозной инфекцией. У 7 детей (5,7 %) менингит развился на неполноценном преморбидном фоне, т.е. в анамнезе отмечены перинатальное поражение ЦНС, церебростенические проявления как исход закрытой черепномозговой травмы, невротические расстройства.

Существенной разницы между продолжительностью инкубационного периода при лихорадочной и менингеальной формах не выявлено (средняя продолжительность составила $10,8 \pm 1,1$ суток). Заболевание начиналось остро. Клиническая картина складывалась из общинфекционного синдрома, общемозговой симптоматики и синдрома серозного менингита. Температурный период был более длительный, чем при лихорадочной форме ($p < 0,05$), и составил при первой волне в среднем $6,1 \pm 0,8$ дней и при второй волне $6,0 \pm 0,2$ дней. Чаше встречалось двухволновое течение лихорадки — 4,8 % случаев при менингеальной форме и 3,1 % при лихорадочной. кожного синдрома у пациентов данной группы не отмечалось. У троих детей отмечались боли в животе. У одного пациента боли в животе имели интенсивный характер и сопровождалась перитонеальными знаками. Данному ребенку проведена лапароскопия, при которой выявлен лимфаденит внутрибрюшных лимфоузлов.

Головные боли имели диффузный характер, умеренную интенсивность. На высоте головной боли отмечались тошнота и рвота, иногда многократная. Все дети предъявляли жалобы на вялость, сонливость, гиперестезию. Менингеальные знаки выражены слабо, как правило, присутствует ригидность затылочных мышц до 1 см и симптом Кернига до 170° , что явилось причиной недооценки состояния больного и поздней госпитализации в стационар у 7 детей (более 5 суток от начала заболевания). Изменения в спинномозговой жидкости носили воспалительный характер и проявлялись лимфоцитарным цитозом в среднем $66,1 \pm 14,9$ клетки в 1 мл. Зависимости уровня цитоза от степени выраженности общинфекционного и менингеального симптомокомплексов не выявлено.

В неврологическом статусе у детей выявляется эмоциональная лабильность, незначительная спутанность сознания, вялость, легкая недостаточность лицевого нерва по центральному типу, некоторое снижение мышечного тонуса с оживлением сухожильных рефлексов. Данные изменения имели нестойкий характер и проявлялись на высоте лихорадки. При

исследовании картины глазного дна у 9 пациентов (5,9 %) выявлены изменения в виде легкой ангиопатии. После купирования лихорадки на фоне проводимой терапии изменения на глазном дне отсутствовали.

Учитывая данные литературы о частом поражении сердечно-сосудистой системы при моноинфекциях ИКБ, КЭ, МЭЧ и ГАЧ, всем детям проводилась ЭКГ. У 3 детей (2 %) выявлены изменения в виде нарушения ритма: замедления проведения по правой ножке пучка Гиса, синдром синусовой аритмии, ранней реполяризации желудочков, дисметаболические нарушения миокарда. Аускультативно определялся мягкий систолический шум. На фоне дезинтоксикационной терапии данные проявления купировались.

Свойственная для эрлихиоза и анаплазмоза анемия в проводимом исследовании в первые дни госпитализации (в среднем на $10,9 \pm 1,1$ день) не выявлялась, отмечался относительный нейтрофильный сдвиг (лейкоциты $10,3 \pm 1,1 \times 10^9/\text{л}$, палочкоядерные лейкоциты $0,6 \pm 0,1 \times 10^9/\text{л}$) и незначительное повышение СОЭ до $11,9 \pm 1,2$ мм/ч. Тенденция к анемии прослеживалась при повторном исследовании на $16,7 \pm 1,1$ день болезни — эритроциты $4,2 \pm 1,1 \times 10^{12}/\text{л}$, Hb $112,6 \pm 1,7$ г/л.

При серологическом исследовании парных сывороток крови выявлены разнообразные варианты сочетания с эрлихиозной и анаплазмозной инфекцией: у 1 ребенка сочетание МЭЧ и ГАЧ (0,7 %), антитела к ИКБ и МЭЧ определялись у 1 ребенка, вариант КЭ и МЭЧ выявлен у 2 детей. С одинаковой частотой встречались сочетание ИКБ и КЭ с присоединением МЭЧ и(или) ГАЧ — по 1,3 %. Микст-инфекция КЭ и ГАЧ выявлена у 3-х детей (2 %). Взаимовлияния на уровень продукции антител при развитии одной и более инфекций не выявлено. Отмечена общая тенденция к позднему образованию антител. Выявлено быстрое угасание продукции IgM к *A. phagocytophila* и *E. chaffeensis* (антитела данного класса выявлены у одного пациента к МЭЧ на 21 сутки заболевания). Исход менингеальной формы во всех случаях был благоприятный.

Группа детей с менингоэнцефалитом составила 14 человек (9,2 %), из них 6 больных (3,9 %) имели различные сочетания с эрлихиозной инфекцией (рис. 1). При этом менингеальный симптомокомплекс сочетался с очаговым поражением головного мозга. В данной группе больных было 4 мальчика и 2 девочки, средний возраст составил $9,1 \pm 1,7$ лет. У 4 детей менингоэнцефалит развился на неполноценном преморбидном фоне. Инкубационный период составил $10,5 \pm 1,5$ дней. Начало заболевания во всех случаях острое в виде нарастающего синдрома интоксикации и повышения температуры до $39,2 \pm 0,2^\circ\text{C}$, сохраняющейся $5,1 \pm 1,0$ дней.

Три пациента имели двухволновое течение лихорадки. После «светлого промежутка» ($5,3 \pm 1,3$ дней) происходило повторное повышение температуры, уровень лихорадки при второй волне был несколько ниже ($38,2 \pm 0,5^\circ\text{C}$) и коррелировал с длительностью

инкубационного периода ($p < 0,001$). Средняя длительность второй лихорадочной волны также не имела существенных отличий от первой — $5,3 \pm 1,4$ дней. Степень выраженности общинфекционного синдрома зависела от возраста пациента ($p < 0,001$). Локальных проявлений в месте укуса клеща у данной группы пациентов не выявлено. Дети госпитализировались в среднем на $5,1 \pm 0,9$ день болезни с жалобами на интенсивную головную боль лобной или лобно-височной локализации, тошноту, многократную рвоту, несистемное головокружение.

Двое детей госпитализированы в сопорозном состоянии, один ребенок — в коме. Менингеальный симптомокомплекс был значительно выражен и проявлялся сочетанием ригидности затылочных мышц от 2 до 5 см, симптома Кернига от 100° до 150° , постоянных симптомов Брудзинского, гиперестезии. Длительность температурной реакции влияла на степень выраженности менингеального симптомокомплекса ($p < 0,001$), что согласуется с ранее проведенными исследованиями относительно ИКБ и сочетанной инфекции КЭ и ИКБ (Попонникова Т.В., 2001, 2003). При исследовании ликвора выявлялся цитоз лимфоцитарного или смешанного характера от 13,3 до 416 клеток в 1 мкл.

На 3-5 сутки заболевания присоединялась очаговая симптоматика, недостаточность VI пары черепно-мозговых нервов у одного пациента, псевдобульбарный синдром выявлен у 1 ребенка с последующим нарастанием общемозговой симптоматики. У двух детей выявлено психомоторное возбуждение, которое сменилось коматозным состоянием. При нарастании отека и набухания головного мозга у 5 больных (4,1 %) к клинической картине присоединились судороги, у 2 из них они имели первично-генерализованный характер, у 1 — вторично генерализованные, со склонностью к статусному течению. Многократные фокальные приступы имели место у двух детей.

В данной группе у трех детей выявлен неполноценный преморбидный фон в виде наличия в анамнезе перинатального поражения головного мозга (2 детей), лихорадочной формы клещевого энцефалита (1 ребенок), синдрома двигательных нарушений с явлениями центрального гемипареза (5 чел.) или тетрапареза (1 чел.). Поражение черепно-мозговых нервов имело различную степень выраженности, от легкой недостаточности функции лицевого нерва, сходящегося косоглазия до бульбарных расстройств у 1 ребенка.

Изменения на глазном дне отмечены во всех случаях, от легкой ангиопатии до начальных проявлений отека дисков зрительных нервов, которые регрессировали по мере компенсации явлений отека и набухания головного мозга. Дисметаболические нарушения в сердечной мышце выявлены у двух детей, нарушение ритма отмечалось у одного пациента. Миалгии и артралгии на высоте общинфекционного синдрома зарегистрированы у двух детей.

В периферической крови выявлена общая для менингеального и общинфекционного синдромов тенденция к анемии (в среднем, количество эритроцитов составляло $3,8 \pm 0,1 \times 10^{12}/л$, Hb $122,7 \pm 1,8$ г/л) которая сохранялась к $10,5 \pm 1,6$ суткам заболевания (эритроциты $4,1 \pm 0,1 \times 10^{12}/л$, Hb $119,3 \pm 1,2$ г/л). Анемия носила, вероятно, токсический генез, т.к. уровень гуморальной активности — СОЭ коррелирует с уровнем содержания гемоглобина в крови ($p < 0,001$). Лейкопения для данных наблюдений не характерна. Относительный нейтрофильный сдвиг формулы при исследовании на $5,1 \pm 0,9$ сутки болезни регистрировался у всех детей данной группы.

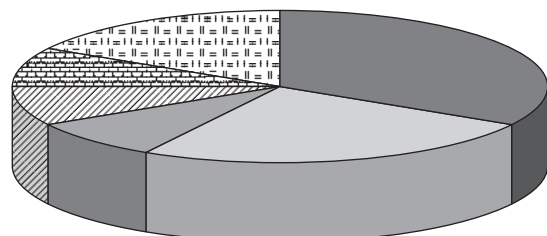
При исследовании антител в парных сыворотках крови выявлены антитела к КЭ и ГАЧ у 1 ребенка, сочетанная продукция антител к ИКБ, МЭЧ и ГАЧ — у 1 ребенка. В двух случаях отмечено сочетание КЭ, МЭЧ и ГАЧ, в 2-х — одновременная продукция антител к КЭ, ИКБ, МЭЧ и ГАЧ. Вероятно, в иммунопатогенезе при микст-инфекции ведущую роль играет вирус КЭ, поскольку выявлена взаимосвязь уровня продукции антител к КЭ и степени выраженности общемозговой симптоматики и ее продолжительности ($p < 0,001$). Взаимовлияния на уровень продукции антител при развитии микст-инфекции не выявлено.

