



**Сибирская ассоциация  
Консультантов**

**Актуальные проблемы  
педиатрии, неонатологии  
и перинатальной медицины**



**Коллективная  
научная  
монография**

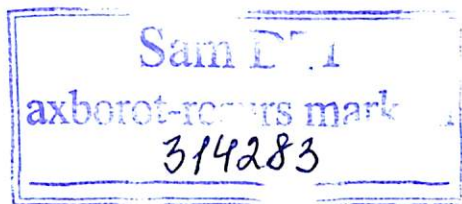
г. Новосибирск, 2012 г.

616-053  
А 430



**АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ  
ПЕДИАТРИИ, НЕОНАТОЛОГИИ И  
ПЕРИНАТАЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ**

(Коллективная научная монография)



Новосибирск, 2012 г.

УДК 61  
ББК 5  
А43

ISBN 978-5-4379-0124-3

**А43** «Актуальные проблемы педиатрии, неонатологии и перинатальной медицины»: Коллективная научная монография [под ред. Р.И. Захарова]. Новосибирск: Изд. Сибирская ассоциация консультантов, 2012. — 198 с.

Коллективная монография «Актуальные проблемы педиатрии, неонатологии и перинатальной медицины» окажется весьма полезной врачам, сотрудникам научных и образовательных учреждений, студентам медицинских вузов. В данном издании приведены современные сведения по этиологии и патогенезу, клинической картине, диагностике и лечению заболеваний детского возраста, рассматриваются различные аспекты исследования беременности, родоразрешения и раннего послеродового периода, приведены исследования, посвященные оздоровлению детей.

**Редактор сборника:**

*Р.И. Захаров*, кандидат медицинских наук, РМАПО, г. Москва.

ISBN 978-5-4379-0124-3

ББК 5

## СОДЕРЖАНИЕ

<b>Введение</b>	<b>5</b>
Функциональное состояние беременных, родильниц и новорожденных по данным variability сердечного ритма и температуры в биологически активных точках в перинатальном периоде <i>Гириева Е.М., Мезенцева Н.В., Осина Т.А., Ерохин А.Н.</i> .....	<b>6</b>
Оценка риска акушерских осложнений в I триместре беременности <i>Медяникова И.В.</i> .....	<b>27</b>
Морфофункциональные особенности сердца плодов и новорожденных с различными вариантами задержки внутриутробного развития <i>Марковский В.Д., Сорокина И.В., Мирошниченко М.С., Плитень О.Н.</i> .....	<b>46</b>
Особенности клинической, гормональной и иммунной адаптации у новорожденных, родившихся от матерей с привычным невынашиванием беременности различной этиологии <i>Куртяну А.М., Стратулат П.М.</i> .....	<b>68</b>
Электроэнцефалографические критерии резидуально-органического расстройства ЦНС перинатального генеза у подростков (диагностика, клиника, диспансеризация) <i>Соколова М.Г.</i> .....	<b>85</b>
Курсовое воздействие различных программ оздоровительного плавания на показатели функционального состояния, физической подготовленности и заболеваемости детей младшего школьного возраста <i>Туранский А.И.</i> .....	<b>101</b>
Консервативное лечение бронхоэктатической болезни у детей <i>Шамсиев А.М., Мухаммадиева Л.А.</i> .....	<b>121</b>



Эффективность применения эндобронхиальной озонотерапии, лазеротерапии и их сочетания в комплексе лечебных мероприятий у детей с хроническим бронхитом <i>Шамсиев А.М., Мухаммадиева Л.А.</i> .....	135
Избранные вопросы диагностики и лечения бронхиальной астмы у детей <i>Иванова Л.А., Безруков Л.А., Колоскова Е.К., Микалюк Л.В.</i> ...	148
Экологическая характеристика структуры врожденных пороков развития у детей Черновицкой области <i>Ризничук М.А., Пишак В.П.</i> .....	173
<b>Список сокращений</b> .....	192

## **ВВЕДЕНИЕ**

Современное состояние проблем, связанных с состоянием здоровья детей, свидетельствует о неуклонном росте соматических болезней и требует более детального изучения патогенетических механизмов, условий их возникновения, течения, диагностических критериев, лечебно-диагностических возможностей.

Сегодня педиатрия, неонатология и перинатальная медицина сконцентрировали в себе колоссальный объем научных знаний. Однако, как и любая наука, они не стоят на месте: каждый день приносит все новую и новую информацию.

Монография «Актуальные проблемы педиатрии, неонатологии и перинатальной медицины» представляет собой коллективный труд исследователей. В данном издании приведены современные сведения по этиологии и патогенезу, клинической картине, диагностике и лечению заболеваний детского возраста, рассматриваются различные аспекты исследования беременности, родоразрешения и раннего послеродового периода, приведены исследования, посвященные оздоровлению детей.

Монография будет весьма полезна врачам, сотрудникам научных и образовательных учреждений, студентам медицинских вузов.

*Р.И. Захаров, канд. мед. наук, РМАПО*

**ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ БЕРЕМЕННЫХ,  
РОДИЛЬНИЦ И НОВОРОЖДЕННЫХ  
ПО ДАННЫМ ВАРИАБЕЛЬНОСТИ  
СЕРДЕЧНОГО РИТМА И ТЕМПЕРАТУРЫ  
В БИОЛОГИЧЕСКИ АКТИВНЫХ ТОЧКАХ  
В ПЕРИНАТАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ**

*Гиришева Елена Михайловна*  
заведующий оргметодотделом, ГБУ «Перинатальный центр»,  
г. Курган

*Мезенцева Наталья Валерьевна*  
зам. главного врача по клинико-экспертной работе,  
ГБУ «Перинатальный центр», г. Курган

*Осина Татьяна Анатольевна*  
главный врач, ГБУ «Перинатальный центр», г. Курган

*Ерохин Александр Николаевич*  
д-р мед. наук, доцент, ведущий научный сотрудник,  
Федеральное государственное бюджетное учреждение  
«Российский научный центр «Восстановительная травматология  
и ортопедия» имени академика Г.А. Илизарова Министерства  
здравоохранения и социального развития РФ», г. Курган

Важное значение в успешном ведении и мониторинге функционального состояния беременной, роженицы и новорожденного имеет перинатальный период. Не случайно разнообразные аспекты исследования беременности, родоразрешения и раннего послеродового периода в перинатальном периоде нашли свое отражение в многочисленных публикациях. Так, в работе [2] отмечается, что дети, перенесшие перинатальное поражение ЦНС представляют группу риска по развитию инфекционных осложнений и хронизации инфекционно-воспалительных процессов. Другие авторы [11] констатируют, что острая антенатальная гипоксия приводит к нарушениям функциональной системы дыхания, проявляющейся асфиксией, выраженной дыхательной недостаточностью и нарушением системы кровообращения, способствующими развитию малых аномалий сердца. На значимость перинатального

периода в развитии патологических состояний у недоношенных детей указывают [4], отмечая при этом, что факторами, способствующими нарастанию тяжести основного состояния у недоношенных пациентов при всех сроках гестации являются очаги хронической инфекции у матери и в ходе клинических исследований выявлено, что в этот период отмечается высокая чувствительность плода к вредоносным факторам внешней среды [21; 22; 23; 25].

Пристальное внимание уделяется профилактике и предупреждению заболеваемости и ранней неонатальной смертности новорожденных в рамках региональной модели оптимизации качества помощи беременным [12; 19; 27], повышению качества диспансерного наблюдения беременных женщин в условиях модернизации службы родовспоможения [17], предупреждению материнской смертности [10; 24; 20; 26].

Таким образом, организация системы непрерывного мониторинга функционального состояния беременной и роженицы, а также плода и новорожденного на всех этапах вынашивания, в период родоразрешения и в перинатальный период составляет один из ведущих аспектов акушерско-гинекологической службы России.

В связи с вышесказанным, актуальным для акушерской практики является разработка комплексной системы перинатальной диагностики. При этом, по мнению некоторых авторов, данная система не может быть единообразной у всех, т. к. многие факторы должны быть приняты во внимание: возраст женщины, ее семейный анамнез, состояние репродуктивной системы и др [8; 9,]. Традиционные методы диагностики — ультразвуковой скрининг, функциональные тесты, доплерометрия маточных и плодовых сосудов, многочисленные биохимические показатели — отражают в большей степени частные вопросы диагностики. Вместе с тем системный характер возможных гестационных осложнений диктует необходимость интегративных свойств метода, который должен: 1) давать возможность оценивать механизмы регуляции на уровне целого организма, 2) отражать индивидуальные особенности функционирования на этом уровне, 3) быть простым, безопасным, неинвазивным, т. е. пригодным для мониторинга и 4) обладать достаточной информативностью и воспроизводимостью результатов. Кроме того, функциональное состояние вегетативной нервной системы беременной также оказывает значительное влияние на функциональное состояние плода. Таким образом, современная система перинатальной диагностики должна сочетать в себе с одной стороны безопасность и информативность, а с другой — комплексность и интегративность, что обеспечивает

индивидуальность подхода при сохранении единой методологической базы. Необходимо отметить, что в последнее время все чаще в литературе встречается термин «перинатальное здоровье» [16], что свидетельствует о важности исследования функционального состояния беременной и родильницы, а также плода и новорожденного именно в перинатальный период и определения степени отклонения функционального состояния к границам диапазона, который характеризует нормальные физиологические роды и оценки фактора риска перехода физиологически нормальных родов в состояния патологических осложнений.

Одним из перспективных методов исследования функционального состояния является метод кардиоинтервалографии. Кардиоинтервалография или исследование variability сердечного ритма (BCP) в различных модификациях широко применяется в современной медицинской практике, что обусловлено ценностью информационного потенциала данного метода, позволяющего охарактеризовать уровень и особенности вегетативной регуляции целостного организма в процессе роста и развития, при занятиях спортом, а также в условиях соматического заболевания [18]. Важное значение приобретают оценка BCP при анализе функционального состояния беременных с целью прогнозирования вероятности осложнений [8] и коррекции адаптационных нарушений в системе «мать — плацента — плод» на основе кардиоинтервалографии [7]. Вместе с тем в литературе недостаточно отражены особенности динамики variability сердечного ритма в ранний перинатальный период, когда уровень вегетативной регуляции беременной претерпевает значительные изменения в процессе физиологического акта — родов.

Метод рефлексодиагностики находит все большее применение в медицинской практике. Так, еще в монографии [6] указывается, что измерение температуры и биоэлектрического потенциала в биологически активных точках позволяет определить функциональное состояние вегетативной нервной системы у беременных и родильниц. При этом авторы рекомендовали использовать кожные проекционные зоны в области гипогастрия, в точках матки и придатков, а также аурикулярные в области межкозелковой вырезки в точке AT58 (точка матки). Характерно, что авторы рекомендовали применять целый комплекс методов, считая наиболее доступными и достаточно информативными тестами пробы с дозированными нагрузками, позволяющими выявить величину порога возбудимости, тонуса, характера и силы рефлекторного

ответа, а также преобладание симпатико-адреналового или холинергического влияния. В группу тестов вошли также клиностатический и ортостатический рефлекс, при которых информационное значение имело изменение частоты ударов пульса.

В настоящее время в медицинской практике широко используется метод "Ryodoraku" (Y. Nakatani), который основан на феномене повышенной электропроводимости точек исследуемого акупунктурного меридиана [14]. Данный феномен обозначают как висцерокожный симпатический рефлекс. Использование метода Накатани в сочетании с методом сегментарной импедансометрии позволяет определить повышение тонуса симпатического отдела ВНС при диффузном зобе 2-й степени, а при узловом зобе — его снижение, за счет преобладания тонуса парасимпатического отдела [1].

Кроме того, метод Накатани используется не только в клинической практике при диагностике патологических состояний, но и для оценки адаптационного потенциала у практически здоровых людей. Так, применение метода Накатани позволяет охарактеризовать варианты оценки динамики психофизиологической адаптации военнослужащих по призыву к условиям военного труда и оптимизировать мероприятия психофизиологического сопровождения [13].

Таким образом, проведенный анализ литературных данных показал, что исследование функционального состояния беременной, роженицы и новорожденного в перинатальный период представляют актуальную задачу для неонатологии. Актуальность изучения функционального статуса организма женщины в данный период обусловлена прежде всего физиологическими событиями — родами и связанными с ними целым комплексом функциональных изменений. Большая нагрузка, которую испытывает организм женщины в перинатальный период, обуславливает высокую степень срыва адаптивных процессов и формирования патологического состояния. Огромную нагрузку испытывает и организм новорожденного, который переходит из водной среды в воздушную и вынужден адаптироваться к новым условиям существования. Необходимость исследования функционального состояния организма беременной, роженицы и новорожденного обуславливает и актуальность разработки подходов к комплексному интегративному изучению их функционального статуса. Это предъявляет особые требования к методам и способам физиологических методов исследования. Все вышесказанное, обусловило наш интерес к данной теме и определило направление наших исследований.

## Материал и методы

Исследование проходило в два этапа. На первом этапе были обследованы 92 беременных в поздний гестационный период, средний возраст которых составил  $24,8 \pm 0,8$  лет. Посредством вариационной пульсометрии [3] в покое и при ортопробе регистрировали показатели, характеризующие тонус вегетативной нервной системы — моду ( $M_0, c$ ), амплитуду моды ( $AM_0, \%$ ), вариационный размах ( $BP, c$ ), индекс напряжения ( $ИН = AM_0/2BP \times M_0, y. e.$ ), а также определяли вегетативную реактивность (ИР) по динамике индекса напряжения в процессе ортопробы. Вычисляли среднюю и ошибку средней указанных показателей. Показатели определяли в данной выборке за 5—7 дней до родов и через 4—5 дней после родов. Статистические различия между данными периодами исследования у одних и тех же пациенток определяли посредством парного  $t$  — критерия Стьюдента.

На втором этапе были обследованы 78 беременных в эти же сроки (группа 1 — до родов и группа 2 — после родов) в возрасте  $27,7 \pm 0,9$  лет. Данным пациенткам проводили суточное мониторирование ЭКГ на аппарате «Кардиотехника-06» (ЗАО «Инкарт», Санкт-Петербург). Характер симпатико-парасимпатического взаимодействия оценивали по соотношению процентных вкладов высоко-(HF), низко-(LF), и очень низкочастотных (VLF) составляющих спектра variability ритма сердца (BPC). Процентный вклад частотных компонентов BPC определяли с учетом всех перечисленных составляющих, кроме того оценивали индекс централизации ( $IC = (HF+LF)/VLF$ ) и отношение значений низко- и высокочастотного компонента ( $LF/HF$ ). Использовали подход, разработанный Хаспековой Н.Б. (1996), который позволяет оценивать состояние сегментарных и надсегментарных механизмов вегетативной регуляции ритма сердца [15]. Длительность мониторинга составила 24 часа. За период «ночи» принимали время ночного сна. Пациентки в процессе обследования придерживались обычного распорядка дня, отмечая основные моменты в дневнике наблюдения. Контрольную группу (№ 3) составили 30 небеременных женщин в возрасте  $32,9 \pm 1,4$  лет. У 78 новорожденных, 92 беременных и рожениц, а также у 42 небеременных девушек в возрасте  $18,5 \pm 1,4$  лет была исследована температура в биологически активных точках. Температуру в биологически активных точках, соответствующих начальным и конечным пунктам акупунктурных меридианов на руках измеряли в поздний гестационный и послеродовый периоды



посредством цифрового электронного термометра DT-635 (Япония) с точностью  $0,1\text{ }^{\circ}\text{C}$  и временем измерения  $1,0\text{ с}$ . Вычисляли среднюю, стандартное отклонение, ошибку средней. Для сравнительного анализа использовали непарный  $t$ -критерий Стьюдента. При проведении корреляционного анализа вычисляли коэффициент Пирсона.

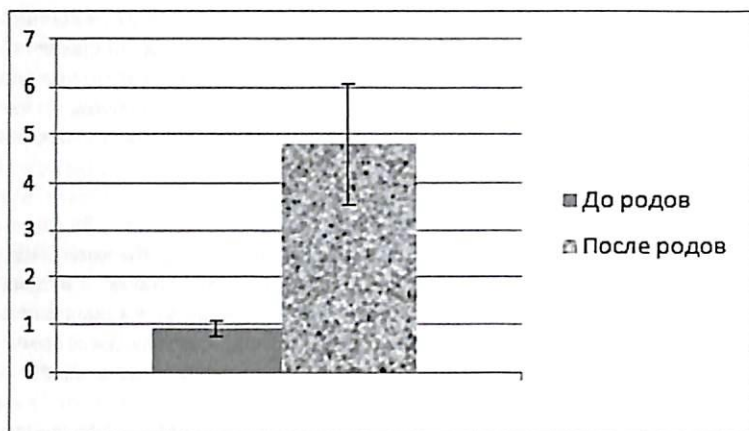
### Результаты и их обсуждение

#### Вариационная пульсометрия

При анализе данных показателей выяснилось, что амплитуда моды, отражающая активность симпатического отдела вегетативной нервной системы в положении лежа уменьшается: от  $51,8 \pm 3,9\%$  в родовом до  $40,2 \pm 2,7\%$  в послеродовом периоде ( $p < 0,02$ ), в положении стоя напротив увеличивается: от  $43,8 \pm 3,6\%$  до  $53,4 \pm 3,9\%$  ( $p < 0,1$ ).

Вариационный размах, характеризующий активность парасимпатического отдела вегетативной нервной системы в покое статистически достоверно увеличивается от  $0,12 \pm 0,01\text{ с}$  до  $0,22 \pm 0,02\text{ с}$  ( $p < 0,003$ ), а в положении стоя проявляет тенденцию к уменьшению от  $0,16 \pm 0,02\text{ с}$  до  $0,13 \pm 0,02\text{ с}$  ( $p < 0,17$ ).

Своеобразной динамикой отличался индекс напряжения — Ин — суммарный показатель, отражающий степень напряжения регуляторных механизмов организма. Так, в покое он статистически достоверно снизился с  $411,0 \pm 64,1\text{ у. е.}$  до  $168,8 \pm 38,8\text{ у. е.}$  ( $p < 0,005$ ) и по сути дела вышел из диапазона, соответствующего чрезмерному перенапряжению всех регуляторных механизмов целостного организма и вплотную подошел к рубежу, характерному для умеренного преобладания тонуса симпатического отдела вегетативной нервной системы (от 90 до 160 условных единиц). Вместе с тем, при нагрузке (в положении стоя) этот показатель проявил тенденцию к повышению от  $359,0 \pm 91,7\text{ у. е.}$  до  $611,8 \pm 162,2\text{ у. е.}$  ( $p < 0,23$ ). В динамике показателя, характеризующего функциональную основу реактивности (ИР) отразилось статистически достоверное смещение в сторону гиперсимпатикотонии — индекс реактивности увеличился от  $0,9 \pm 0,17\text{ у. е.}$  до  $4,8 \pm 1,27\text{ у. е.}$  ( $p < 0,007$ ) (рис. 1).

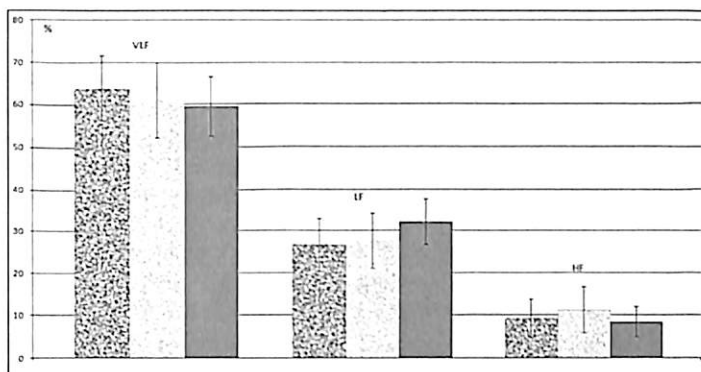


*Рисунок 1. Динамика индекса реактивности (IP, у. е.) в перинатальном периоде*

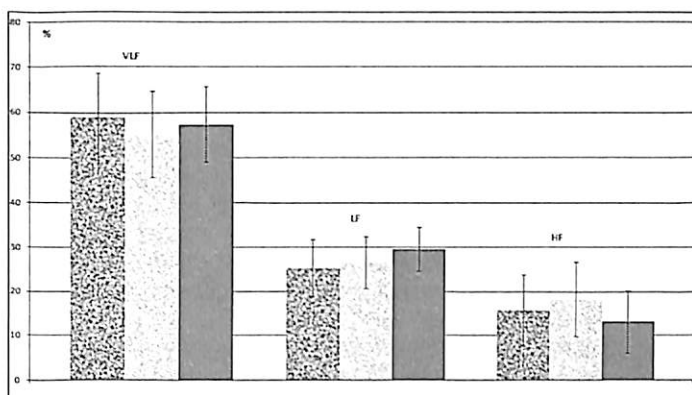
#### **Суточное мониторирование.**

Выявлено, что в период бодрствования у беременных преобладала очень низкочастотная составляющая, процентный вклад которой статистически достоверно превышал таковой в послеродовом периоде и в контрольной группе:  $63,9 \pm 7,7\%$ ;  $61,1 \pm 8,9\%$  и  $59,5 \pm 7,1\%$  ( $M \pm \sigma$ ) соответственно (рис. 2). В ночное время во всех группах отмечалось снижение VLF-компонента, причем разница между дневным и ночным уровнями была наибольшей в группах 1 и 2:  $59,0 \pm 9,5\%$ ;  $55,2 \pm 9,4\%$ ;  $57,3 \pm 8,3\%$  (рис. 3).

Анализ суточного распределения LF-компонента выявил обратную картину. Так, если величина LF-компонента в период бодрствования в ряду указанных групп составила  $26,7 \pm 6,3\%$ ;  $27,6 \pm 6,5\%$  и  $32,1 \pm 5,5\%$ , то в ночное время —  $25,2 \pm 6,4\%$ ;  $26,5 \pm 5,9\%$ ;  $29,6 \pm 4,9\%$ . Характерным явилось статистически достоверное различие уровней LF-компонентов 1 и 2 групп в сравнении с третьей, как в дневное, так и в ночное время. Между первой и второй группами различия были статистически недостоверны.



**Рисунок 2.** Соотношение процентных вкладов высоко-(HF), низко-(LF) и очень низкочастотных (VLF) составляющих спектра variability ритма сердца в период бодрствования у беременных (серые столбики), родильниц (светлые) и небеременных (темные) при суточном мониторинге



**Рисунок 3.** Соотношение процентных вкладов высоко-(HF), низко-(LF) и очень низкочастотных (VLF) составляющих спектра variability ритма сердца в период сна у беременных (серые столбики), родильниц (светлые) и небеременных (темные) при суточном мониторинге

Суточная динамика HF- компонента имела во всех группах однонаправленный характер, который выразился в увеличении

показателя в ночное время в сравнении с периодом бодрствования:  $9,2 \pm 4,5 \%$ ;  $11,2 \pm 5,5 \%$ ;  $8,4 \pm 3,5 \%$  и  $15,7 \pm 8,1 \%$ ;  $18,2 \pm 8,5 \%$ ;  $13,1 \pm 7,0 \%$  соответственно. Обращает внимание то, что в третьей группе суточный размах данного показателя был минимальным. Анализ суточной динамики индекса централизации показал, что наибольшие флуктуации он претерпевает в первой и второй группах. В период бодрствования —  $57,9 \%$  и  $70,5 \%$ , в ночное время —  $74,8 \%$  и  $91,5 \%$  соответственно.

В третьей группе данный показатель изменялся от  $72,5 \%$  до  $83,4 \%$ . Суточные изменения отношения значений низко- и высокочастотного компонентов ВРС в представленных группах имели обратный характер.

Так, в период бодрствования данный показатель равнялся в первой группе —  $268,7 \%$ ; во второй —  $226,7 \%$  и в третьей —  $338,9 \%$ , а в ночное время —  $144,1 \%$ ,  $128,3 \%$  и  $193,4 \%$  соответственно.

#### **Корреляция показателей variability сердечного ритма и температуры в биологически активных точках у беременных и родильниц**

Исследование корреляционных связей между величиной температуры в биологически активных точках и основными показателями variability сердечного ритма показало, что величина коэффициента корреляции и статистически достоверная значимая корреляционная связь с температурой в биологически активных локусах меняется у беременных и родильниц. Так, у беременных статистически достоверная положительная корреляционная связь слабой степени была выявлена по двум биологически активным точкам LI1S и TE1S (табл. 1). Некоторое усиление силы корреляционных связей — до  $0,21$  и увеличение количества пунктов статистически значимых корреляций отмечается у беременных между индексом напряжения в положении стоя (TE1D, TE1S, HT9D).

Характерным для периода беременности явилось усиление силы корреляционной до  $0,33$  (переход в зону умеренной) и увеличение количества пунктов статистически значимой корреляционной связи для индекса напряжения в положении лежа (8 пунктов статистически значимой корреляционной связи от слабой до умеренной силы) (табл. 1).

Для родильниц в отношении силы и количества статистически значимой корреляционной связи отмечалась практически зеркальная картина в сравнении с периодом беременности. Так, максимальное количество положительных корреляционных связей было зарегистрировано между индексом напряжения и величиной

температуры в биологически активных точках (8 пунктов статистически значимой корреляционной связи от слабой до умеренной силы и средней степени) (табл. 1). По шести пунктам отмечалась положительная корреляционная связь между величиной температуры биологически активных точек и индексом напряжения в положении стоя (6 пунктов статистически значимой корреляционной связи от слабой до умеренной силы). Слабая и умеренная положительная корреляционная связь лишь по двум пунктам отмечалась у рожениц в отношении индекса напряжения в положении лежа и величины температуры в биологически активных точках. Особо следует отметить, что во всех случаях статистически значимой корреляционной связи между величиной температуры в биологически активных точках и показателями вариабельности сердечного ритма она была положительной. Этот факт, в сочетании с тем, что количество статистически значимых связей между показателями вариабельности сердечного ритма и величиной температуры в биологически активных точках в различные фазы перинатального периода претерпевал изменения имеет, на наш взгляд, важное значение, поскольку отражает степень смещения уровня функциональной напряженности у беременных и рожениц в зависимости от позы и связанной с ней динамикой функционального состояния вегетативной нервной системы. Так, было выявлено резкое увеличение индекса реактивности у рожениц и, соответственно этому, увеличилось количество статистически значимых корреляционных связей, в отличие от периода беременности, когда уровень реактивности по сравнению с роженицами был в несколько раз меньше. Вместе с тем индекс напряжения при беременности в положении лежа резко увеличил количество статистически достоверных положительных корреляционных связей с температурой в биологически активных точках, в противовес индексу напряжения в положении лежа у рожениц. При этом следует отметить, что величина индекса напряжения в положении лежа у беременных и рожениц имела разнонаправленные изменения.

Таблица 1.

**Коэффициент корреляции “R” температуры в биологически активных точках и показателей вариабельности сердечного цикла у беременных и родильниц**

Точки	Беременные			Родильницы		
	Реактивность	Ин лежа	Ин стоя	Реактивность	Ин лежа	Ин стоя
LI4D	-0,09	0,19	0,03	0,08	-0,04	0,17
LI4S	0,06	0,02	-0,06	0,24	0,12	0,26
LI1D	0,02	0,17	0,12	0,33	0,03	0,27
LI1S	0,17	0,1	0,13	0,26	0,05	-0,01
PC9D	-0,01	0,18	0,1	0,15	0,03	0,10
PC9S	0,16	0,14	0,16	0,15	0,03	0,12
TE1D	-0,09	0,33	0,21	0,44	0,09	0,28
TE1S	0,15	0,23	0,20	0,38	0,16	0,15
HT9D	0,03	0,26	0,18	0,15	0,06	0,19
HT9S	0,09	0,14	0,14	0,35	0,23	0,18
SI1D	0,03	0,19	0,08	0,20	0,07	0,22
SI1S	-0,02	0,18	0,15	0,33	0,19	0,16

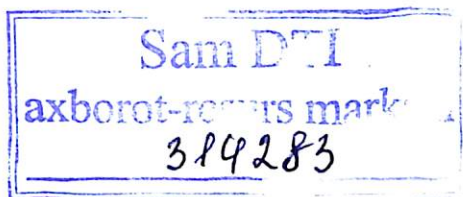
*Примечание: жирным шрифтом отмечены статистически достоверные значения коэффициента корреляции ( $p < 0,05$ )*

Индекс напряжения при беременности в положении стоя имел незначительное количество статистически достоверных положительных корреляционных связей с температурой в биологически активных точках, в отличие от индекса напряжения в положении стоя у родильниц, когда оно резко возросло. При этом также следует отметить, что величина индекса напряжения в положении стоя у беременных и родильниц имела разнонаправленные изменения — у беременных уменьшилась, а у родильниц увеличилась.

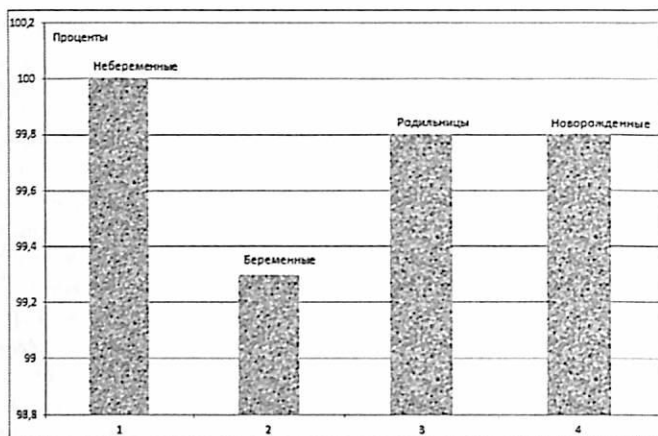
Все вышесказанное свидетельствует о том, что температура в биологически активных точках и показатели вариабельности сердечного ритма находятся в тесной связи и не только отражают общую направленность изменений функционального состояния вегетативной нервной системы в ранний перинатальный период, но и несут отражение элемента специфичности изменений, который выражается в различной степени напряжения трофотропной и эрготропной составляющей вегетативной нервной системы у беременных и родильниц в ранний перинатальный период.

### Особенности динамики температуры в биологически активных точках в перинатальный период

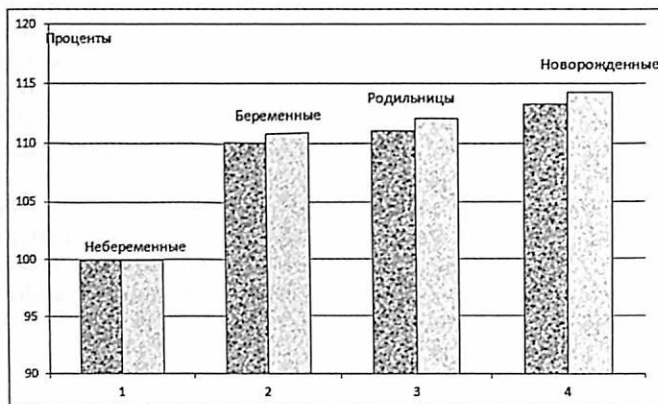
Следует отметить, что величина общей температуры у обследуемых не имела статистически достоверных отличий и варьировала в пределах 0,2—0,8 процентов от уровня температуры здоровых небеременных девушек (рис. 4). Флуктуации значений общей температуры тела у всех групп не выходили за границы диапазона нормы. Так, у небеременных девушек общая температура определялась в диапазоне  $36,6 \pm 0,2$  град, у беременных —  $36,3 \pm 0,5$  град, у родильниц —  $36,5 \pm 0,3$  град и у новорожденных —  $36,5 \pm 0,3$  град. Таким образом, величина общей температуры во всех группах отражала функциональное состояние, характерное для диапазона физиологической нормы и свидетельствовала, что в организме обследованных нет выраженных воспалительных процессов или процессов ярко выраженной патологической направленности. Измерение температуры в биологически активных точках показало, что у беременных, родильниц и новорожденных, она значительно и статистически достоверно превышает таковую у небеременных девушек. Так, измерение температуры в точке LI4 (справа и слева) показало значительное и статистически достоверное превышение на 10,9—14,3 процентов (рис. 5) у беременных, родильниц и новорожденных. Причем наибольшее превышение было выявлено у новорожденных. Так, если в абсолютных значениях температура в точке LI4D составила  $31,6 \pm 1,7$  град, а в LI4S  $31,4 \pm 1,9$  град, то у беременных эти значения определялись в диапазоне LI4D —  $34,8 \pm 1,0$  град и LI4S —  $34,8 \pm 1,1$  град. У родильниц температура в указанных точках была более высокой: LI4D —  $35,1 \pm 0,9$  град и LI4S —  $35,1 \pm 0,9$  град. Самая высокая температура в указанных точках из обследованных групп была зарегистрирована у новорожденных: LI4D —  $35,8 \pm 1,1$  град и LI4S —  $35,8 \pm 1,1$  град. Следует отметить тот факт, что во всех группах температура в указанных точках была симметрична по величине, как справа, так и слева.



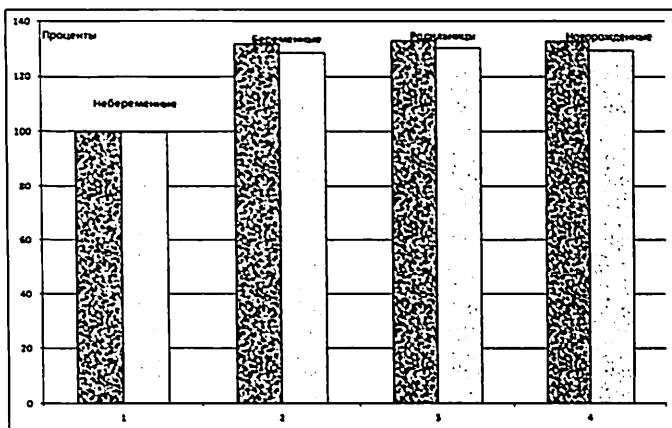




**Рисунок 4.** Сравнительная оценка общей температуры у небеременных девушек ( $n=42$ ), беременных ( $n=98$ ), родильниц ( $n=98$ ) и новорожденных ( $n=78$ ) (в процентах от величины общей температуры у небеременных девушек)



**Рисунок 5.** Сравнительная оценка температуры в т. LI4 у небеременных, беременных, родильниц и новорожденных в процентах к температуре в т. LI4 у небеременных девушек (темные столбцы — температура в т. LI4D, светлые — температура в т. LI4S)



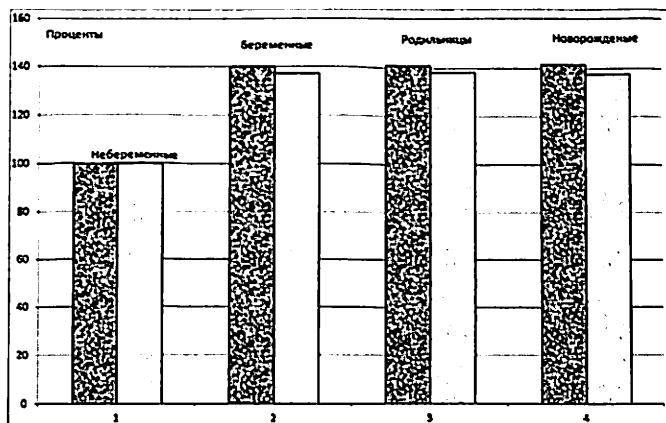
**Рисунок 6. Сравнительная оценка температуры в т. L11 у небеременных, беременных, родильниц и новорожденных в процентах к температуре в т. L11 у небеременных девушек (темные столбцы — температура в т. L1D, светлые — температура в т. L1S)**

Измерение температуры в начальной точке меридиана толстой кишки L1D и L1S выявило еще большие различия в сравниваемых группах, чем в предыдущем случае. Диапазон превышения температуры в данных биологически активных точках значения у небеременных составил 28,6—33,1 процента (рис. 6). Необходимо отметить, что максимальные превышения температуры наблюдались у родильниц, а минимальные — у беременных. Так, если значения температуры в указанных точках у не беременных составили L1D —  $26,6 \pm 3,7$  град, а в L1S —  $27,3 \pm 3,6$  град., то у беременных соответственно L1D —  $35,1 \pm 1,3$  и L1S —  $35,1 \pm 1,7$  град. У родильниц повышение было еще более выраженным — L1D —  $35,5 \pm 1,4$  град и L1S —  $35,6 \pm 1,2$  град. Несколько менее выраженным по сравнению с родильницами отмечалось повышение температуры в данных точках у новорожденных — L1D —  $35,4 \pm 1,3$  град и L1S —  $35,4 \pm 1,4$  град. Обращает на себя внимание факт более выраженной асимметрии в группе не беременных девушек, в отличие от этого у беременных, родильниц и новорожденных температура в данных биологически активных точках была практически эквивалентна.

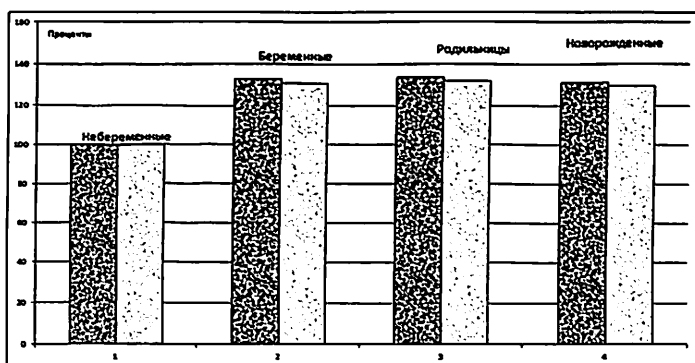
Исследование температуры в конечной точке канала перикарда HC9D и HC9S показало еще большее отличие таковой в группах

беременных, родильниц и новорожденных по сравнению с небеременными (рис. 7). Диапазон разброса превышения по сравнению с небеременными составил от 37,7 до 41,7 процента. Причем максимальное превышение произошло в двух группах — у родильниц и у новорожденных. Так, если в группе небеременных температура в данных точках составила соответственно HC9D —  $25,2 \pm 3,7$  град, а в HC9S —  $25,8 \pm 3,9$  град, то у беременных данное значение составило соответственно HC9D  $35,2 \pm 1,5$  град и HC9S  $35,4 \pm 1,7$  град. Еще большее превышение температуры в конечных точках канала перикарда было зарегистрировано у родильниц и новорожденных. Так, значение температуры у родильниц в точке HC9D составило  $35,6 \pm 1,6$  град., а в точке HC9S —  $35,7 \pm 1,4$  град, у новорожденных значения температуры в указанных точках составили соответственно HC9D —  $35,6 \pm 1,3$  град и HC9S —  $35,5 \pm 1,3$  град.

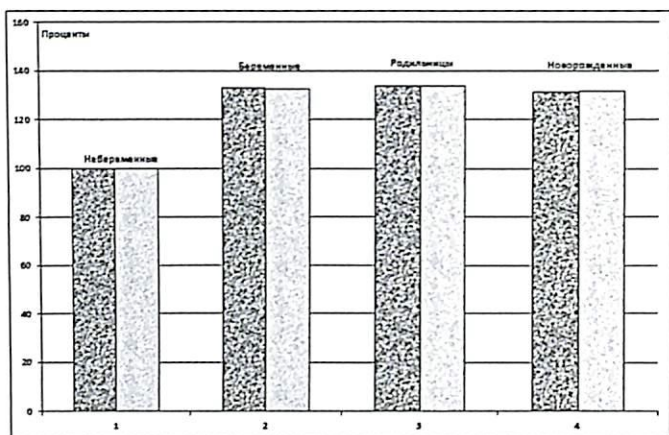
Для начальной точки меридиана «тройной обогреватель» TH1D и TH1S также было зарегистрировано превышение во всех трех группах (беременных, родильниц и новорожденных) по сравнению с группой небеременных девушек (рис. 8). Диапазон различий в процентном отношении составил от 29,8 до 34,2. Максимальное превышение величины температуры было зафиксировано в группе родильниц. Следует отметить, что превышение температуры в данных точках было менее выраженным, чем в предыдущем биологически активном локусе — HC9. Так, если абсолютное значение температуры в точках TH1D и TH1S у небеременных составило соответственно  $26,5 \pm 3,6$  град. и  $26,8 \pm 3,6$  град, то у беременных температура в точке TH1D поднялась до  $35,3 \pm 1,2$  град, а в точке TH1S до  $35,1 \pm 1,5$  град. У родильниц температура в точке TH1D составила  $35,5 \pm 1,3$  град., а в точке TH1S  $35,1 \pm 1,5$  град., у новорожденных повышение температуры в указанных локусах достигло  $34,7 \pm 1,4$  град. в TH1D и  $34,8 \pm 1,4$  град в точке TH1S.



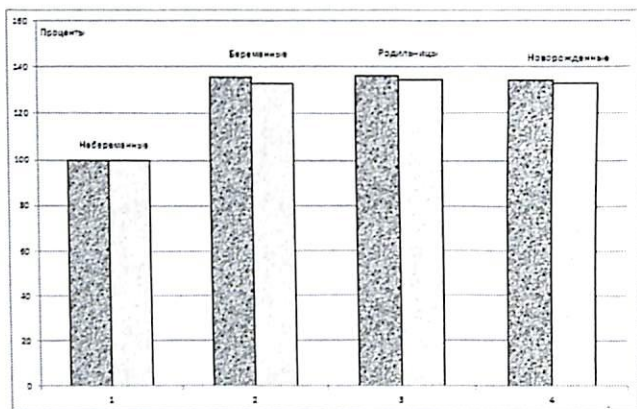
**Рисунок 7. Сравнительная оценка температуры в т. HC9 у небеременных, беременных, родильниц и новорожденных в процентах к температуре в т. HC9 у небеременных девушек (темные столбцы — температура в т. HC9D, светлые — температура в т. HC9S)**



**Рисунок 8. Сравнительная оценка температуры в т. TH1 у небеременных, беременных, родильниц и новорожденных в процентах к температуре в т. TH1 у небеременных девушек (темные столбцы — температура в т. TH1D, светлые — в т. TH1S)**



**Рисунок 9.** Сравнительная оценка температуры в т. Ht9 у небеременных, беременных, родильниц и новорожденных в процентах к температуре в т. Ht9 у небеременных девушек (темные столбцы — температура в т. Ht9D, светлые — температура в т. Ht9S)



**Рисунок 10.** Сравнительная оценка температуры в т. SII у небеременных, беременных, родильниц и новорожденных в процентах к температуре в т. SII у небеременных девушек (темные столбцы — температура в т. SII D, светлые — температура в т. SII S)

Для конечной точки меридиана сердца Ht9Di и Ht9S также было зарегистрировано превышение во всех трех группах (беременных, родильниц и новорожденных) по сравнению с группой не беременных девушек (рис. 9). Диапазон различий в процентном отношении составил от 31,5 до 34,0. Максимальное превышение величины температуры было зафиксировано в группе родильниц, как и в предыдущем случае. Абсолютное значение температуры в точках Ht9D и Ht9S у небеременных составило соответственно  $26,6 \pm 3,6$  град. и  $26,6 \pm 3,8$  град. У беременных температура в точке Ht9D поднялась до  $35,4 \pm 1,3$  град, а в точке Ht9S до  $35,3 \pm 1,5$  град. У родильниц температура в точке Ht9D составила  $35,6 \pm 1,4$  град., а в точке Ht9S  $35,6 \pm 1,3$  град., у новорожденных повышение температуры в указанных локусах достигло  $34,9 \pm 1,5$  град. в Ht9D и  $34,9 \pm 1,4$  град в точке Ht9S.

Для начальной точки меридиана тонкой кишки SI1D и SI1S также было зарегистрировано превышение во всех трех группах (беременных, родильниц и новорожденных) по сравнению с группой не беременных девушек (рис. 10). Диапазон различий в процентном отношении составил от 33,2 до 36,6. Максимальное превышение величины температуры было зафиксировано в группе родильниц, как и в предыдущем случае. Абсолютное значение температуры в точках SI1D и SI1S у небеременных составило соответственно  $25,9 \pm 3,2$  град. и  $26,2 \pm 3,5$  град.. У беременных температура в точке SI1D поднялась до  $35,2 \pm 1,4$  град, а в точке SI1S до  $34,9 \pm 1,8$  град. У родильниц температура в точке SI1D составила  $35,5 \pm 1,3$  град., а в точке SI1S  $35,4 \pm 1,5$  град., у новорожденных повышение температуры в указанных локусах достигло  $34,9 \pm 1,5$  град. в SI1D и  $34,9 \pm 1,4$  град в точке SI1S.

\*\*\*

Оценивая в целом изменения функционального состояния вегетативной нервной системы беременных женщин в перинатальный период, следует отметить, что трофотропная и эрготропная функции претерпевают разнонаправленную динамику. Так, если в вегетативном обеспечении в состоянии покоя четко прослеживается снижение тонуса симпатического отдела, то при напряжении (в условиях ортопробы) отмечается выраженное нарастание симпатической составляющей. По-видимому, роды являются настолько мощной «встряской» для вегетативной нервной системы женского организма, что даже небольшое физическое напряжение у родильниц вызывает более стрессорный отклик вегетативного обеспечения, чем у беременных, обуславливая более значительный уровень симпатической активации при эрготропной деятельности. В состоянии покоя, наоборот, преобладание парасимпатических

влияний у рожениц отражает тенденцию к парасимпатической активации, что, по-видимому, обусловлено упрощением вегетативного обеспечения при отсутствии в женском организме плода. Особенности суточной динамики функционального состояния вегетативной нервной системы у беременных и рожениц в ранний перинатальный период заключаются в том, что на фоне резкого преобладания уровня активности симпатического звена вегетативной регуляции (преимущественно надсегментарных отделов) наблюдаются значительные флуктуации, как в симпатическом, так и в парасимпатическом отделах. Выявленная особенность регуляторного состояния вегетативной нервной системы отражает высокий уровень напряжения гомеостатических механизмов, направленных в дородовом периоде на обеспечение равновесия в системе «мать — плод», а в послеродовом — на ликвидацию физиологических последствий родового акта и восстановления гомеостаза в организме роженицы на качественно новом функциональном уровне. Наиболее выраженная суточная флуктуация индекса централизации у рожениц свидетельствует о том, что в ранний послеродовой период в этой группе интенсивность перестроечных и адаптационных процессов достигает высокого уровня. Таким образом, учет циркадианной динамики функционального состояния вегетативной нервной системы беременных и рожениц является важным аспектом мониторинга и создает предпосылки для научно обоснованной коррекции режима сна и бодрствования беременных и рожениц в раннем перинатальном периоде. Измерение температуры в биологически активных точках в перинатальном периоде позволяет получить дополнительную информацию о перестроечных процессах в вегетативном обеспечении беременных, рожениц и новорожденных.

#### *Список литературы:*

1. Адров А.В. Клиническое и патогенетическое значение импедансометрии для диагностики эутиреоидного зоба // Вестник новых медицинских технологий. 2006. Т. XV, № 4. С. 150—151.
2. Багирова Ф.Ч., Схалыхо Б.А. Результаты цитохимических исследований в различные возрастные периоды у детей, перенесших перинатальное поражение ЦНС // Кубанский научный медицинский вестник. 2006. № 11. С. 13—14.
3. Вегетативные расстройства: Клиника, диагностика, лечение. / Под ред. А.М. Вейна. М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2003. 752 с.



4. Выговская Л.Е., Шулаев А.В., Закиров И.К. Медико-статистический анализ влияния неблагоприятных факторов перинатального периода на рождение недоношенных детей // *Фундаментальные исследования*. 2011. № 9. С. 223—227.
5. Дедов Д., Иванов А., Эльгардт И. Предикторы рецидива фибрилляции предсердий у больных артериальной гипертонией // *Врач, ежемесячный научно-практический и публицистический журнал*. 2011. № 5. С. 83—85.
6. Жаркин А.Ф., Жаркин Н.А. Рефлексотерапия в акушерстве и гинекологии. Л: Медицина, 1988. с. 160.
7. Захаров И.С. Прогнозирование и коррекция адаптационных нарушений в группе риска позднего гестоза на основе кардионитервалографии / Автореф. дис. ...канд.мед.наук. Барнаул, 2003. 21 с.
8. Клешеногов С.А., Флейшман А.Н. Прогнозирование осложнений беременности на основе изучения вариабельности ритма сердца матери // *Бюллетень Сибирского отделения Российской Академии медицинских наук, ежеквартальный научно-теоретический журнал*. 2006. № 3. С. 52—59.
9. Клешеногов С.А., Флейшман А.Н., Васильева Н.Н. Эффекты сочетанных умственной и респираторной нагрузочных проб на спектральные показатели вариабельности ритма сердца у женщин в различные сроки беременности // *Медленные колебательные процессы в организме человека: Сб.науч.трудов III Всероссийского симпозиума с международным участием. Новокузнецк, 2001. С. 142—150.*
10. Пекарев О.Г., Пекарева Е.О. Материнская смертность в Сибирском федеральном округе и пути ее снижения // *Акушерство и гинекология*. 2010. № 4. С. 34—36.
11. Полунин И.Н., Зенченко Н.Ю., Митрохина Н.М. Особенности кардиореспираторной системы новорожденного при острой и хронической гипоксии перинатального периода развития // *Современные наукоемкие технологии*. 2007. № 11. С. 125—126.
12. Сорокина З.Х. Сравнительная оценка заболеваемости и ранней неонатальной смертности в субъектах РФ для научного обоснования модели оптимизации помощи новорожденным // *Акушерство и гинекология*. 2010. № 6. С. 102—108.
13. Сюрис Н.А., Дукальская О.Ю. Психофизиологическая адаптация военнослужащих по призыву к условиям военного труда с позиций восточной философии и медицины / *Научно-теоретический журнал «Ученые записки»*, № 12(58). 2009. С. 108—111.
14. Табеева Д.М. Практическое руководство по иглорефлексотерапии. М.: МЕДпресс-информ, 2004. С. 88—122.
15. Хаспекова Н.Б. Регуляция вариативности ритма сердца у здоровых и больных с психогенной и органической патологией мозга: дисс.... докт. мед. наук. М.:ИВНД, 1996. 236 с.

16. Шапкайт В.А. Обоснование методологических подходов к оценке здоровья детей в перинатальном периоде жизни // Вопросы современной педиатрии. 2006. № 5. С. 655.
17. Широкова В.И., Филиппов О.С., Гусева Е.В. Итоги деятельности и основные направления модернизации службы родовспоможения в Российской Федерации // Акушерство и гинекология. 2011. № 1. С. 4—8.
18. Шлык Н.И. Сердечный ритм и тип регуляции у детей, подростков и спортсменов. Ижевск: Изд-во «Удмуртский университет», 2009. 255 с.
19. Akrich M., Pasveer B. Multiplying obstetrics: techniques of surveillance and forms of coordination // Theoretical Medicine and Bioethics. 2000. Т. 21. № 1. р. 63—83.
20. Axelsen, S., Nunes F., Bevan R. An audit of European training in obstetrics and gynaecology // European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology. 1999. Т. 87. № 2. С. 191—197.
21. Chae S.M., Covington C.Y. Biobehavioral outcomes in adolescents and young adults prenatally exposed to cocaine: evidence from animal models // Biological research for nursing. 2009. Т. 10. № 4. P. 318—330.
22. Clustering of Socioeconomic, Behavioural, and Neonatal Risk Factors for Infant Health in Pregnant Smokers / Caren I. Lanting, Simone E. Buitendijk, Matty R. Crone et al // PLoS ONE: Research Article, published 18 Dec 2009 10.1371/journal.pone.0008363 URL: <http://www.plosone.org> (дата обращения 01.11.11)
23. Filly R. A., Platt L. D. Obstetrics and perinatology // Ultrasound in Medicine & Biology. 2000. Т. 26. P. 82—84.
24. Herczeg, J. High-risk obstetrics, medicolegal problems // European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology. 1997. Т. 71. № 2. С. 181—185.
25. Lee L.J. Neonatal flouxetin exposure affects the neuronale structure in the somatosensory cortex and somatosensory-related behaviors in adolescent rats // Neurotoxicity Research. 2009. Т. 15. № 3. P. 212—223.
26. Obstetrician-Assessed Maternal Health at Pregnancy Predicts Offspring Future Health /Jacqueline R. Weissman, Richard I. Kelley, Margaret L. Bauman et al // PLoS ONE: Research Article, published 26 Nov 2008 10.1371/journal.pone.0003815 URL:<http://www.plosone.org> (дата обращения 01.11.11)
27. Perinatal Mortality in Eastern Uganda: A Community Based Prospective Cohort Study/ Victoria Nankabirwa, James K. Tumwine, Thorkild Tylleskär et. al. // PLoS ONE: Research Article, published 09 May 2011 10.1371/journal.pone.0019674 URL:<http://www.plosone.org> (дата обращения 01.11.11)

## ОЦЕНКА РИСКА АКУШЕРСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ В I ТРИМЕСТРЕ БЕРЕМЕННОСТИ

*Медяникова Ирина Владимировна*

*канд. мед. наук, ассистент кафедры акушерства и гинекологии,  
ГБОУ ВПО «Омская государственная медицинская академия»  
Минздравсоцразвития России, г. Омск*

Осложнения второй половины гестационного периода (преэклампсия, преждевременная отслойка плаценты, замедленный рост плода, внутриутробная гипоксия, преждевременные роды) сегодня остаются основными причинами материнской и перинатальной заболеваемости и смертности во всем мире [4, 6, 7, 11, 12, 19, 20]. Акушерские аспекты поздних гестационных осложнений сводятся к решению вопроса о балансе между пролонгированием беременности в интересах плода и досрочном родоразрешении по показаниям со стороны матери, что на современном этапе является единственным методом лечения и возможностью избежать прогрессирования поздних акушерских осложнений.

Гемореологические расстройства являются важным звеном патогенеза акушерской патологии [17, 21, 24, 25, 35]. Во многом это связано с активацией системы гемостаза при беременности, что создает преморбидный фон для тромбгеморрагических осложнений. В основе дезадаптации плацентарного кровообращения лежит развитие генерализованной микроангиопатии и тромбофилии вследствие сердечнососудистых, инфекционно-септических, иммунных, метаболических и генетических факторов [16, 22, 23, 26, 27, 28, 31].

Несмотря на многочисленные исследования, сегодня остаются неизвестными значимость каждого из факторов риска и механизмы регуляции патогенеза преэклампсии, замедленного роста плода, преждевременной отслойки плаценты, антенатальной гибели плода, преждевременных родов [9, 10, 14, 29, 33, 34]. Отсутствие объективных критериев ранней диагностики, эффективных профилактических и терапевтических мероприятий определяют сложность и актуальность проблемы акушерских осложнений.

Целью данного раздела исследования было выявление предикторов неблагоприятных исходов беременности в I триместре гестации.

Работа является частью научного исследования «Диагностика и лечение коагулопатий у беременных с осложнениями гестационного периода», направленного на изучение гемостазиологических взаимосвязей в патогенезе гестационных осложнений и оптимизация

диагностических, лечебно-профилактических мероприятий при поздних акушерских осложнениях (Грант Президента РФ, МК-163.2011.7).

В рамках когортного проспективного исследования, обследованы беременные, проживающие на территории Омска, Сибирского федерального округа РФ. Участники исследования отбирались путем последовательной популяционной выборки из числа амбулаторных и стационарных пациентов в период 2009—2011 гг.

Необходимое число исследуемых рассчитано на основе выборочной доли [5, 15]. С учетом частоты изучаемых показателей в Омской области за предшествующий пятилетний период [1, 2, 8], за наименьшую долю выборки принят средний показатель преждевременной отслойки плаценты (1,2 %). Наименьший размер выборки составил 2100 беременных, при доверительном уровне 95 % [13, 18, 22, 32].

В исследование не включались женщины с суб- и декомпенсацией экстрагенитальной патологии, онкологическими заболеваниями, привычным невынашиванием, многоплодием, индуцированной беременностью, предлежанием плаценты, острыми вирусными/ инфекционными заболеваниями, пациентки, у которых состояние плода/ новорожденного было обусловлено врожденной патологией или родовой травмой.

Кандидатами на исследование стали 2497 человек со сроком беременности до 12 недель. В соответствии с критериями исследования, когорту составили 2356 беременных, завершили исследование 2212 пациенток. Проанализированы течение и исходы гестации у 2177 женщин.

Результирующие осложнения оценивались по факту завершения беременности, после 28 недель: преэклампсия (668), преждевременная отслойка плаценты (20), замедленный рост плода (424), преждевременные роды (402), перинатальная заболеваемость, обусловленная внутриутробной гипоксией (680).

Разделение на группы осуществлялось в зависимости от тяжести гестационных и перинатальных осложнений. В основную группу (группа А) вошли 1684 пациенток с осложнениями второй половины беременности легкой (А-1, N=1165), средней (А-2, N=340) и тяжелой (А-3, N=179) степени тяжести. Контрольную группу (группа В) составили 493 женщины с физиологическим течением беременности, родов и периодом ранней адаптации новорожденного.

Статистический анализ данных выполнен в Центре БИОСТАТИСТИКА (E-mail: [leo.biostat@gmail.com](mailto:leo.biostat@gmail.com)) под руководством доцента факультета информатики Томского государственного

университета, к. т. н., Леонова В.П. Процедуры статистического анализа выполнялись с помощью статистических пакетов SAS 9.2, STATISTICA 10 и SPSS-20.

**Предикторы осложнений второй половины беременности.** Для всех количественных признаков в сравниваемых группах производилась оценка средних арифметических и среднеквадратических ошибок среднего. Эти дескриптивные статистики в тексте представлены как  $M \pm m$ , где  $M$  — среднее, а  $m$  — ошибка среднего. Критический уровень статистической значимости принимался  $p = 0,05$ . Оценка связи между количественным признаком и качественным признаком проводилась путём сравнения групп с помощью непараметрических критериев Ван дер Вардеа, Краскела-Валлиса и медианного критерия. Перед этим предварительно проводилась проверка нормальности распределения с помощью критериев Шапиро-Уилка, Колмогорова-Смирнова, Крамера фон Мизеса и Андерсона-Дарлинга. Исследование взаимосвязи между парами дискретных качественных признаков проводилось с использованием анализа парных таблиц сопряжённости. При этом оценивали значение критерия Пирсона  $\chi^2$  (Pearson Chi-Square).

Исследуемый контингент был представлен практически здоровыми беременными, сопоставимыми по основным общим, антропометрическим и клиническим параметрам (табл. 1). Средний возраст пациенток основной группы составил  $26,6 \pm 5,9$  лет, контрольной —  $24,8 \pm 5,0$  лет. В основной группе в 2 раза больше пациенток в возрасте 30—34 лет и меньше число беременных 20—25 лет. Низкая масса тела женщины, как и ожирение чаще встречались при осложнениях 2-й половины беременности. При этом общий показатель индекса массы тела в группах отражал нормостенический тип конституции и был в пределах  $23—26 \text{ кг/м}^2$ .

Таблица 1.

**Основные количественные характеристики  
в когорте исследования**

Дескриптивные статистики		Возраст матери, лет	Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	Срок родов, нед	Масса тела при рождении, гр
B	Mean	24,82	23,98	38,51	3492
	Std Dev	5,01	3,28	0,77	282,6
	Median	24	23,7	38	3450
	Minimum	16	16,8	37	2920
	Maximum	41	34,2	41	4650
A-1	Mean	25,6	23,47	38,27	3239
	Std Dev	5,47	3,63	1,33	657,5
	Median	25	23,1	39	3370
	Minimum	16	16,5	35	2000
	Maximum	42	34,4	42	4460
A-2	Mean	27,47	25,87	37,13	3138
	Std Dev	5,94	4,53	1,82	556,9
	Median	28	25,9	37	3085
	Minimum	17	16,8	32	1515
	Maximum	42	34,2	41	4500
A-3	Mean	26,85	24,74	36,23	2752
	Std Dev	6,22	4,39	3	744,6
	Median	26	23,7	37	2910
	Minimum	16	17,6	28	1090
	Maximum	39	33,3	40	4340

Уменьшение продолжительности гестационного периода среди женщин с акушерскими осложнениями ( $37,2 \pm 2,0$  недель) по сравнению с контрольной группой ( $38,5 \pm 0,8$  недель) было обусловлено числом преждевременных родов, в большей степени при беременности 34—36 недель.

Средняя масса тела при рождении у детей контрольной группы составила  $3492 \pm 283$  гр. В группе с осложнениями второй половины гестации вес родившихся был меньше  $3043 \pm 653$  гр, за счет большего числа рождений с массой тела от 2000 до 3000 гр и меньшей доли новорожденных весом от 3000 до 3500 гр.

Анализ между факториальными и результирующими показателями определил медико-социальные характеристики женщин с поздними осложнениями гестации (табл. 2).

Несмотря на то, что в контрольной группе число первобеременных пациенток было меньше, значимо по паритету родов исследуемый контингент не различался ( $\chi^2 = 5,4$ ;  $df = 3$ ;  $p = 0,147$ ).

По сравнению с замужними и работающими пациентками, одинокие женщины ( $\chi^2 = 20,1$ ;  $df = 6$ ;  $p = 0,003$ ) и домохозяйки ( $\chi^2 = 92,6$ ;  $df = 12$ ;  $p = 0,000$ ) в 1,5 раза чаще имели осложнения 2-й половины беременности.

Свой экономический статус, беременные основной группы, в 2 раза чаще оценивали как низкий ( $\chi^2 = 42,7$ ;  $df = 6$ ;  $p = 0,000$ ).

Случаи отсутствия прегравидарной подготовки, включающей фолиевую кислоту (100 мкг/сут), токоферол (10 МЕ/сут), йодид калия (100 мкг/сут) — в 1,5 раза чаще встречались среди основной группы ( $\chi^2 = 12,1$ ;  $df = 3$ ;  $p = 0,007$ ).

Пациентки, использовавшие оральные контрацептивы в течение 6 и более месяцев до наступления беременности и которым не назначались гормональные препараты во время гестационного периода преобладали в контрольной группе ( $\chi^2 = 74,9$ ;  $df = 9$ ;  $p = 0,000$ ).

Женщин, курящих на прегравидарном этапе или в течение гестационного периода, было незначимо больше среди исследуемых основной группы по сравнению с контрольной группой — 13 % и 10 % соответственно ( $\chi^2 = 7,5$ ;  $df = 3$ ;  $p = 0,59$ ).

**Таблица 2.**

**Медико-социальные показатели в когорте исследования**

Показатели	Группы, %				df	$\chi^2$	p
	A-1	A-2	A-3	B			
Паритет родов							
— первобеременные	48,1	41,8	50,8	46,7	3	5,4	0,147
— повторнородящие	48,4	47,1	44,1	50,7			
Семейное положение							
— не в браке	9,7	10,6	8,9	6,3	6	20,1	0,003
— брак не зарегистрирован	19,4	17,9	17,3	12,6			
— брак зарегистрирован	70,9	71,5	73,7	81,1			
Образование							
— общее среднее	17,9	14,7	21,8	19,9	6	40,2	0,000
— среднее специальное	50,9	43,8	35,8	37,7			
— высшее	31,2	41,5	42,5	42,4			



<b>Занятость</b>							
— руководители	8,1	11,2	10,1	15,6	12	92,6	0,000
— специалисты	9,7	21,5	12,9	20,3			
— служащие	17,1	18,2	16,2	15,0			
— учащиеся	22,0	13,8	20,1	20,7			
— домохозяйки	43,2	35,3	40,8	28,4			
<b>Экономический статус</b>							
— низкий	17,1	11,2	15,1	8,5	6	42,7	0,000
— средний	56,9	50,9	58,1	55,2			
— высокий	26,0	37,9	26,8	36,3			
<b>Статус курения</b>							
— некурящие	86,2	89,1	91,6	89,7	3	7,5	0,059
— курящие	13,8	10,9	8,4	10,3			
<b>Приоритеты питания</b>							
— мясопродукты (≥ 1раз/день)	39,6	45,0	44,1	36,1	9	72,1	0,000
— молокопродукты (≥ 2раз/день)	6,4	7,6	7,8	13,2			
— фрукты (≥ 3раз/день)	28,8	26,2	22,9	38,7			
— хлебо-булочные (≥ 3раз/день)	25,3	21,2	25,1	12,0			
<b>Питьевой рацион</b>							
— менее 1 л/сутки	21,7	17,4	19,6	9,1	6	110	0,000
— 1-2 л/сутки	72,5	65,3	65,9	70,4			
— более 2 л/сутки	5,8	17,4	14,5	20,5			
<b>Планирование беременности</b>							
— прегравидарная подготовка	10,3	11,8	6,1	14,8	3	12,1	0,007
— незапланированная	89,7	88,2	93,9	85,2			
<b>Дородовая психопрофилактика</b>							
— активная	24,0	29,7	17,3	58,8	3	214	0,000
— пассивная	76,1	70,3	82,7	41,2			
<b>Наследственность</b>							
— сердечнососудистая патология	33,7	50,6	60,3	34,7	12	533	0,000
— ожирение	6,8	11,5	1,1	1,2			
— сахарный диабет	23,1	13,5	3,9	1,6			
— бронхиальная астма	17,7	3,8	9,5	1,8			
— неотягощен	18,7	20,6	25,1	60,7			

Фармакологический анамнез							
— оральные контрацептивы	8,8	7,6	7,3	15,6	9	74,9	0,000
— препараты прогестерона	33,5	45,0	28,5	24,8			
— контрацептивы и прогестины	19,4	21,2	17,9	14,4			
— не отягощен	38,3	26,2	46,4	45,2			

Исключительно просветительная работа медицинского персонала, то есть отсутствие осознания роли профилактических мероприятий и необходимости устранения факторов риска для улучшения исходов гестации, повышает риск акушерских осложнений ( $\chi^2 = 214$ ;  $df = 3$ ;  $p = 0,000$ ).

Увеличение риска изучаемых заболеваний выявлено среди беременных употребляющих менее 1 литра жидкости в сутки ( $\chi^2 = 110$ ;  $df = 6$ ;  $p = 0,000$ ), а также в пищевом рационе которых, преобладают хлебобулочные изделия ( $\chi^2 = 72,1$ ;  $df = 9$ ;  $p = 0,000$ ). Стоит отметить, что женщины, ежедневный рацион которых включал не менее 2 литров жидкости и не менее 3-х фруктов, значительно превалировали в контрольной группе.

Наличие близких родственников с сердечно-сосудистой патологией, сахарным диабетом и бронхиальной астмой в 3—5 раза увеличивают риск акушерской и перинатальной заболеваемости разной степени тяжести ( $\chi^2=533$ ;  $df=12$ ;  $p=0,000$ ).

В целом, у женщин установлена высокая частота хронической соматической патологии (табл. 3).

Как минимум, одно хроническое заболевание имели 75,8 % (1650) беременных, из них 49,9 % (246) пациенток контрольной группы и 83,4 % (1404) основной группы.

В когорте исследования выявлялась соматическая патология всех классов МКБ-10. При анализе межгрупповых различий, значимые приоритеты распределились в следующем порядке: заболевания системы кровообращения ( $\chi^2 = 372$ ;  $df = 3$ ;  $p = 0,00$ ), заболевания мочеполовой системы ( $\chi^2 = 277$ ;  $df = 3$ ;  $p = 0,00$ ), заболевания органов дыхания ( $\chi^2 = 5$ ;  $df = 3$ ;  $p = 0,00$ ), новообразования ( $\chi^2 = 58$ ;  $df = 3$ ;  $p = 0,00$ ), заболевания органов пищеварения ( $\chi^2 = 49$ ;  $df = 3$ ;  $p = 0,00$ ), заболевания эндокринной системы и обмена веществ ( $\chi^2 = 47$ ;  $df = 3$ ;  $p = 0,00$ ), психические расстройства ( $\chi^2 = 40$ ;  $df = 3$ ;  $p = 0,00$ ), заболевания костно-мышечной системы ( $\chi^2 = 38$ ;  $df = 3$ ;  $p = 0,00$ ), болезни нервной системы ( $\chi^2 = 38$ ;  $df = 3$ ;  $p = 0,00$ ), инфекционные заболевания ( $\chi^2 = 26$ ;  $df = 3$ ;  $p = 0,00$ ), болезни глаза ( $\chi^2 = 23$ ;  $df = 3$ ;  $p = 0,00$ ), болезни кожи ( $\chi^2 = 23$ ;  $df = 3$ ;  $p = 0,00$ ), болезни уха ( $\chi^2 = 18$ ;  $df = 3$ ;  $p = 0,00$ ), болезни крови ( $\chi^2 = 9$ ;  $df = 3$ ;  $p = 0,03$ ).

Таблица 3.

## Соматическая патология в когорте исследования

МКБ-10	Показатели	Группы, %				x <sup>2</sup> , df=3	p
		A-1	A-2	A-3	B		
Класс I	Инфекционные или паразитарные заболевания	17,8	19,7	17,9	8,7	26,0	0,000
A53.9	Сифилис неуточненный	0,6	0,9	1,1	0,2	2,6	0,462
A54.0	Гонококковая инфекция нижних отделов мочеполового тракта	0,1	0,3	0,6	0,2	2,2	0,529
A56.0	Хламидийные инфекции нижних отделов мочеполового тракта	1,8	2,4	2,2	0,8	3,6	0,311
A59.0	Урогенитальный трихомоноз	4,2	6,5	5,0	2,6	7,5	0,057
A63.8	Другие уточненные заболевания, передающиеся преимущественно половым путем	12,7	15,9	10,1	4,5	33,1	0,000
B00.9	Герпетическая инфекция неуточненная	4,8	10,3	6,2	2,8	23,5	0,000
B18.9	Хронический вирусный гепатит В	1,2	2,4	2,2	0,8	4,8	0,189
B97.6	Парвовирусы как причина болезней	0,7	1,2	0,6	0,2	3,1	0,382
B97.7	Папилломавирусы как причина болезней	0,9	1,5	1,7	0,4	3,5	0,324
Класс II	Новообразования	5,9	16,5	16,8	5,9	58,1	0,000
D18.0	Гемангиома любой локализации	0,3	1,2	1,7	0,2	10,3	0,017
D22.9	Меланоформный невус неуточненной локализации	0,2	0,9	1,1	0,2	6,8	0,079
N60.0	Солитарная киста молочной железы	0,3	0,6	1,1	0,2	4,0	0,267
N60.1	Диффузная кистозная мастопатия	1,2	4,1	4,5	1,2	19,3	0,000
N60.2	Фиброаденоз молочной железы	0,3	1,2	1,1	0,4	4,6	0,205
D25.9	Лейомиома матки неуточненная	1,1	3,2	3,4	1,0	12,0	0,007
D26.0	Доброкачественное новообразование шейки матки	1,0	3,5	2,2	1,4	11,0	0,012

D27	Доброкачественное новообразование яичника	2,4	6,8	5,0	2,2	19,4	0,000
Класс III	Болезни крови	5,4	2,4	2,2	3,9	8,7	0,034
D50.9	Железодefицитная анемия неуточненная	5,4	2,4	2,2	3,9	8,7	0,034
Класс IV	Заболевания эндокринной системы и обмена веществ	34,4	36,2	33,5	18,5	47,4	0,000
E01.0	Диффузный зоб	3,4	5,0	5,0	1,8	7,8	0,050
E01.1	Узловой зоб	1,9	2,4	2,2	0,6	4,9	0,177
E02	Субклинический гипотиреоз вследствие йодной недостаточности	22,3	28,2	27,4	12,0	40,0	0,000
E63.9	Недостаточность питания неуточненная	15,8	12,4	8,9	8,5	19,5	0,000
E66.9	Ожирение неуточненное	7,2	20,9	18,4	5,3	82,4	0,000
Класс V	Психические расстройства	15,0	11,5	12,9	4,1	40,2	0,000
F45.3	Соматоформная дисфункция вегетативной нервной системы	15,0	11,5	12,9	4,1	40,2	0,000
Класс VI	Болезни нервной системы	17,0	29,1	24,0	13,8	37,6	0,000
G43.9	Мигрень неуточненная	17,0	29,1	24,0	13,8	37,6	0,000
Класс VII	Болезни глаза	17,1	12,1	14,0	8,3	23,4	0,000
H52.1	Миопия	17,1	12,1	14,0	8,3	23,4	0,000
Класс VIII	Болезни уха	3,9	1,2	5,0	0,8	18,2	0,000
H66.9	Средний отит неуточненный	3,9	1,2	5,0	0,8	18,2	0,000
Класс IX	Заболевания системы кровообращения	47,2	82,1	79,9	21,1	372	0,000
I10	Эссенциальная [первичная] гипертензия	4,2	9,7	5,0	0,4	42,8	0,000
I49.9	Нарушение сердечного ритма неуточненное	1,4	3,5	2,8	0,2	16,5	0,001
I80.3	Флебит и тромбфлебит нижних конечностей неуточненный	1,1	2,1	1,7	0,2	7,1	0,070
I83.9	Варикозное расширение вен нижних конечностей	31,8	48,5	40,8	12,4	138	0,000
I84.9	Геморрой без осложнения неуточненный	3,8	11,2	6,2	1,6	45,9	0,000
I86.2	Варикозное расширение вен таза	1,3	6,5	4,5	0,2	48,6	0,000
I86.3	Варикозное расширение вен вульвы	2,5	5,0	3,4	0,4	18,3	0,000

I95.9	Гипотензия неуточненная	25,1	36,5	42,5	17,9	60,7	0,000
Класс X	Заболевания органов дыхания	17,4	28,8	29,1	9,5	64,8	0,000
J30.4	Аллергический ринит неуточненный	2,3	3,8	2,8	1,2	6,2	0,105
J31.1	Хронический назофарингит	2,6	4,1	3,4	0,4	13,6	0,004
J35.0	Хронический тонзиллит	13,3	19,4	19,0	6,5	36,1	0,000
J41.0	Простой хронический бронхит	6,4	13,5	11,7	2,6	42,7	0,000
J45.0	Астма с преобладанием аллергического компонента	0,5	0,9	0,6	0,2	1,9	0,600
J46	Астматический статус [status asthmaticus]	0,9	1,8	2,2	0,2	7,9	0,049
Класс XI	Заболевания органов пищеварения	22,6	33,2	34,1	15,0	49,4	0,000
K25.7	Язва желудка: хроническая без кровотечения или прободения	0,7	1,2	1,7	0,4	3,6	0,312
K26.7	Язва двенадцатиперстной кишки: хроническая без кровотечения или прободения	0,3	0,6	0,6	0,2	1,4	0,698
K29.5	Хронический гастрит неуточненный	6,8	11,5	10,6	5,5	14,0	0,003
K29.9	Гастродуоденит неуточненный	3,4	6,8	6,2	2,8	11,5	0,009
K59.0	Запор	8,6	20,3	17,3	7,3	51,7	0,000
K81.1	Хронический холецистит	7,0	14,1	11,2	2,0	47,8	0,000
K83.4	Спазм сфинктера Одди	1,6	3,5	4,5	0,2	20,6	0,000
Класс XII	Болезни кожи	18,5	12,7	17,3	9,7	23,3	0,000
L50.0	Аллергическая крапивница	18,5	12,7	17,3	9,7	23,3	0,000
Класс XIII	Заболевания костно-мышечной системы	8,7	17,4	15,6	5,9	38,4	0,000
M06.0	Серонегативный ревматоидный артрит	0,8	3,5	2,2	0,2	23,2	0,000
M41.9	Сколиоз неуточненный	7,0	12,4	13,4	4,3	27,3	0,000
M42.9	Остеохондроз позвоночника неуточненный	1,7	6,2	4,5	1,4	26,2	0,000
Класс XIV	Заболевания мочеполовой системы	34,9	75,9	52,5	21,5	277	0,000
N03.0	Незначительные гломерулярные нарушения	0,2	0,6	1,1	0,2	5,3	0,150
N11.0	Необструктивный хронический пиелонефрит	6,4	16,2	11,2	2,0	64,7	0,000
N20.0	Камни почки	0,3	0,3	0,6	0,2	0,6	0,888
N28.1	Киста почки приобретенная	0,2	0,3	1,1	0,2	5,2	0,160
Q60.3	Гипоплазия почки односторонняя	0,3	1,2	1,1	0,2	5,9	0,117

Q63.2	Эктопическая почка	0,6	2,1	2,2	0,2	12,9	0,005
N30.1	Интерстициальный цистит(хронический)	3,7	9,7	7,3	1,6	36,2	0,000
N70.1	Хронический сальпингит и оофорит	7,0	17,9	12,9	3,7	62,4	0,000
N72	Воспалительные болезни шейки матки	6,8	19,1	17,9	4,1	81,4	0,000
N76.1	Подострый и хронический вагинит	8,7	23,2	20,1	6,3	82,3	0,000
N80.0	Эндометриоз матки	0,3	0,9	0,6	0,2	3,4	0,335
N80.1	Эндометриоз яичников	0,2	0,3	0,6	0,2	1,1	0,779
N84.1	Полип шейки матки	0,5	1,8	1,1	0,8	5,2	0,157
N86	Эрозия и эктропион шейки матки	4,4	14,4	14,5	3,9	66,7	0,000
N94	Болевые состояния, связанные с женскими половыми органами и менструальным циклом	4,1	14,4	15,1	1,4	94,2	0,000
N99.4	Послеоперационные спайки в малом тазу	3,4	11,5	6,2	0,8	60,4	0,000

При осложнениях второй половины беременности, таких как преэклампсия, отслойка плаценты, преждевременные роды, внутриутробная гипоксия, выявлены исходные гемореологические нарушения с активацией сосудисто-тромбоцитарного гемостаза и изменения коагуляционного потенциала, характерные для I фазы синдрома ДВС (табл. 4).

Уже на ранних стадиях развития гестационных осложнений, взаимодействия звеньев системы гемостаза отражают симптомокомплекс увеличения коагуляционного потенциала на фоне торможения фибринолиза. По мере прогрессирования тяжести акушерских осложнений наблюдается повышение концентрации основного субстрата свертывания крови — фибриногена, повышается суммарная активность факторов свертывания, составляющих внутренний (укорочение времени АЧТВ) и внешний (повышение протромбиновой активности) путь активации гемостаза. Концентрация растворимых комплексов мономеров фибрина (повышение уровня РФМК) указывает на интенсификацию процессов внутрисосудистого свертывания крови, по-видимому, в маточно-плацентарном кровотоке.

Исходные нарушения гемостазиологических параметров при патологическом течении беременности укладываются в 6 характерных вариантов нарушений гемостаза: нарушение в сосудисто-тромбоцитарном звене гемостаза (29 %), патологическая гиперкоагуляция (28 %), хроническая форма ДВС-синдрома (23 %), нарушение фибринолиза (11 %), изокоагуляция (9 %).

Таблица 4.

**Основные количественные параметры гемокоагуляции  
у исследуемых женщин в I триместре гестации**

Дескриптивные статистики в группах		Гемоглобин	Эритроциты	Тромбоциты	Лейкоциты	СОЭ	АЧТВ	ПТВ	ТВ	Фибриноген	РФМК
B	Mean	125,4	4,3	237,7	8,4	14,3	33,3	11,9	14,5	3,0	2,5
	Std Dev	4,8	0,2	18,4	1,2	2,8	2,7	0,6	0,8	0,3	1,0
	Median	126,0	4,3	238,0	8,4	14,0	33,2	11,8	14,4	3,0	2,5
	Minimum	116,0	3,5	193,0	5,3	5,0	28,0	10,7	12,2	2,3	0,5
	Maximum	134,0	4,5	299,0	12,3	25,0	38,9	13,2	17,0	4,1	4,9
A-1	Mean	127,1	4,1	241,6	9,0	15,6	31,7	11,1	14,5	3,7	2,3
	Std Dev	10,3	0,2	21,3	1,3	3,2	2,7	0,7	0,9	0,3	1,4
	Median	126,0	4,1	238,0	9,2	15,0	31,7	11,1	14,7	3,8	2,1
	Minimum	104,0	3,4	187,0	4,6	7,0	26,0	9,7	12,2	2,5	0,1
	Maximum	146,0	4,5	305,0	12,7	28,0	37,4	12,3	17,0	4,2	6,2
A-2	Mean	129,3	4,3	250,9	7,9	18,5	30,2	10,9	14,5	3,6	4,0
	Std Dev	10,4	0,2	24,1	1,3	4,1	3,0	0,7	1,01	0,5	1,4
	Median	130,5	4,3	254,0	8,1	18,0	30,3	11	14,5	3,5	3,5
	Minimum	110,0	3,6	183,0	4,5	11,0	24,8	9,7	12,2	2,8	2,4
	Maximum	152,0	4,5	319,0	12,0	34,0	36,5	12,2	17,0	4,9	8,3
A-3	Mean	129,9	4,2	249,2	8,0	20,2	31,9	11,8	15,0	3,5	2,7
	Std Dev	9,5	0,2	30,1	2,0	4,7	4,4	0,8	1,9	0,7	1,5
	Median	130,0	4,2	252,0	7,7	20,0	32,0	11,9	15,0	3,2	2,7
	Minimum	110,0	3,5	185,0	4,6	10,0	23,7	10,4	11,3	2,4	0,1
	Maximum	147,0	4,5	301,0	13,5	32,0	39,6	13,5	18,9	5,1	6,1

*Примечание: Для гемостазиологических исследований использовались: коагулометр HUMACLOT Дио полуавтомат, 2-канальный (Нитан, Германия); коагулометр АПГ2-01 оптико-механический, 2-х канальный (ЭМКО, Россия); реактивы НПО «Ренам» (Россия, Москва) и «Технология-Стандарт» (Россия, Барнаул).*

**Вероятность развития неблагоприятных исходов гестации.**  
Чтобы оценить вероятность развития поздних осложнений гестационного периода, используя в качестве потенциальных предикторов данные анамнеза и лабораторных исследований, которые входят в стандарт обследования женщин в I триместре беременности, был применен метод логистической регрессии [3, 30].

При оценке уравнений регрессии использовался метод пошагового включения и исключения предикторов, который ранжирует признаки в соответствии с их вкладом в модель. Относительный вклад отдельных предикторов выражается величиной статистики Вальда  $\chi^2$  (Wald Chi-Square), а также величиной стандартизованного коэффициента регрессии (Standardized Estimate). В качестве критерия согласия реального распределения наблюдений по отдельным градациям признака «исход гестации» и прогноза на основе уравнения логистической регрессии использовался процент правильной переклассификации (Concordant), а также величина коэффициента связи D-Зоммера (Somers'D).

В массиве данных рассматривались 2177 случаев, которые имели полностью измеренные, непропущенные значения по всем анализируемым признакам. Зависимая переменная «исход гестации» ключала четыре градации «без осложнений», «осложнения легкой степени», «осложнения средней степени», «осложнения тяжелой степени». Для построения логистических уравнений использовались 115 потенциальных факторов риска (независимые переменные), из них 100 качественных и 15 количественных признаков. К факториальным (причинным) показателям были отнесены биологические, медико-социальные, медико-организационные сведения пациенток, данные наследственного, соматического, акушерского, фармакологического анамнеза, а также результаты общего анализа крови и коагулограммы.

Порядок включения отобранных предикторов, имеющих наибольшее значение, с указанием процента верного предсказания на каждом шаге, позволяет анализировать динамику предсказательной ценности предикторов (табл. 5).

В результате пошагового отбора переменных итоговую статистически-значимую модель ( $p < 0,001$ ) составил 21 предиктор, причем показатель конкордации был равен 91,1 %. Это означает, что в I триместре беременности исход гестации будет правильно определен с вероятностью 91,1 %. Коэффициент D-Зоммера также имел высокие значения (0,823), что говорит о сильной связи изучаемых показателей.



Таблица 5.

**Параметры логистической регрессионной модели  
для предсказания поздних акушерских осложнений  
в I триместре беременности**

Показатель	Результаты включения предикторов				Оценка логистической регрессии				
	$\chi^2$	p	Concordant	Somers' D	$\beta$	$\chi^2$	p	SE	
Intercept «Без осложнений»	–	–	–	–	10,75	24,0	0,000	–	
Intercept «Легкая степень»	–	–	–	–	15,84	51,5	0,000	–	
Intercept «Средняя степень»	–	–	–	–	17,96	65,3	0,000	–	
X 1	Возраст	414	0,000	69,2	0,47	-0,12	63,5	0,000	-0,36
X 2	Гемоглобин	275	0,000	74,4	0,50	0,02	9,6	0,002	0,11
X 3	Лейкоциты	350	0,000	83,8	0,68	0,95	322	0,000	0,74
X 4	СОЭ	382	0,000	86,4	0,73	-0,39	414	0,000	-0,83
X 5	ПТВ	137	0,000	88,1	0,76	-0,58	28,0	0,000	-0,25
X 6	ТВ	57,1	0,000	88,7	0,78	1,26	175	0,000	0,72
X 7	Фибриноген	44,8	0,000	89,0	0,78	-5,39	418	0,000	-1,42
X 8	Паритет родов	43,0	0,000	89,4	0,79	0,83	30,1	0,000	0,23
X 9	Образование	32,4	0,000	89,7	0,80	-0,25	7,0	0,008	-0,10
X 10	Дородовая психопрофилактика	30,2	0,000	90,0	0,80	-1,23	84,5	0,000	-0,32
X 11	Наследственность	32,1	0,000	90,3	0,81	0,17	28,7	0,000	0,16
X 12	Фармакологический анамнез	21,8	0,000	90,5	0,81	-0,20	18,7	0,000	-0,13
X 13	Герпетическая инфекция (B00.9)	16,8	0,000	90,6	0,81	-0,28	6,7	0,010	-0,07
X 14	Новообразование (Класс II)	16,6	0,000	90,7	0,82	-0,48	7,7	0,006	-0,07
X 15	Ожирение (E66.9)	18,3	0,000	90,6	0,81	-0,37	20,1	0,000	-0,12
X 16	Заболевания системы кровообращения (Класс IX)	8,7	0,003	90,7	0,82	-1,21	115	0,000	-0,33

X 17	Хронический бронхит (J41.0)	9,0	0,003	90,8	0,82	-0,37	15,5	0,000	-0,11
X 18	Язва желудка хроническая (K25.7)	7,2	0,007	90,9	0,82	-0,87	11,0	0,000	-0,08
X 19	Заболевания костно- мышечной системы (Класс XIII)	7,1	0,008	90,9	0,82	-0,47	8,4	0,004	-0,08
X 20	Заболевания мочеполовой системы (Класс XIV)	6,7	0,010	91,0	0,82	-0,58	26,7	0,000	-0,16
X 21	Тазовые боли (N94)	6,6	0,010	91,1	0,82	-0,58	32,7	0,000	-0,15
<i>Примечание: Intercept — коэффициент для конкретной группы; Concordant — процент правильной переклассификации; Somers'D — коэффициент связи Д-Заммера; <math>\beta</math> — коэффициент регрессии; SE — стандартизированный коэффициент регрессии.</i>									

Согласно данной модели, значимыми количественными показателями, влияющими на течение беременности, были следующие: возраст, гемоглобин, лейкоциты, фибриноген, СОЭ, протромбиновое и тромбиновое время. Из медико-социальных параметров выделены: паритет родов, образование, наследственность, фармакологический анамнез, дородовая психопрофилактика. Среди соматических заболеваний, предикторами развития поздних осложнений гестации являются: герпетическая инфекция, новообразования, ожирение, заболевания системы кровообращения, хронический бронхит, язвенная болезнь желудка, заболевания костно-мышечной системы, заболевания мочеполовой системы, в том числе тазовые боли.