У 5 детей состояние стабилизировалось на $5,3 \pm 1,0$ сутки болезни. В раннем восстановительном периоде болезни явления пареза сохранялись до 3-4 недель ($31,0 \pm 1,4$ дней). Нарушения координации, статика (легкий интенционный тремор, наличие адиадохокимизма, легкая атаксия) наблюдались у 3 пациентов, 1 случай закончился летально на 56 сутки болезни.

При рассмотрении клещевых микст-инфекций без учета клинической формы заболевания, но с учетом серологического варианта, выявляются некоторые особенности течения инфекций. При сочетанной инфекции ИКБ и МЭЧ (ИКБ и ГАЧ) в сравнении с моно-инфекцией ИКБ выявлено удлинение общинфекционного, общемозгового и менингеального синдромов без существенных отличий по степени выраженности данных синдромов (рис. 2).

Рисунок 1

Серологическая структура менингоэнцефалита



- КЭ 4 чел. (2,6 %)
- ▤ КЭ и ИКБ 3 чел. (2 %)
- ▥ МЭЧ и ГАЧ 1 чел. (0,7 %)
- ▧ КЭ и ГАЧ 1 чел. (0,7 %)
- ▨ ИКБ, МЭЧ и ГАЧ 1 чел. (0,7 %)
- ▩ КЭ, ИКБ, МЭЧ и ГАЧ 2 чел. (1,3 %)

При микст-инфекции КЭ, ИКБ, МЭЧ и сочетании четырех рассматриваемых инфекций выявлено достоверное увеличение длительности инкубационного периода, продолжительности общинфекционного и менингеального синдромов в сравнении с моно-инфекцией КЭ. Степень выраженности общинфекционного синдрома, общемозговой симптоматики была выше при сочетании клещевого энцефалита, иксодового клещевого боррелиоза и моноцитарного эрлихиоза человека.

Сравнение моноинфекции ИКБ и сочетаний ИКБ, КЭ, МЭЧ и ГАЧ показало увеличение продолжительности лихорадочного периода (как первой, так и второй волны), общемозгового, менингеального синдромов. В степени выраженности симптоматики отличий выявлено не было.

При одновременном развитии КЭ, ИКБ, МЭЧ и ГАЧ более длительно сохранялись общинфекционный, общемозговой синдромы, очаговая симптоматика, а уровень продукции антител IgM к КЭ был выше, чем при микст-инфекции КЭ и ИКБ.

Характерной для эрлихиозов анемии и лейкопении не выявлено. Отмечалась тенденция к снижению уровня гемоглобина и незначительному лейкоцитозу при сочетании КЭ, ИКБ, МЭЧ и ГАЧ.

Таким образом, совершенствование серологической диагностики клещевых инфекций изменило сложившееся представление об этиологической структуре данной патологии. В результате проведенного исследования на территории Кемеровской области выявлены новые инфекции, передающиеся через уку-

сы иксодовых клещей — моноцитарный эрлихиоз человека и гранулоцитарный анаплазмоз человека, обнаруженные также и в других регионах России. Данные инфекции встречаются наряду с клещевым энцефалитом и иксодовым клещевым боррелиозом, обладают идентичными эпидемиологическими характеристиками (весенне-летняя сезонность, общность переносчика), могут сочетаться в различных серологических вариантах и приводить к поражению нервной системы у детей. Инфекции, протекающие в виде синдрома серозного менингита и менингоэнцефалита, часто имеют смешанную этиологию. Сравнительный анализ клинических проявлений микст-инфекций с поражением нервной системы выявил тенденцию к более тяжелому течению при увеличении этиологических агентов.

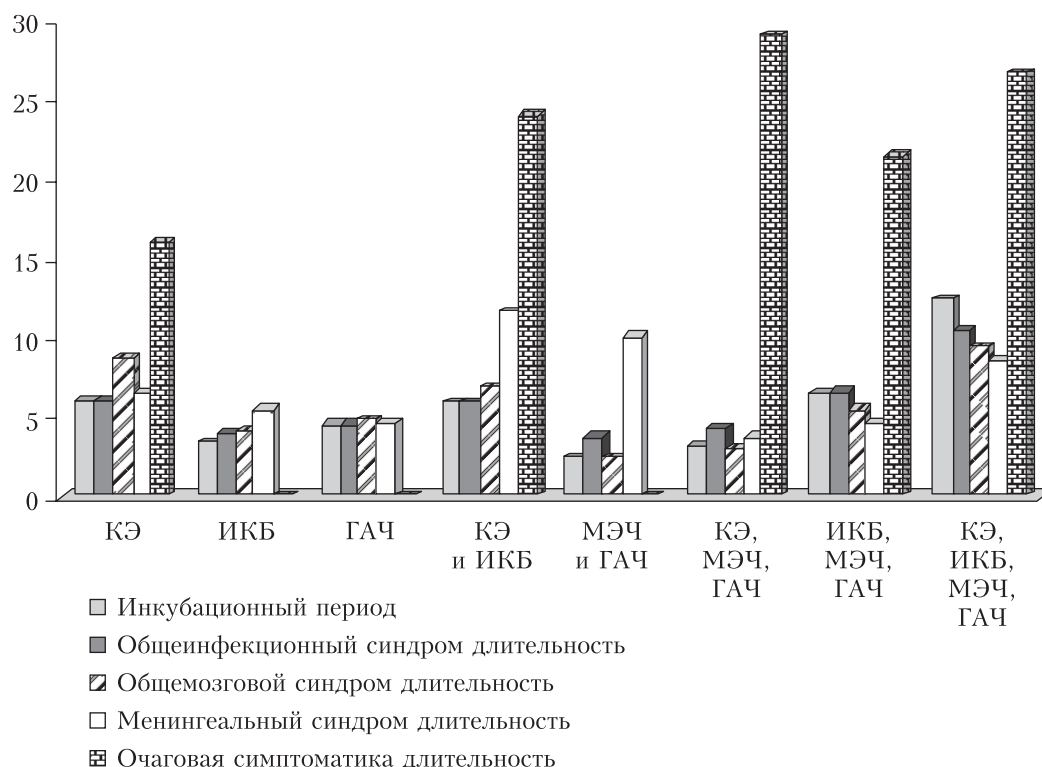
Этиологическая неоднородность клещевых нейроинфекций, преобладание в клинической картине неспецифических симптомов, высокая частота развития микст-инфекции (48 %) определяют необходимость широкого применения серологической диагностики всего рассматриваемого этиологического спектра в эндемичных регионах. Роль каждого этиологического агента в патогенезе и формировании клинической картины микст-инфекции требует дальнейшего изучения.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Human exposure to a granulocytic Ehrlichia and other tick-borne agents in Connecticut /Magnarelli L.A., Ijdo J.W., Anderson J.F. et al. //J. Clin. Microbiol. — 1998. — N 36(10). — P. 2823-2827.

Рисунок 2

Сравнительный анализ клинических проявлений моно- и микст-инфекции



2. Природно-очаговые инфекции, передаваемые иксодовыми клещами в Ярославской области. Эпидемиологические аспекты /Дружнина Т.А., Погодина В.В., Бочкова Н.Г. и др. //Медицинская паразитология и паразитарные болезни. – 2003. – № 2. – С. 50-52.
3. Коренберг, Э.И. Эрлихиозы – новая для России проблема инфекционной патологии /Коренберг Э.И. //Медицинская паразитология и паразитарные болезни. – 1999. – № 4. – С. 10-16.
4. Коренберг, Э.И. Комплексный подход к изучению и профилактике инфекций, передающихся иксодовыми клещами /Коренберг Э.И. //Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2003. – № 2(9). – С. 32-36.
5. Лукин, Е.П. Экологические аспекты патогенных для человека бар-тонелл и эрлихий /Лукин Е.П., Грабарев А.П. //Медицинская паразитология и паразитарные болезни. – 1999. – № 4. – С. 18-22.
6. Выявление эрлихий в клещах Ixodes persulcatus на Урале и в азиатской части России /Шлынов С.Н., Рудаков Н.В., Fournier P.-E., Raoult D. //Инфекции человека в начале XXI века: эволюция, новые проблемы, перспективы контроля: Матер. научн.-практ. конф. – Иркутск, 2002. – С. 139-141.
7. Первые данные о клиническом течении моноцитарного эрлихиоза в России /Григорян Е.В., Коренберг Э.И., Воробьева Н.Н. и др. //Эпидемиология и инфекционные болезни. – 2000. – № 6. – С. 20-26.
8. Попонникова, Т.В. Современные особенности клещевых микст-инфекций у детей /Попонникова Т.В., Пиневиц О.С. //Сибирский консилиум медико-фармацевтический журнал. – 2006. – № 4(51). – С. 39-43.
9. Poponnikova T.V., Pinevich O.S., Galaganova L.G. Clinical aspects of tick-borne mixed infection in Sibirien children IX - International Jena Symposium on Tick-borne Diseases 2007. – P. 158.
10. Immunoserologic evidence of Human Granulocytic Ehrlichiosis in Danish patients with Lyme neuroborreliosis /Lebech A.M., Hansen K., Pancho-li P. et al. //Scand. J. Infect. Dis. – 1998. – N 30(2). – P. 173-176.
11. Coinfection with Borrelia burgdorferi and the Agent of Human granulocytic Ehrlichiosis Alters Murine Immune Responses, Pathogen Burden and Severity of Lyme Arthritis /Tomas V., Anguita J., Barthold S.W., Fikrig E. //Infect. and Immun. – 2001. – V. 69, N 5 – P. 3359-3371.
12. Serological Evidence of Human Granulocytic Ehrlichiosis in Switzerland /Pusterla N., Weber R., Wolfensberger C. et al. //Eur. J. of Clin. Microbiol. & Infect. Dis. – 1998. – V. 17, N 3. – P. 207-209.