Дальнейший анализ потенциальных предикторов позволил установить, что больше нет показателей, которые можно было бы включить в уравнение, так как они имеют уровень значимости более критического уровня ( $p > 0,01$ ).

Наибольшие значения модулей стандартизованных коэффициентов у следующих предикторов: X7 — фибриноген ( $SE = -1,420$ ); X4 — СОЭ ( $SE = -0,832$ ); X3 — лейкоциты ( $SE = 0,737$ ); X6 — тромбиновое время ( $SE = 0,723$ ), т. е. именно по этим показателям максимально отличаются сравниваемые группы «исходы гестации».

В ходе анализа было установлено, что возраст матери и паритет родов, которые при изучении их независимого влияния на течение беременности имели низкую оценку, в множественной модели показали значимую связь с тяжестью исследуемых осложнений.

Такие предикторы, как семейное положение, занятость, экономический статус, приоритеты питания, питьевой рацион и прегравидарная подготовка не включены в уравнение логистической регрессии ( $\chi^2 < 1,0$ ), и не подтвердили свое значимое влияние на изучаемую патологию ( $p > 0,01$ ).

Вероятность отнесения беременной к какой-либо категории порядкового признака «исход гестации» вычисляется из уравнения регрессии которое в общем случае имеет следующий вид:

$$p = \frac{\exp(\beta_0 + \beta_1 \times X_1 + \beta_2 \times X_2 + \dots + \beta_k \times X_k)}{1 + \exp(\beta_0 + \beta_1 \times X_1 + \beta_2 \times X_2 + \dots + \beta_k \times X_k)},$$

где  $\beta$  — коэффициенты регрессии для соответствующих предикторов (X).

В уравнении есть три коэффициента (Intercept) для конкретных групп «Без осложнений», «Легкая степень» и «Средняя степень» и коэффициенты для признаков-предикторов, вошедших в уравнение. Используя один Intercept и коэффициенты, для каждого наблюдения вычисляется одно значение параметра  $\beta$ . Далее оно подставляется в уравнение для оценки вероятности отнесения этого наблюдений в каждой группе, для которой вычислен коэффициент Intercept. Для вычисления вероятности отнесения к группе «Тяжелая степень» нужно из 1 вычесть сумму вероятностей для градаций «Без осложнений», «Легкая степень» и «Средняя степень».

\*\*\*

Для практической работы представляет несомненный интерес возможность предсказывать акушерские осложнения по совокупности всех имеющихся данных о пациентке: как клинических, так и лабораторных. Мы попытались предсказать развитие неблагоприятных исходов гестационного периода по всем возможным предикторам в целом.

На основании логистически-регрессионного анализа установлены значимые клиничко-лабораторные предикторы осложнений второй половины беременности: возраст, уровень гемоглобина, лейкоцитов, фибриногена, СОЭ, ПТВ, ТВ, паритет родов, образование, наследственность, фармакологический анамнез, дородовая психопрофилактика, герпетическая инфекция, новообразования,

ожирение, заболевания системы кровообращения, хронический бронхит, язвенная болезнь желудка, заболевания костно-мышечной системы, заболевания мочеполовой системы.

Несмотря на большое количество возможных объясняющих переменных, хотелось отметить, что уже на втором шаге в мульти-регрессионной модели хронические заболевания уступили свое лидирующее значение по значимости предикторов уровню гемостазиологических показателей.

Учитывая результаты исследования, входящие в объем стандарта оказания медицинской помощи беременным, в I триместре беременности, кроме общеизвестных данных о высоком риске развития акушерских осложнений у женщин с экстрагенитальной патологией, необходимо оценить гемоконцентрацию, коагуляционный статус, активацию фибринолиза, обратить внимание на уровень лейкоцитов и СОЭ.

Установленная нами зависимость позволяют осуществлять качественно новый подход к прогнозированию, диагностике и упреждающей терапии расстройств системы гемостаза в акушерстве – выделять группу риска среди популяции беременных женщин для диагностики и профилактики тромбгеморрагических осложнений гестационного периода.

#### *Список литературы:*

1. Демографический ежегодник. Стат. сб. М.: Росстат, 2009.
2. Здравоохранение в России. Стат. сб. М.: Росстат, 2001—2009.
3. Леонов В. Логистическая регрессия в медицине и биологии. URL: [http://www.biometrica.tomsk.ru/logit\\_1.htm](http://www.biometrica.tomsk.ru/logit_1.htm)
4. Макацария А.Д. Тромбозы и тромбозмболии в акушерско-гинекологической практике: молекулярно-генетические механизмы и стратегия профилактики тромбозмболических осложнений : рук. для врачей / А.Д. Макацария, В.О. Бицадзе, С.В. Акиншина. М.: МИА, 2007. — 1064 с.
5. Обучение медицинской статистике. Двадцать конспектов лекций и семинаров. Женева: «Всемирная Организация Здравоохранения, Медицина». 1989. 216 с.
6. Преэклампсия: руководство / ред.: Г.Т. Сухих, Л.Е. Мурашко. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. — 586 с. — (Библиотека врача-специалиста).
7. Радзинский В.Е. Безопасное акушерство / В.Е. Радзинский, И.Н. Костин // Акушерство и гинекология. — 2007. — № 5. — С. 12—16.
8. Россия в цифрах. Стат. сб. М.: Росстат, 2010.

9. Стрюк Р.И. Заболевания сердечно-сосудистой системы и беременность: рук. для врачей / Р.И. Стрюк. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. — 277 с.
10. Тенденции в области материнской смертности: с 1990 по 2008 год [Электронный ресурс] / ВОЗ; ЮНИСЕФ; ЮНФПА и Всемирного банка. Женева: ВОЗ, 2010. — Режим доступа: [old.imapress.spb.ru/news/operative/operative](http://old.imapress.spb.ru/news/operative/operative).
11. Тромботические состояния в акушерской практике / Ю.Э. Доброхотова [и др.]; под ред. Ю.Э. Доброхотовой, А.А. Щеголева. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. — 124 с. — (Библиотека врача-специалиста. Акушерство и гинекология. Хирургия).
12. Тромбофилии в акушерской практике: учеб.-метод. пособие / М.С. Зайнулина [и др.]; под ред. Э.К. Айламазяна. СПб.: Изд-во Н-Л, 2005. — 45 с.
13. Чаклин А.В., Осечинский И.В. Основные методические принципы эпидемиологического исследования неинфекционных болезней. Эпидемиология неинфекционных заболеваний. М. Медицина. 1990. С. 190—215.
14. Юдаева Л.С. Тромбогеморрагические осложнения во время беременности и родов у больных с врожденными заболеваниями соединительной ткани / Л.С. Юдаева, А.Д. Макацария // Рус. мед. журн. — 2006. — С. 11—16.
15. Abalos E. The tools and techniques of evidence-based medicine / E. Abalos, G. Carroli, M.E. Mackey // Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol. — 2005. — Vol. 19, № 1. — P. 15—26.
16. Adverse perinatal outcomes and risk factors for preeclampsia in women with chronic hypertension: a prospective study / L.C. Chappel [et al.] // Hypertension. — 2008. — Vol. 51, № 4. — P. 1002—1009.
17. Association of maternal endothelial dysfunction with preeclampsia / J.C. Chambers [et al.] // JAMA. — 2001. — Vol. 285, № 12. — P. 1607—1612.
18. Bennett S., Woods T., Liyanage W.M., Smith D.L. A simplified general method for cluster-sample surveys of health in developing countries. // World Health Stat. Q. 1991. Vol. 44, № 3. P. 98—106.
19. Bick R. L. Hereditary and acquired thrombophilic disorders / R.L. Bick // Clin. Appl. Thromb. Hemost. — 2006. — Vol. 12, № 2. — P. 125—135.
20. Brenner B. Thrombophilia and adverse outcomes / B. Brenner // Obstet. Gynecol. Clin. North Am. — 2006. — Vol. 33, № 3. — P. 443—456.
21. Coagulation inhibitors preeclamptic pregnant women / M.A. Osmanagaoglu [et al.] // Arch. Gynecol. Obstet. — 2005. — Vol. 271, № 3. — P. 227—230.
22. Cross J.C. The genetics of pre-eclampsia: a feto-placental or maternal problem? / J.C. Cross // Clin. Genet. — 2003. — Vol. 64, № 2. — P. 96—103.

23. Facco F. Genetic thrombophilia and intrauterine growth retardation: a meta-analysis / F. Facco, W. You, W. Grobman // *Obstet. Gynecol.* — 2009. — Vol. 113, № 6. — P. 1206—1216.
24. Faller D.V. Endothelial cell responses to hypoxic stress / D.V. Faller // *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* — 1999. — Vol. 26, № 1. — P. 74—84.
25. Fisher S.J. The placental problem: linking abnormal cytotrophoblast differentiation to the maternal symptoms of preeclampsia / S.J. Fisher // *Reprod. Biol. Endocrinol.* — 2004. — Vol. 2. — P. 53.
26. Garbers S, Lipkind H, Chiasson MA. Maternal obesity and diabetes as risk factors for adverse pregnancy outcomes: differences among 4 racial/ethnic groups / T.J. Rosenberg [et al.] // *Am. J. Public Health.* — 2005. — Vol. 95, № 9. — P. 1545—1551.
27. Garovic V.D. Hypertension in pregnancy: an emerging risk factor for cardiovascular disease / V.D. Garovic, S.R. Hayman // *Nant. Clin. Pract. Nephrol.* — 2007. — Vol. 3, № 11. — P. 613—622.
28. Getahun D. Risk factors for antepartum and intrapartum stillbirth: a population-based study / D. Getahun, C.V. Ananth, W.L. Kinzler // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 2007. — Vol. 196, № 6. — P. 499—507.
29. Guidelines for investigating stillbirths: an update of a systematic review / P. Corabian [et al.] // *J. Obstet. Gynaecol. Can.* — 2007. — Vol. 29, № 7. — P. 560—567.
30. Hosmer D.W. Jr., Lemeshow S. *Applied logistic regression*: 2nd ed. John Wiley & Sons, Inc. 2000, 397 p.
31. Kobashi G. Genetic and environmental factors associated with the development of hypertension in pregnancy / G. Kobashi // *J. Epidemiol.* — 2006. — Vol. 16, № 1. — P. 1—8.
32. Lwanga S.K., Lemeshow S. *Sample size determination in health studies*. Geneva: «World Health Organization». 1991.
33. McMaster M.T. Abnormal placentation and the syndrome of preeclampsia / M.T. McMaster, Y. Zhou, S.J. Fisher // *Semin. Nephrol.* — 2004. — Vol. 24, № 6. — P. 540—547.
34. Preeclampsia, gestational hypertension and intrauterine growth restriction, related or independent conditions? / J. Villar [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 2006. — Vol. 194, № 4. — P. 921—931.
35. Roberts J.M. Preeclampsia: recent insights / J.M. Roberts, H.S. Gammill // *Hypertension.* — 2005. — Vol. 46, № 6. — P. 1243—1249.

## **МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ СЕРДЦА ПЛОДОВ И НОВОРОЖДЕННЫХ С РАЗЛИЧНЫМИ ВАРИАНТАМИ ЗАДЕРЖКИ ВНУТРИУТРОБНОГО РАЗВИТИЯ**

*Марковский Владимир Дмитриевич*

*д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой патологической анатомии, проректор по научно-педагогической работе, Харьковский национальный медицинский университет, г. Изюм*

*Сорокина Ирина Викторовна*

*д-р мед. наук, профессор, профессор кафедры патологической анатомии, Харьковский национальный медицинский университет, г. Изюм*

*Мирошниченко Михаил Сергеевич*

*канд. мед. наук, ассистент кафедры патологической анатомии, Харьковский национальный медицинский университет, г. Изюм*

*Плитель Оксана Николаевна*

*канд. мед. наук, ассистент кафедры патологической анатомии, Харьковский национальный медицинский университет, г. Изюм*

Одной из тенденций современной демографии является увеличение количества детей с задержкой внутриутробного развития (ЗВУР) [18, с. 84], частота которой в разных странах мира составляет от 3 до 24 % среди доношенных и от 18 до 46 % среди недоношенных детей [29, с. 18]. Перинатальная смертность среди детей со ЗВУР в 4—8 раз выше по сравнению с детьми, показатели физического развития которых при рождении соответствовали сроку гестации [35, с. 53].

ЗВУР плода или новорожденного является наиболее характерным проявлением перенесенной хронической внутриутробной гипоксии, которая обусловлена материнскими, плацентарными и плодовыми факторами. Влияние на плод такого повреждающего фактора как хроническая гипоксия приводит к истощению резервных возможностей организма новорожденного и нарушению адаптационных процессов в постнатальном периоде [43, с. 9].

Одним из наиболее объективных показателей, отражающих внутриутробное состояние плода, является его сердечная

деятельность, которая очень чутко отражает нарушение маточно-плацентарного и плодово-плацентарного кровообращения. Под воздействием вредных факторов в организме плода наблюдаются патологические изменения, в частности нарушается развитие и созревание различных элементов миокарда, что может привести к нарушению перестройки сердечно-сосудистой системы в раннем адаптационном периоде после рождения ребенка [32, с. 101].

Недостаточная масса тела при рождении является фактором риска в формировании кардиоваскулярной патологии в дальнейшей жизни. Известно, что дефицит массы тела при рождении сопровождается снижением количества кардиомиоцитов [24, с. 7].

ЗВУР несет в себе риск более раннего и более выраженного проявления тех заболеваний и патологических состояний, которые непосредственно связаны с процессом старения и инволюции [11, с. 103]. В числе последних — артериальная гипертензия, атеросклероз, ишемическая болезнь сердца [52, с. 976].

Следует отметить, что данные, посвященные сердечно-сосудистой системе у детей со ЗВУР, единичные и несистематизированные, имеют клиническую направленность и не имеют морфологического подтверждения. Кроме того, вообще отсутствуют данные о сердечно-сосудистой системе у детей со ЗВУР, учитывая не нозологическое его происхождение с точки зрения патологии матери, а вариант данного синдрома — симметричный (сЗВУР) или асимметричный (асЗВУР). А именно такой подход к изучению ЗВУР как к синдрому, который может быть двух вариантов, преобладает в современной литературе, соответствует требованиям неонатологов и педиатров [31, с. 41]. Отсутствуют комплексные исследования, которые не позволяют получить полного представления о морфологических изменениях, компенсаторных возможностях сердца плодов и новорожденных с различными вариантами ЗВУР, провести патогенетически обоснованные профилактические мероприятия. Таким образом, актуальность данной проблемы и отсутствие комплексных морфологических исследований сердца у детей со ЗВУР послужили основой для проведения данного исследования.

Материалом для данного исследования послужили сердца 84 плодов и новорожденных в сроке гестации 21—41 неделя, которые были получены во время проведения вскрытий. В ходе проведенного нами исследования весь секционный материал был разделен на три группы: в первую группу (34 случая) отнесены средневесные плоды и новорожденные с соответствующими сроку гестации антропометрическими показателями и погибшие от причин, не связанных



с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, инфекционной патологией; во вторую группу (27 случаев) — плоды и новорожденные с ЗВУР; в третью группу (23 случая) — плоды и новорожденные с аЗВУР. Кроме того, все исследуемые группы в зависимости от срока гестации были разделены на подгруппы: плоды и новорожденные в сроке гестации 21—26, 27—35, 36—41 неделя.

Во время секционных исследований плодов и новорожденных измеряли массу и длину тела, массу сердца, толщину стенки правого (ТСПЖ) и левого желудочков (ТСЛЖ) сердца. После проведенных измерений мы вырезали из средней трети каждого желудочка сердца один кусочек размером 1,0×1,0×0,5 см для дальнейшего морфологического исследования. Для изучения морфологических особенностей сердца использовали гистологические, гистохимические, иммуногистохимические методы окраски.

По мнению И.А. Кельмансона [24, с. 54], оценка массы тела плодов и новорожденных является наиболее доступным, достаточно объективным показателем, делающим его удобным для использования в качестве интегральной характеристики оптимальности внутриутробного развития. Использование в качестве индикаторного признака массы тела плодов и новорожденных позволяет весьма удовлетворительно прогнозировать некоторые важнейшие аспекты ближайшего и отдаленного развития ребенка.

Анализируя выраженность и направленность изменений средних показателей массы тела, индекса Кетле у детей со ЗВУР в зависимости от варианта данного синдрома можно говорить о неоднозначности изменения выше указанных параметров. Так, нами установлены достоверно сниженные показатели массы тела и индекса Кетле у детей со ЗВУР по сравнению со средневесными детьми. Причем у плодов и новорожденных с аЗВУР отмечается более выраженный дефицит выше указанных показателей по сравнению с детьми с ЗВУР.

Замедление роста является универсальной реакцией плода на алиментарный дефицит в период внутриутробного развития. Многочисленные исследования свидетельствуют о том, что при дефиците белка и калоража во время беременности у матери животные не реализуют генетически обусловленные возможности внутриутробного роста. Универсальной закономерностью является и то, что чем раньше во время беременности плод испытывает стрессорные воздействия, реализующиеся в форме алиментарного дефицита и гипоксии, тем больше вероятность долгосрочных и стойких последствий такого воздействия. На ранних этапах фетального развития рост ребенка регулируется за счет поступления

нутриентов и кислорода. На определенной стадии антенатального развития возникает эффект «канализирования» роста. При этом особи, имеющие относительно малые размеры тела, таковыми и остаются в дальнейшем. У человека феномен «канализирования» хорошо прослеживается при изучении динамики антропометрических показателей на фоне центильных кривых для соответствующих возрастных групп. Если канализирование завершено, становится невозможным ускорить темпы дальнейшего роста даже ценой форсирования алиментарных нагрузок [32, с. 54].

Нами в ходе исследования установлено, что у плодов и новорожденных с сЗВУР и особенно с асЗВУР показатели массы сердца, ТСЛЖ и ТСПЖ сердца достоверно снижены по сравнению со средневесными детьми. У средневесных плодов и новорожденных, с сЗВУР, асЗВУР в сроке гестации 21—26 недель достоверной разницы в значениях ТСЛЖ и ТСПЖ не выявлено, однако в сроке гестации 27—35, 36—41 неделя в большинстве случаев отмечается достоверное преобладание ТСПЖ над ТСЛЖ у плодов и ТСЛЖ над ТСПЖ у новорожденных, что можно объяснить неодинаковой функциональной активностью различных частей сердца на этапах онтогенеза. Так, характерным для внутриутробного периода является большая масса правого желудочка (ПЖ) по сравнению с левым желудочком (ЛЖ), что определяется высоким легочным сосудистым сопротивлением и низким системным сосудистым сопротивлением [16, с. 26], а также значительным преобладанием минутного объема крови ПЖ над ЛЖ [10, с. 201].

О снижении различных показателей сердца плодов и новорожденных со ЗВУР на различных этапах онтогенеза свидетельствуют ряд проведенных исследований [24, с. 59]. Отмечено снижение массы сердца у детей со ЗВУР, которые умерли внезапно [6, с. 32; 47, с. 148].

При эхокардиографическом обследовании И.А. Кельмансон у 20 детей первого года жизни с малой массой тела при рождении отметил статистически достоверное снижение диаметра ПЖ, толщины межжелудочковой перегородки и размеров левого предсердия [24, с. 74].

У детей со ЗВУР отмечаются более низкие, по сравнению с контрольной группой, показатели конечно-диастолического и конечно-систолического диаметров, конечно-диастолического и конечно-систолического объемов ЛЖ, что подтверждает данные о наличии «дистрофического» синдрома при рождении у этих детей, описанного Г.М. Дементьевой в 1984 году [17, с. 15; 33, с. 21].

У таких детей отмечены достоверно более низкие показатели ударного и минутного объемов, фракции выброса и сердечного

индекса, что свидетельствует о наличии гипокинетического типа централизации кровообращения [32, с. 95].

Изучая гистогенез сердца при действии вредных факторов, Б.Н. Ключевский отметил не только уменьшение массы сердца у детей с малой массой тела, но и неправильное формирование перегородок, истинные задержки развития перегородок и магистральных сосудов сердца, различные формы гистологических изменений мышечных и сосудистых компонентов сердца, нарушение развития внутрисердечного рельефа сердца [25, с. 59].

Воздействие неблагоприятных факторов в антенатальном и перинатальном периодах приводит не только к замедленному и асинхронному созреванию сердечно-сосудистой системы, но и способствует нарушению процессов морфогенеза и функционирования проводящей системы сердца и интракраниального аппарата вегетативной нервной системы, и может обусловить формирование аритмий в постнатальном периоде [5, с. 42].

Отмеченное нами в ходе исследования уменьшение показателей массы тела, индекса Кетле, массы сердца, ТСЛЖ, ТСПЖ у детей со ЗВУР объясняется рядом ученых нарушением выработки тканевых факторов роста — гормоноподобных веществ белковой или гликопротеидной структуры, влияющих на процессы клеточного деления и инициирующих тканевую дифференциацию. Концентрация важнейших факторов роста в крови и тканях плода возрастает по мере увеличения сроков гестации и коррелирует со значениями массы тела при рождении, а патологические воздействия на плод, сопровождающиеся снижением маточно-плацентарного кровотока и алиментарным дефицитом, ведут к снижению тканевого уровня важнейших ростовых факторов у плода [24, с. 36].

При микроскопическом исследовании в сердце детей со ЗВУР нами выявлены различные морфологические изменения, варьирующие по распространенности и степени выраженности повреждений. Необходимо отметить, что у средневесных плодов и новорожденных морфофункциональные изменения стромы и паренхимы сердца выражены умеренно и уменьшаются с увеличением срока гестации, а у плодов и новорожденных со ЗВУР степень выраженности морфофункциональных изменений в сердце увеличивается с возрастанием гестационного срока.

Кроме того, нами установлено, что максимальные морфофункциональные изменения отмечаются в сердце плодов и новорожденных с аЗВУР по сравнению с детьми с сЗВУР. Данная закономерность, возможно, обусловлена следующим. Основываясь

на наших данных, работах отечественных и зарубежных авторов [41, с. 102], мы можем высказать предположение о том, что этиологические факторы, способствующие развитию такого осложнения беременности, как синдром ЗВУР, различны для сЗВУР и асЗВУР. Отмечают, что такие социальные факторы, как материальное благосостояние женщины, ее питание и др. чаще способствуют возникновению сЗВУР [37, с. 69], а различные осложнения течения беременности, обострения экстрагенитальной патологии матери во время беременности способствуют возникновению асЗВУР [32, с. 49]. Факторы, способствующие возникновению сЗВУР, начинают действовать уже с момента оплодотворения и возникновения беременности, то есть характеризуются ранним повреждающим действием. В результате этого отмечается уменьшение как числа, так и размеров клеток, что приводит к пропорциональной редукции размеров головки и тела плода.

Однако факторы, способствующие возникновению асЗВУР, характеризуются поздним повреждающим действием, в результате чего развивается фетоплацентарная недостаточность (ФПН), происходит уменьшение размеров клеток. Включаются различные компенсаторно-приспособительные реакции, возникает так называемый синдром сохранения мозга, характеризующийся шунтом кислорода и питательных веществ от внутренних органов к мозгу [37, с. 71]. Именно за счет этого, с нашей точки зрения, структура различных внутренних органов, в том числе и сердца, страдает в большей степени у детей с асЗВУР по сравнению с детьми с сЗВУР.

В сердце у детей со ЗВУР морфологические изменения более выражены в стенке ПЖ у плодов и ЛЖ у новорожденных, что, по-видимому, связано с их большей функциональной нагрузкой на этапах онтогенеза. Отмечается неравномерность окрашивания миокарда гематоксилином и эозином. В большинстве случаев поперечная исчерченность мышечных волокон неравномерно выражена во всех слоях миокарда.

Наряду с нормальными мышечными волокнами встречаются участки с неравномерной гипертрофией и атрофией отдельных волокон сердечной мышцы. У средневесных детей количество гипертрофированных мышечных волокон преобладает в ПЖ у плодов и в ЛЖ у новорожденных.

При микроскопическом исследовании отмечаются обширные участки волнообразной деформации мышечных волокон при сЗВУР

и особенно при асЗВУР, что расценивается как признак гипоксического повреждения [28, с. 10; 39, с. 58].

По данным зарубежных авторов, в основе патологических состояний, сопровождающихся снижением массы тела при рождении, лежат достаточно сходные механизмы, суть которых можно свести к антенатальному стрессу, реализующемуся на фоне алиментарного дефицита и гипоксии плода [24, с. 81].

Логично предположить, что антенатальный стресс не может не отразиться на морфологических и функциональных характеристиках сердечно-сосудистой системы, которая поддерживает жизнеспособность организма и претерпевает интенсивный рост и перемоделирование на всех этапах онтогенеза.

Стресс-реакция характеризуется особым гормональным фоном и структурно-функциональными изменениями основных тканевых систем и органов. Катехоламины и кортикоиды играют важную роль в развитии стресс-реакции и оказывают влияние на функционирование кардиомиоцитов. Высокая концентрация катехоламинов в крови способствует увеличению числа контрактурно поврежденных кардиомиоцитов [19, с. 61; 21, с. 379].

В нашем исследовании в сердцах отмечаются контрактурные изменения кардиомиоцитов, степень выраженности которых зависит от варианта ЗВУР. Так, у плодов и новорожденных с сЗВУР в сроке гестации 21—26 недель в сердце отмечаются в большинстве случаев контрактурные изменения I степени тяжести и единичные контрактурные изменения II степени тяжести; в 27—35 недель — обнаруживаются повреждения миокарда клеток по контрактурному типу I и II степеней тяжести, представленные в равных пропорциях; в 36—41 неделю — признаки контрактурных повреждений преимущественно II степени тяжести, в единичных участках III степени тяжести.

У плодов и новорожденных с асЗВУР в сердце отмечается максимальное количество контрактурно измененных кардиомиоцитов по сравнению с сЗВУР. Так, в сроке гестации 21—26 недель отмечено преобладание контрактурно измененных кардиомиоцитов II степени тяжести над I степенью тяжести; в 27—35 недель отмечаются контрактурные изменения I и II степени тяжести, представленные в равных пропорциях, и в единичных случаях III степени тяжести; в 36—41 неделю появляются многочисленные миоциты с контрактурно-литическими изменениями, при этом контрактурные изменения II и III степени тяжести представлены в равных пропорциях.

Наряду с волнообразной деформацией и контрактурными изменениями мышечных волокон определяются участки с нарушением ориентации мышечных волокон, с явлениями фрагментации. Степень выраженности фрагментации мышечных волокон при сЗВУР и асЗВУР различна — от наличия единичных очагов, имеющих вид поперечных трещин кардиомиоцитов при сЗВУР, до полного разделения групп мышечных волокон с признаками пересокращения или расслабления при асЗВУР. При асЗВУР в сроке гестации 36—41 неделя в единичных очагах фрагментация мышечных волокон сочетается с выраженной эозинофилией и фуксинофилией, что является признаком начинающегося некроза миокарда. Согласно данным литературы, эти морфологические изменения возникают при отчетливо выраженной фибрилляции желудочков [13, с. 9].

В сроке гестации 27—35 недель у плодов и новорожденных с сЗВУР и асЗВУР выявляются явления внутриклеточного миоцитолита, степень выраженности и глубина поражения которого максимальна у детей с асЗВУР.

По данным ряда морфологов, внутриклеточный миоцитолит, контрактурные повреждения и глыбчатый распад миофибрилл составляют морфологический субстрат альтеративной недостаточности сердца и играют нередко ведущую роль в танатогенезе плода и новорожденного [22, с. 42].

Начиная с 27—35 недель гестации у плодов и новорожденных с асЗВУР, в сроке гестации 36—41 неделя при сЗВУР и асЗВУР в миокарде определяется жировая дистрофия кардиомиоцитов в виде очаговых скоплений мелких пылевидных капелек по ходу миофибрилл. По нашим данным, жировая дистрофия кардиомиоцитов развивается под влиянием хронической внутриутробной гипоксии.

В своих исследованиях О.С. Третьякова отмечает [42, с. 15], что ультраструктурным признаком ишемического повреждения сердечной мышцы у плодов и новорожденных являются липидные включения в кардиомиоцитах.

Однако некоторые ученые утверждают [32, с. 86], что для миокарда незрелых плодов с малой массой тела ожирение не характерно, объясняя данный факт особенностями метаболизма и незрелостью ферментных систем.

Как известно, в возникновении синдрома ЗВУР главную роль играет ФПН различного генеза [41, с. 104], которая приводит к хронической гипоксии.

Изменения сердечной деятельности плода являются одними из постоянных патофизиологических проявлений хронической ФПН,

что обусловлено компенсаторным увеличением объема сосудистого русла плаценты или спазмом плацентарных артериол и развитием плацентарной гипертензии, характерным для декомпенсированных форм заболевания. В любом случае возникает повышенная нагрузка на ПЖ сердца, которая является пусковым моментом для последующих изменений сердечной деятельности плода [28, с. 9].

Влиянию хронической гипоксии на сердечно-сосудистую систему плода и новорожденного посвящено довольно большое количество как клинических, так и морфологических исследований [13, с. 10; 14, с. 60; 23, с. 14]. В литературе употребляется большое количество терминов для определения данного состояния: постгипоксическая кардиомиопатия, транзиторная ишемия миокарда, кардиопатии периода новорожденности, функциональная кардиопатия новорожденных, синдром асфиксии сердца, миокардиальная дисфункция и многое другое.

В результате гипоксии у плода нарушается вегетативная регуляция сердца и сосудов, в том числе и коронарных. Эти нарушения вызывают изменения в энергетическом обмене миокарда, приводят к быстрому снижению его сократительной функции. Этому способствуют такие анатомо-физиологические особенности, как расширенной тип коронарных артерий и карнитинная недостаточность. Результатом гипоксического повреждения миокарда является локальная дистрофия. Далее дистрофические процессы могут иметь два варианта развития: или полное восстановление функции, или формирование кардиосклероза. Сохранение вегетативной дисфункции в дальнейшем может привести к формированию стойких вегетовисцеральных нарушений, одним из проявлений которых является функциональная кардиопатия или так называемый цереброкардиальный синдром [40, с. 8].

При изучении влияния гипоксии на кардиогенез экспериментальных животных В.О. Козлов с соавторами наблюдали неестественную для нормального кардиогенеза картину неплотного прилегания эпикарда к миокарду желудочка, что свидетельствовало о задержке формирования сердечной стенки, развитии различных пороков сердца [26, с. 7].

Некоторыми зарубежными исследователями отмечено наличие различных пороков сердца у детей со ЗВУР [49, с. 376].

Sadia Malik с соавторами указывают на то, что у детей со ЗВУР в 2 раза чаще диагностируются пороки сердца по сравнению с детьми с нормальными показателями массы и роста [52, с 977].

У плодов и новорожденных со ЗВУР в различные сроки гестации отмечается наличие ишемически измененных участков миокарда, которые хорошо выявляются при окраске по Рего и по Ли. В ходе нашего исследования при подсчете удельного объема ишемизированной ткани отмечено, что у плодов и новорожденных с различными вариантами ЗВУР отмечается увеличение ишемически измененных участков миокарда с возрастанием срока гестации. В большинстве случаев при асЗВУР отмечаются достоверно большие показатели удельного объема ишемизированной ткани по сравнению с сЗВУР.

В кардиомиоцитах ядра преимущественно округло-овальной формы, принимают центральное расположение. В большинстве наблюдаемых случаев ядерный хроматин располагается по периферии ядра.

В сроке гестации 21—26 недель в исследуемых группах отмечаются единичные двуядерные клетки, количество которых уменьшается с увеличением срока гестации. По данным литературы, двуядерные клетки обладают более высокой функциональной активностью [46, с. 103].

При измерении площади, периметра ядер кардиомиоцитов нами выявлено, что в сроке гестации 21—26, 27—35 недель у средневесных плодов и новорожденных, с сЗВУР, асЗВУР отмечается увеличение показателей площади и периметра ядер кардиомиоцитов, что может указывать на повышение синтетической активности кардиомиоцитов, а начиная с 36 недель гестации значения выше указанных показателей уменьшаются, что свидетельствует о снижении морфофункциональной активности кардиомиоцитов. В большинстве наблюдений у детей с сЗВУР и особенно с асЗВУР площадь, периметр ядра достоверно снижены по сравнению со средневесными детьми.

Нуклеиновым кислотам, определяющим особенности строения белка живых организмов, на современном этапе исследований уделяется большое внимание.

Изучение биосинтеза нуклеиновых кислот и белков при любом виде патологии представляет определенный интерес, поскольку именно эти процессы характеризуют степень и глубину функциональных нарушений, происходящих в результате тех или иных изменений органов и тканей, и определяют уровень репаративных процессов в них [20, с. 48].

Известно, что интенсивность обменных процессов во многом определяется количественным содержанием нуклеиновых кислот в клетке. В нашем исследовании у средневесных плодов и новорожденных, с сЗВУР, асЗВУР отмечается тенденция увеличения показателей средней оптической плотности реакций Фельгена-



Россенбека, Браше до 35 недель гестации, что свидетельствует об активации ДНК-синтетической, РНК-синтетической активности кардиомиоцитов, и последующего снижения данной активности с 36 недель гестации.

Рядом ученых отмечено, что концентрация нуклеиновых кислот подвержена возрастным колебаниям. В условиях наиболее интенсивного развития сердечно-сосудистой системы на втором месяце эмбрионального развития в клетках миокарда усиленно накапливается РНК [14, с. 61].

И.С. Шпонька в своих работах по изучению развития миокарда обнаружил общую закономерность, заключающуюся в угасании синтеза ДНК в кардиомиоцитах на протяжении пре- и постнатального онтогенеза [46, с. 113].

В исследуемых группах достоверной разницы в показателях ДНК-синтетической и РНК-синтетической активности в ПЖ и ЛЖ сердца не выявлено. Результаты наших исследований показали, что в большинстве случаев ДНК-синтетическая и РНК-синтетическая активность кардиомиоцитов у плодов и новорожденных со ЗВУР достоверно снижена по сравнению со средневесными детьми, при этом максимальное снижение данной активности отмечено у плодов и новорожденных с асЗВУР, что, по нашему мнению, связано с морфофункциональной незрелостью кардиомиоцитов у данных детей и действием хронической внутриутробной гипоксии.

Особое внимание привлекает изучение состояния системы микроциркуляторного русла (МЦР) в самом функционально отягощенном органе, поскольку метаболизм усиленно работающего сердца находится в прямой зависимости от его кровоснабжения.

Система МЦР играет важную роль, так как при ее участии осуществляются все обменные процессы, определяющие характер и уровень пластического и энергетического обеспечения органов и тканей развивающегося организма [48, с. 47].

Нарушения в сосудах МЦР сердца играют большую роль в патогенезе различных заболеваний при действии неблагоприятных факторов и могут быть выделены как отдельный тип ишемии — микрососудистая ишемия [27, с. 8].

В ходе нашего исследования установлено, что степень выраженности дисциркуляторных изменений в исследуемых группах зависит от варианта ЗВУР и срока гестации. У плодов и новорожденных с асЗВУР сосудистые изменения в толще сердечной стенки выражены в большей степени по сравнению с сЗВУР. Так же, как и при сЗВУР,

при асЗВУР количество и обширность дисциркуляторных изменений увеличивается с возрастанием срока гестации.

Признаки нарушения кровообращения встречаются в субэндокардиальных, субэпикардиальных отделах и в толще миокарда сердца плодов и новорожденных со ЗВУР. Реакция сосудов МЦР неоднотипна — отмечается как их спазм, так и парез. Большая часть сосудов расширена, с увеличенными межэндотелиальными промежутками, находится в состоянии пареза, наблюдается адгезия эритроцитов к стенке сосуда, их выход за пределы сосуда в окружающую ткань с формированием кровоизлияний. Определяются явно выраженные явления стромального и периваскулярного отеков. В расширенных сосудах выявляются тромбы на разной стадии организации. Меньшая часть сосудов спазмирована, при этом внутренняя эластическая мембрана имеет «гофрированный» вид, а эндотелиоциты сосудов располагаются перпендикулярно базальной мембране, выступают в просвет сосуда. В единичных полях зрения отмечается удлинение и извилистость сосудов с формированием петлистых структур. Встречаются сосуды с утолщенной за счет увеличения объема цитоплазмы эндотелиоцитами стенкой, а также увеличивается число клеточных элементов, возникает гипертрофия и гиперплазия гладкомышечных клеток в сосудах. В части сосудов отмечается набухание эндотелиальных клеток, приводящее к сужению просвета, и слушивание их в просвет сосуда. Необходимо отметить, что в сосудах, проходящих в толще мышечного слоя, отмечается чередование «темных» и «светлых» эндотелиоцитов, что свидетельствует о различном функциональном состоянии этих клеток.

Выявленное нами расширение сосудов и усиление их извилистости до определенного предела имеет положительное значение, так как увеличивается площадь соприкосновения сосудов с окружающими тканями, что играет важную роль в осуществлении обмена веществ между кровью и тканями [39, с. 58].

Выраженный периваскулярный отек, набухание эндотелиальных клеток и слушивание их в просвет сосуда свидетельствуют о глубоком повреждении стенки сосуда. Это, безусловно, способствует нарушению транспортных процессов в капиллярном русле миокарда. Наличие при этом интерстициального отека значительно ухудшает условия для обмена метаболитов и газов между циркулирующей в капиллярах кровью и клеточным аппаратом сердца, приводя к снижению скорости поставки к кардиомиоциту питательных веществ из капилляра [42, с. 17].

Как известно, ключевым звеном регенерации и возобновления кровообращения в ишемизированных тканях является полноценность эндотелиальных клеток [34, с. 203]. Выявленные нами нарушения в сосудах МЦР, набухание и сдушивание эндотелиоцитов в просвет сосудов, по мнению ряда ученых, запускают физиологический ответ сосудистой стенки на повреждение. Данный механизм реализуется вместе с фактором Виллебранда, коллагеном, тромбоцитами. Это приводит к возникновению вазоконстрикции, микротромбоза [39, с. 59].

Изменения функционального состояния и содержания форменных элементов крови играют значительную роль в ограничении капиллярного кровотока. Все эти процессы способствуют поражению МЦР миокарда и ухудшают протекание его ишемии. При длительной ишемии нарушения кровообращения становятся необратимыми, повреждаются энергетические и пластические процессы в миокарде, что приводит к ограничению его функциональных возможностей и предрасполагает к развитию сердечной недостаточности, а в ряде случаев к смерти больного [40, с. 10].

Поврежденный эндотелий не способен реагировать на напряжение сдвига на своей поверхности и регулировать синтез оксида азота (NO) [4, с. 19; 12, с. 34].

Продуцируемый эндотелиальными клетками NO считается наиболее мощным эндогенным вазодилататором [30, с. 306]. Проникая вследствие диффузии в подлежащий сосудистый гладкомышечный слой, NO вызывает вазодилатацию путем активации растворимой гуанилатциклазы, ингибирует рост сосудистых гладкомышечных клеток [38, с. 8].

NO обладает антитромбогенными свойствами, способен предотвращать неблагоприятные последствия локальной активации лейкоцитов и тромбоцитов в очагах воспаления и ишемии [2, с. 10]. NO стабилизирует состояние тучных клеток, обладает цитопротекторным действием, предотвращает повреждение эндотелия, развитие тканевого отека [30, с. 201].

Синтаза оксида азота (NOs), относящаяся к группе NADPH-диафораз, является основным ферментом, способствующим продукции NO в эндотелиоцитах и некоторых других клетках из L-аргинина [51, с. 489].

В работе I. Kiliç и соавторов, выполненной на экспериментальном материале, одним из возможных звеньев патогенеза развития ЗВУР называется нарушение обмена NO [50, с. 376].

В нашем исследовании при постановке иммуногистохимической реакции к эндотелиальной фракции NOs (eNOs) отмечается снижение интенсивности ее синтеза у плодов и новорожденных как при сЗВУР, так и при асЗВУР. Так, при постановке пероксидазной реакции к eNOs у средневесных детей наблюдается позитивное окрашивание исключительно в сосудистых структурах с четким окрашиванием эндотелия при практически полном отсутствии позитивно окрашенных структур даже вблизи сосудов. В группе средневесных детей окрашивание зон, соответствующих месту синтеза eNOs, позволило судить о неповрежденном эндотелии (основном месте синтеза данной фракции NO), при этом вневазкулярная локализация eNOs была незначительной.

В сердце детей с различными вариантами ЗВУР при постановке пероксидазной реакции к eNOs отмечается менее выраженное окрашивание сосудистых структур при одновременном усилении внесосудистого синтеза. Достаточно часто в исследуемых группах эндотелий при постановке пероксидазной реакции к eNOs окрашивался хоть и интенсивнее, чем окружающая ткань, но четкой, практически линейной коричневатой окраски не наблюдалось. По всей видимости, при этом отмечается угнетение eNOs непосредственно в эндотелии на фоне некоторой активации в периваскулярном пространстве.

Результаты постановки пероксидазной реакции к индуцибельной фракции NOs (iNOs) в группе средневесных детей практически отрицательные. В сердце детей со ЗВУР при постановке пероксидазной реакции к iNOs отмечается появление позитивно окрашенных структур достаточно высокой степени интенсивности. При сопоставлении локализации синтеза eNOs и iNOs выявляется закономерность, возможно, объясняющая механизм повреждения кардиомиоцитов при ЗВУР, а, возможно, и при других состояниях, ведущих к поражению сердечной мышцы. В сердце детей со ЗВУР достаточно часто распределение синтеза iNOs наблюдается на участках, отдаленных от сосудов (как минимум через слой двух-трех кардиомиоцитов), что можно рассматривать, как активацию ее синтеза в зонах, где «влияние» eNOs при снижении ее синтеза незначительно или отсутствует. Одновременно незначительные признаки iNOs выявляются в стенке сосуда.