МАТЕРИНСТВО УЛУЧШАЕТ РАБОТУ МОЗГА

Ученые из США установили, что, вопреки стереотипам, рождение детей на многие годы улучшает работу мозга у женщин и защищает их от возникновения нейродегенеративных заболеваний в пожилом возрасте.

Craig Kinsley, автор исследования, говорит, что во время беременности умственные функции временно ухудшаются, но это связано лишь с перестройкой мозга, который тоже готовится к материнству.

По некоторым данным, у беременных женщин ухудшаются память и способность к анализу данных. Craig Kinsley и его коллеги считают, что это лишь временное явление, которое в отдаленной перспективе значительно улучшает возможности мозга.

Австралийские ученые решили проверить гипотезу о том, что умственные способности женщины снижаются во время беременности. Психиатры из Австралийского национального Университета не нашли доказательств этой гипотезы. Они проверили умственные способности 2500 женщин в возрасте от 20 до 24 лет в 1999 году, а затем в 2003 и 2007.

Оказалось, что у женщин, которые были беременны во время второго или третьего тестирования, память и логика работали так же, как и в первый раз. Результаты тестов не отличались у беременных женщин и в группе контроля. Helen Christensen, главный автор исследования, говорит: "Странно, что многие беременные женщины жалуются на свою память, хотя фактически она работает нормально".

Вероятно, женщины замечают свои мельчайшие ошибки и провалы в памяти, связывая их с беременностью, которая занимает все их мысли. Из экспериментов на животных можно заключить, что умственные способности женщин во время беременности скорее улучшаются, чем ухудшаются.

Источник: www.medlinks.ru

Л.М. Казакова, Т.А. Протасова, Н.М. Орлова, Т.П. Гараничева, Г.М. Хабарова

Кемеровская государственная медицинская академия,
ГУЗ Кемеровская областная клиническая больница,
г. Кемерово

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЛЕЧЕНИЯ ИДИОПАТИЧЕСКОЙ ТРОМБОЦИТОПЕНИЧЕСКОЙ ПУРПУРЫ У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА

Прослежена динамика заболеваемости идиопатической тромбоцитопенической пурпурой по числу госпитализируемых в клинику больных за период с 1997 по 2007 гг., оценена эффективность базисной терапии. Из 29 больных выздоровление наступило у 61 % детей, у 30 % заболевание приняло хроническое течение, один ребенок погиб.

Ключевые слова: идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура, дети раннего возраста, лечение.

L.M. Kazakova, T.A. Protasova, N.M. Orlova, T.P. Garanicheva, G.M. Habarova
THE EFFICIENCY OF IDIOPATHIC THROMBOCYTOPENIC PURPURA TREATMENT
OF LITTLE CHILDREN

The development of idiopathic thrombocytopenic purpura morbidity is tracked in conformity with number of registered in the clinic in period from 1997 to 2007, the efficiency of basic therapy is estimated. Beyond the 29 patients the recovery was registered in 61 % of children, the illness took the chronic form in 30 %, 1 child died.

Key words: idiopathic thrombocytopenic purpura, little children, treatment.

Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура (ИТП) относится к наиболее частым геморрагическим заболеваниям у детей. В России заболеваемость ИТП составляет 3-4 на 100000 детского населения [1]. В республике Беларусь этот показатель значительно выше (5,3 на 100000 детского населения) и ежегодно отмечается рост ИТП, в основном за счет детей первых 5 лет жизни [2]. О росте ИТП в нашей стране свидетельствуют ряд авторов [3].

Чаще всего возникновение ИТП ассоциируется с вирусными, бактериальными инфекциями, вакцинацией, введением туберкулина [3, 4]. Чаще болеют дети первых 5 лет, и в 70 % случаев имеется спонтанное выздоровление [5, 6]. Согласно рекомендации Американского общества гематологов, лечение следует назначать при количестве тромбоцитов менее 30×10^9 и повышенной кровоточивости [7]. Самым опасным для жизни осложнением служит кро-

воизлияние в головной мозг, частота которого варьирует в пределах 1-3 % [6, 7].

Базисными препаратами в лечении ИТП считаются иммуносупрессоры (глюкокортикоиды) и иммуномодуляторы (внутивенные иммуноглобулины). Последние нейтрализуют антитромбоцитарные антитела, усиливают фагоцитоз иммунных комплексов и активированных компонентов комплемента [8], уменьшают выработку новых антител [9]. В первый день лечения рекомендуемая доза иммуноглобулинов составляет 0,4-0,8 г/кг и, если кровотечение держится, эту дозу следует повторить трижды [9].

Принято считать, что инфантильная форма ИТП (дети первых 2-х лет жизни) часто бывает рефрактерной к проводимой терапии и в 30 % случаев принимает хроническое течение [1].

Цель нашей работы — проследить динамику заболеваемости ИТП по числу госпитализируемых в клинику больных за период с 1997 по 2007 гг. и оценить эффективность базисной терапии при инфантильной форме ИТП.

Под нашим наблюдением находилось 29 детей в возрасте от 0 до 3-х лет.

Как следует из таблицы 1, из 29 детей 23 были представлены детьми первых двух лет жизни и пре-

Корреспонденцию адресовать:

Казакова Любовь Михайловна, д.м.н., профессор,
ГОУ ВПО КемГМА Росздрава
г. Кемерово, 650029, ул. Ворошилова, 22а
Тел. раб.: (3842) 73-48-56, 73-48-55

Таблица 1
Возрастной состав больных ИТП

Возраст	Мальчики	Девочки	Всего
От 0 до 1 года	6	4	10
От 1 года до 2-х лет	8	5	13
От 2-х до 3-х лет	4	2	6
Всего:	18	11	29

обладали мальчики. При сравнении числа госпитализированных по годам обращает на себя внимание резкий скачок ИТП в последние 2 года. Так, если в 1997-2005 гг. ежегодно в клинику госпитализировались 12-15 больных, то в 2006 и 2007 гг. — по 42 больных, т.е. рост в 2,5 раза, максимальный рост отмечен среди детей первых 2-х лет жизни.

По клиническим проявлениям больные были разделены на 2 группы: 1-я — сухая форма ИТП (16 больных), 2-я — влажная форма (13 больных). При сопоставлении течения антенатального периода обращало на себя внимание более частое осложнение беременности в группе больных влажной формой ИТП (угроза прерывания, гестозы, фетоплацентарная недостаточность, инфекционные заболевания матери во время беременности). Семь детей из этой группы были родоразрешены посредством кесарева сечения, чего не наблюдалось в 1-й группе. По характеру вскармливания различий в 2-х группах не выявлено, а фоновой патологией чаще страдали дети, заболевшие влажной формой ИТП (табл. 2).

Таблица 2
Вскармливание и фоновая патология детей с ИТП

Нозология	Сухая форма (n=16)		Влажная форма (n=13)	
	абс.	отн.	абс.	отн.
Искусственное вскармливание	8	50	8	50
Рахит	12	75	12	75
Анемия	10	63	10	63
Дисбиоз кишечника	8	50	8	50
Носительство герпетических вирусов	8	50	8	50

Только у трети больных дебюту болезни предшествовали вирусные инфекции (6 человек), кишечные (2 человека), полиомиелитная вакцинация (1 случай). У остальных детей заболевание началось на фоне относительного здоровья. Тяжесть состояния определялась выраженностью геморрагического синдрома. Так, при сухой форме геморрагический синдром ограничивался только экхимозами (1 больной), но чаще в сочетании с петехиями, расположенными на ногах и туловище (9 больных) и реже (6 больных) петехии распространялись на лицо и слизистые ротовой полости, что создавало риск подобных высыпаний в головном мозге. Количество тромбоцитов у больных сухой формой ИТП варьировало от 11 до $66 \times 10^9/\text{л}$, составив в среднем $37 \times 10^9/\text{л}$.

Лечение проводилось дифференцированно и зависело от числа тромбоцитов и выраженности кож-

но-геморрагического синдрома. Так, при наличии экхимозов и содержании тромбоцитов выше $50 \times 10^9/\text{л}$, назначалась только симптоматическая терапия (Σ-аминокапроновая кислота, дицинон). При наличии петехий на лице назначался преднизолон в дозе 5 мг/кг на 5-7 дней в сочетании с внутривенным введением иммуноглобулина в среднем 0,5 г/кг. В двух случаях дети получали только внутривенное введение иммуноглобулина, в двух — только преднизолон.

Все больные сухой формой ИТП ответили подъемом тромбоцитов на 3-5 день лечения до $100 \times 10^9/\text{л}$ и выше. Был полностью купирован кожно-геморрагический синдром, все дети выписаны с выздоровлением. На протяжении последующих 3-х лет после выписки никто из пациентов повторно в клинику не поступал.

Клинические проявления у больных влажной формой ИТП включали выраженную петехиальную сыпь на всей поверхности кожи и кровотечение носовое (9 человек), кишечное (2 человека), из мест инъекций (2 человека). Содержание тромбоцитов было от единичных (у 4-х больных) до $28 \times 10^9/\text{л}$, составив в среднем $9,5 \times 10^9/\text{л}$. В связи с выраженной тромбоцитопенией и кровотечением больным назначали пульс-терапию солумедолом в дозе 20-30 мг/кг в течение 3-5 дней (8 человек) или преднизолоном 5 мг/кг на неделю (5 человек). Наряду с этим, 11 детей получали внутривенные иммуноглобулины в дозе 0,9 г/кг. Подъем тромбоцитов отмечался у 10 детей в конце недели и у одного — в конце месяца от начала лечения. Выздоровление наступило у 8 больных. У 4 детей заболевание приняло хроническое течение с частыми рецидивами (5-6 обострений в течение года). Каждое обострение сопровождалось кровотечением и кожно-геморрагическим синдромом. Ремиссию удавалось получить, используя преднизолон в сочетании с внутривенными иммуноглобулинами.

В одном случае (ребенок в возрасте 1,5 месяцев) выздоровление не наступило, и ребенок умер на 3-й день пребывания в клинике от субарахноидального кровоизлияния в область лобных, теменных и затылочных долей головного мозга, диффузных кровоизлияний в легкие.

Таким образом, за последние 2 года отмечен значительный рост госпитализированных детей с ИТП, особенно в возрасте первых 2-х лет жизни. У детей раннего возраста преобладала сухая форма ИТП, которая заканчивалась выздоровлением за 15-28 дней, независимо от метода лечения.

Дети с влажной формой ИТП требовали комплексной терапии, включающей глюкокортикоиды в сочетании с внутривенным введением иммуноглобулинов. Выздоровление имело место лишь у 61 % больных, у 30 % детей заболевание приняло хроническое течение, и в одном случае наступил летальный исход.

ЛИТЕРАТУРА:

- Якунина, Л.Н. Практическое руководство по детским болезням /Якунина Л.Н., Донгаш Е.К. — 2004. — Т. 4. — С. 373-416.

2. Ходулева, С.А. Распространенность и структура заболеваемости ИТП у детей Гомельской области /Ходулева С.А., Козарцова Т.И. //Гематология и трансфузиология. – 2005. – №2. – С. 25-28.
3. Острая ИТП у детей, ассоциированная с введением противокраснушной вакцины /Петров В.Ю., Якунина Л.Н., Плахута Т.Г. и др. //Педиатрия. – 2003. – № 6. – С. 51-56.
4. Петров, В.Ю. ИТП у детей, ассоциированная с введением туберкулина /Петров В.Ю., Якунина Л.Н., Плахута Т.Г. //Педиатрия. – 2004. – № 4. – С. 16-19.
5. Dickerhoff, R. Die ITP in Kindsalter – wieviel Diagnostik und Therapie ist sinnvoll? /Dickerhoff R. //Klin. Pediatr. – 1995. – V. 207. – P. 98-102.
6. Чупрова, А.В. Сравнительная эффективность стартовой терапии глюкокортикоидами ИТП у детей /Чупрова А.В., Суходоева Н.Е., Анмут С.А. //Педиатрия. – 2003. – № 4. – С. 11-14.
7. Georgi, J.N. Idiopathic thrombocytopenic purpura: a practice guideline developed by explicit method for the American Society of Hematology /Georgi J.N. //Blood. – 1996. – V. 88. – P. 3-40.
8. Basta, M. Modulation of complement – mediated immune damage by intravenous Ig /Basta M. //Clin. Exp. Immunol. – 1996. – V. 104, Suppl. 1. – P. 21-25.
9. Berchtold, P. Autoantibodies against platelet glycoproteins in autoimmune thrombocytopenic purpura /Berchtold P., Wenger L. //Blood. – 1993. – V. 81. – P. 1246-1250.

* * *

ПАРАЦЕТАМОЛ СПОСОБСТВУЕТ ВОЗНИКНОВЕНИЮ АЛЛЕРГИИ У ДЕТЕЙ

Младенцы и дети ясельного возраста, которым давали парацетамол в качестве общего болеутоляющего средства и для того, чтобы сбить температуру, имеют гораздо больше шансов заболеть в школьном возрасте астмой или экземой. Таковы данные нового исследования.

При этом австралийские специалисты отмечают: из международного исследования неясно - само ли лекарство является фактической причиной развития аллергических заболеваний, но на всякий случай призывают родителей при простуде избегать давать детям парацетамол.

Исследование, результаты которого были опубликованы в известном британском медицинском журнале Lancet, показало, что применение парацетамола в первые несколько лет жизни ребенка на 50 процентов увеличивает риск появления у него к семи годам какого-нибудь аллергического заболевания.

Дети, которым часто давали это лекарство, имеют в три раза больше шансов на развитие у них астмы, различных аллергических реакций, а также риноконъюнктивита, вдвое больше они подвержены риску получить экзему, говорит руководитель исследования, профессор Ричард Бисли из Института медицинских исследований Новой Зеландии.

Исследование с привлечением более 200000 детей из 31 страны является одним из самых масштабных в своем роде. Оно позволяет объяснить загадочное увеличение заболеваний астмой среди детей в последние 50 лет.

Источник: MIGnews.com

М.Ю. Галактионова, И.Н. Чистякова*Красноярский государственный медицинский университет
им. профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого,
г. Красноярск*

АДАПТАЦИОННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ПЕРВОКЛАССНИКОВ, ОБУЧАЮЩИХСЯ ПО РАЗЛИЧНЫМ ПРОГРАММАМ

С целью изучения функциональных возможностей вегетативной нервной и сердечно-сосудистой систем у детей в период адаптации к школе было обследовано 890 первоклассников (420 мальчика и 470 девочек), обучающихся по различным школьным программам.

Выявлено напряжение регуляторных систем, ограничение функциональных резервов сердечно-сосудистой системы, а также преобладание симпатикотонического типа регуляции вегетативной нервной системы у детей, обучающихся по развивающей программе Д.В. Эльконина и В.В. Давыдова.

Ключевые слова: адаптация, функциональные возможности, младшие школьники.

M.Yu. Galaktionova, I.N. Chistyakova

THE ADAPTIVE ABILITIES OF THE FIRST-FORM CHILDREN, TRAINING ON VARIOUS SCHOOL PROGRAMS

To study functional abilities of vegetative nervous system and cardio-vascular system of the children during the adaptation period, 890 first-form children (420 boys and 470 girls) training on various school program were examined.

Regulatory systems tension, the limitation of the functional reserves of cardio-vascular system and prevalence of sympathetic-tonic type of vegetative nervous system regulation was found out in children training on the developing program D.B. Elkonin and V.V. Davidov.

Key words: adaptation, functional abilities, younger schoolboys.

Одной из наиболее перспективных идей, объясняющих катастрофическое ухудшение состояния здоровья детей, является изучение адаптационных резервов функциональных систем растущего организма в процессе приспособления ребенка к микросоциальной среде детских общеобразовательных учреждений [1, 2].

Среди факторов, влияющих на здоровье детей, особое место отводится школьному обучению. Современное традиционное школьное обучение характеризуется рядом негативных тенденций: снижением активности школьников в учебной деятельности, замедлением их физического и психического развития, ростом числа острых и хронических заболеваний у детей [3, 4, 5, 6]. Около 25-30 % детей, при-

ходящих в первый класс, имеют те или иные отклонения в состоянии здоровья; среди выпускников школ доля здоровых подростков составляет не более 10 % [7, 8].

Одним из показателей здоровья детей является способность быстрого приспособления организма к меняющимся социально-психологическим условиям. Недоучет неблагоприятных адаптивных сдвигов в связи с началом обучения в школе приводит к раннему формированию дезадаптационного синдрома [9].

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

С целью оценки адаптации детей к систематическому обучению в школе было проведено обследование 890 детей (420 мальчика и 407 девочек) в возрасте от 7 до 8 лет, проживающих в Советском районе г. Красноярска. Первую (I) группу исследования составили 320 первоклассников, обучающихся по традиционной программе, вторую (II) – 280 детей, обучающихся по развивающей программе Л.В. Занкова – программа построена на принципах интенсификации

Корреспонденцию адресовать:

Галактионова Марина Юрьевна, проф., д.м.н.,
зав. каф. пропедевтики детских болезней
Красноярского государственного
медицинского университета
myugal@mail.ru

обучения, предъявляет требования к уровню и структуре развития интеллекта, опирается на практическое рассуждение и максимально приспособлена к курсу естественных наук и математике в рамках общеобразовательной школы.

В третью группу (III) вошли 290 школьников, обучающихся по развивающей программе Д.Б. Эльконина и В.В. Давыдова. Данная программа требует развитого абстрактного мышления, способствует развитию формально-логического мышления, облегчает подход к алгебре, высшей математике, физике.

Все программы рассчитаны на четырехлетнее обучение с одинаково организованным школьным процессом (дети обучались в первую смену, продолжительность уроков и перемен, число учебных дней в неделю).

Оценка функционального состояния организма по параметрам структуры сердечного ритма и вегетативным показателям проводилась при помощи программного компьютерного комплекса «ORTO Valeo» (НПП «Живые системы», г. Кемерово, 2001).

Для оценки адаптационных компенсаторно-приспособительных механизмов, лежащих в основе поддержания оптимального функционального состояния системы кровообращения, определяли величину адаптационного потенциала Р.М. Баевского (выраженно-го в баллах).

Все определяемые параметры регистрировались трижды: в начале учебного года (конец сентября), в период максимального стресса (конец ноября) и в конце учебного года (конец апреля).

Статистический анализ полученных результатов проведен с помощью пакета прикладных программ «Statistica 6,0». Для всех данных определялись среднее математическое значение (M), среднее квадратическое отклонение (s), ошибка средней арифметической (m). Проверку гипотезы о статистической достоверности проводили с помощью Т-критерия Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Для обследования детей выбирали дни без эмоциональных (контрольные, самостоятельные работы) и физических нагрузок. Запись ритмограммы осуществлялась в первой половине дня, в спокойной обстановке и при отсутствии внешних раздражающих факторов.

Анализ полученных данных кардиоритмограмм показал достоверные различия в показателях средних величин моды и амплитуды моды у детей, занимающихся по развивающим программам (II и III груп-

пы) в сравнении с показателями детей I группы (табл. 1). Максимальные значения этих показателей имели дети III группы, занимающиеся по программе Эльконина-Давыдова. Значительные изменения амплитуды моды при физической нагрузке происходили также у детей данной группы. Это свидетельствует о преобладании влияния симпатического отдела регуляции.

Достоверно большие значения вариационного размаха (x) встречались у детей I группы, занимающихся по традиционной программе, что отражает высокий уровень активности парасимпатического звена вегетативной нервной системы. Изменения вариационного размаха при физической нагрузке наблюдалось в большей степени у детей I группы и у школьников II группы.

В течение учебного года наибольшие изменения вегетативных показателей в сторону преобладания симпатических влияний имели дети, занимающиеся по развивающим программам, что свидетельствует о напряжении адаптационно-компенсаторных возможностей.