Дисфункция эндотелия, возникающая у детей со ЗВУР, ведет к тому, что возрастает активность NOs и снижается уровень глутатионпероксидазы, что, в свою очередь, приводит к избыточному образованию свободных радикалов, повышению пероксинитрита

и перекисного окисления липидов. Это способствует вазоконстрикции, тромбообразованию, повышению вязкости крови и ведет к нарушению микроциркуляции в тканях и органах, возникновению ишемических поражений [32, с. 144].

Еще одним важным показателем тканевого гомеостаза в настоящее время рассматривается степень активности апоптоза [7, с. 63], которая среди прочих факторов зависит и от уровня продукции NO, прежде всего его индуцибельной фракции [8, с. 54].

Апоптоз как фундаментальное биологическое явление наряду с митозом является завершающим этапом пролиферации, роста и дифференцировки всех тканей организма. Его можно рассматривать как следствие действия на клетки различных эндогенных и экзогенных факторов, контролируемых генетическими и нейро-иммуно-гормональными механизмами [1, с. 10]. Сбалансированное соотношение митоза и апоптоза является дефинитивным фактором для поддержания объема популяции клеток органа [45, с. 154].

Интересным феноменом, сопровождающим ранний кардиомиогенез, является избирательная гибель сократительных клеток при достижении определенного уровня цитодифференцировки, обнаруженная в сердце эмбрионов кур, крыс, человека. По мнению авторов, наблюдаемое явление генетически детерминировано и необходимо для нормального течения морфогенетических процессов в органе [46, с. 135]. В последнее время стало известно, что апоптоз играет ключевую роль в развитии конуса и ствола сердца, клапанов сердца и др. [8, с. 54; 14, с. 61].

Морфофункциональными признаками апоптоза являются фрагментация ДНК, кариорексис, кариолизис, активация лизосомального аппарата, конденсация митохондрий, образование апоптозных телец [7, с. 62].

Все пути индукции апоптоза сходятся на активации системы аспартат-специфических цистеиновых протеаз, именуемых каспазами. Каспазы конституционально экспрессированы в клетках, где находятся в состоянии неактивных зимогенов и после того, как под воздействием стимуляторов апоптоза подвергаются димеризации или специфическому протеолизу, они становятся активными и посредством каскада протеолитических реакций приводят к развитию всех биохимических и морфологических изменений, которые и представляют собой картину апоптоза [34, с. 410].

Изучение интенсивности выраженности апоптоза в сердце исследуемых групп с помощью пероксидазной реакции к каспазе-3 выявило усиление апоптотических процессов у детей со ЗВУР

по сравнению с группой средневесных детей, что, по всей видимости, является не только следствием перестройки сердца, но и последствием повреждения миокарда.

Проведенное нами морфометрическое исследование показало, что сердце у плодов и новорожденных с сЗВУР и с асЗВУР характеризуется по сравнению с сердцем средневесных детей диспропорциональностью структурной организации, характеризующейся повышением удельного объема соединительной ткани, эндомизия и снижением удельного объема кардиомиоцитов, сосудов, и, как следствие, снижением трофического индекса. Возникающая неадекватная васкуляризация миокарда сопровождается прогрессированием кардиосклероза и развитием дистрофических изменений.

Под воздействием неблагоприятных факторов возникающие морфофункциональные изменения в сердце детей со ЗВУР могут привести к нарушению перестройки сердечно-сосудистой системы в раннем адаптационном периоде после рождения ребенка.

Необходимо отметить, что адаптация системы кровообращения к внеутробным условиям жизнедеятельности является уникальным процессом, включающим в себя начало функционирования малого круга кровообращения, закрытие фетальных коммуникаций, переход с параллельной работы желудочков на последовательную [16, с. 105].

В проведенных исследованиях В.Р. Амирова с соавторами [3, с. 33] обнаружили в раннем неонатальном периоде у новорожденных с внутриутробной гипотрофией напряжение компенсаторно-приспособительных механизмов сердечно-сосудистой адаптации, что проявлялось артериальной гипертензией, лабильностью артериального давления, высокими показателями периферического сопротивления сосудов, недостаточно адекватной реакцией прекапиллярного русла к величине минутного объема кровотока.

При изучении постнатальной адаптации детей со ЗВУР отмечено, что у таких детей определяются признаки повышения электрической активности правых отделов сердца, нарушение проведения по типу неполной блокады правой ножки пучка Гиса, обменные нарушения в миокарде. Эхокардиографические исследования выявили у каждого третьего ребенка дилатацию ПЖ и снижение сократительной способности миокарда ЛЖ [32, с. 69].

Переход функционирования систем с фетального режима на младенческий у детей с малой массой тела, по данным В.В. Дашичева [15, с. 17], сопряжен с процессами «дозревания», поэтому соответствующая постнатальная трансформация органов имеет более длительное течение. Отмечено, что дети с малой массой



тела в момент рождения находятся на более ранних стадиях онтогенеза с меньшими значениями сердечного выброса и замедленными темпами сократительного процесса, свойственными незрелой сердечной мышце плода.

Исходная морфологическая незрелость у детей со ЗВУР служит основой достаточно стойкого отклонения от гомеостаза, что связано с низким уровнем чувствительности регуляторных механизмов. В условиях же внеутробного развития, предъявляющего более высокие требования к сердечно-сосудистой системе, низкая скорость контрактильной деятельности свидетельствует о систолической дисфункции миокарда ЛЖ в течение всего неонатального периода [24, с. 93].

У недоношенных детей со ЗВУР при рождении постнатальное преобразование сердечно-сосудистой системы протекает в две фазы. В течение первой фазы, длительность которой составляет 15 дней, функциональное состояние сердечно-сосудистой системы характеризуется гиповолемией большого круга кровообращения. Адаптационные возможности ребенка в это время крайне низки, но одновременно идет процесс структурного «созревания» функциональных систем организма. Вторая фаза (во второй половине неонатального периода) характеризуется мобилизацией адаптационных механизмов сердечно-сосудистой системы с высокой степенью функционального напряжения миокарда при активизации симпатикоадреналовой системы. Это происходит на фоне сохраняющейся незрелости сердечно-сосудистой системы, поэтому резервы ее функциональных возможностей в этот период жизни также низки, вследствие чего при повышении нагрузки на сердечно-сосудистую систему могут возникать кардиоваскулярные осложнения [32, с. 104].

Таким образом, в ходе данной работы проведено комплексное морфологическое исследование сердца плодов и новорожденных с сЗВУР и асЗВУР с использованием различных методов исследования, что позволило дать объективную оценку структурно-функционального состояния развивающегося сердца.

Нами в ходе исследования установлено, что у плодов со ЗВУР морфологические изменения как стромы, так и паренхимы сердца больше выражены в ПЖ, а у новорожденных — в ЛЖ, что связано с их большей функциональной нагрузкой на этапах онтогенеза. Отмечено, что у детей со ЗВУР степень выраженности выявленных морфофункциональных изменений в сердце увеличивается с возрастанием срока гестации. Кроме того, максимальные

морфофункциональные изменения в сердце отмечаются у плодов и новорожденных с асЗВУР по сравнению с детьми сЗВУР.

Выявленные в нашей работе морфофункциональные изменения в сердце плодов и новорожденных с сЗВУР и асЗВУР могут выступать в качестве пусковых звеньев в механизме развития патологии сердца в дальнейшем онтогенезе.

Важную роль для предотвращения возникновения синдрома ЗВУР, развития патологии сердца у детей данной категории необходимо придавать комплексу превентивных мероприятий. Для этого акушерам и гинекологам женских консультаций необходимо тщательно обследовать женщин вне беременности, проводить эффективную профилактику и лечение генитальной, экстрагенитальной патологии, ФПН, широко используя современные методы функциональной диагностики (УЗИ, доплерографию, кардиотокографию и др.). Кроме того, профилактические мероприятия должны включать в себя меры по снижению выявленных нами факторов [32, с. 23], способствующих возникновению ЗВУР, до наступления беременности, ведение здорового образа жизни женщиной, планирующей беременность. Все это в комплексе обеспечит оптимальные условия для зачатия и развития плода.

В случае наличия у ребенка синдрома ЗВУР рекомендуем неонатологам, педиатрам, детским кардиологам использовать результаты наших исследований для проведения патогенетически обоснованных лечебных мероприятий, которые, с нашей точки зрения, должны быть направлены на улучшение метаболизма и энергообеспечения в сердечной мышце, коррекцию сосудистых нарушений, нормализацию обмена оксида азота.

#### ***Список литературы:***

1. Акмаев И.Г. Современные представления о взаимодействиях регулирующих систем: нервной, эндокринной и иммунной // Успехи физиологических наук. 1996. Т. 27. № 1. С. 3—19.
2. Амелюшкина В.А., Коткина Т.И., Титова В.Н. Биохимические маркеры пораженного миокарда // Клиническая медицина. 2000. № 5. С. 9—13.
3. Амирова В.Р., Ахмадеева Э.Н., Курмангалеева А.М. Адаптация системы кровообращения новорожденных с внутриутробной гипотрофией // Педиатрия. 1990. № 10. С. 30—35.
4. Андреева А.А., Евсюкова И.И., Опарина Т.И. Продукция окиси азота и состояние центральной гемодинамики у новорожденных, здоровых и перенесших гипоксию // Педиатрия. 2004. № 1. С. 18—22.



5. Артюхов И.П., Галактионова М.Ю. Роль медико-социальных факторов риска в формировании нарушений ритма и проводимости сердца у детей // Сибирский медицинский журнал. 2006. № 2. С. 41—46.
6. Аряев М.Л. Порівняльна характеристика факторів ризику синдрому раптової смерті дітей в Україні та країнах Європи // Педіатрія, акушерство та гінекологія. 2002. № 4. С. 32—38.
7. Бахов Н.И., Майчук Ю.Ф., Корнев А.В. Концепция апоптоза // Иммунология. 1997. № 3. С. 62—64.
8. Белушкина Н.Н., Северин С.Е. Молекулярные основы патологии апоптоза // Архив патологии. 1999. № 2. С. 51—59.
9. Бунин А.Т., Федорова М.В. Синдром задержки развития плода: патогенез, клиника, диагностика и лечение // Акушерство и гинекология. 1988. № 7. С. 74—78.
10. Валькер Ф.И. Развитие органов у человека после рождения. М. : Медгиз, 1951. 359 с.
11. Валькер Ф.И. Морфологические особенности развивающегося организма. М.: Медгиз, 1959. 296 с.
12. Волосовець О.П., Кривопустов С.П., Мороз Т.С. Патогенетична роль оксиду азоту та ендотеліальної дисфункції в розвитку захворювань серцево-судинної системи у дітей // Здоровье ребенка. 2007. № 2 (5). С. 33—38.
13. Гнусаев С.Ф., Шибяев А.Н., Федерякина О. Б. Сердечно-сосудистые нарушения у новорожденных, перенесших перинатальную гипоксию // Педиатрия. 2006. № 1. С. 9—14.
14. Горелова Н.И. Характеристика гістогенетичних процесів у серці людини на ранніх етапах кардіогенезу // Морфологія. 2007. № 1. С. 59—62.
15. Дашичев В.В., Воловенко В.Н., Орендар Н.В. Динамика функционального состояния сердечно-сосудистой системы в неонатальном периоде у недоношенных новорожденных с очень низкой массой тела // Педиатрия. 2004. № 1. С. 15—17.
16. Дашичев В.В., Шорманов С.В., Олендарь Н.В., Лященко А.Ю. Неонатальная адаптация систем внешнего дыхания и кровообращения недоношенных детей. Ярославль, 2008. 163 с.
17. Дементьева Г.М., Короткая Е.В. Дифференциальная оценка детей с низкой массой при рождении // Вопросы охраны материнства и детства. 1981. № 2. С. 15—20.
18. Демина Т.Н., Джеломанова С.А. Синдром задержки развития плода: причины, факторы риска, пути профилактики и лечения // Медико-социальные проблемы семьи. 2000. № 1. С. 84—90.
19. Денисов В.М., Рукавишникова С.М., Жуков В.И. Биохимия миокарда, поврежденного адреналином. Х. : Оригинал, 1999. 184 с.

20. Денисов В.М., Цыганенко А.Я., Рукавишников С.М. Стресс. Системы регуляции и энергетический обмен в мозге и сердце. Х., 2002. 304 с.
21. Евсеева И.И. Стрессорная перестройка миокарда: динамика структурных изменений при различных видах стресса // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2000. № 10. С. 378—381.
22. Залавина С.В., Склянов Ю.И., Бгатов Н.П. Структурные изменения миокарда в системе мать-плод в условиях введения кадмия // Морфология. 2007. № 6. С. 42—45.
23. Капелько В.И. Нарушение энергообразования в клетках сердечной мышцы: причины и следствия // Соросовский образовательный журнал. 2000. № 5. С. 14—20.
24. Кельмансон И.А. Низковесный новорожденный и отсроченный риск кардиореспираторной патологии. СПб. : СпецЛит, 1999. 156 с.
25. Клосовский Б.Н., Ермакова В.А. Гистогенез сердца и его нарушение при действии вредных факторов // Вестник АМН СССР. 1966. № 4. С. 59—65.
26. Козлов В.О., Шаторна В.Ф., Машталір М.А. Нормальный кардіогенез та вплив деяких тератогенних факторів на розвиток серця // Морфологія. 2007. № 1. С. 7—15.
27. Коркушко О.В., Лишневская В.Ю. Современные представления о синдроме миокардиальной ишемии // Кровообіг та гемостаз. 2003. № 1. С. 8—17.
28. Лук'янова І.С., Головченко О.В. Вплив гострої та хронічної внутрішньоутробної гіпоксії на центральну гемодинаміку та функціональну активність міокарда у новонароджених // Перинатологія та педіатрія. 2003. № 2. С. 9—11.
29. Макаров О.В., Козлов П.В., Насырова Д.В. Синдром задержки развития плода: современные подходы к фармакотерапии // Российский вестник акушера-гинеколога. 2003. № 6. С. 18—22.
30. Малая Л.Т., Корж А.Н., Балковая Л.Б. Эндотелиальная дисфункция при патологии сердечно-сосудистой системы. Х. : Торсинг, 2000. 432 с.
31. Маркін Л.Б. Затримка розвитку плода (діагностика, профілактика, лікування) // Лечение и диагностика. 2003. № 2. С. 41—44.
32. Марковский В.Д., Гаргин В.В., Мирошниченко М.С. Патологическая анатомия сердца при задержке внутриутробного развития. Х. : Финарт, 2010. 158 с.
33. Могілевкіна І.О. Диференційний підхід до оцінки маси новонародженого // Перинатологія та педіатрія. 2000. № 3. С. 20—23.
34. Мойбенко А.А., Досенко В. Е., Пархоменко А.Н. Эндогенные механизмы кардиопротекции как основа патогенетической терапии заболеваний сердца. К. : Наукова думка, 2008. 519 с.

35. Мокія С.О., Василенко Н.В. Затримка внутрішньоутробного розвитку: сучасні погляди та невирішені питання // Педіатрія, акушерство та гінекологія. 2001. № 3. С. 53—55.
36. Непомнящих Л. М. Структурная реорганизация миокарда при экстремальных экологических воздействиях // Морфология и экологические факторы. 1997. № 6. С. 18—24.
37. Никитюк В.А. Сучасні аспекти затримки внутрішньоутробного розвитку плода // Педіатрія, акушерство та гінекологія. 1997. № 5. С. 69—72.
38. Охотин В.Е., Шуклин А.В. Значение нейрональной, эндотелиальной и индуцибельной изоформ NO-синтаз в гистофизиологии сердечной мышцы // Морфология. 2006. № 1. С. 7—17.
39. Сидоров А.Г. Морфологические основы электрической нестабильности миокарда у новорожденных, перенесших перинатальную гипоксию // Вестник аритмологии. 2000. № 18. С. 57—60.
40. Симонова Л.В., Котлукова Н. П., Гайдукова Н. В. Постгипоксическая дезадаптация сердечно-сосудистой системы у новорожденных детей // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2001. № 2. С. 8—12.
41. Стрижаков А.Н., Михайленко Е.Т., Бунин А.Т., Медведев М.В. Задержка развития плода. К. : Здоровья, 1988. 184 с.
42. Третьякова О.С. Порушення мікроциркуляції міокарда новонароджених при перинатальній гіпоксії // Педіатрія, акушерство та гінекологія. 2003. № 2. С. 15—19.
43. Филиппов Е.С., Перфильева Н.А. Задержка внутриутробного развития плода: современные аспекты проблемы // Сибирский медицинский журнал. 2007. № 2. С. 9—13.
44. Шаторна В.Ф. Вплив тератогенних чинників на хід раннього кардіогенезу зародка щура // Таврический медико-биологический вестник. 2008. № 3. С. 96—98.
45. Швембергер И.Н., Гинкул Л. Б. Апоптоз: роль в нормальном онтогенезе и патологии // Вопросы онкологии. 2002. № 2. С. 153—158.
46. Шпонька И.С. Гистогенетические процессы в развивающемся миокарде млекопитающих. Д. : Пороги, 1996. 228 с.
47. Юусова Ю.Р. Патологическая анатомия и количественный анализ морфологических параметров сердец детей первого года жизни при скоропостижной смерти на дому // Саратовский научно-медицинский журнал. 2009. № 2. С. 148—151.
48. Ярыгин Н.Е., Кораблев А.В., Николаева Т.Н. Морфологические проявления патологии системы микроциркуляции у недоношенных детей // Архив патологии. 1996. № 1. С. 47—51.
49. Annette Perez-Delboy, Lynn L. Simpson Prenatal sonographic diagnosis of congenital heart disease and intrauterine growth restriction: a case-control study // Journal of clinical ultrasound. 2007. № 7. P. 376—381.

50. Kiliç I., Güven C., Kiliç K. Effect of maternal NG-nitro-L-arginine administration on fetal growth and hypoxia-induced changes in newborn rats // *Pediatr. Int.* 2003. № 45 (4). P. 375—378.
51. Ma S., Abboud F. M., Felder R. B. Effects of L-arginine-derived nitric oxide synthesis on neuronal activity in nucleus tractus solitarius // *American Journal Physiology.* 1995. № 2. P. 487—491.
52. Sadia Malik, Mario A. Cleves, Weizhi Zhao Association between congenital heart defects and small for gestational age // *Pediatrics.* 2010. № 119. P. 976—982.

# **ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОЙ, ГОРМОНАЛЬНОЙ И ИММУННОЙ АДАПТАЦИИ У НОВОРОЖДЕННЫХ, РОДИВШИХСЯ ОТ МАТЕРЕЙ С ПРИВЫЧНЫМ НЕВЫНАШИВАНИЕМ БЕРЕМЕННОСТИ РАЗЛИЧНОЙ ЭТИОЛОГИИ**

*Куртяну Алла Михайловна*

*канд. мед. наук, доцент, зав. лабораторией перинатологии,  
НИИ Охраны Матери и Ребенка, г. Кишинев*

*Стратулат Петр Михайлович*

*д-р мед. наук, профессор, директор по науке,  
НИИ Охраны Матери и Ребенка, г. Кишинев*

Способность организма новорожденного адаптироваться к новым условиям среды определяется условиями, в которых происходило внутриутробное развитие. Многочисленные исследования показали, что более 60 % перинатальной патологии возникает антенатально, а одной из главных причин ее развития является привычное невынашивание беременности (ПНБ). Клинические, гормональные, иммунологические и метаболические особенности новорожденного развивающихся в условиях невынашивания беременности, реже в условиях ПНБ, были изучены, в то же время остается неизученным и их особенности адаптации в зависимости от главных причинных факторов ПНБ, учитывая взаимосвязь составляющих единой системы «мать — плод — новорожденный».

Основные этиологические факторы ПНБ являются следующие: инфекционные (40,8 %), эндокринные (30 %) и аутоиммунные (28,3 %).

Хотя в последние годы достигнуты успехи в терапии антифосфолипидного синдрома (АФЛС) иммуносупрессивная, антикоагулянтная и антиагрегантная терапия имеет вторичное отрицательное влияние на плод. У новорожденных от матерей получавших гормональную терапию во время беременности имеет место дисфункция гипофизарно-надпочечниковой системы (ГНС). Выявлена атрофия коры надпочечников после применения больших доз глюкокортикоидов во время беременности. Недостаточно изучен иммунный статус у этих новорожденных, хотя выявлено достоверное повышение содержания IgM и снижение IgG. Нами не найдены работы

исследовавшие особенности клеточного иммунитета и гормонального статуса у этих новорожденных.

У матерей с аутоиммунным процессом имеет место трансплацентарный переход волчаночного антикоагулянта от матери к плоду (в 30 % случаях) [19, с. 20], что способствует запуску аутоиммунных механизмов и проявлению аутоиммунного заболевания в процессе роста. Нарушения функционирования эндокринных желез у беременных женщин, как причины ПНБ, является фактором риска развития перинатальной патологии и может способствовать развитию эндокринопатий у плода. Гормоны фето-плацентарного комплекса играют важную роль в регулировании метаболизма, морфогенезе ЦНС и дифференциации нейронов. Инфекционные факторы являются важнейшими как в патогенезе недоношенности, так и в развитии перинатальной патологии.

**Целью исследования** явилось изучение клинико-параклинических, иммунологических и эндокринных особенностей течения периода адаптации (ПА) у новорожденных у матерей с привычным невынашиванием беременности (ПНБ) различного генеза.

**Материалы и методы.** Были исследованы 71 новорожденных от матерей с ПНБ различного генеза и именно: 21 новорожденный от матерей с эндокринной дисфункцией фето-плацентарного комплекса (гипофункцией яичников — склерокистоз, поликистоз (14), гиперплазией коры надпочечников (2), гиперандрогенией и гиперпролактинемией по одной женщине, в комбинации с патологией щитовидной железы (9), 25 новорожденных от матерей с аутоиммунными причинами невынашивания — антифосфолипидным синдромом (АФЛС) и 25 новорожденных от матерей с хроническими урогенитальными и латентно-протекающими инфекциями (хронический пиелонефрит (12), с обострением во время беременности (7), микоплазмоз (18), цитомегаловирусная инфекция (9) и хламидиоз (2).

Для определения функциональной активности эндокринных желез был исследован уровень тиреотропного гормона (ТТГ), трийодтиронина (Т<sub>3</sub>), тироксина (Т<sub>4</sub>), пролактина и кортизола иммуноферментным методом на аппарате «Amersham», Англия в пуповинной крови, 24, 72 и 120 часов жизни.

Фенотипическую характеристику лимфоцитов, их основных субпопуляций определяли с помощью панели антител фирмы «ДиагноТех», г. Москва, а основные классы иммуноглобулинов (А, Г, М) методом радиоиммунной диффузии по Манчини в 1, 3 и 5 сутки жизни. Скрининг-исследование на наличие волчаночного антикоагулянта (ВА)

проводилось по методике Прудниковой Л.З. [14, с. 20]. Для изучения факторов неспецифического иммунитета (фагоцитоза) использовался метод Матиус и С. Пылаевой (1972) с возбудителем патогенного стафилококка 209. Была изучена фагоцитарная активность циркулирующих нейтрофилов с подсчетом % фагоцитоза, фагоцитарного индекса и индекса завершения фагоцитоза. Фагоцитарная активность нейтрофильных гранулоцитов определялась по количеству клеток, которые поглотили штамм Стафилококка 209, фагоцитарный индекс — % клеток участвующих в фагоцитозе и фагоцитарный индекс — количество стафилококков фагоцитируемых одним фагоцитом. Фагоцитоз изучался в динамике на 1, 3 и 5 сутки жизни по методу Краснобаевой Г.З. [7, с. 19] у 11 новорожденных от матерей с инфекционной причиной, у 7 с аутоиммунной и у 18 с гормональной причиной невынашивания.

Эффективность метаболической коррекции определяли с помощью цитохимического метода определения средней ферментативной активности лимфоцитарных энзимов по Р.П. Нарциссову [10, с. 19]. Были изучены следующие ферменты: сукцинатдегидрогеназа (СДГ), альфа-глицерофосфатдегидрогеназа, лактатдегидрогеназа (ЛДГ) в периферической крови новорожденных на 1, 3, 6, 12, 24, 72 и 120 часах жизни.

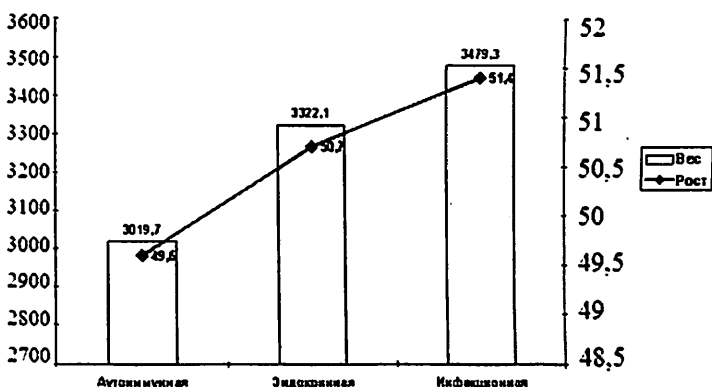
Для статистической обработки материала использовалась группировка данных с применением критерия Стьюдента.

**Результаты исследования.** Особенности клинической, эндокринной и иммунной адаптации и коррекция нарушений адаптации у новорожденных от матерей с ПНБ представлены в отдельных параграфах.

### *1. Клиническая характеристика новорожденных*

Проведенный анализ показал что самый молодой средний возраст был у матерей с АФЛС ( $27,71 \pm 0,86$  лет,  $p < 0,05$ ), хотя у них было самое большое количество перинатальных потерь в анамнезе. Самым частым осложнением во всех группах было преждевременное излитие околоплодных вод и слабость родовых сил.

Анализируя результаты клинического обследования новорожденных, были установлены самые низкие антропометрические показатели (Рис. 1) ( $p < 0,05$ ), оценка Апгар ( $p > 0,05$ ), самый большой % первоначальной потери веса ( $p < 0,05$ ) и наименьшее количество здоровых новорожденных (в 1,8 раз), родившихся у матерей с АФЛС.



**Рисунок 1. Антропометрические показатели (рост, вес) у обследованных новорожденных**

Анализ заболеваемости выявил, что самой часто встречаемой патологией во всех исследуемых группах были перинатальные поражения ЦНС, факт, подтвержденный и другими авторами. Разнообразные проявления ВУИ часто встречались у новорожденных от матерей с АФЛС — у каждого 5-го и в случае инфекции как причины ПНБ — у каждого 4-го ребенка. Вероятность внутриутробного инфицирования высока при невынашивании, подтверждением которому служит повышенный индекс лейкоцитарной интоксикации (ИЛИ) во всех исследованных группах:  $1,46 \pm 0,2$  (эндокринный генез),  $1,41 \pm 0,18$  (инфекционный) и  $1,61 \pm 0,26$  (аутоиммунный) в первый день жизни, вторичные клинико-параклинические признаки внутриутробного инфицирования, особенно при инфекционном генезе невынашивания.

В качестве дополнительных факторов внутриутробного инфицирования на фоне инфекционной патологии матери выступают: затяжное течение желтухи (44 %), отечный синдром (28 %). Выявлено достоверное снижение показателей красной крови, указывающие на анемизацию новорожденных родившихся от матерей с инфекционной (гемоглобин  $197,75 \pm 3,76$  г/л, эритроциты  $5,43 \pm 0,17$ , гематокрит  $0,60 \pm 0,01$ ,  $p < 0,05$ ) и с аутоиммунной (гемоглобин  $199,90 \pm 5,82$  г/л, эритроциты  $5,64 \pm 0,19$ ,  $p < 0,05$ , гематокрит  $0,63 \pm 0,02$ ) по сравнению с новорожденными с эндокринной этиологией невынашивания (гемоглобин  $219,0 \pm 3,64$  г/л, эритроциты  $6,13 \pm 0,08$ , гематокрит  $0,65 \pm 0,01$ ).



Каждый четвертый (36 %) новорожденный родившийся от матерей с АСЛС, урогенитальными и латентно текущими инфекциями нуждался в продолжении начато в род. доме лечения, неврологической реабилитации. Таким образом, ПНБ независимо от его генеза представляет фактор высокого перинатального риска. Необходимо отметить наибольший риск для новорожденного связанный с аутоиммунным процессом у матери, подтвержденный и другими авторами [23, с. 21], повышенный риск инфицирования в случае АФЛС и инфекционной этиологии ПНБ. Считаем все же, что универсальным механизмом повреждения плода во всех случаях хроническую внутриутробную гипоксию плода (ХВГП).

## **2. Особенности эндокринной адаптации новорожденных**

На эндокринном уровне в зависимости от этиологии ПНБ выявлено состояние «транзиторного гипотиреоза» у новорожденных, родившихся от матерей с ПНБ эндокринного и инфекционного генеза.

Изменения состояния гипофизарно-тиреоидной системы (ГТС) у новорожденных, вызванные аутоиммунным процессом у матери указывают на активацию его функционирования в родах ( $T_3$   $2,91 \pm 0,25$  нмоль/л по сравнению с  $1,63 \pm 0,13$  нмоль/л у здоровых,  $p < 0,001$ ,  $T_4$   $214,1 \pm 21,27$  нмоль/л и  $151 \pm 13,88$  нмоль/л у здоровых,  $p < 0,05$ , ТТГ  $12,7 \pm 1,33$  мкМЕ/мл по сравнению с  $10,1 \pm 0,5$  мкМЕ/мл у здоровых,  $p < 0,05$ ) за счет стрессового состояния гипоталамо-гипофизарной системы на фоне гипоксии. С другой стороны, повышенная функциональная способность этой эндокринной системы парадоксальна, особенно в условиях, когда иммунная система матери атакует не только свои собственные ткани, но и ткани плода, обладая определенной агрессивностью.

Не исключено что трансплацентарный переход антифосфолипидных антител класса волчаночный антикоагулянт (ВА), обнаруженных в 60 % случаев в этой группе детей, возможно и других антител или иммунных комплексов [17, с. 20] с возможно тиреостимулирующей активностью, вызывает состояние «транзиторной гипертироксинемии». Тем более, что тиреостимулирующие иммуноглобулины типа «Long acting thyrogid stimulator», так же как и ВА, относятся к IgG, секретируются лимфоцитами обладают свойствами антител. Последние переходят плацентарный барьер и взаимодействуют с рецепторами фолликулярного эпителия щитовидной железы плода, что приводит к гиперфункции железы. В литературе мы не нашли данных подтверждающих это предположение, тем более что информация насчет органоспецифичности ВА очень ограничена: к сердечной

мышце и мозговой ткани [6, с. 19]. Следовательно, последнее нуждается в более углубленном исследовании.

Первоначальный уровень «лактогенного гормона» у новорожденных от матерей с эндокринной ( $p < 0,05$ ) и инфекционной патологией ниже чем у здоровых ( $6659 \pm 405,6$  мкМЕ/мл и  $7911,7 \pm 486,16$  мкМЕ/мл, соответственно  $p < 0,05$ ), изменяясь в дальнейшем в противоположные стороны: в первом случае постоянно снижаясь, что обусловлено симпатoadrenalовой недостаточностью, в то время как при инфекции как причине невынашивания происходит стабилизация собственного гормоногенеза на уровне здоровых новорожденных.

Состояние «гиперпролактинемии» ( $6256,8 \pm 243,64$  мкМЕ/мл по сравнению с  $5115,7 \pm 451,47$  мкМЕ/мл у здоровых,  $p < 0,05$ ) на 5 сутки у новорожденных, родившихся от матерей с АФЛС, вероятно, не имеет физиологического характера и биологически нерационально. Состояние гиперактивации клеток, секретирующих пролактин, указывает на их стрессовое возбуждение, которое, в свою очередь, вызывает продление катаболических процессов, следовательно избыточную потерю первоначального веса ( $7,34 \pm 0,62$ ,  $p < 0,05$ ).

Выраженное снижение пролактина,  $T_3$ ,  $T_4$  служит критерием гормональных нарушений адаптационного процесса новорожденных от матерей с эндокринной дисфункцией фето-плацентарного комплекса (ФПК). В качестве специфической особенности формирования у них нейрогуморальной системы является недостаточность гормонопродуцирующего потенциала передней доли гипофиза, без восстановления к концу периода адаптации, с возможностью возникновения плюригландулярных расстройств.

Нами выявлены и некоторые характерные особенности уровня кортизола в зависимости от генеза ПНБ. Так, в случае эндокринной дисфункции ФПК отмечается активация функционирования надпочечников в родах ( $1250,9 \pm 144,8$  нмоль/л по сравнению с  $719,2 \pm 56,6$  нмоль/л у здоровых,  $p < 0,05$ ), обусловленная повышенной активностью клеток фетальной зоны, секретирующих предшественники эстрогенов [8, с. 19]. Другим объяснением является избыток кортизола в крови рожениц, страдающих невынашиванием учитывая, что эта патология рассматривается как состояние хронического стресса [20, с. 20]. Напряжение активности надпочечников сохраняется на протяжении раннего неонатального периода.

Состояние неонатального гипокортицизма при инфекционном ( $513,7 \pm 55,1$  нмоль/л в родах,  $p < 0,05$  и  $141,7 \pm 20,6$  нмоль/л на 5-е сутки жизни,  $p < 0,001$ ) и аутоиммунном ( $520,7 \pm 38,25$  нмоль/л при рождении,

$p < 0,05$  и  $203,4 \pm 35,6$  нмоль/л на 5 сутки жизни,  $p < 0,001$ ) генезе ПНБ по сравнению с показателями в те же интервалы времени у здоровых ( $719,2 \pm 56,6$  нмоль/л и  $416,5 \pm 33,68$  нмоль/л) обусловлено, в первом случае, ранней функциональной гиперпродукцией коры фетальных надпочечников, с дородовым истощением липидов — субстрата стероидов, отсюда железы плода в родах находятся в состоянии угнетения [16, с. 20], а в дальнейшем высокой частотой внутриутробного инфицирования (36 %) и локализованных форм ВУИ (24 %), а в случае аутоиммунного процесса у беременной, возможно, побочным влиянием гормональной терапии (преднизолон) с целью вынашивания беременности. В научной литературе опубликованы данные, подтверждающие это предположение: признаки атрофии коры надпочечников у умерших плодов, врожденная недостаточность надпочечников, дисфункция гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы как следствие длительного употребления кортикостероидов во время беременности [6, с. 19].

Анализ активности исследованных гормональных систем выявил некоторые особенности в зависимости от причины ПНБ: самые выраженные изменения были обнаружены при эндокринной дисфункции ФПК, что позволяет предположить, что нарушение функционирования эндокринных желез беременной может быть причиной возникновения у плода врожденных эндокринопатий.

Эндокринные нарушения при инфекционном процессе у матери: обратимая гипофизарная недостаточность (ТТГ, пролактин) и стабильная надпочечниковая, являются, по нашему мнению, причиной неодинаковой чувствительности желез плода к действию патологического агента, гипоксемии, действию продуктов метаболизма, тем более что доказана роль инфекции и плацентарной недостаточности [1, с. 18]. В этом случае, в качестве дополнительного неблагоприятного фактора служит нарушение продукции гормонов ФПК. Необходимо отметить, что кортизол влияет на эффективность иммунологической защиты, отсюда снижение его уровня к концу неонатального периода, в какой-то мере, способствует проявлению и генерализации инфекционного процесса.

Аутоиммунный процесс у беременной, как показывают наши исследования, имеет стимулирующее влияние на некоторые эндокринные системы плода (ГТС, аденогипофиз), с другой стороны — угнетающее (надпочечники). Мы предполагаем, что надпочечная недостаточность не является следствием их функционального истощения, а имеет регуляторный характер. Причины обнаруженных изменений недостаточно ясны и, возможно, являются следствием

отрицательного влияния и агрессии иммунной системы матери, фето-плацентарной недостаточности и, не исключено, гормональной терапии.

Таким образом, эндокринные нарушения у новорожденных в зависимости от генеза ПНБ их матерей выявили некоторые особенности, в основе которых, с одной стороны, лежит универсальный механизм повреждения — ХВГП разной степени, с другой, специфический элемент, влияние которого зависит от чувствительности желез плода, вовлеченных в процессы регуляции гомеостаза в единой фето-плацентарной системе, от степени влияния лекарственных средств.

Установлено что гормональное и анаболическое состояние ФПК определяет развитие некоторых патологических состояний новорожденного. Так, сниженный уровень плацентарного лактогена (ПЛ), объективного критерия гормональной функции и показателя плацентарной недостаточности, коррелирует с гипотрофией ( $r=0,68$ ) и перинатальным поражением ЦНС ( $r=0,68$ ) новорожденного. Нарушения эндокринной функции ФПК вызывает снижение иммунологической защиты плода, которое, в свою очередь, определяет развитие внутриутробной инфекции (ВУИ) ( $r=0,75$ ) и пневмонии новорожденного ( $r=0,73$ ). Получены достоверные корреляционные зависимости между сниженным уровнем трофобластического  $\beta_1$  глобулина (ТБГ) с ВУИ ( $r=0,62$ ) и пневмонией новорожденного ( $r=0,6$ ), объяснением которым служат иммуносупрессивные свойства глобулина, важного фактора иммунологической защиты плода. Корреляционные зависимости между низким уровнем ТБГ и задержкой внутриутробного роста плода позволяют предположить, что этот глобулин может служить критерием оценки состояния внутриутробного плода.

### ***3. Особенности адаптации иммунной системы и коррекция периода адаптации***

На иммунологическом уровне самые выраженные изменения были отмечены у новорожденных, родившихся от матерей с хроническими урогенитальными и специфическими латентными инфекциями, которые выражаются в угнетении всех показателей иммунитета, особенно популяции Т-клеток ( $1,32 \pm 0,1 \times 10^9/\text{л}$  и  $2,8 \pm 0,3 \times 10^9/\text{л}$  у здоровых,  $p < 0,001$  в 1-е сутки и  $1,2 \pm 0,05 \times 10^9/\text{л}$  и  $2,6 \pm 0,3 \times 10^9/\text{л}$  у здоровых на 5-й день жизни,  $p < 0,001$ ), что представляет стереотипную реакцию системы клеточного иммунитета на материнскую инфекцию [11, с. 19]. Следовательно, иммунная система плода особо чувствительна к влиянию инфекционного агента как причины невынашивания, что позволяет предположить, что этот тип

иммунологического реагирования является самым неблагоприятным для дальнейшего формирования здоровья новорожденного.

Изменения клеточного иммунитета при эндокринном процессе у матери являются следствием особенностей функционирования надпочечных желез плода, который развивается в условиях эндокринной дисфункции ФПК и представляет фазный процесс постнатальной адаптации. Максимальные проявления отрицательной динамики напряженного функционирования надпочечников, когда железы плода компенсируют дефицит материнского гормона, наблюдается в возрасте 3-х суток, когда проявляется ингибирующее и иммуносупрессивное влияние кортизола на механизмы клеточной защиты (лейко- и лимфоцитопения, снижение Т- и В-клеток иммунорегуляторных популяций,  $p < 0,05$ ), что соответствует критическому моменту в периоде адаптации. К 5-м суткам, в основном сохраняются все обнаруженные изменения, без положительной динамики.

Нарушения клеточного иммунитета при аутоиммунном процессе у матери отмечаются при рождении (лимфоцитопения, без дефицита Т- и В-клеток), растут к 3-м суткам, с нормализацией к 5-м суткам жизни (Т- и В-клетки иммунорегуляторные клетки). Возможно, это обстоятельство вызвано гипосекрецией глюкокортикоидов, которая снижает сопротивляемость организма, учитывая противовоспалительные свойства кортизола, с другой стороны нельзя исключить и иммуносупрессивный эффект глюкокортикоидной терапии беременности, осложненной невынашиванием [4, с. 19].

У новорожденных, родившихся от матерей с инфекционной этиологией ПНБ выявлено наличие IgA с 1-х по 5-е сутки жизни, с дальнейшим постепенным снижением, связанным с периодом его полураспада. Исключением являются динамика IgA у новорожденных от матерей с инфекционным генезом ПНБ, который растет в динамике и указывает на субклиническое течение инфекционного процесса ( $0,03 \pm 0,02$  г/л в 1-й день и  $0,17 \pm 0,03$  г/л на 5-й день жизни,  $p < 0,001$ ).

Количество антител, которые относятся к IgM повышено у новорожденных, родившихся от матерей с невынашиванием. Это обстоятельство может быть объяснено, во-первых, их транзитом из материнского кровотока при плацентарной недостаточности при ПНБ [13, с. 19], гиперпродукцией IgM у матерей с инфекцией, как причиной ПНБ [15, с. 20], хотя и не исключена и антигенная стимуляция [9, с. 19]. Заслуживает внимания динамика роста этого Ig при АФЛС у матери ( $0,37 \pm 0,04$  г/л в 1-й день и  $0,63 \pm 0,07$  г/л на 5 сутки,  $p < 0,05$ ). Высокие концентрации специфического IgM у плода



обуславливают идеопатическую задержку его роста, что объясняет высокую частоту гипотрофичных детей в этой группе (56.4%), в основном 2-й степени.

Особый интерес представляет динамика содержания IgG. Однотипные изменения IgG в сторону его снижения выявлены при ПНБ эндокринного и инфекционного генеза, что объясняется в первом случае снижением активности этого Ig у беременных с ПНБ [18, с. 20], а в обоих случаях нарушением проницаемости плаценты, что тормозит его переход от матери к плоду. Напротив, в случае аутоиммунного процесса у матери отмечается повышение пассажа этого Ig к плоду ( $16,3 \pm 1,4$  г/л по сравнению с  $11,7 \pm 0,42$  г/л у здоровых,  $p < 0,05$ ). Отсутствие роста, напротив, снижение содержания IgG, подтверждает материнский источник последнего. Исследование наличия ВА, который относится к IgG в периферической крови у 10 новорожденных дало положительный результат у 6 (60%) из них. Эти данные подтверждают и другие авторы [21, 22, с. 21].

Таким образом, хотя не вызывает сомнения факт существования функциональной взаимосвязи иммунных систем матери и плода, обнаруженные особенности не являются следствием специфического влияния материнской патологии, а представляют определенные этапы универсальной реакции адаптации, которая протекает на подготовленной еще внутриутробной почве. Качественность реакций самозащиты будет зависеть не только от условий, в которых происходило развитие и созревание иммунной системы, но и от способности к ответу на стрессовые реакции, что подтверждается практически однотипным характером обнаруженных изменений.

Сравнение фагоцитарной активности у новорожденных в зависимости от этиологии ПНБ выявило следующие особенности:

- Снижение % фагоцитоза на 3 и 5 сутки жизни, переваривающей способности фагоцитов у новорожденных от матерей с инфекционной этиологией невынашивания, без различий способности поглощения. Снижение % фагоцитоза, пищеварительной способности фагоцитов у новорожденных от матерей с инфекционной патологией указывает на нарушения иммунологической реактивности: макрофаги неспособны переваривать микробы, но задерживают их размножение. Наши данные соответствуют данным [2, с. 19] и указывают на наличие уро-генитальной инфекции у матери, очагов хронической инфекции у беременной, с их обострением во время беременности, что является причинной инфицирования плода и новорожденного. Из научной литературы известно, что 37% из

детей, родившихся от матерей с инфекционной патологией имеют низкую фагоцитарную активность [18, с. 20].

- У новорожденных, родившихся от матерей с аутоиммунной этиологией ПНБ выявлен самый низкий индекс фагоцитоза, который указывает на снижение суммарной активности функционирования фагоцитарной системы. В этом случае констатируем снижение процесса переваривания микробных клеток, что может быть связано с ингибирующим воздействием материнских аутоантител агрессивных по отношению ретикуло-эндотелиальной системы. Другим причинным фактором являются глюкокортикоиды, полученные беременными с АФЛС.

- Обнаружено статистически достоверное снижение фагоцитарного индекса на 5-й день жизни у новорожденных от матерей с эндокринной патологией. Однако это единичное изменение не является специфичным. Известно, что некоторые стимулирующие субстанции (биологически активные вещества, как стероидные гормоны) влияют на интенсивность фагоцитоза. Авторы наблюдали снижение фагоцитарной активности клеток ретикуло-эндотелиальной системы под влиянием стероидной терапии полученной матерями этих новорожденных. Хотя было выявлено отрицательное влияние кортикостероидов на фагоцитарное пищеварение, нами обнаружено только снижение захватывающей способности фагоцитов. Считается, что глюкокортикоиды ингибируют гликолиз — углеводный обмен, самый важный источник энергии для фагоцитарной реакции лейкоцитов [14, с. 20].

Таким образом, фагоцитарная активность нарушена в случае влияния различных этиологических факторов ПНБ, что становится видимым на 3 и 5 сутки жизни — критический период адаптации в жизни новорожденного ребенка и показывает фазные изменения универсальной реакции адаптации с одной стороны и взаимодействия в системе «мать — плод — новорожденный», с другой стороны. Неспецифическая реакция защиты носит стереотипный характер и не связана с этиологическим фактором. Она является неспецифической реакцией адаптации и особенно важна до момента включения специфических механизмов защиты.

Выявленные иммунологические нарушения диктуют необходимость их коррекции, исходя из соображений, что лимфоцит является иммунокомпетентной клеткой и главным органом, в котором происходят обменные процессы.

С этой целью нами исследованы на клинико-параклиническом и клеточном уровнях эффекты препарата янтарной кислоты

и натурального метаболита «Лимонтар», учитывая его антигипоксическое, антиоксидантное, антиокислительное, радиопротекторное и медленной активации катехоламинергической системы свойства. Препарат представляет комбинацию янтарной и лимонной кислот, в комбинации 4:1 и назначался новорожденным после рождения по 125 г/24 часа под язык ежедневно в течение 5 дней. У новорожденных с диагностированной патологией «Лимонтар» добавляли к традиционной терапии.

Анализируя клиническое течение адаптационного периода, мы отметили, что под влиянием препарата существенно уменьшились клинические признаки нарушений периода адаптации, обнаруженные у новорожденных не получивших коррекцию. Рациональное сочетание кислот в препарате, а так же полученные в результате их распада производные, как сукцинилКоА, ацетоацетат, представляют жизненно важные субстанции при гипоксии тканей мозга, что объясняет улучшение течения патологии ЦНС (в двое снизилась частота неврологических нарушений в виде синдрома гипервозбудимости, а при тяжелой патологии — у 50 % новорожденных прослеживается положительная динамика, оживление и появление некоторых рефлексов новорожденных).

В качестве энергетического продукта янтарная кислота стимулирует рост и созревание тканей, способствует повышению реактивности и восстановительных свойств организма, что подтверждается более ранним заживлением пупочной ранки: во всех исследуемых группах установлено достоверное более раннее отпадение пуповинного остатка.

Под влияние препарата во всех исследуемых группах снизилась в 2 раза частота конъюгационной желтухи, что объясняется вовлечением янтарной кислоты в реакции цикла Кребса с образованием оксалоацетата, необходимого для синтеза как печеночных ферментов, так и аминокислот, гормонов и иммуноглобулинов.

Устраняя влияние недостатка  $O_2$  в тканях ЦНС, метаболит оптимально организует функциональную систему вскармливания, что облегчает акт сосания, способствуя, т. о. большей прибавке веса, в сравнении со случаями когда он не применялся в лечении. В группах с применением коррекции отмечена достоверно более низкая потеря первоначального веса. Отсюда «Лимонтар» обладая анаболическим действием, способствует более раннему восстановлению первоначального веса в исследуемых группах.

В качестве предшественника порфиринового ядра гемма, янтарная кислота способствует росту уровня гемоглобина и облегчает,



таким образом, транспорт кислорода к тканям, активирует цикл Кребса и дыхательную цепь, что объясняет достоверный рост показателей красной крови.

Препарат «Лимонтар», способствуя снабжению митохондрий энергией, обладает антиокислительными свойствами более выраженными чем при пассивной нейтрализации продуктов кислотно-основного обмена с помощью щелочных растворов ( $pCO_2$ ,  $pO_2$ , АВ, ВЕ,  $p < 0,05$ ).

Положительные эффекты применения «Лимонтара» отмечены и на клеточном уровне и проявились активацией митохондриальной  $\alpha$ -ГФДГ, т. о. метаболит восстанавливает достаточный уровень кислородной насыщенности тканей по сравнению с группой новорожденных применявших традиционную терапию. По мере аккумуляции субстрата растет средняя активность СДГ и превосходит значения группы, где применялась только традиционная терапия (ТТ) ( $11,5 \pm 0,6$  гр/к по сравнению с  $6,65 \pm 0$ , гр/к при ТТ,  $p < 0,001$ ).

Полученные положительные эффекты объясняются тем, что в клетке, помимо цикла трикарбоновых кислот, функционирует еще один циклический процесс быстрого окисления янтарной кислоты. Представляя большие преимущества в условиях гипоксемии, цикл быстрого окисления янтаря, *трансаминазный путь*, называется циклом Браунштейна [3, с. 19]. Гипоксические состояния характеризуются дефицитом макроэргов в результате нарушения (снижения скорости) окисления субстратов цикла Кребса. Применение препаратов янтарной кислоты приводит к обходу цитратсинтазной реакции, лимитирующей скорость цикла Кребса, с ускорением окисления остальных субстратов и, в результате, к большей генерализации АТФ. Под влиянием субстратов повышается активность митохондриальных дегидрогеназ, следовательно, активизируется клеточное дыхание и растет энергетический потенциал клетки. Преимущественная стимуляция  $\alpha$ -ГФДГ, наиболее уязвимой при гипоксии, подтверждает еще раз, что субстраты цикла Кребса представляют самые оптимальные средства при кислородной недостаточности, за счет активации процессов интеграции гликолиза и окислительного фосфорилирования. А рост активности СДГ опосредован употреблением и накоплением субстрата-сукцината, на расщепление которого клетка не израсходует энергию.

### **Выводы:**

1. Плацентарный лактоген и трофобластический  $\beta_1$  глобулин могут служить объективными маркерами внутриутробного состояния плода, а так же появления некоторых патологических состояний.
2. В зависимости от причин ПНБ выявлены следующие особенности: на клиническом уровне самые низкие антропометрические показатели ( $p < 0,05$ ), оценка по Апгар ( $p > 0,05$ ) и наименьшее количество здоровых детей (в 1,8 раз) наблюдаются у новорожденных родившихся от матерей с аутоиммунным процессом, а самый высокий инфекционный индекс — при инфекционной этиологии ПНБ у матери.
3. Адаптация эндокринной системы новорожденного характеризуется значительными изменениями при эндокринной дисфункции ФПК (гипотиреоз, гипролактинемия, гиперкортицизм ( $p < 0,05$ )), с возможностью возникновения плюригландулярных расстройств, «транзиторная гипертироксинемия» может быть следствием запуска аутоиммунных механизмов у плода, а гипокортицизм — кортикостероидной терапией АФЛС у матери.
4. У новорожденных от матерей с ПНБ имеет место снижение неспецифической сопротивляемости организма, что связано с влиянием неблагоприятных условий внутриутробного развития, что в свою очередь способствует развитию инфекционно-воспалительных заболеваний.
5. Не выявлено какого-либо специфического влияния на неспецифические механизмы защиты плода и новорожденного этиологических факторов ПНБ. Особенности фагоцитоза представляют проявления универсальной и стереотипной реакции адаптации новорожденного к постнатальной жизни. Все же у новорожденных от матерей с ПНБ инфекционного генеза % фагоцитоза, и способность переваривания снижены на 3—5 сутки жизни, что может иметь неблагоприятные последствия, на здоровье новорожденного, учитывая снижение всех типов обмена веществ и функционирования важнейших систем организма.
6. Метаболическая коррекция субстратом цикла Кребса способствует качественной и ранней клинической адаптации, проявляющейся в улучшении течения перинатальной патологии ЦНС, повышению показателей красной крови ( $p < 0,05$ ), нормализации кислотно-основного состояния при тяжелых состояниях ( $p < 0,05$ ), активации на клеточном уровне  $\alpha$ -ГФДГ ( $p < 0,05$ ), затем СДГ во всех исследуемых группах, снижение уровня анаэробного гликолиза ( $p < 0,05$ ) в группах новорожденных.

\*\*\*

Проведенные исследования позволили установить, что аутоиммунные причины привычного невынашивания беременности действуют особенно неблагоприятно на плод, по сравнению с гормональными и инфекционными, что, по-видимому, связано с трансплацентарным переходом волчаночного антикоагулянта. Мы предполагаем, что «транзиторная гипертироксинемия» у новорожденных может быть пусковым механизмом аутоиммунного процесса. Состояние гипокортицизма у них обусловлено побочным влиянием кортикостероидной терапии с целью вынашивания беременности.

Наиболее выраженные гормональные нарушения (гипотиреоз, гипопролактинемия, гиперкортицизм) выявлены у новорожденных от матерей с гормональной дисфункцией фето-плацентарного комплекса.

При инфекционном процессе у матерей у их новорожденных отмечаются клиничко-параклинические признаки инфицирования, существенное снижение клеточных механизмов антиинфекционной защиты. Так же у них отмечено снижение активности неспецифических механизмов защиты плода и новорожденного (% фагоцитоза и переваривающей активности фагоцитов).

С целью коррекции был использован метаболит «Лимонтар». Отмечены положительные клиничко-параклинические эффекты, а также активация дегидрогеназ лимфоцитов.

#### *Список литературы:*

1. Анкирская А.С., Гуртовой Б.Л., Елизарова И.П. Внутриутробная бактериальная инфекция плода и новорожденного. 1. Этиология, патогенез, профилактика у беременных групп риска. Акуш. и гин. 1989. № 5. С. 70—73.
2. Башмакова М.А., Савичева А.М. Особенности акушерских инфекций. Вестн. Рос. Ассоц. Акуш.-гин. 1997. № 3. С. 78—81.
3. Браунштейн А.Е. На стыке химии и биологии. М.: Наука, 1987. — 240 с.
4. Вельтищева Ю.И. Иммуитет новорожденных детей и повышенная чувствительность к некоторым вирусным инфекциям. Росс. вестн. перинатол. и педиатр. 1993. № 5. С. 9—11.
5. Иванова Н.А. Функция коры надпочечников у здоровых недоношенных детей. Вопр. охр. мат и дет. 1968. № 5. С. 30—33.
6. Кирющенко А.П. Влияние вредных факторов на плод. М.: Медицина, 1987. 112 с.

7. Краснобаева Г.М., Кузнецов В.И., Полоцкая Е.Л. Состояние фагоцитарной активности нейтрофилов периферической крови в острую фазу адаптации у студентов. *Лабораторное дело*. 1987. № 8. С. 602—603.
8. Кузнецова В.А., Волкова Т.Г. Особенности развития детей первого года жизни, родившихся у матерей перенесших угрозу невынашивания беременности эндокринного генеза. *Педиатрия*. 1989. № 8. С. 8—11.
9. Михайлова З.М., Афонина Л.Г., Стратулат П.М., Андриеш Л.П. Иммуитет новорожденных детей. Кишинев: Штиинца. 1986. 261 с.
10. Нарциссов Р.П. Применение п-нитротетразолия фиолетового для количественного определения дегидрогеназ лимфоцитов человека. *Архив анатомии*. 1969. № 5. С. 85—91.
11. Никифоровский Н.К., Степанькова Е.А., Авраменко А.А. и др. Прогностическое значение состояния фето-плацентарной системы при угрозе недонашивания для адаптации доношенных детей. Пути снижения материнской и перинатальной заболеваемости и смертности. *Донецк*, 1989. С. 495—496.
12. Пономарева Л.В., Бойко Е.Л., Дружинин А.В., Кривоносов С.К. Влияние перинатальной патологии на морфофункциональное состояние гипофиза и надпочечников у новорожденных. *Педиатрия*. 1990. № 1. С. 24—28.
13. Прудникова Л.З., Сайновская Т.В. Волчаночный антикоагулянт, методические подходы к определению. *Лабораторное дело*. 1988. № 8. С. 38—40.
14. Сидорова И.С., Алешкин В.А., Афанасьев С.С., Состояние иммунной системы у беременных и новорожденных группы высокого риска по внутриутробному инфицированию. *Росс. вестник перинатол. и педиатрии*. 1999. Том 44. № 6. С. 10—16.
15. Сотникова Н.Ю., Бабакова Л.А., Алексеева Т.В. Значение иммунологических показателей матери в оценке состояния внутриутробного плода. *Патология плода и новорожденного, методы ее диагностики и профилактики*. Иваново. 1983. С. 30—35.
16. Тармазов Н.А. Состояние гипофизарно-надпочечниковой системы у новорожденных, родившихся от матерей с отягощенным акушерским анамнезом. *Азербайджанский мед. журнал*. 1988. № 1. С. 17—19.
17. Травкин И.В., Иванова М.М., Насонов Е.Л. и др. Клинико-иммунологическая характеристика поражений ЦНС при системной красной волчанке: связь с антителами к кардиолипину. *Тер. Архив*. 1992. № 5. С. 10—14.
18. Черкасская Р.С., Павлова Е.В., Сотникова К.А., и др. Клинико-бактериологическая и иммунологическая характеристика здоровых новорожденных и их матерей. *Педиатрия*. 1990. № 4. С. 21—25.

19. Angela Tincani, Chiara Biasini Rebaioli, Laura Andreoli, Andrea Lojaco and Mario Motta. Neonatal effects of maternal antiphospholipid syndrome. *Current Rheumatology Reports*, Volume 11, Number 1 (2009), 70—76, DOI: 10.1007/s11926-009-0010-8
20. Bizgu V., Stratulat P. Profilul hormonal in procesul nasterii la nou—nascutii si mamele lor cu iminenta habituala de intrerupere a sarcinii. *Congresul 18 al Academiei Romino—Americane de Stiinte si Arte: “Moldova: deschideri stiintifice si culturale spre vest”*. Chisinau, 1993. p. 55.
21. Boffa MC, Lachassinne E. Infant perinatal thrombosis and antiphospholipid antibodies: a review. *Lupus* 2007;16:634—41.
22. Soares Rolim AM, Castro M, Santiago MB. Neonatal antiphospholipid syndrome. *Lupus*. 2006;15(5):301—3.
23. Sheridan-Pereira M., Porreco R.P., Hays T., Burke M. Neonatal aortic thrombosis associated with the lupus anticoagulant. *Obstetr. Gynecol.* 1988. vol. 71. 6. Pt. 2. p. 1016—1018.

## **ЭЛЕКТРОЭНЦЕФАЛОГРАФИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ РЕЗИДУАЛЬНО-ОРГАНИЧЕСКОГО РАССТРОЙСТВА ЦНС ПЕРИНАТАЛЬНОГО ГЕНЕЗА У ПОДРОСТКОВ (ДИАГНОСТИКА, КЛИНИКА, ДИСПАНСЕРИЗАЦИЯ)**

*Соколова Мария Георгиевна*

*канд. мед. наук, доцент кафедры неврологии  
им. акад. С.Н. Давиденкова ГБОУ ВПО «Северо-Западный  
государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова»,  
г. Санкт-Петербург*

Аннотация. В последние десятилетия проблемам перинатальной энцефалопатии посвящено большое количество научных работ. Понятие «перинатальная энцефалопатия» объединяет различные по этиологии поражения головного мозга во внутриутробном периоде и в периоде родов. По данным Л.О. Бадаляна (1986), более 60 % всех заболеваний ЦНС детского возраста связано с перинатальной патологией. Поражение мозга, обусловленные неблагоприятными воздействиями в период внутриутробного развития, рождения и в раннем постнатальном онтогенезе, является причиной заболеваний нервной системы у 60—80 % детей старшего возраста [9]. Гипоксическое поражение головного мозга может проявляться задержкой психомоторного развития, двигательной расторможенностью, нарушением внимания, расстройством сна, энурезом, а также тяжелыми формами детского церебрального паралича [4, 5, 15]. Инвалидность детей в 70—80 % обусловлена перинатальными факторами [3]. Подробно изучено действие различных патологических факторов, приводящих к повреждению нервной системы новорожденного [1, 16, 19, 21]. Были выявлены различия между перинатальной патологией у доношенных и недоношенных новорожденных [2, 20, 25, 29]. Известно, что в патогенезе перинатальной энцефалопатии лежит повреждение головного мозга различной степени выраженности гипоксически-ишемического, травматического, токсического или дизэмбриогенетического характера как во внутриутробном, так и в родовом периодах [1, 14, 24]. Анамнестические данные, о имевшей место легкой перинатальной патологии головного мозга могут быть ключом для постановки диагноза резидуально-органической энцефалопатии.

Обеспечение нормального развития нервной системы ребенка составляет важнейший раздел в проблеме охраны здоровья подрастающего поколения [4, 20]. По данным ВОЗ, около 10 % детей

страдают нервно-психическими расстройствами, обусловленными в 80 % случаев перинатальной патологией ЦНС. По данным Минздрава РФ (2005—2008 гг.) неврологические симптомы имели место у каждого десятого новорожденного, что позволяет определить перинатальную патологию головного мозга как актуальную медико-социальную проблему, требующую пристального внимания клиницистов различного профиля. Неврологические аспекты отдаленных последствий перинатального поражения головного мозга изучены недостаточно вследствие многообразия клинических проявлений и отсутствия единой точки зрения на их патогенез. В связи с этим возникает необходимость разработки диагностического алгоритма, создания программы реабилитации и диспансеризации подростков с резидуально-органическим поражением ЦНС перинатального генеза.

Целью настоящей работы явилось уточнение патогенетических аспектов отдаленных последствий перинатальной патологии у подростков, на основании результатов комплексного клинико-неврологического, нейрофизиологического и нейровизуализационного исследования центральной нервной системы.

#### **Материалы и методы**

Были обследованы 150 пациентов в возрасте 15—17 лет. Анамнестические данные обследуемых подростков документально подтверждались выпиской из роддома. Анализ показателей постнатального развития (от рождения до 14 лет) производился на основании специальной анкеты и данных амбулаторных карт. В качестве контрольной группы использовались результаты клинико-анамнестического и электроэнцефалографического обследования 30 подростков того же пола и возраста, которые при рождении не имели перинатальной патологии и оценивались по шкале Апгар 8—9 баллов. Всем подросткам основной и контрольной группы проводилось клинико-неврологическое обследование, которое включало изучение жалоб, анамнеза жизни и заболевания.

Анализ неврологического статуса дополнялся изучением гемодинамики мозга методом ультразвуковой доплерографии и биоэлектрической активности головного мозга путем регистрации ЭЭГ на компьютерном энцефалографе. Наложение электродов осуществлялось по международной схеме «10×20», монополярно с референтным электродом. Помимо визуального анализа ЭЭГ проводили спектральный и когерентный анализ потенциалов мозга. Анализировали и усредняли 24 свободные от артефактов 4-секундные эпохи ЭЭГ, которые подвергались компьютерной математической

обработке методом быстрого преобразования Фурье и расчетом абсолютных и относительных значений спектральной мощности БЭА. Анализировали показатели спектральной плотности мощности (СПМ) ЭЭГ в целом и в отдельных частотных диапазонах с традиционным делением волн на дельта — (0,5—4 Гц), тета — (4—7 Гц), альфа — (7—13 Гц), бета 1 — (14—20 Гц) и бета 2 — (20—25 Гц). Картировали мощность каждого ритма в условных единицах (мкВ2). Уровень и степень раздрации стволовых структур оценивался по характеристике предложенной В.Б. Поляковой (1997) [18]. Магнитно-резонансное исследование головного мозга было проведено у 85 человек.

### Результаты

Изучение акушерского анамнеза 150 подростков выявило, что у матерей этих подростков в 100 % случаев отмечались нарушения течения беременности или родов, при этом антенатальная патология была выявлена у (55 %), интранатальная у (18 %) и сочетанная антенатальная патология у (27 %). Все обследованные были рождены доношенными, но имели различную перинатальную патологию и по шкале Апгар имели оценку 6—8 баллов. У матерей подростков во время беременности имели место гестозы, сердечно-сосудистые и легочные заболевания, изоммунизация при резус (-) и АВО-несовместимости крови матери и плода, различного рода интоксикации, нарушения обмена веществ, иммунопатологические состояния, пограничный возраст матери, инфекционные болезни. Также отмечалась акушерская патология: узкий таз матери, затяжные роды или стремительные роды, преждевременное отхождение вод и длительный безводный период, короткая пуповина, обвитие плода пуповиной, предлежание или преждевременная отслойка плаценты, многоплодие, неправильное положение плода. Эти многообразные вредоносные влияния на плод в антенатальном и интранатальном периодах могут привести к патологическим состояниям ЦНС [5]. Однако, трудно разграничить влияние отдельных факторов и установить их удельный вес в патогенезе заболевания. Но, несомненно, ведущую роль в развитии патологии нервной системы новорожденного как «универсального повреждающего фактора» играет гипоксия [5, 21].

На первом году жизни все дети наблюдались неврологом с диагнозом «перинатальная энцефалопатия». Структура неврологического синдрома была полиморфна: синдром повышенной нервно-рефлекторной возбудимости (37 %). Проявлялся в беспокое-стве ребенка, треморе подбородка и конечностей, нарушении цикла «сон — бодрствование», оживлении рефлексов, вздрагивании при



длительном громком плаче. Умеренная задержка психомоторного развития (22 %) выражалась нарушением статико-моторных функций: ребенок позднее сроков удерживал головку, сидел, ползал и начинал ходить. Отмечалось нарушение психических функций ребенка: слабый монотонный крик, бедность мимики, позднюю улыбку, позднее фиксировал взгляд и брал игрушку в руки. Гипертензионно-гидроцефальный синдром был диагностирован у 5 % детей первого года жизни: при вертикальном положении ребенка большой родничок был напряжен или даже выбухал, были расширены подкожные вены головы, повышение мышечного тонуса, спонтанный рефлекс Моро, тремор подбородка и рук, симптом Грефе.

При неврологическом обследовании у 150 подростков основными жалобами были - головные боли (127 чел. — 85 %), повышенная утомляемость (80 чел. — 53 %), головокружение (75 чел. — 50 %), снижение памяти (53 чел. — 36 %), нарушение сна (52 чел. — 35 %), тошнота (35 чел. — 23 %), приступы потери сознания (30 чел. — 20 %), боли в шейном отделе позвоночника (25 чел. — 17 %), тики (20 чел. — 13 %), энурез (13 чел. — 9 %).

Выявленные неврологические симптомы и синдромы у подростков были разнообразны. Наиболее часто имели место симптомы вегетативно сосудистой дистонии (68 %). Синдром вегетативно сосудистой дистонии сочетался с нарушениями в эмоционально-волевой сфере в 56 (37 %) случаях. Это позволило трактовать эти нарушения как церебральный синдром у (102 чел. — 68 %), степень выраженности которого была различной.

Второе место по частоте занимали двигательные расстройства (59 %) в виде синдрома пирамидной недостаточности (34 %) и амиотрофического синдрома (25 %). ЭМГ- исследование подтверждало поражение периферического двигательного нейрона на спинальном уровне С5-6 сегментов спинного мозга. При неврологическом осмотре выявлялась сколиотическая деформация шейно-грудного отдела позвоночника. По-видимому, в генезе амиотрофического синдрома имела место перинатальная миелоишемия соответствующих сегментов спинного мозга. Координаторные расстройства в виде нарушения тонкой моторики и динамической атаксии сочетались с вестибулопатией, и были выделены в вестибуло-мозжечковый синдром (43 %). Гидроцефально-гипертензионный синдром был диагностирован у (13 %) обследуемых. Повышение внутричерепного давления подтверждалось Эхоэнцефалографическим исследованием. Доброкачественное течение гидроцефального синдрома проявлялось отсутствием застойных

изменений на глазном дне. Диспластические симптомы встречались у подростков в (45 %). Выявленные неврологические синдромы не были моносиндромами, а встречались в различных комбинациях: синдром вегетативно-сосудистой дистонии был облигатным и сопутствовал каждому неврологическому синдрому. Наиболее часто были диагностированы: пирамидно-вестибулоомозжечковый, пирамидно-гидроцефальный и пирамидно-церебрастенический синдромы.

При магнитно-резонансной томографии головного мозга выявлены у 33 % подростков признаки церебральной атрофии в виде: расширения межполушарной щели и субарахноидальных пространств, а также атрофия гиппокампальных извилин. Для атрофии белого вещества головного мозга была характерна дилатация боковых желудочков на всем протяжении без признаков «перивентрикулярного свечения». Каудальные отделы боковых желудочков заканчивались серповидным удлинением.

При исследовании состояние мозговой гемодинамики методом транскраниальной доплерографии были обнаружены явления венозной дисциркуляции (61 %), снижение кровотока в позвоночных артериях (45 %) и явления ортостатической неустойчивости (18 %).

#### **Данные электроэнцефалографического исследования**

Электроэнцефалографическое исследование было проведено 150 подросткам (100 %). При анализе ЭЭГ оценивали диффузные и стволовые нарушения. У всех подростков на ЭЭГ выявлялись диффузные изменения различной степени выраженности. При этом у 48 (32 %) подростков диффузные изменения были незначительными и проявлялись в виде легкой деформации альфа-ритма и регистрации заостренных частых форм ритмов. У 74 (49 %) обследованных диффузные изменения на ЭЭГ были легкие и характеризовались деформацией основного ритма и периодическим заострением альфа-ритма с регистрацией единичных деформированных тета-волн. Умеренные диффузные изменения на ЭЭГ (28 чел. — 19 %) характеризовались не только деформацией альфа-ритма, но и более выраженными заостренными потенциалами и появлением высокоамплитудных тета-, реже единичных дельта-волн. Известно, что диффузные изменения на ЭЭГ могут быть обусловлены преимущественно нарушениями гемодинамики, что приводит к гипоксии мозга. В 25 (17 %) наблюдений имела место легкая, межполушарная асимметрия биопотенциалов, что соответствовало выявленной в неврологическом статусе асимметрии сухожильных и периостальных рефлексов.

У всех обследованных подростков с легкой перинатальной патологией данные ЭЭГ указывали на вовлечение в патологический процесс стволовых структур мозга. У 17 (11 %) подростков отмечалось усиление восходящих активирующих влияний неспецифических срединных структур мозга, что проявлялось на ЭЭГ десинхронизированной кривой. У остальных 133 (89 %) подростков на ЭЭГ отмечалось преобладание влияния синхронизирующих систем ствола мозга. При этом у 103 (69 %) подростков выявлялась ирритация гипоталамических структур, а у 30 (20 %) — дизнцефальных.

Легкая степень ирритации гипоталамических образований проявлялась на ЭЭГ в виде заострения альфа-ритма, уменьшения его модуляции, нарушения правильности зонального распределения и регистрации единичных билатерально синхронных вспышек альфа-ритма (76 подростков — 51 %). Умеренная степень ирритации гипоталамических структур характеризовалась на ЭЭГ частыми билатерально синхронными вспышками или кратковременной дистантной синхронизацией альфа-ритма и регистрировалась у 27 подростков (18 %).

Выявляемая у 19 (13 %) обследованных легкая степень ирритации дизнцефальных структур проявлялась билатерально синхронными вспышками в ритме тета- или в виде регистрации в затылочных отведениях синхронных тета-волн. Умеренная степень ирритации дизнцефальных структур, отмечаемая у 11 (7 %) подростков, характеризовалась частыми кратковременными или единичными длительными периодами дистантной синхронизации тета-волн.

У 25 (17 %) подростков на ЭЭГ выявлялись: высокоамплитудные заостренные биопотенциалы, единичные комплексы спайк — медленная волна, высокоамплитудные стволовые вспышки. Эти изменения расценивались нами как проявление снижения порога судорожной готовности. У 42 (28 %) подростков реакция на фотостимуляцию была выражена слабо, очаговых ЭЭГ изменений при этом не выявлялось. У 48 (32 %) подростков имела место длительная значительная синхронизация ЭЭГ после гипервентиляции, которая может свидетельствовать о функциональной неустойчивости срединных структур головного мозга. Провели сравнительный анализ данных ЭЭГ-исследования у подростков с отягощенным анте- и интранатальным периодом онтогенеза и данными ЭЭГ-исследования контрольной группы, которую составляли 30 практически здоровых подростков того же возраста без отягощенного перинатального анамнеза. Были выявлены достоверные различия между основной и контрольной группами. В контрольной группе подростков

преобладали незначительные диффузные изменения на ЭЭГ, усиление восходящих активизирующих влияний ретикулярной формации ствола мозга. В основной группе преобладали легкие или умеренные диффузные изменения и легкая или умеренная ирритация гипоталамических и/или дисцефальных структур. Достоверными оказались различия между основной и контрольной группой подростков по степеням ирритации стволовых структур головного мозга. У подростков основной группы преобладали более выраженные изменения. Ирритация гипоталамических и дисцефальных образований у 72 % подростков сочеталась с клиническими симптомами дисфункции вегетативной нервной системы.

Характер биоэлектрической активности головного мозга подростков свидетельствовал о нарушениях функционального состояния, которые проявлялись диффузными изменениями потенциалов ЭЭГ и дисфункцией стволовых структур мозга различной степени выраженности: ирритацией гипоталамических (69 %), дисцефальных (20 %) образований и снижением порога судорожной готовности (31 %). Анализ спектральной мощности ЭЭГ позволяет определить соотношение различных ритмических составляющих в сложной ЭЭГ и показать их индивидуальную выраженность [8]. Количественный анализ ЭЭГ (КАЭЭГ) обнаружил увеличение абсолютных показателей спектральной плотности мощности (СПМ) ЭЭГ по сравнению с контрольной группой в диапазоне  $\alpha$ -ритма у подростков основной группы с ирритацией гипоталамических структур (ИГС) и в диапазоне  $\theta$ -ритма у подростков основной группы с ирритацией дисцефальных структур (ИДС). Однако достоверных различий в мощности основных ритмов между основной и контрольной группой не отмечено ( $p > 0,05$ ). На основании данных топографического картирования СП ЭЭГ был рассчитан процентный вклад каждого ритма из общей составляющей ЭЭГ, что позволило определить и сравнить соотношение ритмов коры головного мозга у подростков основной и контрольной группы. Известно что, нормальная ЭЭГ не должна содержать  $\delta$ - и  $\theta$ - волны, у подростков контрольной группы волны  $\delta$ - и  $\theta$ - диапазона составляли 7 %, а у подростков с ИГС — 38 %, у подростков с ИДС — 46 %. Это может свидетельствовать, о еще не завершеном процессе созревания ЦНС у подростков с перинатальной энцефалопатией, так как у детей в норме волны этих диапазонов по мере взросления исчезают. Таким образом, дополнительное проведение КАЭЭГ расширяет возможности ЭЭГ-исследования. Сопоставление результатов клинико-неврологического и ЭЭГ-обследования функционального состояния головного

мозга выявило следующие закономерности: в зависимости от ведущего неврологического синдрома у подростков отмечались диффузные и стволовые изменения биопотенциалов коры головного мозга различной степени выраженности.

Достоверные различия имели место при регистрации ЭЭГ-изменений в зависимости от ведущего неврологического синдрома. У подростков с гипертензионно-гидроцефальным синдромом отчетливо преобладали диффузные изменения биопотенциалов головного мозга ( $p < 0,01$ ). Регистрация на ЭЭГ высокоамплитудных заостренных волн, острых волн в сочетании с медленными волнами и проявления выраженной функциональной неустойчивости стволовых структур свидетельствовали об определенной степени снижения порога судорожной готовности мозга, которая выявлялась у всех подростков с пароксизмальными расстройствами сознания по сравнению с другими неврологическими синдромами. Также у подростков с гипертензионно-гидроцефальным, астено-вегетативным синдромом и пароксизмальными расстройствами сознания имеют место более высокие показатели ирритации стволовых структур с распространением на дизэнцефальные образования по сравнению с другими неврологическими синдромами. Диффузные изменения на ЭЭГ у подростков с гипертензионно-гидроцефальным синдромом характеризовались отсутствием регулярного основного альфа-ритма и наличием вместо него полиморфной активности с нарушением нормального зонального распределения. Характерной особенностью ЭЭГ являлось отсутствие четких локальных изменений. Регистрация на ЭЭГ высокоамплитудных заостренных волн, острых волн в сочетании с медленными волнами и проявления выраженной функциональной неустойчивости стволовых структур свидетельствовали об определенной степени снижения порога судорожной готовности мозга. Следует отметить, что у подростков с гипертензионно-гидроцефальным синдромом преобладали нарушения в шейном отделе позвоночника диспластического характера, которые, по мнению R. S. Snider (1976), обуславливают нарушения тонических тормозных влияний мозжечка и приводят к функциональной неустойчивости срединных структур головного мозга.

У подростков с преобладанием астено-вегетативного синдрома умеренно выраженная степень ирритации гипоталамических структур и легкая степень ирритации дизэнцефальных образований может быть объяснена тем, что у этих подростков имеется сочетание умеренных диспластических нарушений в шейном отделе позвоночника с умеренными нарушениями церебрального кровотока

(снижение кровотока в позвоночных артериях, умеренное нарушение венозного оттока и снижением адаптационных возможностей церебрального кровотока), что обуславливает ухудшение кровоснабжения структур ствола головного мозга. Подростки с пирамидной недостаточностью в неврологическом статусе имели легкие диффузные изменения биопотенциалов коры головного мозга и легкую ирритацию гипоталамических структур на фоне умеренно выраженных изменений кровотока в позвоночных артериях и умеренно выраженных травматически-дисфиксационных изменений в шейном отделе позвоночника.

У подростков с амнотрофическим синдромом легкая ирритация гипоталамических структур головного мозга были обусловлены снижением кровотока по позвоночным артериям (ПА) и снижением адаптационных возможностей церебрального кровотока, возможно, вследствие травматически-дисфиксационных и дегенеративных изменений в шейном отделе позвоночника. При вестибуло-мозжечковых нарушениях была выявлена легкая ирритация гипоталамических образований на фоне умеренных нарушений кровотока в ПА, снижения адаптационных возможностей церебрального кровотока и умеренных диспластических и травматически-дисфиксационных изменений в шейном отделе позвоночника.

**Сопоставление результатов МРТ-обследования с данными исследования биоэлектрической активности головного мозга у подростков**

ЭЭГ особенности функционального состояния головного мозга у подростков мы сопоставили с данными МРТ головного мозга. Первую группу составили подростки с наличием морфологических изменений в структурах головного мозга, вторую группу подростки, у которых отсутствовали церебральные морфологические МРТ-изменения. Данные сравнительного анализа ЭЭГ изменений в зависимости наличия морфологических изменений в структурах головного мозга выявили достоверные различия между группами подростков с атрофическими изменениями в структурах головного мозга и без них. Высокодостоверными ( $p < 0,01$ ) оказались различия между группами по умеренным диффузным изменениям на ЭЭГ, а также по умеренной степени ирритации дизэнцефальных структур. Достоверными оказались различия показателей снижения порога возбудимости головного мозга, между группами подростков, по данным ЭЭГ. Эти изменения были выявлены у большего количества подростков с атрофическими изменениями в структурах головного мозга. По данным Л. Р. Зенкова (1996) диффузные

изменения мозга, возникающие при различных патологических процессах, характеризуются наличием по всему мозгу большого количества мелких очажков поражения (воспаление, рубцевание, некроз), вследствие этого нормальная электрическая активность мозга меняется. Диффузные изменения на ЭЭГ у подростков с атрофическими изменениями в структурах мозга характеризовались: отсутствием регулярной доминирующей активности и наличием вместо нее полиритмической полиморфной активности, с нарушением нормального зонального распределения. Также выявлялись диффузные патологические колебания, которые имели полиморфный характер:  $\theta$ -,  $\delta$ -, и  $\alpha$ -диапазона. Характерной особенностью ЭЭГ является отсутствие четких локальных изменений. ЭЭГ показатели снижения порога возбудимости головного мозга (высокоамплитудные заостренные волны, острые волны в сочетании с медленными волнами и проявления функциональной неустойчивости стволовых структур) свидетельствуют об определенной степени снижения порога возбудимости мозга. Эти изменения преобладают в группе подростков с атрофическими изменениями в структурах головного мозга. По данным Л.Р. Зенкова (1999), краниовертебральные аномалии, вызывающие деформацию и нарушение функционирования мозжечка и нижнестволовых структур, а также развитие гидроцефалии, приводят к генерализованным изменениям ЭЭГ, соответствующим дисфункции неспецифических систем. На ЭЭГ могут наблюдаться билатерально-синхронные разряды  $\theta$ - и  $\delta$ -волн. Снижение порога судорожной готовности, вероятно, обуславливаются нарушением тонических тормозных влияний мозжечка [8, 22, 28]. Эти утверждения подтверждаются результатами клинко-рентгенологической и энцефалографической характеристики группы подростков с атрофическими изменениями в структурах головного мозга. При рентгенологическом исследовании шейного отдела позвоночника именно в этой группе было выявлено наибольшее число подростков с аномалиями развития краниовертебральной области и диспластическими изменениями позвоночника.

Имели место достоверные различия между группами подростков в зависимости от морфологических изменений в структурах мозга по ирритации дизэнцефальных структур. Более выраженные изменения преобладали у подростков с атрофическими изменениями в структурах головного мозга. Это можно объяснить тем, что в появлении стволовых нарушений участвуют несколько механизмов. Во-первых, вследствие нарушения нормальных корково-подкорковых взаимоотношений. Во-вторых, по причине, ухудшения

кровообращения структур ствола головного мозга. Поэтому более выраженные стволовые нарушения выявлялись в группе подростков с атрофическими изменениями в структурах головного мозга. Были выявлены достоверные различия на ЭЭГ между группами подростков с МРТ-изменениями в структурах головного мозга и без них. У подростков с наличием МРТ-изменений в структурах головного мозга диффузные изменения были выражены более отчетливо ( $p < 0,01$ ), а со стороны стволовых структур чаще преобладала ирритация дизэнцефальных образований ( $p < 0,01$ ), чаще выявлялось снижение порога судорожной активности головного мозга ( $p < 0,01$ ), чем у подростков без МРТ-изменений в ЦНС. Выявленные клинико-нейрофизиологические и нейро-визуализационные корреляции у подростков с диагнозом перинатальная энцефалопатия в анамнезе могут быть использованы для построения дифференциально-диагностического алгоритма, способствующего адекватному лечению и диспансерному наблюдению подростков. ЭЭГ-показатели могут быть использованы клиницистами при выборе тактики (длительности и частоты) проводимого лечения подростков (схема 1).

Конечно, педиатрам и неврологам необходимы критерии, с помощью которых можно было оценивать динамику неврологического состояния подростков с учетом, того, что именно этот период накладывает на организм ребенка дополнительные нейрофизиологические нагрузки [6]. Мы не можем предложить в качестве критериев оценку морфологических изменений в структурах головного мозга, так как, во-первых, не у всех подростков были выявлены атрофические изменения, во-вторых, это дорогостоящая процедура и, в-третьих, МРТ не способно оценить функциональные изменения в ЦНС, а именно они превалировали у подростков с перинатальной патологией в анамнезе. Следовательно, более экономически доступными и объективно отражающими функциональное состояние коры и стволовых структур головного мозга являются электроэнцефалографические критерии.



**Дифференциально-диагностический алгоритм диспансерного наблюдения подростков с резидуальным поражением ЦНС перинатального генеза**



Для оценки функционального состояния ствола мозга Ю.В. Дубикайтис и М.Л. Борщаговский (1969—76) ввели понятие ирритации ствольных структур, основанное на положении Н.Е. Введенского о диффузной волне возбуждения, способной широко распространяться по нервной системе от всякого раздражения. Анализ ствольных изменений на ЭЭГ производили ряд авторов [7, 10, 12, 23, 27]. Вовлечение в патологический процесс ствольных структур головного мозга клинически проявляется очаговой ствольной симптоматикой и нарушением механизмов регуляции вегетативных функций [17]. Ряд авторов указывают на то, что степень и уровень вовлечения в патологический процесс ствольных структур головного мозга определяет тяжесть клинической картины и исход заболевания [11, 13, 26, 30]. Для оценки уровня и степени ирритации ствольных структур головного мозга у обследованных подростков использовались данные В.Б. Поляковой (1997) отражающие нарастание тяжести поражения ствольных структур головного мозга.

Ирритация стволовых структур показывает не только уровень поражения, но и выраженность, степень вовлечения в патологический процесс ниже находящихся структур. Согласно закону краткого повторения филогенетических стадий Геккеля-Мюллера и теории диссолюции Джексона: более интенсивное поражение нервной системы приводит к страданию структур более высокого уровня, а компенсаторно происходит усиление функционирования более низких в филогенетическом плане систем. Если расположить уровни ирритации стволовых структур в порядке утяжеления функционального состояния головного мозга, то получим данную последовательность: усиление восходящих активирующих влияний срединных структур, легкая степень ирритации гипоталамических структур, умеренная степень ирритации гипоталамических и легкая степень ирритации мезенцефальных структур, умеренная степень ирритации мезенцефальных и легкая степень ирритации диэнцефальных структур, выраженная степень ирритации мезенцефальных и умеренная степень ирритации диэнцефальных структур, выраженная степень ирритации диэнцефальных структур. Следовательно, мы можем использовать уровни ирритации стволовых структур при динамическом наблюдении подростка с перинатальной энцефалопатией в анамнезе, так при выявлении у него по данным ЭЭГ ирритации стволовых структур какого-либо уровня, и сравнивая эти данные при повторном ЭЭГ-обследовании переход ирритации на более высокий уровень (с диэнцефального на гипоталамический) будет свидетельствовать о функциональной стабилизации биоэлектрической активности коры головного мозга, переход ирритации на более низкий уровень (с гипоталамического — на диэнцефальный или мезенцефальный) об ухудшении функционального состояния биопотенциалов коры, которое требует назначения адекватной патогенетической терапии.