Что касается изменения основных параметров вегетативного гомеостаза, то нами были получены следующие результаты. Исходный вегетативный тонус (ИВТ) у детей, обучающихся по программе Л.В. Занкова, характеризовался достоверным преобладанием эйтонии по сравнению с группами детей, обучающихся по другим программам (48,5 %). Достоверное преобладание симпатикотонии наблюдалось у учащихся программы Д.Б. Эльконина и В.В. Давыдова по сравнению с детьми других групп (65,7 %). В период максимального стресса во всех группах несколько увеличилось количество детей с симпатикотоническим ИВТ, что свидетельствовало о напряженном функционировании отделов ВНС.

Среди обследованных групп нам не встретились дети, имеющие напряжение систем регуляции за счет значительно увеличенного или чрезмерного влияния симпатического или парасимпатического отделов ВНС; а также за счет значительного одновременного снижения тонуса симпатического и парасимпатического отделов ВНС и централизации регуляции. Не было выявлено детей с резким напряжением систем регуляции за счет значительного одновременного снижения активности всех компонент системы регуляции сердечного ритма.

Наибольший процент детей с нормальным состоянием систем регуляции был в классах с традиционной программой (16,7 %) и с программой обучения Л.В. Занкова (24,1 %). Напряжение систем регуля-

Таблица 1
Сравнительная характеристика вегетативных показателей сердечного ритма обследованных детей ($M \pm m$)

Группы	А Моды, %		Мода, сек.		Х (вариационный размах), сек.		ИН (индекс напряжения), у.е.	
	Покой	Ортостаз	Покой	Ортостаз	Покой	Ортостаз	Покой	Ортостаз
I	40,5 $\pm$ 1,7	48,56 $\pm$ 2,0	0,67 $\pm$ 0,02	0,57 $\pm$ 0,01	0,30 $\pm$ 0,03	0,19 $\pm$ 0,01	227,4 $\pm$ 45,9	447,6 $\pm$ 80,3
II	44,8 $\pm$ 2,47	56,3 $\pm$ 2,7	0,67 $\pm$ 0,02	0,67 $\pm$ 0,02	0,27 $\pm$ 0,026	0,19 $\pm$ 0,01	169,0 $\pm$ 4,8	312,0 $\pm$ 61,4
III	46,3 $\pm$ 2,85	60,4 $\pm$ 2,6	0,64 $\pm$ 0,02	0,5 $\pm$ 0,01	0,21 $\pm$ 0,02	0,1 $\pm$ 0,01	307,0 $\pm$ 79,6	543,0 $\pm$ 79,0

ции за счет рассогласования влияний симпатического и парасимпатического отделов ВНС выявлено у 28,8 % первоклассников I группы, 36,6 % детей II группы и 40,5 % детей III группы. Регуляция с увеличенным влиянием симпатического отдела ВНС регистрировалась у 25 %, 12,7 % и 30,5 % школьников, соответственно (табл. 2.)

Распределение первоклассников по типу реакции сердечно-сосудистой системы на ортопробу показало, что наибольшее число детей с нормальным переходным процессом и адекватной реакцией было в I группе (53,5 %). Среди учащихся по программе Д.Б. Эльконина и В.В. Давыдова оказалось больше детей со сниженной реакцией (52,7 %) (рис. 1).

Результаты оценки вегетативного обеспечения организма при ортостатической пробе показали, что наибольший процент детей с достаточным вегетативным обеспечением организма оказался среди учащихся

по традиционной программе. Частота встречаемости дезадаптивных вариантов на ортопробу, характеризующих недостаточное вегетативное обеспечение, оказалась несколько выше во II и III группах (табл. 3).

В конце учебного года оптимальная вегетативная регуляция (равновесное состояние вегетативной нервной системы, нормальная вегетативная реактивность и достаточное вегетативное обеспечение деятельности) чаще наблюдалась среди учащихся по традиционной программе (59,8 %). Наибольшие проявления вегетативной дисфункции зарегистрированы у учащихся по развивающим программам, особенно по программе Эльконина-Давыдова (62,5 %).

Программа «Орто-Valeo» также предусматривает оценку течения адаптации детей к процессу систематического обучения в школе, при этом в полной мере дает представление о функциональном состоянии организма. Так, наибольший процент детей с

Таблица 2
Распределение обследованных детей по степени напряжения регуляторных систем ($P \pm m$), в %

Степень напряжения регуляторных систем	I группа	II группа	III группа
Нормальное состояние систем регуляции	16,65	24,14	5,24
Регуляция с увеличенным влиянием парасимпатического отдела ВНС	9,32	4,62	10,12
Регуляция с увеличенным влиянием симпатического отдела ВНС	25,04	12,72	30,52
Напряжение систем регуляции за счет значительно увеличенного влияния парасимпатического отдела ВНС	9,32	16,21	5,24
Напряжение систем регуляции за счет рассогласования влияний симпатического и парасимпатического отделов ВНС	28,82	36,61	40,05
Высокое напряжение систем регуляции за счет значительного рассогласования влияний симпатического и парасимпатического отделов ВНС	12,72	-	-
Очень высокое напряжение систем регуляции за счет одновременного снижения тонуса симпатического и парасимпатического отделов ВНС и централизации регуляции	-	8,61	10,12

Рисунок 1

Распределение детей обследованных групп по варианту реакции сердечно-сосудистой системы на ортопробу

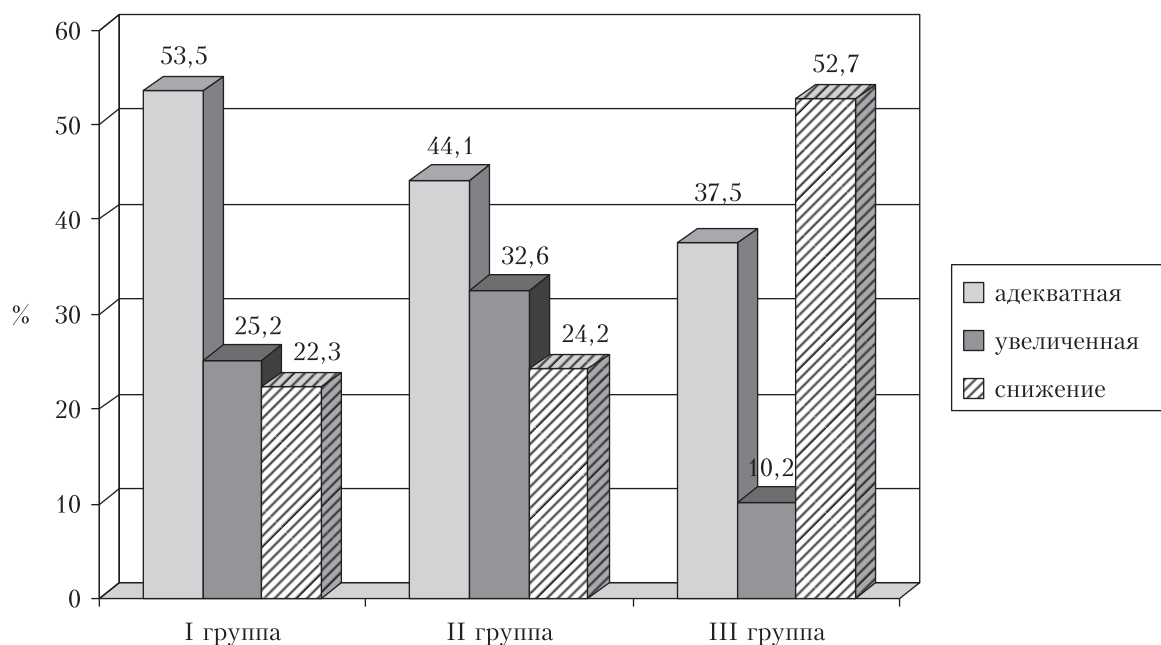


Таблица 3

Распределение обследованных детей по вегетативному обеспечению деятельности (ВОД) ($M \pm m$), в %

ВОД	I группа	II группа	III группа
Достаточное	40,05	28,09	17,56
Избыточное	9,47	16,47	37,57
Сниженное	18,87	28,09	25,06
Значительно избыточное	15,66	16,45	12,53
Недостаточное	15,66	12,16	7,54

удовлетворительным течением адаптации был в I группе ($50 \pm 8,3$ %), а напряжение систем организма в процессе адаптации к учебному процессу чаще регистрировалось у детей II группы ($32 \pm 8,9$ %) и III группы ($55,1 \pm 8$ %). Неудовлетворительная адаптация имела место у $28,4 \pm 9,1$ % первоклассников II группы и у $27,5 \pm 7,1$ % детей III группы.

Динамика адаптационного показателя, рассчитанного по Баевскому, на протяжении учебного года представлена на рисунке 2. В начале учебного года средние значения адаптационного показателя во всех группах не имели достоверных различий. В период максимального педагогического стресса адаптационный показатель во всех группах достоверно увеличился по сравнению с началом учебного года. Это свидетельствует об активации симпатoadреналовой системы детского организма на начальном этапе приспособления к процессу систематического обучения.

К концу учебного года у первоклассников I и II групп величина показателя возвращалась к исходной. У школьников III группы величина адаптационного показателя была несколько выше по сравнению с началом года.

Распределение школьников по величине адаптационного показателя выявила значительное число де-

тей с неудовлетворительной адаптацией среди первоклассников, занимающихся по программам развивающего обучения. При этом наибольшее число первоклассников испытывали напряжение механизмов адаптации в период максимального стресса. К концу учебного года большинство первоклассников из числа всех обследованных адаптировались удовлетворительно. С неудовлетворительной адаптацией остались 14,2 % школьников, обучающихся по развивающим программам.

Таким образом, использование компьютерного программно-технического комплекса «OPTO-Valeo» позволило выявить детей с неблагоприятным течением адаптационного периода в процессе обучения в школе, а также определить группы риска по развитию патологических нарушений со стороны сердечно-сосудистой и вегетативной нервной системы.