\*\*\*

Комплексное клинко-нейрофизиологическое и МРТ-обследование подростков с перинатальной энцефалопатией в анамнезе выявило морфо-функциональные изменения в ЦНС, что определяет необходимость создания патогенетически обоснованной программы реабилитации и диспансеризации для улучшения качества жизни и социальной адаптации подростков. Первичное скрининговое обследование подростков с диагнозом перинатальная энцефалопатия в анамнезе должно включать клинко-неврологическое и ЭЭГ-обследование. При необходимости для более углубленного обследования рекомендовано применять более трудоемкие

и дорогостоящие методы обследования (УЗДГ и МРТ). Диспансерное наблюдение подростков с перинатальной энцефалопатией в анамнезе должно быть патогенетически обоснованным с учетом ведущего неврологического синдрома, наличия МРТ-морфологических изменений в структурах головного мозга и степени выраженности энцефалографических и гемодинамических нарушений. Динамическими критериями для оценки функционального состояния биопотенциалов коры головного мозга подростков с перинатальной патологией в анамнезе следует принимать степени ирритации стволовых структур головного мозга. Учитывая степени ирритации стволовых структур можно составлять нейро-реабилитационные программы подростков. Так при легких и умеренных диффузных изменениях и ирритации стволовых структур, по данным ЭЭГ, могут быть рекомендованы курсы нейрометаболических и адаптогенных препаратов два раза в год под контролем ЭЭГ. Подростки с изменениями на ЭЭГ в виде снижения порога судорожной активности без клинических проявлений в анамнезе должны находиться на диспансерном учете и проходить ЭЭГ-обследование не менее 2 раз в год.

#### *Список литературы:*

1. Гузева В.И., Шарф М.Я. Минимальная мозговая дисфункция // Руководство по детской неврологии / Под ред. В.И. Гузевой. СПб.: ППМИ, 1998. — 232 с.
2. Бадалян Л.О. Детская неврология: Учебное пособие. М.: ООО «МЕДпресс», 1998. — 576 с.
3. Баевский Р.М. Учение о здоровье и проблемы адаптации. М.: Медицина, 2000 — С. 161—170.
4. Баранов А.А. Здоровье детей России. М.: Медицина, 2000. — 350 с.
5. Барашнев Ю.И. Перинатальная неврология. М.: Триада-Х, 2001.— 640 с.
6. Бельгов А.Ю., Чернова Л.А. Гипоталамический синдром пубертатного периода. Учебное пособие. СПб.: Издательский дом СПбМАПО, 2002. — 32 с.
7. Борщаговский М.Л., Дубикайтис Ю.В. // Журн. невропатол. и психиатр., 1976, N 3, — С. 337—344.
8. Брызгунов И.П., Касатикова Е.В. Дефицит внимания с гиперактивностью у детей. М.: Медпрактика — М. — 2002. — 128 с.
9. Вельтищев Ю.Е. Состояние здоровья детей и общая стратегия профилактики болезней // Рос. вестн. перинатологии и педиатрии. М., 1994. — 67 с.

10. Дубикайтис Ю.В., Полякова В.Б. ЭЭГ — критерии прогнозирования течения и исход тяжелой черепно-мозговой травмы: Методические рекомендации Минздрава РФ. Л., 1988. — 15 с.
11. Дубикайтис Ю.В., Полякова В.Б. Значение степени ирритации стволовых структур головного мозга у больных черепно-мозговой травмой // Диагностика и комплексное лечение закрытой черепно-мозговой травмы. — Л., 1982. — С. 45—51.
12. Жирмунская Е.А., Лосев В.С. Системы описания и классификация ЭЭГ человека. М.: Наука, 1984. — 17 с.
13. Зенков Л.Р. Клиническая электроэнцефалография. Таганрог: ТРТУ, 1996. — 358 с.
14. Пальчик А.Б., Шабалов Н.П. Боль и болевой синдром у детей // Детские болезни. СПб.: Питер, 2000. — С. 951—964.
15. Пальчик А.Б., Шабалов Н.П. Гипоксически-ишемическая энцефалопатия новорожденных. СПб.: Питер, 2000. — 224 с.
16. Пальчик А.Б. Эволюционная неврология. СПб.: Питер, 2002. — 384 с.
17. Полякова В.Б. Атлас электроэнцефалограмм детей: Учебное пособие по клинической электроэнцефалографии. СПб.: Прогноз, 2000. — 72 с.
18. Полякова В.Б. Роль состояния ствола головного мозга при определении степени компенсации механизмов регуляции вегетативных функций // Журн. невропатол. и психиатр. им. С. С. Корсакова. — 1999. — Т. 90, № 8. — С. 9—11.
19. Ратнер А.Ю. Поздние осложнения родовых повреждений нервной системы. Казань, 1990. — 350 с.
20. Романцев М.Г. Здоровье детей и подростков на пороге XXI века. Курс лекций. СПб.: — 2000. — С. 5—48.
21. Саютина С.Б. Перинатальная гипоксически-ишемическая энцефалопатия у доношенных новорожденных (факторы риска, особенности клинического течения, дифференциальное лечение): Автореф. на соиск. уч. ст. канд. мед. наук. Иркутск, 2001. С. 14—18.
22. Bos A.F., Einspieler C., Prechtl H.F. R. Intrauterine growth retardation, general movements, and neurodevelopment outcome: a review // *Developmental Medicine and Child Neurology*. — 2001. — Vol. 43. — P. 61—68.
23. Bos A.F., Martijn A., Okken A., Prechtl H.F. R. Quality of general movements in preterm infants with transient per ventricular echo densities // *Acts Paediatr*. — 1998. — Vol. 87. — P. 328—335.
24. Cioni G., Bos A., Einspieler C. et al. Early neurological signs in preterm infants with unilateral intraparenchymal echo density // *Neuropediatrics*. — 2000. — Vol. 31. — P. 240—251.
25. Dunin— Wasowicz D., Rowecka—Trzebiecka K., Milewska—Bobula B. et al. Risk factors for cerebral palsy in very low—birth weight infants in the 1980s and 1990s // *Child Neural*. — 2000. — Vol. 15, N 6. — P. 417—420.

26. Giedd J.N. Bipolar disorder and attention—deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents // *J. Clin. Psychiatry.* — 2000. — Vol. 61, Supply. 9.— P. 31—34.
27. Moore S.J., Turnpenny P., Quinn A. et al. A clinical study of 57 children with fetal anticonvulsant syndrome // *J. Med. Genet.* — 2000. — Vol. 37, N 7. — P. 489—497.
28. Monstra V., Lubar J.F., The development of a quantitative electroencephalographic scanning process for attention deficit—hyperactivity disorder: rehabilitee and validity studies // *Neurophysiology.* — 2001. Vol. 15, N 1. — P. 36—44.
29. O/Shea T.M., Dammann O. Antecedents of cerebral palsy in very low—birth weight infants // *Clin. Perinatal.* — 2000. — Vol. 27, N 2. — P. 285—302.
30. Wheater M., Rennie J.M., Perinatal infection is an important risk factor for cerebral palsy in very—low—birth weight infant // *Develop. Med. Child. Neurol.* — 2000. — Vol. 42, N 6. — P. 364—367.

# **КУРСОВОЕ ВОЗДЕЙСТВИЕ РАЗЛИЧНЫХ ПРОГРАММ ОЗДОРОВИТЕЛЬНОГО ПЛАВАНИЯ НА ПОКАЗАТЕЛИ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ, ФИЗИЧЕСКОЙ ПОДГОТОВЛЕННОСТИ И ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ДЕТЕЙ МЛАДШЕГО ШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА**

*Туранский Анатолий Иванович*

*научный сотрудник, ГУ «Украинский институт стратегических исследований МЗ Украины», г. Киев*

В современных условиях сложилась критическая ситуация с состоянием здоровья и физической подготовленности детского населения Украины. По данным Министерства здравоохранения Украины около 90 % детей, имеют различные отклонения в состоянии здоровья, а по данным Минмолодьспорта 59 % — неудовлетворенную физическую подготовленность. За последние шесть лет в Украине произошло 15 случаев со смертельным исходом во время учебного процесса по физическому воспитанию. В качестве одной из основных причин этого явления рассматривается неспособность детей адаптироваться к физическим нагрузкам школьной программы по физическому воспитанию в связи с низким уровнем здоровья и недостаточными адаптационными резервами организма [4, с. 17—21].

Исследованиями многих авторов доказано, что занятия в водной среде улучшают физическое развитие детей, расширяют функциональные возможности сердечно-сосудистой и дыхательной систем, увеличивают интенсивность обменных процессов в организме, совершенствуют процессы терморегуляции. Анализ качества используемых программ обучения и тренировки плаванием, свидетельствует о том, что разработанные и реализуемые в настоящее время программы занятий по плаванию для детей, как правило, не создают возможности адекватного решения двуединых задач учебной и оздоровительной направленности. В одном варианте они характеризуются преобладающим использованием, жестко нормированных по двигательным параметрам средств обучения и могут быть в целом классифицированы как экспресс-методы плавательной подготовки, а в другом случае формирующие программу упражнения, не выходят за рамки реабилитационной или рекреационно-развлекательной направленности. В большинстве случаев существующие методики по обучению детей плаванию направлены на совершенствование двигательных навыков

и техническую подготовку. При этом, как правило, недостаточно внимания уделяется базовому уровню здоровья и физической подготовленности, развитию функциональных возможностей организма и профилактике заболеваний. Данные литературы свидетельствуют о том, что школьники не толерантно воспринимают такие жестко организованные формы занятий с их прагматической направленностью и утилитарными задачами. В то же время практически отсутствует обоснованная система врачебного контроля над детьми младшего школьного возраста, занимающимися физическими упражнениями в воде [1, с. 5—24; 2, с. 25; 3; 4, с. 17; 5, с. 226; 6, с. 79; 7, с. 3; 8, с. 77; 9, с. 57; 10, с. 240; 12, с. 25].

#### **Задачи исследований**

1. Разработка и внедрение в практику физического оздоровления младших школьников дифференцированных программ оздоровительного плавания, с учётом исходного уровня здоровья и физической подготовленности и акцентом на формирование у детей мотивированного интереса к занятиям.

2. Врачебный контроль и оценка эффективности курсового воздействия различных программ оздоровительного плавания.

**Методы исследований:** нами были использованы следующие методы исследования: теоретический анализ и обобщение данных научно-методической литературы; социологические исследования; антропометрия; состояние осанки; определялся уровень физического развития (ИК); определялся уровень физической работоспособности (ИР); клинко-физиологические показатели; экспресс-оценка уровня физического здоровья по Г.Л. Апанасенко; оценка некоторых показателей заболеваемости; оценка физических качеств; методы математической статистики.

1. антропометрия (рост, масса тела, окружность грудной клетки, ЖЕЛ, кистевая динамометрия);

2. определялся уровень физического развития (по массоростовому индексу Кетле (ИК);

3. состояние осанки (определялось путём выкопировки данных из медицинских карт школьников);

4. клинко-физиологические (частота сердечных сокращений в состоянии относительного покоя; систолического и диастолического артериального давления по методике Н.С. Короткова;

5. физической работоспособности, которую определяли по величине индекса Руфье, пробы с задержкой дыхания на вдохе (проба Штанге) и выдохе (проба Генчи);

6. экспресс-оценка уровня физического здоровья по Г.Л. Апанасенко;

7. оценка физических качеств (силы, быстроты, гибкости, ловкости на основе результатов выполнения двигательных тестов в соответствии с государственной программой тестирования физической подготовленности).

8. оценка некоторых показателей заболеваемости (количество острых случаев и дней, пропущенных по болезни).

Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью пакета "Statistica 6.0" (StatSoft, США) и электронных таблиц "Excel 2000" (Microsoft).

### **Организация исследований**

Алгоритм действий в исследованиях по оздоровлению детей был следующим:

1. Проверка уровня здоровья, физической и плавательной подготовленности.

2. Комплектование групп детей младшего школьного возраста по уровням физического здоровья.

3. Обеспечение медицинского сопровождения процесса оздоровления

В исследовании приняло участие 205 детей 1—4 классов 7—10 лет (98 девочек и 107 мальчиков). В ходе исследования изучены функциональные, соматометрические и соматоскопические характеристики детей.

Проведенные нами исследования, свидетельствуют о том, что основной контингент учащихся младших классов — это дети с низким и ниже среднего уровнями физического здоровья, без выраженных гендерных различий обладающие слабой физической и плавательной подготовленностью.

Из числа обследованных детей методом случайной выборки отобраны младшие школьники в количестве 78 человек из числа которых, были сформированы контрольная (КГ) (n=38; 20 мальчиков и 18 девочек) и основная (ОГ) (n=40; 21 мальчик и 19 девочек.) группы. КГ занималась по традиционной методике обучения плаванию [13, с. 20], а ОГ по разработанным нами программам, учитывающим уровень физического здоровья и физическую подготовленность школьников. Основная и контрольная группы, принимали участие на всех этапах исследования, которое проводили на базе школы — детского садика (ШДС) — I ст. «Пролисок» и общеобразовательных средних школ Дарницкого, Шевченковского и Оболонского районов г. Киева.



При организации занятий выделяли три этапа:

1. этап (начальное обучение) — применяются упражнения низкой интенсивности и низкой координационной сложности.

2. этап (углубленное изучение) — используются упражнения средней интенсивности, повышается координация движений, увеличивается доля плавательных упражнений в занятии.

3. этап (совершенствование) — увеличение двигательной активности за счет повышения моторной плотности занятия и координационной сложности упражнений. Увеличивается время плавательных упражнений и проплываемая дистанция.

Оценка уровня плавательной подготовленности проводилась перед проведением исследования, на промежуточном этапе и в конце исследования.

Каждый этап обучения заканчивается контрольным исследованием, на котором подводится итог учебно-образовательной работы.

#### Результаты и их обсуждение

Нами были проведены исследования с целью определения динамики физического состояния детей младшего школьного возраста под влиянием оздоровительного плавания способствующего развитию двигательных качеств, повышению уровня физического здоровья и функциональных возможностей организма, (включая сердечно-сосудистую и дыхательную системы), а также направленного на профилактику заболеваний.

Младший школьный возраст является важным периодом в развитии ребенка, укрепления его здоровья. Овладение навыками и умениями в младшем школьном возрасте наиболее эффективно проходит на уровне непроизвольного запоминания (в частности, в игре), чем произвольного [8, с. 77]. В связи с этим необходима разработка физкультурно-оздоровительных технологий с учетом мотивации школьников на улучшение здоровья и физической подготовленности подрастающего поколения.

По результатам нашего исследования было определено, что для формирования мотивации и повышения эффективности физкультурно-оздоровительных занятий в воде с детьми младшего школьного возраста необходимо дополнять их функциональной музыкой, подвижными играми и элементами соревнований.

Большое значение имеет функциональное музыкальное сопровождение занятий. Музыка помогает добиваться заданного характера движений, ритма, темпа, амплитуды, ускоряет овладение техникой движения. Музыкальное сопровождение можно рассматривать как фактор позитивного воздействия на эмоциональную сферу детей.

Краткая историческая справка относительно функционального музыкального сопровождения гласит о том, что всемирно известные философы Платон и Аристотель тесно связывали с музыкальной стимуляцией вообще всю систему государственного образования и воспитания. В целях ненавязчивого, нравственного воспитания функциональная музыка Древней Греции была пронизана идеями гражданственности, народности, чести и справедливости. Органическое сочетание музыки и гимнастики позволяло государству, по мнению Платона, воспитывать идеальных людей, гармонично соединяющих в себе духовное и физическое совершенство. Прикладное применение музыки при выполнении физических упражнений, по мнению Платона, состояло в том, что она облегчает и скрашивает труд такого рода, обеспечивает скорую и без запинки ходьбу. Аналогичные рекомендации давались для бега. Рекорды Олимпийских игр того периода (600 лет до н. э.) по прыжкам в длину составляли 16,28 м. — 16,66 м. Современный рекорд мира — 8,95 м.

Используя функциональную музыку, Милон Кротонский побеждал в борьбе на 6 Олимпийских играх подряд, а также на всех сопутствующих на Пифийских, Истмийских и Немейских играх в течение 6 лет. Подобных спортивных достижений в наше время и приближённые к нам исторические периоды не зафиксировано.

Программы Олимпийских игр периода Древней Греции включали так же соревнования музыкантов. К числу победителей принадлежал Римский император Нерон (впоследствии он был дисквалифицирован за подкуп судей).

Игры в воде являются наиболее эффективным средством начального обучения плаванию. Они формируют у детей самые первые, необходимые для плавания движения, дают начало развитию физических качеств. С помощью подвижных игр и соревнований в воде воспитываются воля, характер, чувство коллективизма. Важнейшее значение этих игр состоит в том, что они одновременно развивают моторную и психическую сферы деятельности ребенка. Для соревновательно-игрового метода характерны:

- эмоциональность и соперничество, проявляемые в рамках правил игры;
- вариативное применение полученных умений и навыков в связи с имеющимися условиями игры;
- комплексное совершенствование физических и морально-волевых качеств: ловкости, силы, выносливости, быстроты ориентировки, а также находчивости, смелости, воли к победе.

При организации занятий применялся индивидуально-групповой метод, в котором цели и содержание программы, объем и сроки ее выполнения, были общими для всех учащихся. В ОГ нагрузка дифференцированно регулировалась в соответствии с уровнем физического здоровья.

Несущественные различия между мальчиками и девочками по состоянию физиологических функций, показателям физических качеств и уровню плавательной подготовленности, позволили отказаться от гендерного подхода в решении поставленных задач разработки содержания и планирования программ.

В то же время существуют значительные различия по уровням здоровья и уровню физической подготовленности. На основании этих различий комплектовались подгруппы испытуемых и разрабатывались программы отдельно для детей с низким и ниже среднего УФЗ и детей со средним и выше среднего УФЗ. Каждая программа была рассчитана на 72 часа.

Различия по уровням здоровья и уровню физической подготовленности определяют различия в особенностях использования упражнений — темпе, амплитуде выполнения упражнений, паузах между ними и т. п. для каждой группы.

Основными средствами, применяемыми на занятиях, являлись комплексы упражнений, включающие элементы из арсенала плавания (начальное обучение), синхронного плавания, аэробики, водного поло, различные игры и развлечения в воде. Программы как для низкого и ниже среднего, так и для среднего и выше среднего УФЗ включают большинство одинаковых комплексов упражнений, однако отличаются объемом, интенсивностью и координационной сложностью (табл. 1).

Занятие строилось по классической методике и делилось на 3 части: подготовительную, основную и заключительную.

**1. Подготовительная часть (10—15 % общего времени).** Основными задачами подготовительной части являлись: подготовка организма к выполнению определенной мышечной работы, создание психического настроя на предстоящую деятельность. **2. Основная часть (продолжительность 70—75 %).** Целью основной части занятия являлось повышение общей тренированности организма и его функциональных возможностей, работоспособности, а также изучение новых упражнений в воде, закрепление умений и навыков, приобретенных на предыдущих занятиях. **3. Заключительная часть (продолжительность 5—10 %).** Использовалась для ускорения процессов восстановления и приведения организма в оптимальную зону функционирования, снятия повышенного физического

и эмоционального напряжения; закрепления плавательных навыков в виде игр, эстафет, развлечений в воде.

Программа для детей с низким и ниже среднего УФЗ носила выраженную аэробную направленность, состояла из упражнений умеренной интенсивности, которые выполнялись у бортика бассейна и в опорном положении. В занятиях значительную часть отводили выполнению силовых упражнений с акцентом воздействия на основные мышечные группы, количество повторений в одном упражнении составляло 8—10 раз.

Занятия в контрольной группе проходили по традиционной методике обучения плаванию [8, с. 77; 14, с. 20]. Она включала в себя общеразвивающие и специальные упражнения (выполняемые на суше); упражнения для освоения водной среды; простейшие прыжки в воду; упражнения для изучения техники плавания, что для младших школьников не представляет интереса.

**Таблица 1.**

**Характер упражнений по координационной сложности в занятиях с детьми младшего школьного возраста с разным УФЗ**

Характер упражнений	Уровень здоровья	
	низкий, ниже среднего	средний, выше среднего
Для освоения с водной средой	упражнения в опорном положении: ходьба, бег, прыжки, «поплавок», «медуза», «звездочка», скольжение, элементы синхронного плавания, игры	
Освоение и совершенствование навыка плавания	<ul style="list-style-type: none"> <li>• преимущественное использование упражнений на мелкой части бассейна;</li> <li>• преимущественное использование поддерживающих поясов, нудлсов, досточек, ласт</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• преимущественное использование упражнений на глубокой части бассейна (глубина вода по плечи и в безопорном положении);</li> <li>• без использования облегчающего инвентаря</li> </ul>
Игры вырабатывающие и закрепляющие навык плавания	«Фонтан», «Мельница», «Кувырок», «Пароход», «Удержи доску», «Гусеница»	«Гонка катеров», «Мотор», «Кто дольше?», «Борьба за мяч», «Мельница», «Удержи доску», «Кувырок»

Игры на развитие физических качеств	«Невод», «Караси и карпы», «Третий-лишний в воде», «Кто перетянет», «Выпрыгивание из воды», «Длинная лоза», «Гусеница»	«Гонки в воде», «Мяч капитану», «Бой всадников», «Перетянуть в свои воды», «Вплавь и бегом», «Баскетбол на воде», «Щука и караси»
Использование базовых упражнений аквафитнесом для развития физических качеств	<ul style="list-style-type: none"> <li>• передвижения по дну бассейна;</li> <li>• виды бега в медленном и среднем темпе, на мелкой части бассейна;</li> <li>• плавательные упражнения с использованием досточек, нудлсов, ласт, элементы водного поло на мелкой части бассейна;</li> <li>• упражнения на развитие гибкости: растяжение мышц рук, голени,</li> <li>• задней поверхности бедра у бортика бассейна</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• передвижение по дну бассейна;</li> <li>• виды бега в среднем темпе, в поддерживающих поясах в безопорном положении на глубокой части бассейна;</li> <li>• виды прыжков (прыжки с переходом в горизонтальное положение, вперед, назад, вправо, влево, с продвижением вперед, назад);</li> <li>• плавательные упражнения с использованием облегчающего инвентаря и без, элементы водного поло на глубокой части бассейна;</li> <li>• упражнения на развитие гибкости: растяжение рук, голени, задней поверхности бедра в парах и у бортика бассейна</li> </ul>

**Таблица 2.**

**Распределение средств оздоровительного плавания различной направленности (%) в занятиях с детьми младшего школьного возраста с разным уровнем физического здоровья**

Характер упражнений	Уровень здоровья	
	низкий, ниже среднего	средний, выше среднего
Упражнения для освоения с водной средой	8,33 %	4,16 %
Упражнения для освоения и совершенствования навыка плавания	30,55 %	27,77 %
Акваджоггинг	20,83 %	23,61 %
Аквабилдинг	16,66 %	13,88 %
Танцевальные элементы	2,77 %	5,55 %
Элементы синхронного плавания	6,94 %	8,33 %
Элементы водного поло	5,55 %	5,55 %
Дистанционное плавание	8,33 %	11,11 %

Акваджоггинг — спортивная ходьба в воде: развитие общей выносливости и координации движений, тренировка сердечно-сосудистой системы, укрепление позвоночника, реабилитация после травм нижних конечностей. Сравнение говорит само за себя! Время 30 минут — Ходьба:

1. СУША — 135 ккал
2. ВОДА — 264 ккал

**АКВАБИЛДИНГ** [лат. aqua — вода + англ. building — строение, формирование] — спорт. упражнения в воде, оказывающие благотворное влияние на весь организм, помогающие укреплять тело, делать его красивым, стройным, крепким.

Различия по уровням здоровья и физической подготовленности каждой подгруппы младших школьников ОГ, определяли различия в особенностях использования упражнений по направленности, интенсивности, темпу, амплитуде выполнения упражнений, продолжительности и характеру пауз между ними. Критерии дозирования нагрузки включали:

- **Интенсивность:** темп выполнения, тренировочный и восстановительный пульс.

- Продолжительность,
- Количество повторений,
- Количество подходов,
- Продолжительность интервалов отдыха,
- Характер отдыха между упражнениями, и между сериями,
- Кратность занятий в неделю

Индивидуальное дозирование нагрузки в занятиях в воде с детьми младшего школьного возраста с разным УФЗ, производилось по частоте сердечных сокращений (ЧСС) — табл. 3.

*Таблица 3.*

**Дозирование нагрузки по ЧСС в занятиях в воде с детьми младшего школьного возраста с разным УФЗ**

<b>Критерии дозирования нагрузки</b>	<b>низкий, ниже среднего</b>	<b>средний, выше среднего</b>
<i>аэробной блок</i>		
Интенсивность: тренировочный пульс	120—140 уд·мин — 1	130—150 уд·мин — 1
восстановительный пульс	100—110 уд·мин — 1	110—120 уд·мин — 1
Продолжительность, мин	12—15 мин	12—15 мин
Кратность занятий в неделю	3	3
<i>силовой блок</i>		
Количество повторений, раз	8—10 раз	8—10 раз
Количество подходов, раз	2—3	2—3
Темп выполнения	низкий	средний
Продолжительность интервалов отдыха, с	40—50 с	30—40 с

После завершения шестимесячного исследования (72 занятия) анализ уровня двигательных качеств и физического здоровья исследуемых свидетельствует о позитивной динамике функциональных показателей занимающихся (Табл. 4, Рис. 1).

Таблица 4.

Показатели состояния физического здоровья детей основной и контрольной групп до и после курса оздоровительного плавания

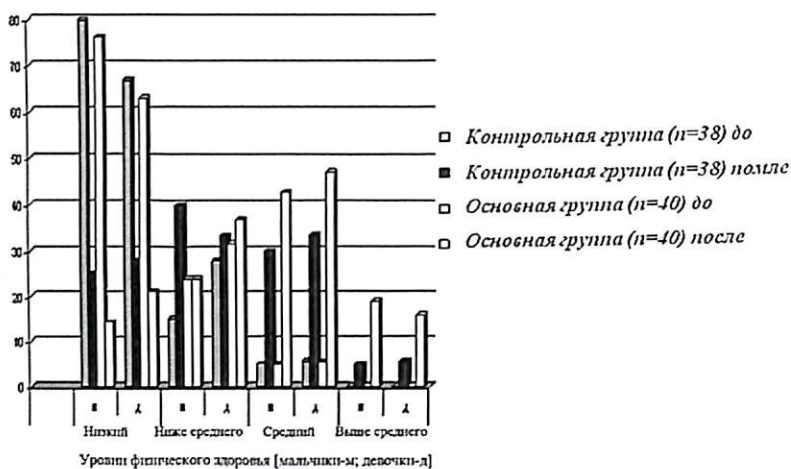
Показатели	Пол	Контрольная группа (n=38)				Основная группа (n=40)			
		до		после		до		после	
		$\bar{x}$	S	$\bar{x}$	S	$\bar{x}$	S	$\bar{x}$	S
Индекс Руфье, усл. ед.	д	13,11	1,62	12,35	1,28	12,55	1,28	10,04**	1,35
	м	13,04	1,44	11,84*	1,49	12,91	1,92	9,77**	1,68
Жизненный индекс, у. е.	д	50,52	7,66	53,04*	5,86	49,54	8,60	54,45*	6,09
	м	53,39	9,58	56,24*	9,58	51,76	8,71	57,15*	8,11
Силовой индекс, у. е.	д	21,64	6,76	26,94*	5,44	21,86	5,66	28,88*	6,56
	м	25,16	5,83	35,15*	9,23	24,41	8,66	43,78**	9,69
Индекс Робинсона, у. е.	д	90,96	7,50	88,43	8,13	90,97	6,89	80,62**	6,16
	м	89,89	9,09	85,36*	8,95	88,80	11,21	79,75**	7,46
УФЗ, баллы	д	1,88	1,74	2,83*	2,28	2,15	1,64	5,84**	2,38
	м	1,8	2,04	3,5*	2,91	2,33	2,37	6,38**	3,63

Примечания: \* — статистически достоверная разница между показателями до и после эксперимента ( $p < 0,05$ );

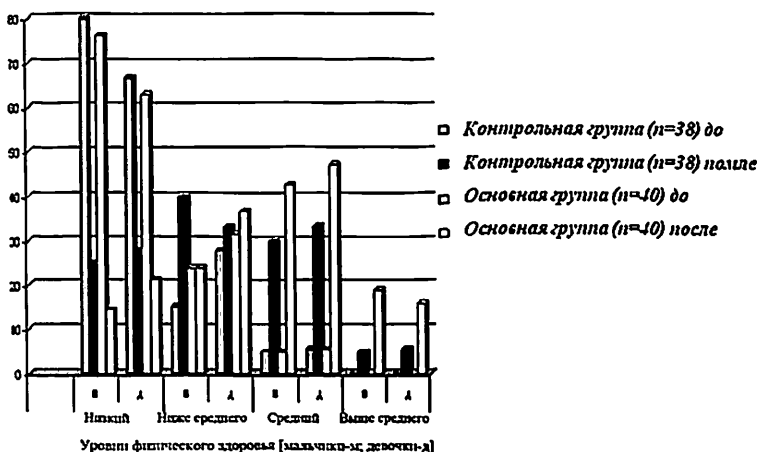
\*\* — статистически достоверная разница между основной и контрольной группой ( $p < 0,05$ )



Более высокие показатели УФЗ мальчиков ОГ, по сравнению с показателями КГ, были достигнуты за счет статистически более высоких ( $p < 0,05$ ) значений индекса Руфье, силового индекса ( $p < 0,05$ ), индекса Робинсона ( $p < 0,05$ ). У девочек ОГ статистически достоверно ( $p < 0,05$ ) более высокие показатели УФЗ, были достигнуты за счет увеличения уровня физической работоспособности (по результатам индекса Руфье) и индекса Робинсона ( $p < 0,05$ ).



**Рисунок 1. Распределение школьников по уровням физического здоровья до и после курса оздоровительного плавания, % %**



**Рисунок 2. Распределение школьников по уровням физического здоровья до и после курса оздоровительного плавания, %**

До начала курса плавания показатели физической подготовленности детей (Рис. 2, Табл. 5) достоверных различий не имели ( $p > 0,05$ ).

**Таблица 5.**

**Показатели физической подготовленности детей основной и контрольной групп до и после курса оздоровительного плавания**

Показатели	Пол	Контрольная группа (n=38)				Основная группа (n=40)			
		до		после		до		после	
		$\bar{x}$	S	$\bar{x}$	S	$\bar{x}$	S	$\bar{x}$	S
Бег 30 м, с	д	5,86	0,45	5,75	0,45	5,78	0,36	5,53*	0,39
	м	5,65	0,47	5,4*	0,38	5,50	0,55	5,20*	0,27

«Челночный» бег 4×9 м, с	д	12,30	0,54	12,26	0,53	12,27	0,44	11,93**	0,28
	м	12,01	0,76	11,65	0,57	11,78	0,71	11,25**	0,38
Сгибание и разгибание рук в упоре лежа, раз	д	8,38	3,22	8,88	3,08	9,81	3,65	11,42**	3,96
	м	15,00	8,48	16,75 *	7,09	15,90	8,02	21,04**	5,60
Прыжок в длину с места, см	д	137,7	11,73	141,2 2*	11,5 4	143,2 9	13,2 9	150,10* *	11,34
	м	153,4	16,30	160,3 5*	11,7 3	154,3 6	13,6 6	168, 42**	9,05
Подъем туловища в сед за 1 мин., раз	д	32,88	5,76	35,05 *	5,82	33,48	5,54	36,84*	6,55
	м	35,3	7,20	37,3	8,19	34,90	8,33	38,85*	5,99
Наклон туловища из положения сидя, см	д	9,44	3,41	11,66 *	3,54	8,55	6,61	16,68**	3,85
	м	5,15	3,60	6,95	2,94	3,45	4,19	6,71	3,93

Примечания: \* — статистически достоверная разница между показателями до и после эксперимента ( $p < 0,05$ );

\*\* — статистически достоверная разница между основной и контрольной группой ( $p < 0,05$ )

Оперативный контроль за реакцией организма занимающихся на тренировочные нагрузки осуществляли по ЧСС после выполняемых упражнений. Текущий контроль (контроль за функциональными изменениями состояния организма занимающихся, за реакцией организма на стандартные нагрузки по ЧСС осуществляли через 6—12 занятий). Этапный контроль проводили путём сопоставления исходных показателей уровня функциональной и физической подготовленности занимающихся с аналогичными показателями через 3 и 6 месяцев занятий. После проведенного курса плавания уровень физической подготовленности как в КГ, так и в ОГ под влиянием занятий повысился. Но в ОГ эти результаты более выражены (таблица 4.). Достоверная разница между КГ и ОГ ( $p < 0,05$ ) наблюдается в таких показателях как ловкость («челночный» бег 4×9 м, с), сила (сгибание и разгибание рук в упоре лежа) и скоростно-силовые показатели (прыжок в длину с места, см), а у девочек так же — гибкость (наклон туловища вперед из положения сидя, см). После проведенного курса

прослеживаются изменения показателей плавательной подготовленности в сторону улучшения как в контрольной, так и в основной группе ( $p < 0,05$ ).

Одним из наиболее существенных показателей эффективности используемых подходов в оздоровлении учащихся является частота острых заболеваний и их продолжительность. В начале исследования показатели заболеваемости в исследуемых группах между собой не отличались. Однако на второй-третьей неделе обучения среднее количество пропущенных по болезни дней во всех группах увеличилась в 2 раза, количество пропущенных занятий в ОГ составила у мальчиков и девочек соответственно 5,90 % и 7,56 %, в КГ — 5,74 % и 10,31 %. Наивысшие показатели острой заболеваемости наблюдаются у девочек КГ, где разница в пропусках занятий по сравнению с ОГ составляет 2,75 %. На четвертой неделе реализации оздоровительной программы количество пропущенных занятий в ОГ и КГ уменьшилась. В ОГ он составлял 2,31 % у мальчиков и 2,96 % у девочек. В КГ этот уровень был более высоким. Таким образом, на протяжении исследования дети ОГ пропускали занятия меньше на 3,08 %, чем дети КГ. Это подтверждает данные А.В. Скалий [13, с. 20] о том, что в первые дни занятий в бассейне ещё не происходит повышение эффективности механизма терморегуляции и организм ребенка находится в состоянии относительно неустойчивом к действию низкой температуры воды по сравнению с воздухом. Согласно этим данным, устойчивость к температуре воды в бассейне происходит на протяжении 8—10 занятий.

Меньшую заболеваемость у учащихся ОГ объясняется тем, что у детей которые занимались по дифференцированным программам с элементами соревновательно-игрового характера в воде, присутствовал эффект позитивного эмоционального подъёма, в отличие от детей КГ, которые занимались по традиционной программе обучения плаванию (жестко-нормированное проплывание отдельных отрезков, что вызывает, вероятно, ощущение монотонности и определённого психологического дискомфорта). Таким образом, за время исследования в ОГ отмечалась более выраженная положительная динамика в снижении показателей заболеваемости детей.

За период исследования как в ОГ, так и в КГ отмечалось снижение количества случаев острых заболеваний в учебном году, а также количества пропущенных дней по болезни. В КГ снижение составило: у девочек — в среднем 4 дня, у мальчиков — 3 дня, в ОГ у девочек — 5 дней, у мальчиков — 7 дней ( $p < 0,05$ ) (рис. 3).

Результаты исследования показали, что у детей ОГ и КГ наблюдалось снижение количества пропущенных занятий по болезни с 29 % до 18 %, а также уменьшение числа с 41 % до 28 % часто болеющих детей. При этом у детей ОГ более выражено снизилось количество пропущенных занятий по болезни и сократилось число часто болеющих детей по сравнению с КГ ( $p < 0,05$ ).



**Рисунок 3.** Количество дней, пропущенных по болезни, у детей ОГ и КГ после 6-месячного курса оздоровительного плавания ( $n=78$ )

#### Анализ и обобщение результатов

После реализации оздоровительной программы уровень физической работоспособности, как в контрольной, так и в основной группе повысился, значительно снизилось количество детей с низким и ниже среднего уровнем физической работоспособности по сравнению с исходным уровнем. Однако более высокие показатели отмечены у детей основной группы, как у мальчиков, так и у девочек: 41,5 % достигли среднего и 7,5 % выше среднего уровня физической работоспособности, по сравнению с 22,6 % и 2,6 % детей контрольной группы соответственно.

Анализируя динамику функционального состояния сердечно-сосудистой и дыхательной систем занимающихся, следует отметить, что у всех детей снизилась частота сердечных сокращений в покое ( $p < 0,05$ ), улучшились показатели индекса Руфье ( $p < 0,05$ ), силового индекса ( $p < 0,05$ ), снизилась систолическая работа сердца в покое (индекс Робинсона;  $p < 0,05$ ). Отмечается статистически достоверное улучшение результатов в ОГ по сравнению с КГ показателей пробы Генчи ( $p < 0,05$ ), показателей ЧСС в состоянии покоя ( $p < 0,05$ ).

Наряду с улучшением показателей функционального состояния младших школьников, улучшились и показатели физической подготовленности: быстроты (на 18 %), выносливости (25 %), силы (на 15 %), скоростно-силовых способностей (на 23 %) и гибкости (28 %). Анализ тестирования физических качеств детей опытной группы (ОГ) показал, что эти дети превосходят своих сверстников по таким показателям, как гибкость, ловкость, сила, выносливость.

В результате реализации курса оздоровительного плавания отмечен позитивный сдвиг и по показателям острой заболеваемости: уменьшилось количество случаев острой заболеваемости среди исследуемых школьников и количество дней, пропущенных по болезни. Наблюдалось снижение количества пропущенных занятий по болезни с 29 % до 18 %, а также уменьшение числа с 41 % до 28 % часто болеющих детей. У детей ОГ отмечены статистически достоверные ( $p < 0,05$ ) признаки преимущества по ряду показателей характеризующих снижение заболеваемости, в сравнении с детьми КГ.

Эти изменения являются наиболее доказательными критериями в оценке эффективности занятий в бассейне с детьми младшего школьного возраста, особенно при использовании дифференцированных программ оздоровительного плавания с элементами соревновательно-игрового характера в воде, с учётом уровня физического здоровья

#### **Выводы:**

1. На основе полученных данных о физическом состоянии обследованных разработаны дифференцированные программы оздоровительного плавания с элементами соревновательно-игрового характера в воде, отдельно для детей с низким и ниже среднего УФЗ и детей со средним и выше среднего УФЗ, обоснована и реализована, доступная в широком использовании, методика врачебного контроля над детьми младшего школьного возраста, занимающихся оздоровительным плаванием, с учётом уровня их физического здоровья.

2. После реализации 72-часовой 6-месячной программы у занимавшихся оздоровительным плаванием произошло статистически достоверное повышение уровня здоровья во всех половозрастных группах обследованных. При этом у всех детей снизилась частота сердечных сокращений в покое ( $p < 0,05$ ), улучшились показатели индекса Руфье ( $p < 0,05$ ), силового индекса ( $p < 0,05$ ), снизилась систолическая работа сердца в покое (индекс Робинсона;  $p < 0,05$ ), а также увеличилась продолжительность задержки дыхания на выдохе (проба Генчи;  $p < 0,05$ ).

3. У младших школьников, занимавшихся в течение 6 месяцев оздоровительным плаванием, улучшились показатели физической подготовленности по таким показателям как ловкость  $p < 0,05$  («челночный» бег  $4 \times 9$  м, с), сила  $p < 0,05$  (сгибание и разгибание рук в упоре лежа, раз) и скоростно-силовые возможности  $p < 0,05$  (прыжок в длину с места, см). У девочек также отмечена положительная динамика в развитии гибкости (наклон туловища вперед из положения сидя, см;  $p < 0,05$ );

4. В результате реализации программы занятий оздоровительным плаванием наблюдалось снижение случаев острой заболеваемости и количества дней пропущенных по болезни с 29 % до 18 %, а также уменьшение с 41 % до 28 % числа часто болеющих детей.

5. У детей ОГ, которые занимались по дифференцированным программам оздоровительного плавания с элементами соревновательно-игрового характера в воде, отмечены статистически достоверные ( $p < 0,05$ ) признаки преимущества по ряду показателей характеризующих повышение уровня здоровья и физической подготовленности, а так же снижение показателей заболеваемости, в сравнении с детьми КГ, которые занимались по традиционной программе обучения плаванию, вызывающей ощущение монотонности и определённого психологического дискомфорта.

6. Результаты проведенного исследования свидетельствуют об эффективности занятий оздоровительным плаванием при надлежащем врачебном контроле, что позволило повысить показатели физического состояния (функциональные показатели, уровень физического здоровья, уровень физической и плавательной подготовленности) детей младшего школьного возраста.

\*\*\*

Проведенный полугодичный цикл оздоровительного плавания у детей младшего школьного возраста способствовал:

- укреплению здоровья и нормальному физическому развитию;
- улучшению уровня физической и плавательной подготовленности;
- формированию навыка правильной осанки;
- воспитанию устойчивого интереса к систематическим занятиям физическими упражнениями

После завершения шестимесячного исследования эффективности оздоровительного плавания (72 занятия) отмечено повышение уровня



здоров'я младших школьников. Уменьшилось количество дней, пропущенных по болезни, и количество случаев острой заболеваемости.

Кроме того, у учащихся ОГ достоверно улучшились следующие показатели физической подготовленности: ловкость, сила, скоростно-силовые качества и у гибкость девочек ( $p < 0,05$ ).

#### *Список литературы:*

1. Аршавский И.А. Основы негэнтропийной теории биологии индивидуального развития, значение в анализе и решении проблемы здоровья / Валеология: Диагностика, средства и практика обеспечения здоровья. СПб.: Наука, 1993. — С. 5—24.
2. Ахундов, Р.А. Исследование двигательной активности (основных локомоций) учащихся начальной школы: автореф. дис... канд. наук. / М., 1970. — 25 с.
3. Апанасенко Г.Л. Попова Л.А. Медицинская валеология. — Киев, Здоровье.— 1998, 247 с.
4. Апанасенко Г.Л. Рівень здоров'я і фізіологічні резерви організму // Теорія і методика фізичного виховання і спорту. — 2007. — № 1. — С. 17—21.
5. Бальсевич В. К. Физическая активность человека — Киев : Здоров'я, 1987. — 226 с.
6. Безматерных, Л.Е. , Куликов В.П. Диагностическая эффективность методов количественной оценки индивидуального здоровья // Физиология человека. — 1998. — Т. 24. — № 3. — С. 79—85.
7. Булатова М.М. Здоров'я і фізична підготовленість населення України // Теорія і методика фізичного виховання і спорту. — 2004. — № 1. — С. 3—9.
8. Булгакова Н.Ж. Игры у воды, на воде, под водой / М., 2000.— 77 с.
9. Бундзен П.В., Современные технологии укрепления психофизического состояния и психосоциального здоровья населения (аналитический обзор) // Теория и практика физического воспитания. — 1996. — № 8. — С. 57—63.
10. Вайнбаум Я.С. Гигиена физического воспитания и спорта: учебное пособие [для студ. высш. пед. учеб. Заведений. М.: Академия, 2003. — 240 с.
11. Вовченко І.І. Програмування занять з оздоровчої ходьби для дітей молодшого шкільного віку з різним рівнем фізичного стану : автореф. дис. на здобуття наукового ступеню канд. наук з фізичного виховання і спорту . — К., 2003. — 17 с.
12. Закон України «Про фізичну культуру і спорт»: за станом на 17 листопада 2009 року / Верховна Рада України. — Офіц. вид. К.: Парлам. Вид-во, 2009. — 25 с. — (Серія «Закони України»).



13. Скалій О.В. Комп'ютерні технології диференціації процесу фізичного виховання школярів (на прикладі навчання плавання): автореф. дис. на здобуття наукового ступеню канд. наук з фізичного виховання і спорту. Львів, 2002. 20 с.
14. Томенко О.А. Навчання плаванню дітей—інвалідів з ушкодженням опорно—рухового апарату з використанням методів контролю : автореф. дис. на здобуття наукового ступеню канд. наук з фізичного виховання і спорту. Луцьк, 2000. — 20 с.