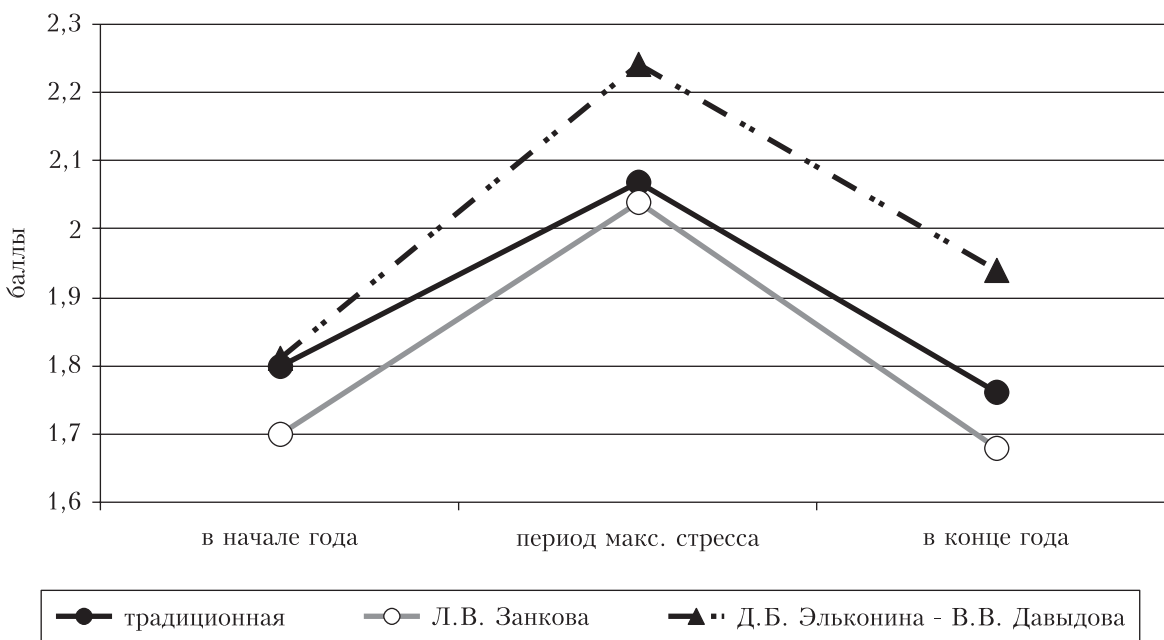
Дети, обучающиеся по программе Д.Б. Эльконина и В.В. Давыдова, чаще имеют риск срыва адаптации в процессе обучения, о чем свидетельствуют выявленное у них напряженное функционирование отделов вегетативной нервной системы, сниженная реакция сердечно-сосудистой системы на ортопробу, больший удельный вес дезадаптивных вариантов КОП и высокий процент детей, имеющих напряжение систем организма, свидетельствующее о снижении функциональных возможностей ребенка. Дети, обучающиеся по традиционной программе и по программе Л.В. Занкова, достоверно не различались по своим функциональным возможностям, о чем свидетельствовала степень напряжения регуляторных систем.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Адаптация учащихся к учебной и физической нагрузкам /под ред. А.Г. Хрипковой, М.В. Антроповой. – М.: «Педагогика», 1982. – 236 с.

Рисунок 2

Динамика адаптационного показателя в течение учебного года у обследованных детей



2. Баевский, Р.М. Оценка адаптационных возможностей организма и риск развития заболеваний /Р.М. Баевский, А.П. Берсенева. – М.: Медицина, 1997. – 235 с.
3. Характеристика адаптационных возможностей первоклассников /Грицинская В.Л., Галактионова М.Ю., Гордиец А.В. и др. //Сибирский медицинский журнал. – 2003. – № 3. – С. 99-101.
4. Жданова, Л.А. Обоснование программы профилактической помощи детям в переломные периоды обучения /Жданова Л.А., Русова Т.В., Лисина Л.Ю. //Школа здоровья. – 2000. – № 2. – С. 95-97.
5. Поборский, А.Н. Адаптация первоклассников-семилеток по ряду функциональных показателей к обучению в школе по новым учебным программам /Поборский А.Н., Кожевникова В.С. //Физиология человека. – 1997. – Т. 23, № 6. – С. 45-48.
6. Теддер, Ю.Р. Состояние здоровья и успешность адаптации детей к обучению в школе /Теддер Ю.Р., Копосова Т.С. //Современные проблемы и перспективы развития региональной системы комплексной помощи ребенку: Сб. матер. междунар. конфер. – Архангельск, 2000. – С. 44-47.
7. Муготлеев, М.А. Особенности сердечного ритма детей, обучающихся с 6 лет /Муготлеев М.А., Псеунок А.А. //Валеология. – 2001. – № 2. – С. 35-40.
8. Русова, Т.В. Техника дифференцированного наблюдения и оздоровления школьников в зависимости от особенностей их физического и интеллектуального развития /Русова Т.В., Жданова Л.А., Петрушкина А.И. //Школа здоровья. – 2000. – № 2. – С. 108-110.
9. Кравцов, Ю.И. Клинические и нейропсихологические проявления дезадаптации у детей с отягощенным перинатальным анамнезом /Кравцов Ю.И., Корюкина И.П., Калашникова Т.П. //Российский педиатрический журнал. – 2001. – № 4. – С. 14-17.



В ПЕРВОМ ПОЛУГОДИИ 2008 ГОДА В РОССИИ СУЩЕСТВЕННО ВЫРОСЛА РОЖДАЕМОСТЬ. Кроме того, увеличилось число россиян, решившихся на рождение второго и последующих детей, сообщила глава Минздравсоцразвития Татьяна Голикова на заседании президиума правительства.

По данным министра, за первые шесть месяцев 2008 года в России зарегистрировано 754 тысяч рождений детей, относящихся к программе родовых сертификатов. Это на 10,2 процента больше, чем за аналогичный период прошлого года, отметила Голикова. В общей сложности, по предварительным данным, в этот период появились на свет около 801 тысяч детей, что на 7,8 процентов больше, чем в 2007 году.

По словам Голиковой, число вторых и последующих рождений в стране составило 44,2 % в общей статистике этого года (39,1 % в прошлом году), при этом наиболее часто такие роды регистрировались в Сибирском и Дальневосточном округах.

Голикова сообщила, что важную роль в увеличении рождаемости в России сыграло осуществление программы родовых сертификатов; программа также позволила повысить среднюю зарплату медработников - с 8,9 тысяч рублей до 11,2 тысяч рублей.

Источник: Medportal.ru

А.А. Черных, Л.А. Лучанкина, И.С. Клепикова, С.А. Саховский, С.С. Герасимова

Кемеровская государственная медицинская академия,

Детская городская клиническая больница № 5,

г. Кемерово

МЕДИЦИНСКИЕ АБОРТЫ И ЗДОРОВЬЕ НОВОРОЖДЕННЫХ ОТ ПОСЛЕДУЮЩИХ БЕРЕМЕННОСТЕЙ

В сообщении показана связь абортов с формированием задержки внутриутробного развития и повышением уровня летальности среди новорожденных от последующих беременностей.

Ключевые слова: аборты, новорожденные, задержка внутриутробного развития, летальность.

A.A. Chernyh, L.A. Luchankina, I.S. Klepikova, S.A. Sahovsky, S.S. Gerasimova
MEDICAL ABORTIONS AND NEXT PREGNANCIES NEWBORN'S HEALTH

The article shows the influence of abortions on intrauterine growth retardation and increased mortality rate among next pregnancies newborns.

Key words: abortions, newborns, intrauterine growth retardation, mortality.

В мире ежегодно производится от 36 до 53 млн. искусственных прерываний беременности, т.е. каждый год аборт производят 4 % всех женщин в возрасте от 15 до 44 лет. Россия занимает второе место среди европейских стран по распространенности абортов среди женщин репродуктивного возраста, лидерство — за Румынией. По официальным данным, в нашей стране производится около 1 млн. 600 тыс. абортов в год, не считая криминальных вмешательств. Актуальность проблемы заключается не только в отдаленных последствиях абортов для здоровья женщины, но и в их влиянии на исходы последующих беременностей, на здоровье и развитие детей от них.

Цель исследования — оценить влияние предшествующих медицинских абортов на состояние здоровья новорожденных.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведен ретроспективный анализ историй развития новорожденных, родившихся в родильном доме № 5 г. Кемерово в апреле 2007 года. Дети включались в исследование методом сплошной выборки, объем исследования составил 156 новорожденных. Дети родились при сроке гестации 28-42 недели (сред-

ний гестационный возраст 38,2 недель). Недоношенными родились 26 детей (16,7 %). Масса тела при рождении варьировала от 1270 до 4700 г (средняя — 3194 г). Удельный вес задержки внутриутробного развития и внутриутробной гипотрофии составил 14,7 %.

Новорожденные были разделены на две группы. В основную группу вошли 59 детей (37,8 %), матери которых в анамнезе имели медицинские аборты. У 31 женщины (52,5 %) настоящей беременности предшествовал один медицинский аборт, у 16 (27,1 %) — два, у 12 (20,3 %) — от трех до семи медицинских абортов. Контрольную группу составили 97 детей (62,2 %), у матерей которых в анамнезе медицинских абортов не было. Кроме того, в каждой группе выделялись подгруппы детей, родившихся от первых родов (25 и 73 детей, соответственно). Для статистического анализа данных использовалась программа «STATISTICA 6,0», применялись методы непараметрической статистики.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В основной группе имела место прямая корреляция между количеством медицинских абортов и частотой ЗВУР и внутриутробной гипотрофии ($R = 0,26$), а также обратная — с окружностью головы при рождении ($R = -0,30$). При выделении подгруппы детей, родившихся от первых родов, обратная корреляция между количеством медицинских абортов и окружностью головы при рождении усиливалась ($R = -0,56$), имелась обратная корреляция между количеством медицинских абортов и окружностью

Корреспонденцию адресовать:

Черных Артем Александрович, к.м.н.,
КемГМА, кафедра факультетской педиатрии
E-mail: artcher@inbox.ru

грудной клетки при рождении ($R = -0,48$). Указанные связи свидетельствуют о влиянии медицинских абортов на развитие ФПН при последующих беременностях.

При сравнении течения неонатальной адаптации и частоты патологических состояний статистически значимых отличий между группами не выявлено. На наш взгляд, это связано с наличием большого количества факторов, воздействующих на состояние здоровья новорожденного. Кроме того, степень влияния медицинских абортов на репродуктивное здоровье женщины и, соответственно, на здоровье ее будущих детей, в каждом конкретном случае различна.

Из 156 детей умерли 4 (2,6 %): 3 ребенка основной группы (5,1 %) и 1 — контрольной (1 %). При-

чины летальных исходов — глубокая недоношенность и связанная с ней патология органов дыхания и ЦНС (2 ребенка основной группы и 1 — контрольной); множественные ВПР (1 ребенок основной группы).

ВЫВОДЫ:

1. Медицинские аборты, способствуя формированию при последующих беременностях фетоплацентарной недостаточности, повышают вероятность задержки внутриутробного развития и внутриутробной гипотрофии у новорожденных.
2. Медицинские аборты ассоциируются с более высокой летальностью новорожденных от последующих беременностей.

✱ ✱ ✱

БРИТАНСКИМ ВРАЧАМ УДАЛОСЬ СПАСТИ МЛАДЕНЦА, КОТОРЫЙ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ РАЗВИВАЛСЯ ВНЕ МАТКИ МАТЕРИ

Внематочная беременность была обнаружена у 38-летней жительницы Плитмута Джейн Джонс во время очередного УЗИ. При внематочной беременности плодное яйцо развивается вне полости матки. В данном случае зародыш имплантировался в стенку большого сальника. С первых месяцев беременности Джейн жаловалась на боль в животе, в связи с чем ей проводились регулярные ультразвуковые исследования. Во время одного из них врачи обнаружили рядом с плодом пустую полость матки.

После консультации с родителями врачи решили довести беременность до более позднего срока, чтобы повысить шансы ребенка на выживание. Это было связано с повышенным риском для жизни женщины: любое движение младенца могло повредить плодные оболочки и внутренние органы, привести к обильному внутреннему кровотечению и перитониту.

Решение об извлечении ребенка было принято спустя полторы недели, когда Джейн была госпитализирована с жалобами на усилившиеся боли. В операции, проведенной в середине мая в плитмутской больнице Деррифорд Хоспитал, принимали участие в общей сложности 36 специалистов: хирургов, акушеров-гинекологов, анестезиологов и неонатологов.

При проведении сложной и опасной операции врачам удалось избежать серьезных осложнений. Младенец — мальчик, весивший при рождении чуть больше килограмма, провел в инкубаторе несколько месяцев, однако сейчас его состояние не вызывает опасений. По словам врачей, им известен лишь один случай успешного завершения внематочной беременности в Великобритании. Единичные подобные случаи фиксировались раньше в других странах, в частности, в Австралии и в ЮАР.

Источник: Medportal.ru

ПОСКРИПТУМ СЕМИНАРУ РОУС ИЛИ НУЖНО ЛИ НАМ МЕНЯТЬСЯ?

В статье представлена информация о семинаре «Родовспоможение, ориентированное на участие семьи», проводившемся в городе Кемерово летом 2008 года. Автором указывается на необходимость внедрения в практическое здравоохранение доказательных практик, предлагаемых проектом, что будет способствовать снижению уровня материнской и перинатальной смертности, а также повышению удовлетворенности женщин и их семей.

Ключевые слова: протоколы, семинар «Родовспоможение, ориентированное на участие семьи», роды, материнская смертность, перинатальная смертность

N.V. Artymuk
POSCRIPTUM FAMILY-CENTERED MATERNITY CARE TRAINING OF TRAINERS
CURRICULUM OR MUST WE HAVE CHANGES?

This article presents information about Family-Centered Maternity Care Training of Trainers Curriculum. It took place in Kemerovo in summer of 2008. The author indicates for necessity to use the evidence practice of the project «Mother and Child» in health care. It will be promote decrease of maternal and perinatal mortality rate and improvement women's and their families satisfaction in our region.

Key words: protocols, labor, Family-Centered Maternity Care Training of Trainers Curriculum, maternal mortality, perinatal mortality.

*«Жизнь — это экспансия.
Жизнь дана на то, чтобы меняться»
Андрей Сахаров*

По данным статистики, в мире каждую минуту у 380 женщин наступает беременность, из них 190 женщин сталкиваются с незапланированной беременностью, у 110 женщин возникают осложнения, связанные с беременностью, а 40 женщин производят аборт в небезопасных условиях. И каждую минуту 1 женщина умирает от осложнений, связанных с беременностью.

В последние годы в Кузбассе, как и в целом в России, имеет место значительное снижение уровня материнской смертности. Однако если сравнить данный показатель с аналогичным в развитых странах, то уровень материнской смертности около 20-25 промилей в странах ЕЭС имел место в начале 70-х годов. Структура причин материнской смертности в разных странах также различна. Так, в Кемеровской

области в 2007 году лидировали, помимо экстрагенитальных заболеваний, которые являются основной причиной материнской смертности в развитых странах, акушерские причины: преэклампсия и акушерские кровотечения, кроме того, имели случаи трагического исхода беременности от анестезиологических осложнений.

Достоверные данные показывают, что 5 основных причин, обусловленных акушерскими факторами, на которые приходится более 80 % всех случаев материнской смертности в мире, могут быть предупреждены с помощью мер, являющихся эффективными и финансово доступными даже в развивающихся странах.

Показатели перинатальной смертности в Кузбассе также постепенно снижаются, но преимущественно за счет снижения ранней неонатальной смертности. К сожалению, доля доношенных новорожденных в структуре перинатальной смертности не имеет тенденции к снижению, что указывает на недостаточно квалифицированную акушерскую помощь, несмотря на огромное количество проводимых функциональ-

Корреспонденцию адресовать:

Артымук Наталья Владимировна, д.м.н., профессор,
ГОУ ВПО КемГМА Росздрава
г. Кемерово, 650029, ул. Ворошилова, 22а
Тел. раб.: (3842) 73-48-56, 73-48-55

ных методов исследования (УЗИ, кардиотокография, доплерометрия), что делает необходимым пересмотр протоколов антенатального наблюдения за состоянием плода.

Считается, что причинами высокой заболеваемости и смертности в акушерстве являются: вмешательство в физиологическую беременность, чрезмерная медикализация акушерской помощи, ориентация на помощь в стационаре, а также устаревшие протоколы лечения. Кроме того, роды являются знаменательным и радостным событием в жизни семьи, однако удовлетворенность женщины чаще всего остается невысокой. При проведении анонимного анкетирования родильницы зачастую отмечают неуважительное отношение, оскорбление достоинства, многих шокирует вид акушерского стола и инструментария (Charters B., 1998), в то время как задача акушеров-гинекологов, по большому счету, напротив, сделать беременность и роды максимально безопасными и счастливым событием в жизни женщины и ее семьи.

С 23 июня по 4 июля 2008 года, в соответствии с трехсторонним договором между Кемеровской государственной медицинской академией, Департаментом охраны здоровья населения Кемеровской области и Институтом здоровья семьи (г. Москва), на базе Кемеровской областной клинической больницы в рамках реализации проекта «Мать и дитя» состоялся очередной семинар «РОУС» («Родовспоможение, ориентированное на участие семьи»). «Мать и дитя» — это образовательный проект в области охраны материнства и детства. Он осуществляется в рамках российско-американского научно-технического сотрудничества при финансовой поддержке Агентства США по международному развитию. В Кемерове уже проводились семинары по антенатальному уходу и грудному вскармливанию.

РОУС — родовспоможение, основанное на принципах доказательной медицины, подход, направленный на максимальное удовлетворение потребностей женщины и ее новорожденного.

Многие практики, которые мы привыкли выполнять рутинно, не показали, к сожалению, своей эффективности, а с позиций доказательной медицины являются не только не полезными, но даже вредными. В частности, такие банальные процедуры, как бритье, очистительная клизма всем роженицам, давно уже не применяются в развитых странах. В большинстве стран мира женщина имеет право выбирать любое положение в родах, которое удобно ей, а после родов имеет право, чтобы ребенок все время находился с ней. Известно, что активное поведение роженицы в первом периоде родов способствует сокращению мышц, ускорению потуг и выделению гормонов-эндорфинов, способствующих уменьшению чувства боли.

В настоящее время в нашей стране распространено горизонтальное положение в родах, несмотря

на то, что научно доказано преимущество свободного выбора положения тела. Женщина, как правило, интуитивно чувствует, какую позу ей следует принять, и обычно это положение оказывается наиболее благоприятным для ребенка. С незапамятных времен женщины рожали либо сидя, либо стоя на коленях или на корточках. В России, например, женщины рожали в нагретой бане, при этом, бабки-повитухи заставляли их много ходить, перешагивать через препятствия. В Китае сохранялась традиция проводить роды сидя, а в Голландии, например, вплоть до XX века, в приданное невесты входил стул для родов.

По рекомендациям ВОЗ прикладывание к груди необходимо проводить сразу после родоразрешения (максимально в течение часа), это профилактирует переохлаждение новорожденного, способствует формированию психоэмоциональных связей между женщиной и ребенком, приводит к стимуляции лактации, предупреждает у матери гипотоническое кровотечение. Ребенок не должен разлучаться с матерью более чем на час, в случае необходимости оказания помощи новорожденному в палате интенсивной терапии обязательно обеспечение возможности матери круглосуточного пребывания рядом с ним, привлечение ее к уходу за ребенком.

Безусловно, очень важным является наличие и строгое соблюдение алгоритмов и протоколов ведения больных, как с позиций качества оказания медицинской помощи, так и с позиций необходимости правовой защиты медицинского работника. Предлагаемые проектом «Мать и дитя» клинические протоколы основаны на подходах, рекомендованных ВОЗ, адаптированы к применению в российских условиях ведущими специалистами страны и применяются уже на многих территориях Российской Федерации. Широкое внедрение основных положений проекта «Мать и дитя» в учреждениях Кемеровской области, безусловно, будет способствовать улучшению качества оказания специализированной акушерской помощи как матери, так и ее новорожденному, повышению удовлетворенности женщины и ее семьи, а также снижению показателей материнской и перинатальной смертности в нашем регионе.