## КОНСЕРВАТИВНОЕ ЛЕЧЕНИЕ БРОНХОЭКТАТИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНИ У ДЕТЕЙ

*Шамсиев Азамат Мухитдинович*

*д-р мед. наук, профессор, директор, Самаркандский филиал детской хирургии Республиканского научно-практического медицинского центра Педиатрии, г. Самарканд*

*Мухаммадиева Лола Атамураловна*

*канд. мед. наук, зав. кафедрой, Самаркандский филиал детской хирургии Республиканского научно-практического медицинского центра Педиатрии, г. Самарканд*

Проблема хронических неспецифических заболеваний легких (ХНЗЛ), обуславливающих высокую распространенность, прогрессирующее течение, значительную долю в структуре инвалидности и смертности является одной из наиболее актуальных в современной пульмонологии [11]. В связи с нарастанием экологических проблем во всем мире, ухудшением социально-экономического положения населения, несбалансированного питания детей увеличивается нагрузка на бронхолегочную систему [5]. Касаясь проблемы ХНЗЛ, можно с уверенностью утверждать, что это проблема особенно затрагивает детский возраст [12].

В структуре этих заболеваний ведущее место занимает хронический бронхит (ХБ), составляя 17 % исхода только при одном пороке развития, в частности бронхолегочной дисплазии [10]. Хронический бронхит — хроническое распространенное воспалительное заболевание бронхов, характеризуется повторными обострениями с перестройкой секреторного аппарата слизистой оболочки, развитием склеротических изменений в глубоких слоях бронхиального дерева [7, 8].

Нарушение дренажной функции бронхов способствует возникновению инфекционного процесса, активность и рецидивы которого в значительной степени зависят от местного иммунитета бронхов и развития вторичной иммунологической недостаточности [5, 9].

За последние годы достигнуты значительные успехи в изучении бронхоэктатической болезни, однако некоторые механизмы развития и прогрессирования заболевания у детей остались не полностью раскрытыми. Согласно определению заболевания, представленному в Национальной классификации болезней органов дыхания у детей [6],

под хронической пневмонией понимают воспалительный неспецифический процесс, имеющий в своей основе необратимые морфологические изменения в виде деформации бронхов и пневмосклероза в одном или нескольких сегментах, сопровождающийся рецидивами воспаления в бронхах и легочной ткани. ХП чаще всего развивается как результат неполного излечения от острой пневмонии, ателектаза, последствия инородного тела бронха [2].

Течение ХП и клинические проявления заболевания в значительной степени зависят от характера изменения бронхов и распространенности поражения. Наличие бронхоэктазов, как правило, сопровождается формированием гнойного эндобронхита с упорным течением и частыми обострениями. В то же время умеренная деформация бронхов приводит к благоприятному течению бронхолегочного процесса. Однако диагностика данной формы заболевания представляет значительные сложности, а особенности течения в значительной степени не изучены [15].

В последние годы все больше внимания уделяется изучению обмена липидов, их перекисного окисления при разных формах патологии, в том числе у больных с ХНЗЛ. Продукты перекисного окисления липидов (ПОЛ) обладают токсическим действием, что может приводить к нарушению мембранных структур, увеличению их проницаемости, изменению активности многих ферментов, в том числе мембраносвязанных и участвующих в процессах тканевого дыхания. Все это усугубляет развитие токсикоза, гипоксии, разнообразных сдвигов в метаболизме и иммунитете у детей с заболеваниями бронхолегочной системы [1]. В противовес свободнорадикальным процессам в организме существует антиоксидантная система, представленная в первую очередь антиоксидантными ферментами — супероксиддисмутазой (СОД), связывающей активные формы кислорода с образованием перекиси водорода; каталазой, разрушающей перекиси в липидные гидропероксиды [13].

Несмотря на значительные успехи детских пульмонологов последних десятилетий, лечение ХНЗЛ у детей продолжает оставаться сложной и актуальной проблемой. Одной из важных причин ХНЗЛ и их осложнения у детей является хронический гнойный эндобронхит, который трудно поддается лечению. Особенно тяжело поддаются терапии такие формы патологии как восходящий эндобронхит при ХП, пороках развития легких, когда обструктивный синдром является преобладающим элементом в развитии дыхательной недостаточности.

В этих ситуациях значительно повышается риск развития таких грозных осложнений, как плевропневмония, ателектаз легких и др. [3, 4].

В связи с значительной распространенностью ХНЗЛ и высоким уровнем инвалидности одной из важнейших задач здравоохранения является профилактика и эффективная терапия данного контингента больных. Корни первичной профилактики ХНЗЛ должны уходить в детский возраст, который приводит к наиболее желаемому результату [14].

Активное выявление хронических неспецифических заболеваний легких на ранних стадиях их формирования и разработка критериев своевременной диагностики и мер профилактики является, с позиции клинической пульмонологии, перспективным научным направлением.

Вышеизложенные данные отражают своевременность и актуальность избранной темы, и является предпосылкой для настоящего исследования.

**Цель исследования.** Улучшение результатов лечения детей с бронхоэктатической болезнью, для профилактики прогрессирования болезни и снижения частоты обострений.

#### **Материалы и методы исследования.**

Обследованы 70 детей с бронхоэктатической болезнью и 22 здоровых ребенка, в возрасте от 3 до 15 лет. Больным были проведены следующие исследования: определение числа Т-лимфоцитов и их субпопуляций ( $CD_3^+$ ,  $CD_4^+$ ,  $CD_8^+$ ), естественных киллеров ( $CD_{16}^+$ ), В-лимфоцитов ( $CD_{20}^+$ ) модифицированным методом Гариб Ф.Ю. (1995); концентрацию сывороточных иммуноглобулинов А, G, М в периферической крови по методу Manchini G. Etal (1965); фагоцитарную активность нейтрофилов изучена с применением частиц латекса (Петров Р.В., 1988)

Для цитологического анализа собирали 5—6 порций бронхиальных смывов. После тщательного перемешивания аспирированную жидкость подвергали цитологическому анализу: разводили физиологическим раствором 1:20 и подсчитывали клеточные элементы в 25 больших квадратах камеры Горяева. Соотношение альвеолярных макрофагов нейтрофильных гранулоцитов и лимфоцитов изучали в мазках из центрифугата бронхоальвеолярного смыва, окрашенных по Романовскому-Гимзе, на основании подсчета 100 клеток.

#### **Методы лечения.**

Аутотрансплантацию макрофагальных клеток респираторного тракта (АМКРТ) со стимуляцией лазером осуществляли следующим образом.

Во время бронхоскопии устья сегментарных бронхов донорского участка без признаков эндобронхита облучали светом низкоэнергетического арсенид галлиевого лазера с выходной мощностью 0,67 мВт, в дозе 4,87 Дж/см<sup>2</sup> и экспозиции 1 мин. Трансплантат получали путем селективного бронхоальвеолярного лаважа стерильным 0,85 % раствором хлорида натрия одного из сегментарных бронхов донорского участка и сбора лаважного материала в силиконизированную «ловушку», изготовленную из одноразового шприца объемом 20 мл. Субстрат селективно вводили в бронхи пораженной зоны после их промывания 0,85 % раствором хлорида натрия с помощью одноразового шприца через силиконизированный катетер.

Аутотрансплантацию макрофагальных клеток респираторного тракта со стимуляцией озонированным физиологическим раствором осуществляли следующим образом. Во время бронхоскопии из устьев сегментарных бронхов донорского участка без признаков эндобронхита, получали трансплантат озонированным физиологическим раствором путем селективного бронхоальвеолярного лаважа и сбора лаважного материала в силиконизированную «ловушку». Субстрат селективно вводили в бронхи пораженной зоны после их промывания 0,85 % раствором хлорида натрия с помощью одноразового шприца через силиконизированный катетер. Аутотрансплантацию макрофагальных клеток респираторного тракта с физиологическим раствором хлорида натрия осуществляли таким же образом, как и озонированным раствором, только используя обычный физиологический раствор.

Аутотрансплантацию макрофагальных клеток респираторного тракта со стимуляцией УФО осуществляли следующим образом. Во время бронхоскопии из устьев сегментарных бронхов донорского участка без признаков эндобронхита собирали смыв 0,85 % раствором хлорида натрия и в течение 1 минуты облучали на аппарате УФО-К. Затем смыв (аутотрансплантат) вводили в бронхи пораженной зоны после их промывания 0,85 % раствором хлорида натрия.

Аутотрансплантацию макрофагальных клеток респираторного тракта со стимуляцией полиоксидонием осуществляли следующим образом. Во время бронхоскопии из устьев сегментарных бронхов донорского участка без признаков эндобронхита производили лаваж 0,85 % раствором хлорида натрия и полиоксидония в дозе 0,1 мг/кг затем субстрат вводили в бронхи пораженной зоны после их промывания физиологическим раствором до появления чистых вод.

Полиоксидоний — синтетический иммуномодулятор с широким диапазоном иммуотропного действия — N-оксидированное производное полиэтиленпиперазина. Препарат Полиоксидоний разработан в Институте иммунологии Минздрава РФ, обладает иммунокорректирующим, детоксицирующими мембрано-стабилизирующими свойствами, увеличивает резистентность организма в отношении локальных и генерализованных инфекций. Основой механизма иммуномодулирующего действия Полиоксидония является прямое воздействие на фагоцитирующие клетки и естественные киллеры, а также стимуляция антителообразования.

**Статистическая обработка.** Результаты проведенных исследований обрабатывали на IBM PC, с использованием пакета прикладных программ EXCEL5,0 и StatisticaforWindows 5,0 общепринятыми статистическими методами с определением значимости различий средних величин с помощью критерия Стьюдента (t).

**Оценка эффективности применения аутотрансплантации макрофагальных клеток респираторного тракта при в комплексе лечебных мероприятий у детей с бронхоэктатической болезнью.**

Для изучения эффективности аутотрансплантации макрофагальных клеток респираторного тракта с различными видами стимуляции нами были проанализированы показатели ЛИИ, которые представлены в таблице 1.

**Таблица 1.**

**Показатели ЛИИ больных хронической пневмонией, получавших лечение аутотрансплантацией макрофагальных клеток с различными видами стимуляции**

Нормальные показатели n=22	1,1±0,04		
	Всего n=70	До лечения	После лечения
1 подгруппа АМКРТ с физраствором (контрольная)	12	1,5±0,3	1,2±0,1
2 подгруппа — АМКРТ с озонированным физраствором	14	1,4±0,1	1,08±0,1
3 подгруппа АМКРТ с полиоксидонием	15	1,5±0,07	1,02±0,04
4 подгруппа — АМКРТ с УФО	14	1,5±0,14	1,0±0,03
5 подгруппа — АМКРТ с лазером	15	1,4±1,0	1,0±0,03

Как видно из данных таблицы, во всех группах отмечается положительная динамика показателей ЛИИ, но в группах которые, получали аутотрансплантацию макрофагальных клеток респираторного тракта эти показатели намного лучше, по сравнению с контрольной группой, особенно в группах, которые получали аутотрансплантацию макрофагальных клеток респираторного тракта со стимуляцией лазером и полиоксидонием.

В таблице 2 представлены данные о типе эндобронхита после проведения лечения эндобронхиальной аутотрансплантации макрофагальных клеток респираторного тракта с различными видами стимуляции.

*Таблица 2.*

**Тип эндобронхита в исследуемых группах после лечения**

Вид лечения	n	Тип эндобронхита					
		Катаральный		Катарально-гнойный		Гнойный	
		абс	%	абс.	%	абс.	%
АМКРТ физраствором (контрольная группа)	12	5	41,7	4	33,3	3	25,0
АМКРТ со стимуляцией озонированным физраствором	14	11	78,6	2	14,3	1	7,1
АМКРТ со стимуляцией полиоксидонием	15	10	66,7	3	20,0	2	13,3
АМКРТ со стимуляцией УФО	14	10	71,4	3	21,4	1	7,1
АМКРТ со стимуляцией лазером	15	12	80,0	2	13,3	1	6,7
Всего	70	48	68,6	14	20,0	8	11,4

Как видно из данных таблицы, во всех группах, включая и контрольную группу, отмечается улучшение картины эндобронхита, у большинства детей отмечается переход гнойного эндобронхита в катаральный, но в группах, где проводилась лечение аутотрансплантацией макрофагальных клеток с различными видами стимуляции, детей с катаральным эндобронхитом после лечения намного больше у 48 (68,6 %) больных.

Результаты эндобронхиальной цитогаммы при бронхоэктатической болезни у детей в зависимости от вида аутотрансплантации представлены в таблице 3. Как видно из представленных данных при АМКРТ с физиологическим раствором было незначительное



улучшение показателей после проведения аутотрансплантации макрофагальных клеток респираторного тракта по сравнению с детьми других подгрупп. Количество нейтрофильных лейкоцитов до лечения в подгруппе получавших аутотрансплантацию со стимуляцией лазером, составил  $86,9 \pm 1,1$  %, количество альвеолярных макрофагов  $8,6 \pm 1,0$  %, количество лимфоцитов  $7,2 \pm 0,6$  %, цитоз  $10,0 \pm 1,4$  %. Все показатели до лечения указывают на выраженный воспалительный процесс в бронхах, и представляет диагноз гнойного эндобронхита несомненным. После лечения АМКРТ со стимуляцией лазером отмечается положительная динамика показателей БАЛ, так отмечается снижение количества нейтрофильных лейкоцитов до  $56,8 \pm 3,2$  %, увеличение количества альвеолярных макрофагов до  $26,4 \pm 3,2$  %, увеличение количества лимфоцитов до  $8,2 \pm 0,8$  %, снижение цитоза до  $2,5 \pm 0,9$ . Все это указывает на регрессию воспалительного процесса и перехода гнойного эндобронхита в катаральный.

**Таблица 3.**

**Эндобронхиальная цитограмма при бронхоэктатической болезни у детей в зависимости от вида аутотрансплантации**

Клеточные элементы	Нейтрофилы (%)	Лимфоциты (%)	Альвеолярные макрофаги (%)	Цитоз ( $10^9$ /л)
<b>Норма</b>				
	$9,6 \pm 1,5$	$8,3 \pm 1,6$	$82,1 \pm 3,1$	$0,8 \pm 0,03$
1 — подгруппа	АМКРТ с физиологическим раствором n=12			
До лечения	$79,8 \pm 1,6$	$4,8 \pm 0,8$	$15,2 \pm 3,2$	$4,2 \pm 1,2$
После лечения	$72,2 \pm 3,6$	$9,2 \pm 1,6$	$18,6 \pm 3,1$	$2,2 \pm 0,2$
2 — подгруппа	АМКРТ со стимуляцией озонированным физраствором n=14			
До лечения	$86,8 \pm 0,7$	$6,6 \pm 1,2$	$7,1 \pm 1,2$	$7,2 \pm 1,2$
После лечения	$64,2 \pm 6,2$	$8,4 \pm 0,6$	$28,1 \pm 5,2$	$2,2 \pm 0,6$
3 — подгруппа	АМКРТ со стимуляцией полиоксидонием n=15			
До лечения	$78,9 \pm 2,2$	$9,6 \pm 0,6$	$19,6 \pm 2,0$	$2,8 \pm 0,5$
После лечения	$54,8 \pm 2,5$	$12,1 \pm 2,0$	$32,0 \pm 2,8$	$1,8 \pm 0,3$
4 — подгруппа	АМКРТ со стимуляцией УФО n=14			
До лечения	$78,9 \pm 5,2$	$6,6 \pm 0,6$	$9,1 \pm 2,0$	$6,9 \pm 2,2$
После лечения	$64,8 \pm 6,2$	$6,4 \pm 1,2$	$29,4 \pm 5,0$	$2,8 \pm 0,2$
5 — подгруппа	АМКРТ со стимуляцией арсенид-галлиевым лазером n=15			
До лечения	$86,9 \pm 1,1$	$7,2 \pm 0,6$	$8,6 \pm 1,0$	$10,0 \pm 1,4$
После лечения	$56,8 \pm 3,2$	$8,2 \pm 0,8$	$26,4 \pm 3,2$	$2,4 \pm 0,8$



При АМКРТ со стимуляцией полиоксидонием показатели до лечения схожи с показателями предыдущей подгруппой: в цитограмме преобладают нейтрофильные лейкоциты, снижено количество альвеолярных макрофагов и увеличено количество цитоза. После лечения АМКРТ со стимуляцией полиоксидонием отмечается увеличение количества альвеолярных макрофагов до  $32,0 \pm 2,8$  %, снижается количество нейтрофилов до  $54,8 \pm 2,5$  %, увеличивается количество лимфоцитов до  $12,1 \pm 2,0$  % и снижается количество цитоза до  $1,8 \pm 0,3$  %.

При АМКРТ со стимуляцией УФО в смывах этих больных до лечения преобладают нейтрофильные лейкоциты и составляют  $78,5 \pm 5,2$  %, уменьшается количество альвеолярных макрофагов  $9,1 \pm 2,0$  %, увеличено и количество цитоза  $6,9 \pm 2,2$  %, снижено количество лимфоцитов до  $6,6 \pm 0,6$  %. После лечения отмечается снижение количества нейтрофилов до  $64,8 \pm 6,2$  %, увеличивается количество альвеолярных макрофагов до  $29,4 \pm 5,0$  %, снижается количество цитоза  $2,8 \pm 0,2$  % и увеличивается фагоцитоз.

При АМКРТ со стимуляцией озонированным физиологическим раствором до лечения преобладали нейтрофильные лейкоциты  $86,8 \pm 0,7$  %, низкое количество альвеолярных макрофагов  $6,6 \pm 1,2$  %, снижено количество лимфоцитов  $7,1 \pm 1,2$  %, как и в предыдущих группах. После лечения, так же отмечается положительная динамика цитологических показателей, снижается количество нейтрофильных лейкоцитов до  $63,9 \pm 5,9$  %, увеличивается количество альвеолярных макрофагов до  $28,1 \pm 5,2$  % и снижается количество цитоза до  $2,2 \pm 0,6$  %.

Таким образом, анализ показателей БАЛ у детей, получавших лечение ауторансплантацией макрофагальных клеток респираторного тракта с различными видами стимуляции показал эффективность дифференцированного метода лечения, что выразилось в снижении количества нейтрофильных лейкоцитов в 1,4 раза, увеличении количества альвеолярных макрофагов в 3,0 раза, увеличении количества лимфоцитов 1,2 раза, снижении количества цитоза в 2,9 раза по сравнению с детьми контрольной группы. Это приводит к усилению фагоцитоза, что указывает на регрессию воспалительного процесса в бронхах и перехода гнойного эндобронхита в катаральный.

У больных с бронхоэктатической болезнью 2-й подгруппы, получавших АМКРТ со стимуляцией озонированным физиологическим раствором отмечалась выраженная положительная динамика показателей ПОЛ-АОС по сравнению с детьми других подгрупп. Результаты исследований представлены в табл. 4. Как следует из представленных данных, у детей II подгруппы после

лечения отмечалась тенденция к снижению первичных и конечных продуктов ПОЛ, это проявляется достоверным уменьшением накопления МДА до  $5,2 \pm 0,3$  нмоль/мг по сравнению с показателями I группы после лечения  $6,8 \pm 0,4$  нмоль/мг ( $P < 0,01$ ).

Также при этом отмечалось снижение уровня ДК до  $2,4 \pm 0,06$  нмоль/мг по сравнению с показателями I группы после лечения ( $3,6 \pm 0,3$ ,  $P < 0,001$ ).

Результаты активности антиоксидантных ферментов у детей II группы, показало повышение уровня СОД до  $2,0 \pm 0,07$  Ед/мгбел по сравнению с показателями I группы после лечения  $1,5 \pm 0,2$  Ед/мгбел ( $P < 0,001$ ). Также при этом отмечалось повышение уровня КТ до  $9,8 \pm 0,4$  мкмоль/мгбелка по сравнению с показателями I группы после лечения ( $7,4 \pm 0,5$ ,  $P < 0,01$ ). Результаты проведенных нами исследований подтверждают благоприятное влияние озонотерапии и лазеротерапии особенно в их сочетании у детей,

**Таблица 4.**

**Динамика показателей ПОЛ-АОС у больных хронической пневмонией, получавших АМКРТ со стимуляцией озонированным физраствором, ( $M \pm m$ )**

Анализируемые показатели	Практически здоровые дети $n=22$ (I)	I подгруппа $n=10$		II подгруппа $n=10$	
		До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
МДА нмоль/мг липидов	$2,8 \pm 0,1$	$7,9 \pm 0,5$	$6,8 \pm 0,4$	$8,1 \pm 0,6$	$5,2 \pm 0,3$ <sup>б,в</sup>
ДК нмоль/мг липидов	$1,2 \pm 0,02$	$4,4 \pm 0,4$	$3,6 \pm 0,3$	$4,1 \pm 0,2$	$2,4 \pm 0,06$ <sup>б,в</sup>
СОД Ед/мг бел	$2,4 \pm 0,09$	$1,3 \pm 0,06$	$1,5 \pm 0,2$	$1,4 \pm 0,08$	$2,0 \pm 0,07$ <sup>б,в</sup>
Каталаза Мкмоль/ мг белка	$11,5 \pm 0,8$	$6,2 \pm 0,4$	$7,4 \pm 0,5$	$6,6 \pm 0,5$	$9,8 \pm 0,4$ <sup>б,в</sup>

*Примечание: а — достоверность различий показателей I подгруппы до и после лечения; б — достоверность различий показателей II подгруппы до и после лечения; в — достоверность различий показателей между I и II группы после лечения больных бронхоэктатической болезнью.*

Таким образом, использование дифференцированного лечения больным с бронхоэктатической болезнью способствует нормализации ПОЛ-АОС в мембране лимфоцитов, что приводит к восстановлению структуры цитомембран.

После проведенного дифференцированного лечения у детей 3-й и 4-й подгруппы, получавших АМКРТ со стимуляцией полиоксидонием и УФО по сравнению с 1-й подгруппой после лечения, отмечалось более выраженная положительная динамика со стороны иммунной системы.

Результаты исследований влияния АМКРТ со стимуляцией полиоксидонием и УФО на иммунный статус больных бронхоэктатической болезнью представлены в табл. 5.

Как следует из представленных данных, у детей 1-й подгруппы, под влиянием базисного лечения показатели иммунной системы изменились незначительно, большинство показателей иммунного статуса либо практически не изменились, либо изменились, но разница до и после лечения статистически была недостоверной ( $P$  во всех случаях  $>0,05$ ).

Динамика иммунологических показателей у больных с бронхоэктатической болезнью под влиянием АМКРТ со стимуляцией полиоксидонием показали значительную эффективность терапии по сравнению с детьми получавших УФО. При этом отмечалось достоверное повышение содержания Т-лимфоцитов ( $CD_3^+$ , %) до  $55,9 \pm 0,2$  % по отношению к исходным данным ( $P < 0,001$ ), больше в 3-й подгруппе, чем 1-й и 4-й подгруппах после лечения  $46,8 \pm 2,4$  % ( $P < 0,01$ ) и  $50,9 \pm 2,4$  соответственно ( $P < 0,05$ ).

Субпопуляции  $CD_4^+$  — лимфоцитов, также повышались после лечения в 3-й подгруппе по отношению к исходным данным ( $P < 0,001$ ), а также показателей 1-й и 4-й подгруппы больных ( $P < 0,01$ ,  $P < 0,01$ ). Субпопуляции лимфоцитов, несущие маркеры  $CD_8^+$ , также имели положительную динамику, при сравнении показателей  $CD_4^+$ ,  $CD_8^+$  — лимфоцитов послелечения больше в 3-й подгруппе, чем 1-й и 4-й подгруппах больных ( $P < 0,01$ ,  $P < 0,01$ ).

Таблица 5.

**Динамика иммунологических показателей у больных  
бронхоэктатической болезнью, получавших АМКРТ  
со стимуляцией полиоксидонием и УФО, (M±m)**

Анализируемые показатели	Практически здоровые дети n=22	I подгруппа n=12		III подгруппа n=15		IV подгруппа n=14	
		До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Лимфоциты, %	34,6±2,3	31,9±0,6	32,2±1,1	31,8±0,2	33,1±1,2 <sup>а,г,д</sup>	32,1±0,6	32,6±1,4 <sup>б</sup>
CD3 <sup>+</sup> , %	61,5±2,2	45,6±0,6	46,8±2,4	44,6±2,4	55,9±0,2 <sup>а,г,д</sup>	44,2±2,2	50,9±2,4 <sup>б</sup>
CD4 <sup>+</sup> , %	39,2±2,1	22,8±2,2	26,9±2,1	23,0±2,1	37,1±1,5 <sup>а,г,д</sup>	21,9±2,1	29,6±2,2 <sup>б</sup>
CD8 <sup>+</sup> , %	19,5±1,8	14,8±0,3	15,9±1,3	14,8±0,5	19,1±0,1 <sup>а,г,д</sup>	13,9±1,2	16,6±1,2 <sup>б</sup>
ИРИ (CD4/CD8)	2,0±0,1	1,5±0,4	1,7±0,4	1,6±0,2	1,9±0,3	1,6±0,3	1,8±0,3
CD16 <sup>+</sup> , %	10,2±1,3	17,9±1,8	16,6±1,2	17,8±1,4	11,0±0,7 <sup>а,г,д</sup>	18,9±1,2	15,2±1,4 <sup>б</sup>
Фагоцитоз, %	58,5±2,3	46,4±1,2	49,6±2,5	46,0±1,6	56,8±1,3 <sup>а,г,д</sup>	45,2±1,0	50,8±2,4 <sup>б</sup>
ЦИК	1,01±0,1	2,1±0,2	1,6±0,6	1,8±0,2	1,2±0,2	1,9±0,3	1,6±0,1
CD20 <sup>+</sup> , %	16,4±0,5	37,2±1,8	34,6±2,1	37,2±1,2	22,8±1,6 <sup>а,г,д</sup>	36,4±1,2	32,6±2,1 <sup>б</sup>
IgG, мг/ %	938,3±17,6	1836,4±3,2,8	1759,2±3,2	1788,6±3,6	1356,2±20,8 <sup>а,г,д</sup>	1842,8±3,5,2	1776,9±2,4,8 <sup>б</sup>
IgA, мг/ %	107,97±3,6	179,6±3,4	169,6±4,1	156,4±3,8	121,2±3,4 <sup>а,г,д</sup>	162,8±4,0	152,2±3,0 <sup>б</sup>
IgM, мг/ %	90,7±2,8	206,8±4,4	199,9±4,1	179,8±4,2	126,8±3,4 <sup>а,г,д</sup>	182,4±3,8	154,6±3,2 <sup>б</sup>

*Примечание: а — достоверность различий показателей I группы до и после лечения; б — достоверность различий показателей между II группы до и после лечения; в — достоверность различий показателей между IV группы до и после лечения; г — достоверность различий показателей между I и IV группы после лечения; д — достоверность различий показателей между II и IV группы после лечения.*

Соответственно индекс иммунной регуляции в группе больных, получивших АМКРТ со стимуляцией полиоксидонием, приближался к нормативным показателям, в отличие от показателей ИИР в 1-й подгруппе, где он оставался стабильно низким.

АМКРТ со стимуляцией полиоксидонием и УФО оказывало положительное влияние и на содержание в крови естественных киллеров —  $CD_{16}^+$ -лимфоцитов. Причем, разница в показателях  $CD_{16}^+$  до и после лечения была достоверной только в 3-й подгруппе больных ( $P<0,001$ ), в то время как в 1-й подгруппе эти показатели изменялись недостоверно ( $P>0,05$ ).

После лечения показатели  $CD_{16}^+$  лимфоцитов у детей 3-й подгруппы достоверно отличались от 1-й и 4-й подгруппы после лечения  $16,6\pm 1,2\%$  ( $P<0,01$ ) и  $15,2\pm 1,4\%$  соответственно ( $P<0,01$ ).

Уровень  $CD_{20}^+$ -лимфоцитов у больных 3-й подгруппы, достоверно ( $P<0,001$ ) снизился до  $22,8\pm 1,6\%$  по отношению к исходным данным, тогда как в 1-й и 4-й подгруппы больных ( $P<0,01$ ).

АМКРТ со стимуляцией полиоксидонием и УФО оказывало положительное влияние и на показатели фагоцитоза. После проведенного лечения фагоцитоз нейтрофилов увеличивался до  $56,8\pm 1,3\%$  по сравнению с показателями до лечения ( $P<0,001$ ), в то время как в 1-й подгруппе эти показатели не имели достоверной разницы ( $P>0,05$ ). После лечения показатели  $CD_{20}^+$  — лимфоцитов достоверно отличались по отношению к показателям 1-й и 4-й подгруппы больных ( $P<0,01$ ,  $P<0,05$ ).

Позитивное влияние комплексной терапии на активность гуморального иммунитета находит свое отражение на уровне концентрации ведущих классов антител IgG, A, M. Их содержание у детей 3-й подгруппы, более существенно приближается к нормативным показателям и составляет  $1356,2\pm 20,8$  мг/ %;  $121,2\pm 3,4$  мг/ %;  $126,8\pm 3,4$  мг/ %, в отличие от больных 1-й и 4-й подгруппы соответственно ( $P<0,01$ ).

Полученные данные характеризуют дифференцированное комплексное лечение с новых фармакологических позиций, ранее не описанных в литературе. Эффективность использования АМКРТ со стимуляцией озонированным физраствором, полиоксидонием и УФО у детей с бронхоэктатической болезнью значительно повышает эффективность лечения, так как оказывает секретолитическое, бронхолитическое действие, улучшает бронхиальную проходимость и уменьшает частоту обострения заболевания.

Сравнительное исследование эффективности проводимых способов лечения детей больных бронхоэктатической болезнью, показало, что наибольшей эффективностью на показатели ПОЛ-АОС и систему иммунитета обладает комплексная терапия с включением АМКРТ со стимуляцией озонированным физраствором, полиоксидонием и УФО.

Таким образом, результаты анализа данных детей с бронхоэктатической болезнью, осложненным гнойным эндобронхитом, получавших лечение аутотрансплантацией макрофагальных клеток респираторного тракта с различными видами стимуляции: озонированным физиологическим раствором, полиоксидонием, УФО и арсенид-галлиевым лазером, показал эффективность этого метода лечения, которая выражалась в восстановлении бронхиальной проходимости, улучшении иммунологических показателей и регрессии воспалительного процесса в бронхах.

81,9 % детей с бронхоэктатической болезнью, мы наблюдали в катамнезе. Катамнестические данные показывают, что с возрастом частота и интенсивность обострений снизилась у 37,2 % больных. О благоприятном течении хронических воспалительных заболеваний легких у детей в современных условиях свидетельствуют результаты проспективных наблюдений.

\*\*\*

Подводя итог проведенных нами исследований, можно сделать заключение о том, что предложенное нами лечение аутотрансплантации макрофагальных клеток респираторного тракта с различными видами стимуляции: озонированным физиологическим раствором, полиоксидонием, УФО и арсенид-галлиевым лазером, показало эффективность этого метода лечения, которая выражалась в восстановлении бронхиальной проходимости, улучшении состояния перекисного окисления липидов, антиоксидантной системы, иммунологических показателей, регрессии воспалительного процесса в бронхах.

Оценивая, результаты катамнестических наблюдений в течение года у детей показали уменьшение частоты обострений, а положительный эффект комплексной терапии проявлялся в стабилизации процесса, улучшении клинического состояния детей.

#### *Список литературы:*

1. Алимбаев Е.А., Михайлова С.С., Смагулова, С.А., Исакова Ш.А. Свободно-радикальные процессы при патологии легких. XIII Национальный конгресс по болезням органов дыхания. СПб. 2003.
2. Артамонов Р.Г. Куда исчезла хроническая пневмония у детей? Педиатрия 2010. Т. 89. № 4. С. 148—150.

3. Ахмеджанов И.А., Ахмедов Ю.М., Исматов И.Б., Мавлянов Ф.Ш. Внутривезикулярная лазеротерапия и регионарная лимфатропная антибиотикотерапия при пиопневмотораксе у детей. Научно-практическая конференция. «Актуальные проблемы детской хирургии». Ташкент. 29 ноября 2008. — С. 56—60.
4. Волков И.К. Диагностическая и терапевтическая эффективность бронхоскопии при хронических и рецидивирующих бронхолегочных заболеваниях у детей: // Автореф. дисс.... докт. мед.наук. М., —1993. —40 с.
5. Калущий П.В., Шварцкопф Е.С., Окушко Р.В. // Педиатрия. — 2011. — 90. — № 1. — С. 124—126.
6. Классиф. клин.форм. бронхолегочных заболеваний у детей. // Росс. вестн. перин. и педиатрии. — 1996.—Т. 41. — № 2. — С. 52—55
7. Кокосов А.Н. Определение и классификация хронического бронхита. //В кн. «Хронические обструктивные болезни легких» (под редакцией Чучалина А.Г.). М. — 1998. — С. 111—117.
8. Кокосов А.Н. Хронический простой (необструктивный ) бронхит. //В кн. «Хронические обструктивные болезни легких» (под редакцией Чучалина А.Г.). СПб. — 1998. — С. 117—129.
9. Овсянников Д.Ю. Бронхолегочная дисплазия: естественное развитие, исходы и контроль. // Педиатрия — 2011. — Т. 90. — С. 141—149.
10. Разуваева Ю.В., Петричук С.В., Спичак Т.В., Щищенко В.М., Катосова Л.К. Цитохимический прогноз эффективности лечения детей с тяжелыми формами хронических бронхолегочных заболеваний. // Вопросы совр. педиатрии. — 2005. — Т. 4. — Прил. № 1. — С. 434.
11. Резолюция конгресса XIV конгресса Педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии» // Российский педиатрический журнал. — 2010. — № 3. — С. 61
12. Трубников Г.В., Варшавский Б.Я., Галактионова Л.П., Ельчанинова С.А., Кореняк Н.А. Оксидантный и антиоксидантный статус больных хроническим бронхитом и хронической пневмонией. // Пульмонология. — № 4. — 2002. — С. 37—40.
13. Чучалин А.Г. Белая книга: Пульмонология. //Пульмонология. — 2004. — Т. 1. — С. 7—34.
14. Ashour M. Al-Kattan K., Rafay M.A. et al. Current surgical therapy for bronchiectasis. // World J Surg — 1999 Nov; — V. 23. — № 1. — P. 1096—1104.

## **ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ЭНДОБРОНХИАЛЬНОЙ ОЗОНО-ТЕРАПИИ, ЛАЗЕРОТЕРАПИИ И ИХ СОЧЕТАНИЯ В КОМПЛЕКСЕ ЛЕЧЕБНЫХ МЕРОПРИЯТИЙ У ДЕТЕЙ С ХРОНИЧЕСКИМ БРОНХИТОМ**

*Шамсиев Азамат Мухитдинович*

*д-р мед. наук, профессор, директор, Самаркандский филиал детской  
хирургии Республиканского научно-практического медицинского  
центра Педиатрии, г. Самарканд*

*Мухаммадиева Лола Атамураловна*

*канд. мед. наук, зав. кафедрой, Самаркандский филиал детской  
хирургии Республиканского научно-практического медицинского  
центра Педиатрии, г. Самарканд*

Касаясь проблемы хронических бронхолегочных заболеваний, можно с уверенностью утверждать, что это проблема особенно затрагивает детский возраст. В структуре этих заболеваний ведущее место занимает хронический бронхит (ХБ), составляя 17 % исхода только при одном пороке развития, в частности при бронхолегочной дисплазии. [10]. Хронический бронхит — хроническое распространенное воспалительное заболевание бронхов, характеризуется повторными обострениями с перестройкой секреторного аппарата слизистой оболочки, развитием склеротических изменений в глубоких слоях бронхиального дерева [7, 8].

Нарушение дренажной функции бронхов способствует возникновению инфекционного процесса, активность и рецидивы которого в значительной степени зависят от местного иммунитета бронхов и развития вторичной иммунологической недостаточности [5, 9].

Исследования Д.Х. Махмудовой [6] показали, что основное место в структуре хронических бронхолегочных заболеваний среди хлопкосеющих и хлопкоочистительных производств в Узбекистане занимает хроническим бронхитом (73,7 %), причем его наиболее тяжелые obstructивные формы. Впервые, исследованиями Рустамовой М.Т. [12] было доказано, что ухудшение экологической ситуации в южном Приаралье вследствие усыхания Аральского моря и загрязнения окружающей среды аэрозольными частицами высокодисперсных солей, пыли и других химических веществ, а также



низкий уровень жизни населения способствует росту заболеваемости ХНЗЛ, особенно хроническим бронхитом.

Исходом хронического воспалительного процесса в бронхах являются склероз бронхиальной стенки, перибронхиальный склероз, атрофия желез, мышц, эластических волокон и хрящей бронхов. Возможно сужение просвета бронха или его расширение с образованием бронхоэктазов [19, 20, 21]. Хронический бронхит является одним из проявлений муковисцидоза, чрезмерная вязкость мокроты, вызывая резкое нарушение мукоцилиарного клиренса, способствует бактериальному заселению и воспалительному процессу бронхиального дерева [1, 2, 3, 4].

Нарушение дренажной функции бронхов способствует возникновению инфекционного процесса, активность и рецидивы которого в значительной степени зависят от местного иммунитета бронхов и развития вторичной иммунологической недостаточности (в бронхиальном секрете снижается содержание лизоцима, лактоферрина, а в поздней стадии болезни и секреторного иммуноглобулина А, уменьшается активность Т-лимфоцитов) [13, 14, 15]. Тяжелым проявлением болезни является обструктивный синдром, обусловленный избыточным количеством слизи в бронхиальном дереве, бронхоспазмом, а также экспираторным спадением мелких бронхов при эмфиземе, развивающейся у большинства больных с обструктивным синдромом [16].

Таким образом, хронический бронхит у детей встречается или в виде отдельной нозологической формы, или как синдром при других респираторных страданиях. В этой связи назрела необходимость определения и углубленного изучения клинико-патогенетических механизмов хронического бронхита у детей, разработки критериев их диагностики, что имеет существенное значение для раннего распознавания заболевания и выбора адекватных терапевтических мероприятий, направленных на предотвращение прогрессирования процесса. [1, 2, 17].

**Цель исследования.** Улучшение результатов лечения детей с хроническим бронхитом, для профилактики прогрессирования болезни и снижения частоты обострений.

**Материалы и методы исследования.**

Обследовано 42 детей с хроническим бронхитом и 22 здоровых ребенка, в возрасте от 3 до 15 лет. Больным были проведены следующие исследования: определение числа Т-лимфоцитов и их субпопуляций ( $CD_3^+$ ,  $CD_4^+$ ,  $CD_8^+$ ), естественных киллеров ( $CD_{16}^+$ ), В-лимфоцитов ( $CD_{20}^+$ ) модифицированным методом Гариб Ф.Ю. (1995);

концентрацию сывороточных иммуноглобулинов А, G, М в периферической крови по методу Manchini G. Et al (1965); фагоцитарную активность нейтрофилов изучена с применением частиц латекса (Петров Р.В., 1988)

Для цитологического анализа собирали 5—6 порций бронхиальных смывов. После тщательного перемешивания аспирированную жидкость подвергали цитологическому анализу: разводили физиологическим раствором 1:20 и подсчитывали клеточные элементы в 25 больших квадратах камеры Горяева. Соотношение альвеолярных макрофагов нейтрофильных гранулоцитов и лимфоцитов изучали в мазках из центрифугата бронхоальвеолярного смыва, окрашенных по Романовскому-Гимзе, на основании подсчета 100 клеток.

Из компонентов оксидантной системы, позволяющих судить об активности свободнорадикальных реакций перекисления исследовали первичные продукты перекисного окисления липидов (ПОЛ) — диеновые конъюгаты (ДК) модифицированным спектрофотометрическим методом (Гаврилов В.Б., 1987), определение уровня малонового диальдегида (МДА) — одного из конечных продуктов ПОЛ, определяли по уровню ТБК-активных продуктов — по реакции с тиобарбитуровой кислотой модифицированным методом флюорометрии (Андреева Л.И. и др., 1988; Пастушенков В.Л. и др., 1993).

Определение МДА в биологическом материале проводили по реакции с ТБК. Инкубационная смесь объемом 1,0 мл содержала 100 мМ трис-НСI буфер (рН 7,4), 2 мкМ  $\text{Fe}(\text{NH}_4)_2(\text{SO}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ , 0,2 мМ  $\text{Na}_4\text{P}_2\text{O}_7 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ , 0,5—1,0 мг белка лимфоцитов. Реакцию останавливали внесением в инкубационную смесь 1,0 мл 30 % раствором трихлоруксусной кислоты (ТХУК) и осаждали белок центрифугированием. В пробирки вносили по 1,25 мл супернатанта, 0,25 мл 0,6 N HCl и 1,0 мл 0,12M ТБК. Образцы помещали на 10 мин в кипящую водяную баню. После охлаждения проб, содержание МДА определяли на спектрофотометре по поглощению при 535 нм, используя коэффициент молярной экстинкции  $1,56 \cdot 10^5 \text{M}^{-1} \text{cm}^{-1}$  (Стальная, 1997). О состоянии антиоксидантной защиты (АОЗ) судили по активности антиоксидантных ферментов (АОФ) — каталазы и супероксиддисмутазы (СОД). Активность каталазы определяли по скорости восстановления перекиси водорода в цветной реакции с аммонием молибдатом по методу Королюка М.А. с соавт. (1988). Принцип метода основан на способности перекиси водорода образовывать с солями молибдена стойкий окрашенный комплекс. Активность СОД — методом Fndovich J. (1989).

Для проведения эндобронхиального облучения мы использовали низко интенсивный полупроводниковый лазер на арсенид галлиевой основе аппаратом АЛТ "Sogdiana" (Узбекистан) непрерывного действия в красном диапазоне с длиной волны 0,67 мкм, в дозе 4,87 Дж/см<sup>2</sup>.

Во время одного сеанса оптический телескоп вводился через тубус бронхоскопа Фриделя со специальной насадкой, и проводилось облучение по 1 мин на слизистую, что позволяло воздействовать практически на всю слизистую оболочку, начиная с трахеи и до бронхов 3—4 порядка включительно

Чтобы приготовить озонированный физиологический раствор объемом 400 мл и концентрацией озона в ней 5 мг/л, необходимо производить барботирование физиологического раствора 0,9 % хлорида натрия озон — кислородной смесью через рассекатель в стеклянной емкости в течение 10 минут на аппарате ОТРИ-01 (Россия).

Результаты проведенных исследований обрабатывали Statistica for Windows 5,0 общепринятыми статистическими методами с определением значимости различий средних величин с помощью критерия Стьюдента (t), оценки различий дисперсии выборок случайных величин по F- критерию Фишера.

#### **Результаты и их обсуждение.**

Лечебное действие дифференцированной терапии оценивали по динамике клинических проявлений болезни, по показателям бронхоальвеолярно-лаважной жидкости (БАЛЖ), ПОЛ-АОЗ и иммунного статуса больных хроническим бронхитом.