Что необходимо для продвижения проекта? Очень много труда, желание учиться и меняться и, прежде всего, изменение нашего сознания. Конечно, некоторые подходы, рекомендуемые проектом, для нас непривычны, тем не менее, практики, эффективность которых в настоящее время доказана и которые применяются во всех цивилизованных странах, однозначно должны быть приняты и у нас, а использование методик с недоказанной эффективностью, напротив, должно быть исключено. И самое главное, нужно всегда помнить, что самым главным человеком в родильном доме являются женщина и ее будущий ребенок, для счастья и здоровья которых мы, собственно, живем и работаем.

* * *



**Кемеровская областная научная медицинская библиотека
представляет новые книги и статьи,
поступившие в фонд библиотеки, по теме:
"АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ. ПЕДИАТРИЯ"**

КНИГИ

1. Баранов, А.А. Оценка состояния здоровья детей. Новые подходы к профилактической и оздоровительной работе в образовательных учреждениях: руководство для врачей /А.А. Баранов, В.Р. Кучма, Л.М. Сухарева. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 432 с. (Шифр 616-053.2(035) Б-24)
2. Диагностика и лечение наследственных заболеваний нервной системы у детей: руководство для врачей /под ред. В.П. Зыкова. – М.: Трианда-Х, 2008. – 224 с. (Шифр 616-056.7 Д-44)
3. Диспансеризация, лечение и реабилитация детей раннего и дошкольного возраста: руководство для врачей детских поликлиник /под ред. В.А. Доскина, З.С. Макаровой. – М.: ВЛАДОС-ПРЕСС, 2008. – 492 с. (Шифр 616-053.2(035) Д-48)
4. Елгина, С.И. Клинические проблемы репродуктологии новорожденных /С.И. Елгина, Г.А. Ушакова, Ю.В. Кочергина. – Кемерово: Кузбассвуиздат, 2007. – 126 с. (Шифр 612.64/65-053.31 Е-49)
5. Запруднов, А.М. Билиарная патология у детей /А.М. Запруднов, Л.А. Харитоновна. – М.: МИА, 2008. – 376 с. (Шифр 616.36-053.2 3-33)
6. Зосимов, А.Н. Детская пульмонология. Принципы терапии /А.Н. Зосимов, В.К. Ходзицкая, С.А. Черкасов. – М.: Эксмо, 2008. – 736 с. (Шифр 616.24-053.2 3-87)
7. Клейн, Дж.Д. Секреты лечения детских инфекций /Дж.Д. Клейн, Т.Е. Заутис; под общ. ред. В.Ф. Учайкина. – М.: БИНОМ, 2007. – 416 с. (Шифр 616.9-053.2 К-48)
8. Краснов, В.В. Инфекционные болезни в практике педиатра: справочник для врачей /В.В. Краснов. – 3-е изд., доп. и перераб. – Н. Новгород: НГМА, 2008. – 352 с. (Шифр 616.9-053.2(035) К-78)
9. Медведь, В.И. Введение в клинику экстрагенитальной патологии беременных /В.И. Медведь. – 2-е изд., испр. – Киев: Гидромакс, 2007. – 168 с. (Шифр 618.3/319 М-42)
10. Неонатология: национальное руководство /под ред. Н.Н. Володина. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 848 с + 1 эл. опт. диск (CD-ROM). (Шифр 616-053.31(035) Н-52)
11. Неотложные состояния у детей /А.Д. Петрушина, Л.А. Мальченко, Л.Н. Кретирина и др.; под ред. А.Д. Петрушиной. – М.: МИА, 2007. – 216 с. (Шифр 616-053.2-083.98 Н-52)
12. Практическое руководство по детским болезням /под общ. ред. В.Ф. Коколинной, А.Г. Румянцевца. – М.: МЕДПРАКТИКА-М, 2007 – Том IX: Заболевания органов дыхания у детей /под ред. Б.М. Блохина. – 2007. – 616 с. (Шифр 616-053.2 П-69)
13. Продукты питания для детей раннего возраста: справочник для врачей /под ред. Р.Р. Шилыева, Л.С. Намазовой, Е.Б. Копилловой. – М.: ФГОУ «ВУНМЦ Росздрава», 2008. – 448 с. (Шифр 613.221(035) П-78)
14. Ранние сроки беременности /под ред. В.Е. Радзинского, А.А. Оразмурадова. – М.: МИА, 2005. – 448 с. (Шифр 618.2 Р-22)
15. Сидорова, И.С. Беременность и эндокринная патология: учебное пособие /И.С. Сидорова, И.О. Макаров, Е.И. Боровкова. – М.: Практическая медицина, 2007. – 144 с. (Шифр 618.3-06 С-34)
16. Тимченко, В.Н. Воздушно-капельные инфекции в практике педиатра и семейного врача: (руководство для врачей всех специальностей) /В.Н. Тимченко. – СПб.: ЭЛБИ-СПб., 2007. – 644 с. (Шифр 616.921.5-053.2 Т-41)
17. Щетинин, В.В. Антенатальная патология плода: руководство для врачей /В.В. Щетинин, Г.И. Колпинский, Т.А. Камаева. – М., 2008. – 208 с. (Шифр 618.33 Ц-70)

СТАТЬИ ИЗ ЖУРНАЛОВ

1. Бичуль, О.К. Роль инфекции в формировании плацентарной недостаточности /О.К. Бичуль //Рос. мед. журн. – 2008. – № 3. – С. 18-21.
2. Буданов, П.В. Современные возможности профилактики и лечения венозной недостаточности во время беременности /П.В. Буданов, П.А. Асланова //Consilium medicum. – 2008. – № 6. – С. 42-45.
3. Внутриутробная инфекция: мать-плацента-плод /Л.Л. Нисевич, А.Г. Талалаев, Л.Н. Каск и др. //Дет. инфекции. – 2008. – № 2. – С. 9-13.
4. Ершов, Ф.И. Современные подходы к терапии и экстренной неспецифической профилактике гриппа и ОРВИ у детей /Ф.И. Ершов, М.Г. Романцов, Т.В. Сологуб //Антибиотики и химиотерапия. – 2008. – № 3-4. – С. 50-56.
5. Кирилочев, О.К. Клинико-лабораторная диагностика печеночной недостаточности у новорожденных /О.К. Кирилочев //Клин. лаб. диагностика. – 2008. – № 5. – С. 19-38.
6. Некрасова, Е.С. От пренатальной диагностики к пренатальной коррекции: обзор современных методов хирургического лечения плода /Е.С. Некрасова //Пренатальная диагностика. – 2008. – № 2. – С. 91-101.
7. Никонов, А.П. Генитальный герпес и беременность /А. П. Никонов, О.Р. Асцатурова //Consilium medicum. – 2008. – № 6. – С. 27-31.
8. Никонов, А.П. Цитомегаловирусная инфекция и беременность /А.П. Никонов, О.Р. Асцатурова //Consilium medicum. – 2008. – № 6. – С. 34-37.
9. Оценка степени тяжести гестоза (по данным литературы) /И.С. Сидорова, О.С. Билявская, Н.А. Никитина, Т.В. Шеманаева //Акушерство и гинекология. – 2008. – № 3. – С. 40-43.
10. Профилактика и ведение невынашивания беременности и преждевременных родов /О.В. Макаров, Л.В. Ганковская, П.В. Козлов и др. //Акушерство и гинекология. – 2008. – № 5. – С. 19-24.
11. Рекомендованные Всемирной Организацией Здравоохранения критерии живорождения и мертворождения //Вопр. экономики и управления для руководителей здравоохранения. – 2008. – № 8. – С. 17-21.
12. Рецидивирующая боль в животе у детей школьного возраста: распространенность и структура жалоб в соответствии с критериями ROME III /С.Ю. Терещенко, Е.И. Прахин, М.В. Кашеева, Н.Н. Горбачева //Вопр. дет. диетологии. – 2008. – № 3. – С. 27-32.
13. Самсыгина, Г.А. Лечение сепсиса новорожденных /Г.А. Самсыгина //Педиатрия: прил. к журн. «Consilium medicum». – 2008. – №1. – С. 114-119.
14. Рудакова, Е.Б. Роль витаминно-минеральных комплексов в профилактике осложнений беременности /Е.Б. Рудакова, М.А. Пилипенко, О.М. Бузова //Лечащий врач. – 2008. – № 5. – С. 72-74.
15. Савельева, Г.М. Кесарево сечение и его роль в современном акушерстве /Г.М. Савельева //Акушерство и гинекология. – 2008. – № 3. – С. 10-15.
16. Синякова, Л.А. Инфекции мочевых путей у беременных: ошибки диагностики и лечения /Л.А. Синякова, И.В. Косова //Consilium medicum. – 2008. – № 4. – С. 98-102.
17. Таточенко, В.К. Лихорадка неясной этиологии у детей /В. К. Таточенко, М.Д. Бакрадзе //Инфекц. болезни. – 2008. – № 2. – С. 78-81.
18. Тетраушвили, Н. Анализ причин привычных ранних потерь беременности /Н. Тетраушвили //Врач. – 2008. – № 8. – С. 54-57.
19. Трифонова, Н.С. Современные методы терапии акушерских кровотечений /Н.С. Трифонова, А.А. Ищенко //Акушерство и гинекология. – 2008. – № 3. – С. 7-10.
20. Шарапова, О.В. Репродуктивные потери в РФ по причине аборт /О.В. Шарапова, Н.Г. Бакалаенко, Л.П. Королева // ГлавВрач. – 2008. – № 10. – С. 34-43.
21. Эпилепсия и диета /В.М. Студеникин, Н.Г. Звонкова, В.И. Шелковский и др. //Справ. педиатра. – 2008. – № 7. – С. 24-41.

КЕМЕРОВСКАЯ ОБЛАСТНАЯ НАУЧНАЯ МЕДИЦИНСКАЯ БИБЛИОТЕКА

✉ 650061 г. Кемерово, пр. Октябрьский, 22;
☎ (8-3842) 52-19-91 (директор), 52-89-59 (абонент),
52-71-91 (информ.-библиогр. отд.); Факс (8-3842) 52-19-91

e-mail: medibibl@kuzdrav.ru
http://www.kuzdrav.ru/medlib
⌚ с 8-18; суббота - 9-17; выходной день - воскресенье.