Результаты наших исследований показали, что добавление в комплексную терапию озонотерапии и лазеротерапии оказывает положительное влияние на клиническое течение хронического бронхита, показано в таблице 1. Эффект комплексной терапии оказался более значительным, чем лечение традиционными методами лечения.

При комплексном лечении у больных IV группы, получавших озono- и лазеротерапию отмечалось улучшение самочувствия, уменьшение одышки, облегчение отхождение мокроты отмечалось на 1—3 дня раньше, чем в группе традиционного лечения. Гнойная мокрота становилась слизистой, в группах получавших дифференцированные методы лечения на несколько дней раньше, за счет разжижения мокроты озоном и лазером. В легких, количество хрипов уменьшилось в группе традиционного лечения на 7 сутки от начала лечения, а в группе сочетанного применения озона и лазера уже на 4 сутки отмечалось снижение количества хрипов.

Положительный клинический эффект отмечен нами у 80,0 % больных хроническим бронхитом.

*Таблица 1.*

**Изменение клинических показателей детей с хроническим бронхитом в процессе различными видами лечения**

Клинические показатели от начала лечения	Традиционное лечение (в днях)	Озонотерапия (в днях)	Лазеротерапия (в днях)	Сочетание озono- и лазеротерапии (в днях)
Снижение температуры тела	4	3	3	3
Улучшение аппетита	5	4	4	3
Уменьшение частоты кашля	7	5	4	5
Улучшения отхождения мокроты	8	6	5	5
Снижение количества хрипов в легких	7	5	5	4
Улучшение самочувствия	7	5	5	4

Анализ койко-дней у детей с хроническим бронхитом показал эффективность дифференцированной терапии, так при традиционной терапии койко-дни составил в среднем 14 дней, а у детей получавших лазеротерапию 11, озонотерапию 12, озono- и лазеротерапию 10 дней.

Анализы результатов БАЛЖ у детей с хроническим бронхитом, получавших дифференцированную терапию представлены в таблице 2.

Как видно из таблицы, до лечения во всех группах отмечается достоверное повышение количества нейтрофилов ( $91,9 \pm 1,1$ ;  $88,0 \pm 1,7$ ;  $86,6 \pm 2,7$  соответственно) по сравнению с показателями практически здоровых детей ( $9,6 \pm 1,5$ ,  $P < 0,001$ ), указывающих на острую воспалительного процесса в бронхах, достоверное снижение количества альвеолярных макрофагов ( $6,5 \pm 1,2$ ;  $7,2 \pm 1,1$ ;  $6,3 \pm 1,3$  соответственно) по сравнению с показателями практически здоровых

детей ( $82,1 \pm 3,1$ ,  $P < 0,001$ ). Снижается количество лимфоцитов ( $4,1 \pm 0,1$ ;  $4,6 \pm 0,9$ ;  $4,3 \pm 1,1$  соответственно) по сравнению с показателями практически здоровых детей ( $8,3 \pm 1,6$ ,  $P < 0,05$ ), достоверно повышается количество цитоза ( $6,7 \pm 1,1$ ;  $7,0 \pm 1,4$ ;  $6,8 \pm 1,2$  соответственно) по сравнению с показателями практически здоровых детей ( $0,8 \pm 0,03$ ,  $P < 0,001$ ), также указывающее на высокую степень воспалительного процесса.

После лечения у детей, получавших лазеротерапию, отмечается достоверное снижение количества нейтрофилов до  $82,9 \pm 1,6$  по сравнению с детьми до лечения ( $P < 0,01$ ), повышается количество альвеолярных макрофагов до  $12,9 \pm 1,5$  по сравнению с детьми до лечения ( $P < 0,01$ ), уменьшается количество цитоза  $3,8 \pm 0,9$  л по сравнению с детьми до лечения до ( $P < 0,05$ ). У детей, получавших озонотерапию также отмечается достоверное снижение количества нейтрофилов до  $73,7 \pm 3,6$  по сравнению с детьми до лечения ( $P < 0,01$ ), повышается количество альвеолярных макрофагов до  $16,6 \pm 2,1$  по сравнению с детьми до лечения ( $P < 0,01$ ), уменьшается количество цитоза  $3,1 \pm 1,2$  по сравнению с детьми до лечения до ( $P < 0,05$ ).

Наилучший эффект отмечен при сочетанном применении озон- и лазеротерапии. Так, количество альвеолярных макрофагов в большей степени увеличивается в группе сочетанного применения озон- и лазеротерапии и составляет  $28,9 \pm 3,4$  по сравнению с детьми до лечения ( $P < 0,001$ ), самое низкое количество нейтрофилов после лечения также отмечается в этой группе и составляет  $64,6 \pm 2,4$  по сравнению с детьми до лечения ( $P < 0,001$ ).

При бронхологическом обследовании у детей с хроническим бронхитом отмечается быстрое стихание воспалительного процесса, свидетельством чего является то, что если при первой бронхоскопии был выявлен гнойный эндобронхит, то у большинства детей после второй бронхоскопии, выявлялся катаральный эндобронхит, в связи с чем, не было необходимости в проведении третьей бронхоскопии.

Таким образом, анализ БАЛЖ у детей с хроническими бронхитами показал высокую эффективность применения озон- и лазеротерапии, особенно в их сочетании.

Таблица 2.

**Показатели БАЛЖ у детей с гнойным эндобронхитом  
в зависимости от вида лечения, (M±m)**

Показатели цитограммы БАЛ	Норма	Лазеротерапия n=10		Озонотерапия n=10		Сочетание озono- и лазеротерапии n=10		P	P <sub>1</sub>	P <sub>2</sub>
		До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения			
Нейтрофилы	9,6±1,5	91,9±1,1	82,9±1,6	88,0±1,7	73,7±3,6	86,6±2,7	64,6±2,4	P<0,01	P<0,01	P<0,001
Альвеолярные макрофаги	82,1±3,1	6,5±1,2	12,9±1,5	7,2±1,1	16,6±2,1	6,3±1,3	28,9±3,4	P<0,01	P<0,01	P<0,001
Лимфоциты	8,3±1,6	4,1±0,1	7,0±1,0	4,6±0,9	7,1±0,7	4,3±1,1	7,8±1,0	P<0,05	P<0,05	P<0,01
Цитоз $\times 10^9$ /л	0,8±0,03	6,7±1,1	3,8±0,9	7,0±1,4	3,1±1,2	6,8±1,2	2,0±0,9	P<0,05	P<0,05	P<0,01

*Примечание: P — достоверность различий показателей до и после лечения получавших лазеротерапию;*

*P<sub>1</sub> — достоверность различий показателей до и после лечения получавших озонотерапию;*

*P<sub>2</sub> — достоверность различий показателей до и после лечения получавших озono- и лазеротерапию.*

Результаты исследований влияния дифференцированной терапии на процессы ПОЛ-АОЗ в лимфоцитах у больных ХБ представлены в табл. 3.

Как следует из представленных данных, у детей I группы, получавших базисную терапию, не отмечалось выраженной положительной динамики показателей МДА, ДК, СОД и КТ по сравнению с фазой обострения заболевания (P во всех случаях >0,05).

У детей II и III группы после лечения отмечалась тенденция к снижению первичных и конечных продуктов ПОЛ, это проявляется достоверным уменьшением накопления МДА до 5,3±0,2 нмоль/мг и 4,8±0,2 нмоль/мг соответственно по сравнению с показателями I группы после лечения 6,4±0,4 нмоль/мг (P<0,05 и P<0,01).



Таблица 3.

**Динамика показателей ПОЛ-АОС у больных хроническим  
бронхитом с гнойным эндобронхитом в зависимости  
от вида лечения, (M±m)**

Анали- зируе- мые показа- тели	Практи- чески здоровые дети n=22 (I)	I группа n=12		II группа n=10		III группа n=10		IV группа n=10	
		До лечени- я	После лечени- я	До лечения	После лечени- я	До лечен- ия	После лечен- ия	До лечен- ия	После лечен- ия
МДА нмоль/мг липидов	2,8±0,1	7,6±0,5	6,4±0,4	7,8±0,4	5,3±0,2 <sup>а</sup>	8,2±0,3	4,8±0,2 <sup>б</sup>	7,2±0,5	3,9±0,2 <sup>в,г,д</sup>
ДК нмоль/мг липидов	1,2±0,02	3,9±0,3	3,2±0,2	3,6±0,2	2,7±0,09 <sup>а</sup>	3,2±0,4	2,2±0,2 <sup>б</sup>	4,2±0,3	1,9±0,03 <sup>в,г,д</sup>
СОД Ед/мг бел	2,4±0,09	1,3±0,06	1,4±0,08	1,2±0,05	1,7±0,08 <sup>а</sup>	1,4±0,04	1,8±0,06 <sup>б</sup>	1,3±0,04	2,0±0,03 <sup>в,г,д</sup>
Каталаза Мкмоль/ мг белка	11,5±0,8	6,8±0,3	7,2±0,4	7,0±0,5	8,4±0,4 <sup>а</sup>	7,2±0,2	9,1±0,4 <sup>б</sup>	6,6±0,4	10,4±0,3 <sup>в,г,д</sup>

*Примечание: а — достоверность различий показателей между I и II группами после лечения; б — достоверность различий показателей между I и III группами после лечения; в — достоверность различий показателей между I и IV группами после лечения; г — достоверность различий показателей между II и IV группами после лечения; д — достоверность различий показателей между III и IV группами после лечения.*

Также при этом отмечалось снижение уровня ДК до 2,7±0,09 нмоль/мг и 2,2±0,2 нмоль/мг II и III группы соответственно по сравнению с показателями I группы после лечения (P<0,05 и P<0,01).

Результаты активности антиоксидантных ферментов у детей II и III группы, показали незначительное повышение уровня СОД до 1,7±0,08 Ед/мгбел и 1,8±0,6 Ед/мгбел соответственно по сравнению с показателями I группы после лечения 1,4±0,08 Ед/мгбел (P<0,05 и P<0,01).

Также при этом отмечалось повышение уровня КТ до 8,4±0,4 мкмоль/мгбелка и 9,1±0,4 мкмоль/мгбелка II и III группы соответственно по сравнению с показателями I группы после лечения (7,2±0,4, P<0,05 и P<0,01).

У детей IV группы, получавших в сочетании озono- и лазеротерапию, отмечалось более выраженная положительная динамика процессов ПОЛ-АОЗ. Отмечалось достоверное снижение

уровня МДА до  $3,9 \pm 0,2$  нмоль/мг по сравнению с показателями I—II—III группы после лечения  $6,4 \pm 0,4$  нмоль/мг ( $P < 0,001$ ),  $5,3 \pm 0,2$  нмоль/мг ( $P < 0,01$ ) и  $4,8 \pm 0,2$  нмоль/мг соответственно ( $P < 0,01$ ).

Также отмечалось достоверное снижение ДК до  $1,8 \pm 0,02$  нмоль/мг по сравнению с показателями I—II—III группы после лечения  $3,2 \pm 0,2$  нмоль/мг ( $P < 0,001$ ),  $2,7 \pm 0,09$  нмоль/мг ( $P < 0,001$ ) и  $2,2 \pm 0,2$  нмоль/мг соответственно ( $P < 0,05$ ).

Результаты антиоксидантных ферментов у детей IV группы показали значительное повышение уровня СОД до  $2,0 \pm 0,03$  Ед/мгбел по сравнению с показателями I—II—III группы после лечения  $1,4 \pm 0,08$  мкмоль/мгбелка ( $P < 0,001$ ),  $1,7 \pm 0,08$  мкмоль/мгбелка ( $P < 0,01$ ) и  $1,8 \pm 0,06$  мкмоль/мгбелка соответственно ( $P < 0,05$ ).

Отмечалось значительное повышение уровня КТ до  $10,4 \pm 0,3$  мкмоль/мгбелка по сравнению с показателями I—II—III группы после лечения  $7,2 \pm 0,4$  мкмоль/мгбелка ( $P < 0,001$ ),  $8,4 \pm 0,4$  мкмоль/мгбелка ( $P < 0,01$ ) и  $9,1 \pm 0,4$  мкмоль/мгбелка соответственно ( $P < 0,01$ ).

Результаты проведенных нами исследований подтверждают благоприятное влияние озонотерапии и лазеротерапии особенно в их сочетании у детей, больных хроническим бронхитом.

Таким образом, использование дифференцированного лечения у больных с хроническим бронхитом способствует нормализации ПОЛ-АОЗ в мембране лимфоцитов, что приводит к восстановлению структуры цитомембран.

После проведенного дифференцированного лечения у детей IV группы, получавших в сочетании озono- и лазеротерапию по сравнению с I—II — группами после лечения, отмечалось более выраженная положительная динамика со стороны иммунной системы.

Результаты исследований влияние озono- и лазеротерапии на иммунный статус у больных хроническим бронхитом представлены в табл. 4.

Как следует из представленных данных, у детей I группы, под влиянием базисного лечения показатели иммунной системы изменились незначительно, большинство показателей иммунного статуса либо практически не изменились, либо изменились, но разница до и после лечения статистически была недостоверной ( $P$  во всех случаях  $> 0,05$ ).

Динамика иммунологических показателей у больных ХБ под влиянием озono- и лазеротерапии (IV группа) показала значительную эффективность терапии. При этом отмечалось достоверное повышение содержания Т-лимфоцитов ( $CD3^+$ , %) до  $56,4 \pm 0,4$  % по отношению



к исходным данным ( $P < 0,001$ ), больше в IV группе, чем в I—II — группе после лечения  $48,8 \pm 2,6$  % ( $P < 0,01$ ) и  $50,8 \pm 2,8$  соответственно ( $P < 0,05$ ).

Субпопуляции  $CD_4^+$  — лимфоцитов, также повышались после лечения в IV группе по отношению к исходным данным ( $P < 0,001$ ), а также показателей I—II — группы больных ( $P < 0,01$ ,  $P < 0,05$ ). Субпопуляции лимфоцитов, несущие маркеры  $CD_8^+$ , также имели положительную динамику под влиянием озono- и лазеротерапии, при сравнении показателей  $CD_4^+$ ,  $CD_8^+$  — лимфоцитов после лечения больше в IV группе, чем I—II — группы после лечения  $26,8 \pm 2,0$  % ( $P < 0,01$ ) и  $29,3 \pm 2,4$  соответственно ( $P < 0,05$ ).

Соответственно индекс иммунной регуляции в группе больных, получивших озono- и лазеротерапию, приближался к нормативным показателям, в отличие от показателей ИРИ в I группе, где он оставался стабильно низким.

Сочетанное применение озono- и лазеротерапии оказывало положительное влияние и на содержание в крови естественных киллеров —  $CD_{16}^+$ -лимфоцитов. Причем, разница в показателях  $CD_{16}^+$  до и после лечения была достоверной только во IV группе больных ( $P < 0,001$ ), в то время как в I группе эти показатели изменялись недостоверно ( $P > 0,05$ ).

После лечения показатели  $CD_{16}^+$  лимфоцитов у детей IV группы достоверно отличались от I—II — группы после лечения  $16,8 \pm 1,6$  % ( $P < 0,01$ ) и  $15,5 \pm 1,6$  соответственно ( $P < 0,05$ ).

У больных IV группы, получавших озono- и лазеротерапию, уровень  $CD_{19}^+$ -лимфоцитов достоверно ( $P < 0,001$ ) снизился до  $22,9 \pm 1,8$  % по отношению к исходным данным, тогда как в I—II группе после лечения —  $31,9 \pm 2,3$  % и  $30,1 \pm 2,2$  % соответственно ( $p < 0,01$  и  $p < 0,05$ ).

Озono- и лазеротерапия оказывали положительное влияние и на показатели фагоцитоза. После проведенного лечения фагоцитоз нейтрофилов увеличивался до  $56,7 \pm 1,2$  % по сравнению с показателями до лечения ( $P < 0,001$ ), в то время как в I группе эти показатели не имели достоверной разницы ( $p > 0,05$ ). После лечения показатели  $CD_{19}^+$  достоверно отличались по отношению к показателям I и II группы соответственно ( $P < 0,01$  и  $P < 0,05$ ).

Позитивное влияние комплексной терапии на активность гуморального иммунитета находит свое отражение на уровне концентрации ведущих классов антител IgG, A, M. Их содержание у детей IV группы, более существенно приближается к нормативным показателям и составляет  $1348,2 \pm 20,5$  мг/%;  $119,8 \pm 3,5$  мг/%;  $125,6 \pm 3,6$  мг/%, в отличие от больных I и II группы после лечения соответственно ( $P < 0,01$  и  $P < 0,05$ ).

Таблица 4.

**Динамика иммунологических показателей у детей  
с хроническим бронхитом, (M±m)**

Анализируемые показатели	Практически здоровые дети n=22	I группа n=12		II группа n=10		IV группа n=10	
		До лечения	После лечения	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Лимфоциты, %	34,6±2,3	31,9±0,6	32,1±1,2	32,2±0,4	32,9±1,6	31,6±0,5	33,2±1,4
CD3 <sup>+</sup> , %	61,5±2,2	46,9±0,5	48,8±2,6	43,7±2,1	50,8±2,8 <sub>б</sub>	44,1±2,1	56,4±0,4 <sub>в,г,д</sub>
CD4 <sup>+</sup> , %	39,2±2,1	22,9±2,5	26,8±2,0	21,7±2,2	29,3±2,4 <sub>б</sub>	23,6±2,0	36,8±1,9 <sub>в,г,д</sub>
CD8 <sup>+</sup> , %	19,5±1,8	14,3±0,2	15,1±1,2	13,8±1,0	16,8±1,0 <sub>б</sub>	15,2±0,4	19,2±0,2 <sub>в,г,д</sub>
ИРИ (CD4/CD8)	2,0±0,1	1,6±0,3	1,7±0,3	1,6±0,4	1,7±0,2	1,6±0,3	1,9±0,2
CD16 <sup>+</sup> , %	10,2±1,3	18,2±1,9	16,8±1,6	19,4±1,1	15,5±1,6 <sub>б</sub>	16,9±1,2	11,1±0,8 <sub>в,г,д</sub>
Фагоцитоз, %	58,5±2,3	45,2±1,0	48,3±2,9	44,1±1,2	50,1±2,6 <sub>б</sub>	46,2±1,4	56,7±1,2 <sub>в,г,д</sub>
ЦИК	1,01±0,1	1,4±0,1	1,3±0,4	1,3±0,2	1,2±0,2	1,5±0,3	1,1±0,1
CD20 <sup>+</sup> , %	16,4±0,5	36,4±1,9	31,9±2,3	35,8±1,6	30,1±2,2 <sub>б</sub>	37,1±1,4	22,9±1,8 <sub>в,г,д</sub>
IgG, мг/ %	938,3±17,6	1911,1±34,6	1875,2±22,8	1948,6±37,1	1846,8±24,9 <sup>б</sup>	1778,2±32,0	1348,2±20,5 <sup>в,г,д</sup>
IgA, мг/ %	107,97±3,6	176,4±3,6	165,5±4,2	156,2±4,1	144,6±3,2 <sup>б</sup>	148,3±3,9	119,8±3,5 <sub>в,г,д</sub>
IgM, мг/ %	90,7±2,8	207,3±4,6	198,2±4,2	162,2±3,9	149,8±3,4 <sup>б</sup>	174,4±4,1	125,6±3,6 <sub>в,г,д</sub>

*Примечание: а — достоверность различий показателей I группы до и после лечения; б — достоверность различий показателей между II группы до и после лечения; в — достоверность различий показателей между IV группы до и после лечения; г — достоверность различий показателей между I и IV группы после лечения; д — достоверность различий показателей между II и IV группы после лечения.*

\*\*\*

Сочетанное использование озono- и лазеротерапии у детей хроническим бронхитом значительно повышает эффективность лечения. Сочетанное применение озono- и лазеротерапии у детей

с хроническим бронхитом, привело в кратчайшие сроки к обратному развитию воспалительного процесса в бронхах, путем восстановления бронхиальной проходимости, восстановления местного иммунитета, которое положительно влияло и на клиническое течение заболевания.

Сравнительное исследование эффективности проводимых способов лечения детей больных хроническим бронхитом показало, что наибольшей эффективностью на показатели БАЛЖ, ПОЛ-АОЗ и систему иммунитета обладает комплексная терапия с включением озono- и лазеротерапии, в отличие их раздельного применения.

Таким образом, из выше изложенного следует, что применение озono- и лазеротерапии в комплексе традиционного лечения хронического бронхита у детей является эффективным методом лечения, в связи с чем может быть рекомендовано использования в детских пульмонологических центрах.

#### *Список литературы:*

1. Каганов С.Ю., Розина Н.Н., Лев Н.С. Современные вопросы определения и классификации клинических форм инфекционно — воспалительных заболеваний легких у детей. // Педиатрия — 2004. — 1. — С. 62—66.
2. Калущий П.В., Шварцкопф Е.С., Окушко Р.В. // Педиатрия. — 2011. — 90. — № 1. — С. 124—126.
3. Классиф. клин. форм. бронхолегочных заболеваний у детей. // Росс.вестн.перин. и педиатрии. — 1996. — Т. 41. — № 2. — С. 52—55
4. Кокосов А.Н. Определение и классификация хронического бронхита. //В кн. «Хронические обструктивные болезни легких» (под редакцией Чучалина А.Г.). М. — 1998. — С. 111—117.
5. Кокосов А.Н. Хронический простой (необструктивный) бронхит. // В кн. «Хронические обструктивные болезни легких» (под редакцией Чучалина А.Г.). СПб. — 1998. — С. 117—129.
6. Лев Н.С. Бронхоэктазы: старая проблема остается актуальной. Махмудова Д.Х. Особенности болезни органов дыхания у хлопкоробов. // Вестник Ассоциации пульмонологов Центральной Азии. — выпуск № 6 (№ 1—4). Ташкент. — 2003. С. 23—27.
7. Махмудова Д.Х. Особенности болезни органов дыхания у хлопкоробов. // Вестник Ассоциации пульмонологов Центральной Азии. — выпуск № 6 (№ 1—4). Ташкент. — 2003. С. 23—27.
8. Мусаев Ю.М., Пазыл А.Б. Клиническое значение изменений показателей оксид азота при формировании хронической пневмонии у детей. // VI съезд педиатров Республики Узбекистан. — Ташкент — 5—6 ноября 2009. — С. 298.

9. Мусаев Ю.М., Пазыл А.Б. Клиническое значение изменений показателей оксид азота при формировании хронической пневмонии у детей. // VI съезд педиатров Республики Узбекистан. Ташкент — 5—6 ноября 2009. — С. 298.
10. Овсянников Д.Ю. Бронхолегочная дисплазия: естественное развитие, исходы и контроль. // Педиатрия — 2011. — Т. 90. — С. 141—149.
11. Разуваева Ю.В., Петричук С.В., Спичак Т.В., Щищенко В.М., Катосова Л.К. Цитохимический прогноз эффективности лечения детей с тяжелыми формами хронических бронхолегочных заболеваний. // Вопросы совр. педиатрии. — 2005. — Т. 4. — Прил. № 1. — С. 434.
12. Резолюция конгресса XIV конгресса Педиатров России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии» // Российский педиатрический журнал. — 2010. — № 3. — С. 61
13. Российский вестник перинатологии и педиатрии. — 2003. — № 2. — С. 21—25.
14. Рустамова М.Т. Распространенность и особенности клинического течения хронического бронхита в Южном Приаралье. // Автореф.дисс... докт. мед. наук. Ташкент. — 1994. — 39 с.
15. Трубников Г.В., Варшавский Б.Я., Галактионова Л.П., Ельчанинова С.А., Кореняк Н.А. Оксидантный и антиоксидантный статус больных хроническим бронхитом и хронической пневмонией. // Пульмонология. — № 4. — 2002. — С. 37—40.
16. Чучалин А.Г. Белая книга: Пульмонология. // Пульмонология. — 2004. — Т. 1. — С. 7—34.
17. Чучалин А.Г. Белая книга: Пульмонология. // Пульмонология. — 2004. — Т. 1. — С. 7—34.
18. Ashour M. Al-Kattan K., Rafay M.A. et al. Current surgical therapy for bronchiectasis. // World J Surg — 1999 Nov; — V. 23. — № 1. — P. 1096—1104.
19. Chang A.B, Redding G.J, Everard M.I. Chronic wet cough Protracted bronchitis chronic suppurative lung disease and bronchoectasis. //Pediatr. Pulmonol. — 2008. — 43 (6). — P. 519—531.
20. Cole P.J. Bronchiectasis. // Resp. Medicine. — 1995. — P. 1286—1317.
21. Pifferi M., Caramella D., Bartolozzi C., Baldibi M., Di Mauro M., Cangiotti A.M. CT-guided radiolabelled aerosol studies for assessing pulmonary impairment in children with bronchiectasis. // Pediatr. Radiol. — 2000. — 30. — 9. — P. 632—637.

## **ИЗБРАННЫЕ ВОПРОСЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ**

***Иванова Лорина Алимовна***

*канд. мед. наук, доцент кафедры педиатрии и детских инфекционных болезней, Буковинский государственный медицинский университет, г. Черновцы*

***Безруков Леонид Алексеевич***

*д-р мед. наук, профессор кафедры педиатрии и детских инфекционных болезней, Буковинский государственный медицинский университет, г. Черновцы*

***Колоскова Елена Константиновна***

*д-р мед. наук, заведующая кафедрой педиатрии и детских инфекционных болезней Буковинский государственный медицинский университет, г. Черновцы*

***Микалюк Людмила Викторовна***

*аспирант кафедры педиатрии и детских инфекционных болезней Буковинский государственный медицинский университет, г. Черновцы*

На протяжении последних десятилетий вопросы лечения и профилактики бронхиальной астмы в детском возрасте привлекают пристальное внимание практических врачей и ученых. Но несмотря на это, данное заболевание ставит больше вопросов, чем ответов, хотя и ответы существенно не влияют на такие кардинальные проблемы как заболеваемость и распространенность астмы в детской популяции, обеспечение контроля соответственно мощности терапии, снижение инвалидизации детей и их социальная адаптация. Все это позволяет характеризовать это широко распространенное заболевание детского возраста как «болезнь парадоксов». Необходимо отметить, что сегодня не существует никакого инструмента или оборудования, которое могло бы идентифицировать бронхиальную астму с полной уверенностью. Она остается клиническим диагнозом, который определяется врачом на основании медицинского анамнеза пациента, физического обследования, оценки данных относительно обратимости обструкции дыхательных путей и бронхиальной

гипервосприимчивости, а также путём исключения альтернативных болезней, мимикрирующих клинику астмы.

Бронхиальная астма у детей считается одной из наиболее распространенных форм хронической патологии. Несмотря на научные достижения, которые объясняют природу данного заболевания, астма не имеет в большинстве стран мира тенденции к снижению [9, 113]. Так, в Украине распространенность бронхиальной астмы среди детей в течение десятилетия, которое предшествовало 2003 году, увеличилась вдвое (с 2,6 до 5,2 %), а в 2009 году составила 5,78 %. В Киеве распространенность данной патологии в 2000 году достигала 8,1 %, а в 2009 г. — 10,96 % [1]. Продолжает расти частота тяжелых форм заболевания, они регистрируются у 25,5 % больных. При этом у детей раннего возраста удельный вес тяжелых форм астмы выше, чем у подростков [2]. Кроме того, примерно каждый десятый больной бронхиальной астмой в различных регионах Украины является инвалидом с детства [5].

С современных позиций бронхиальная астма рассматривается как мультифакторное заболевание, возникающее в результате сочетанного воздействия генетических и экзогенных факторов. Считается, что генетические механизмы отвечают за состояние  $\beta$ 2-адренорецепторов бронхов, активность синтеза лейкотриенов и ряда цитокинов, за предрасположенность к атопии, высокий синтез IgE и гиперреактивность бронхов [30]. Генетический компонент бронхиальной астмы рассматривается как полигенная система с комплексным эффектом ансамбля генов, каждый из которых в отдельности не способен (или крайне редко) привести к возникновению заболевания [3]. Вместе с тем известно, что предрасположенность к развитию атопических заболеваний детерминируется не менее чем 20 различными генами, которые наследуются, определяя частоту возникновения аллергической патологии в генеалогическом древе пробанда [77, 93]. Исследования, направленные на выявление генетических маркеров БА, доказали возможность различных вариантов полигенного наследования заболевания даже у однойцевых близнецов, что подтверждает теорию, согласно которой, у каждого пациента развитие бронхиальной астмы может быть обусловлено различными комбинациями генов [29]. Кроме того, окончательная идентификация генов, детерминирующих развитие заболевания, все еще продолжается и лишь иногда позволяет выявить детей высокого риска, однако требует довольно дорогостоящих методов исследования.



### **Гипервосприимчивость дыхательных путей — ключевой феномен бронхиальной астмы**

Патогенетические механизмы, которые формируют гипервосприимчивость дыхательных путей, точно не изучены. Накопленные данные дают основания полагать, что этот феномен определяется структурными изменениями в дыхательных путях [12], а также взаимосвязанными нарушениями в иммунной, нервной и эндокринной системах [13, 44].

Процессы ремоделирования в дыхательных путях у детей, страдающих бронхиальной астмой, возникают уже в раннем возрасте и обычно ассоциируют с аллергическим воспалением в бронхах [84]. Утолщение ретикулярной базальной мембраны как основной признак ремоделирования имеет неоднозначную взаимосвязь с гипервосприимчивостью бронхов и склонностью к обострениям бронхиальной астмы. С одной стороны, нарушения эпителиально-мезенхимальной трофической единицы способствуют усилению реактивности дыхательных путей, а с другой — утолщение базальной мембраны может выполнять протекторную роль в отношении избыточного сужения бронхов и возникновения повторных приступов за счет снижения гипервосприимчивости дыхательных путей [69]. Использование с этой целью ингаляционных глюкокортикостероидов, способствующих уменьшению толщины базальной мембраны и активности воспалительного процесса, может у отдельных больных приводить к усилению повышенной реактивности бронхов и ухудшение состояния [112].

Остается нерешенным вопрос о механизмах развития и клинической значимости главных компонентов гипервосприимчивости дыхательных путей (ГВДП) — реактивности и чувствительности бронхов. Поскольку между этими показателями часто не находят корреляционной связи, то считается, что в их основе лежат разные патофизиологические механизмы. Так, чувствительность, пожалуй, больше отражает силу триггерных факторов бронхоконстрикции, а реактивность — особенности «органа-мишени» (дыхательных путей). При этом чувствительность, вероятно, зависит больше от воспаления дыхательных путей, а реактивность — от утолщения базальной мембраны [81]. Хотя в клинической практике, как правило, определяется чувствительность дыхательных путей (с учетом ПК<sub>20</sub> или ПД<sub>20</sub>), совместная оценка этих компонентов ГВДП позволяет клиницистам более дифференцированно использовать противовоспалительные и бронхорасширяющие препараты.

Для изучения гипервосприимчивости дыхательных путей в детском возрасте используются бронхопровокационные тесты с ингаляциями различных раздражителей, которые разделяют на: (1) прямые (гистамин, метахолина) и (2) непрямые (неизотонические аэрозоли, физическая нагрузка, холодный и сухой воздух, изокапническая гипервентиляция, аденозин, брадикинин). Прямые раздражители непосредственно воздействуют на мускулатуру бронхов через гистаминовые или мускариновые рецепторы, а непрямые приводят к спазму гладкой мускулатуры опосредованно через клеточные и нейрогенные механизмы [21, 46]. Поскольку фармакологическая провокационная проба с гистамином и метахолином является более стандартизированной, чем непрямые ингаляционные тесты, она чаще используется в клинических и эпидемиологических исследованиях.

При оценке эффективности противовоспалительного лечения бронхиальной астмы следует учитывать, что ингаляционные глюкокортикостероиды, видимо, уменьшают только ту составляющую ГВДП, которая обусловлена хроническим воспалением в бронхах. При этом такое снижение гиперреактивности бронхов под влиянием ингаляционных глюкокортикостероидов имеет дозозависимый характер и быстрее достигается при использовании относительно высоких суточных доз препаратов [111]. Особенно это касается детей, у родителей которых не наблюдалось отчетливой гипервосприимчивости бронхов [32]. Полученные данные дают основания для преобладания в лечении больных бронхиальной астмой подходов «сверху вниз». Это тем более оправдано, что относительно быстрый «спуск» в зоне средних или поддерживающих доз обычно не ассоциирует ни с неблагоприятными изменениями в дыхательных путях, ни с системными побочными реакциями [72]. Следует подчеркнуть, что ингаляционные глюкокортикостероиды в значительно большей степени снижают гиперреактивность дыхательных путей, чем монтелукаст, и этот эффект может быть усилен под влиянием специфической иммунотерапии [90].

В то же время, при использовании бронхопровокационных проб для выявления бронхиальной астмы в детской популяции следует помнить, что ГВДП может формироваться под влиянием других многочисленных факторов, кроме астмы и атопии, например, вирусными респираторными инфекциями, табачным дымом [109, 73]. Эти сопутствующие атопии факторы затрудняют адекватную оценку проспективных наблюдений за когортой больных бронхиальной астмой, тем более что с возрастом гипервосприимчивость бронхов



имеет тенденцию к уменьшению [60]. При сопоставлении данных исследования ГВДП у детей следует также иметь в виду, что она проявляется в популяции в виде кластеров, объединенных наследственными особенностями семей [47, 94]. Видимо, наследственный компонент гиперреактивности дыхательных путей определяет сохранение их гипервосприимчивости у больных бронхиальной астмой в периоде длительной ремиссии, в то время как ее снижение в процессе лечения ингаляционными кортикостероидами, наверное, отражает ее воспалительный компонент [107].

Вопреки нерешенности многочисленных теоретических вопросов относительно природы гиперреактивности дыхательных путей этот относительный феномен уже сегодня широко используется не только как дополнительный диагностический тест в выявлении бронхиальной астмы и ее клинических вариантов [62], но и для определения риска персистирующего течения данного заболевания [92], а также оценки тяжести и эффективности базисной терапии [104]. В то же время следует помнить, что диагноз бронхиальной астмы у детей является преимущественно клиническим, течение ее variabelно, чувствительность к лечению и тяжесть — непостоянны. Исходя из этого, следует понимать, что гиперреактивность бронхов — это характерная, но не определяющая особенность бронхиальной астмы, и чрезмерное доверие к ней, как к диагностическому или прогностическому инструменту, несет в себе ошибки [34].

#### **Хроническое аллергическое воспаление бронхов как ключевое звено патогенеза бронхиальной астмы у детей**

Сегодня бронхиальную астму у детей рассматривают как заболевание, характеризующееся хроническим воспалением бронхов, в развитии которого играют роль различные клетки и клеточные элементы (GINA-2008). Считается, что при антигенной стимуляции первичные эффекторные клетки (эпителиальные клетки дыхательных путей, тучные клетки, макрофаги), связанные с Ig E, высвобождают медиаторы воспаления, вследствие чего развивается воспалительная реакция как немедленного, так и позднего типа. Основными медиаторами, которые инициируют острую фазу воспаления, являются интерлейкины, фактор некроза опухоли- $\alpha$ , интерферрон- $\gamma$ , которые активируют каскад иммунологических реакций и способствуют выходу в периферический кровоток гистамина, лейкотриенов, факторов хемотаксиса эозинофилов, нейтрофилов и других медиаторов воспаления [78, 24].

Эти биологически активные вещества воздействуют на капиллярную стенку, вызывая развитие реакции воспаления,

что проявляется повышением сосудистой проницаемости, отеком слизистой бронхов и бронхоспазмом [37]. При активации вторичных эффекторных клеток (нейтрофилы, эозинофилы, макрофаги) происходит их дегрануляция, что сопровождается высвобождением большого количества факторов агрессии: свободных радикалов кислорода ( $O_2^{\bullet}$ ) и азота (пероксинитрит,  $NOO^{\bullet}$ ), протеолитических ферментов, катионных белков, пероксидов и др. [66, 85].

Вследствие таких воспалительных изменений бронхов нарушается целостность эпителия дыхательных путей, что может вызывать бронхоконстрикторных реакции, поскольку интактный эпителий способен разрушать природные констрикторы и производить метаболиты, которые расслабляют гладкие мышцы бронхов [42]. Известно, что эндотелий-зависимым релаксирующим фактором является оксид азота, который обеспечивает расслабление гладких мышц путем активации гуанилатциклазы [87]. Оксид азота (монооксид азота) является липофильной молекулой, и его содержание значительно повышается в ходе воспалительного процесса [51]. В случае ферментативного происхождения NO исходным субстратом является L-аргинин, а катализирует образование NO из L-аргинина фермент NO-синтаза (Taylor DR, 2006). Она существует в трех изоформах — двух постоянных конститутивных (nNOS и eNOS) и индуцибельной (iNOS), причем они различаются по тканевой специфичности, индуцированности и кодируются генами, расположенными на разных хромосомах [16].

Нейрональная NO-синтаза (nNOS) в большом количестве присутствует в нейронах, эндотелиальных клетках, тромбоцитах, почках, надпочечниках и скелетных мышцах, а эндотелиальная — в эндотелии артериол, гломерулах, тромбоцитах и мезангиальных клетках [96]. Обе конститутивные NO-синтазы активируются незначительными повышениями концентрации внутриклеточного ионизированного кальция и выделяют незначительное количество оксида азота в ответ на рецепторную и физическую стимуляцию в физиологических условиях (вазодилатация, нейротрансмиссия, снижение агрегации тромбоцитов, реакции иммунной системы, памяти и проч.) [95]. В то же время индуцибельная NO-синтаза (iNOS или макрофагальная) появляется в клетках только после индукции цитокинами, эндотоксинами, вирусами и медиаторами воспаления (ИЛ-1, 2,  $\gamma$ -интерферон, фактор некроза опухолей). Причем если при нормальном функционировании тканей ее не определяют, то при патологических процессах iNOS находили в макрофагах, мезангии, эндотелии артериол, мышечных клетках сосудистой стенки,

гепатоцитах, макро- и микроглии и др. [105]. Данная NO-синтаза не зависит от концентрации внутриклеточного кальция и продуцирует большое количество оксида азота при воспалительных процессах [41].

Известно, что содержание метаболитов оксида азота в конденсате выдыхаемого воздуха увеличивается при бронхиальной астме [76], причем повышается при обострении заболевания и уменьшается под влиянием базисной терапии глюкокортикостероидами [17]. Следует отметить, что отдельные ученые предлагают корректировать назначения противовоспалительной терапии в зависимости от уровня оксида азота, ориентируясь на него как на критерий активности воспалительного процесса [79].

Вместе с тем, выявлены определенные противоречия по результатам исследования оксида азота, поскольку его содержание определяют различными методами, а сам оксид азота является нестабильной молекулой, исходя из чего его содержание оценивают по концентрации нитратов, нитритов, нитрогиола, нитротирозина и т. д. [25]. На уровень оксида азота в биологических жидкостях влияют такие факторы как возраст и пол детей, характер питания, приём медикаментов, наличие катаральных явлений верхних дыхательных путей, материал рендосора и методы его обработки, что обусловило создание рекомендаций по сбору и определению содержания оксида азота [11].

Под влиянием приведенных выше патологических процессов формируется хроническое воспаление дыхательных путей, характеризующееся десквамацией мерцательного эпителия с последующим уменьшением количества эпителиоцитов и увеличением числа бокаловидных клеток, а также пролиферацией и гиперплазией базальной мембраны и мышечной ткани бронхов, развитием фиброзных налётов и склерозом подслизистого слоя и перибронхиальной ткани. Эти структурные изменения дыхательных путей приводят к их ремодуляции, что клинически проявляется снижением показателей объема форсированного выдоха и пиковой объемной скорости, а также ухудшением чувствительности к бронхолитикам [14]. Показано также, что эти факторы формируют неспецифическую гиперреактивность дыхательных путей [20], причем в отдельных работах все же подтверждена связь степени гиперреактивности с выраженностью воспаления бронхов [36].

По данным литературы существуют исследования, которые рекомендуют определять характер воспалительного процесса (по анализу индуцированной мокроты или бронхоальвеолярного лаважа), однако эти методы не отражают полную картину степени

выраженности воспалительного процесса в дыхательных путях, а только тип воспаления [108].

В последнее время во всех сферах клинической медицины повышается интерес к изучению конденсата выдыхаемого воздуха, что является одним из первых неинвазивных методов, который можно осуществлять у детей и тяжело больных пациентов [50, 97]. Данный метод исследования не влияет на функцию легких и воспалительные процессы при его осуществлении, а также практически не требует усилий со стороны больного. Сущность данного метода заключается в том, что биологические молекулы при дыхании попадают в альвеолярный и бронхиальный аэрозоли, которые формируются при испарении жидкости из эпителиального слоя. Эта жидкость является границей между клетками дыхательных путей и внешней средой и при дыхательных движениях эти биологические молекулы попадают в конденсат выдыхаемого воздуха [33].

В конденсате выдыхаемого воздуха в настоящее время выявлено более 200 соединений, причем некоторые исследователи считают анализ конденсата выдыхаемого воздуха «мгновенной фотографией процессов в альвеолах и бронхах». Доказано, что при бронхиальной астме в конденсате выдыхаемого воздуха отмечаются изменения его физико-химических свойств, дисбаланс кислотно-щелочного равновесия, накопление оксида азота, перекиси водорода, альдегидов, изопростанов, эйкозаноидов, цитокинов, электролитов и т. д. [52, 59]. Именно по их содержанию можно осуществлять мониторинг контроля бронхиальной астмы у детей, поскольку это неинвазивный и информативный метод исследования активности воспаления в дыхательных путях [89].

#### **Фенотипическая «мозаика» бронхиальной астмы у детей**

Понимание бронхиальной астмы как заболевания, развивающегося вследствие опосредованного эозинофилами хронического воспаления дыхательных путей, преимущественно влияло на направления медикаментозного лечения, которое фокусировалось на противовоспалительной стратегии, нацеленной на Th<sub>2</sub>-путь дифференциации лимфоцитов и угнетение эозинофильного воспаления бронхов. Это привело к тому, что раннее назначение ингаляционных глюкокортикостероидов приобрело черты «золотого стандарта» в лечении бронхиальной астмы [15].

Несмотря на это в ряде лонгитудинальных исследований показано, что нередко даже длительная терапия ингаляционными глюкокортикостероидами не позволяет достичь полного контроля над заболеванием и предотвратить формирование осложнений

заболевания [103]. Так, доступные литературные источники свидетельствуют о том, что неэффективность стандартного противовоспалительного лечения бронхиальной астмы регистрируется в 10—30 % случаев [58], что связывают с существованием различных типов воспаления дыхательных путей, в частности, так называемого нейтрофильного фенотипа астмы [65, 110].

То, что Th<sub>2</sub>-опосредованное эозинофильное воспаление дыхательных путей не может полностью объяснить гетерогенность проявлений бронхиальной астмы, стало понятно уже в начале широкого применения бронхоскопических исследований, благодаря которым доказано, что нет тесной взаимосвязи между выраженностью эозинофильного воспаления бронхов и тяжестью астмы [74], а также степенью фиксированной бронхообструкции (по данным исходного уровня ФОВ<sub>1</sub>) и гипервосприимчивостью бронхов к провоцирующим факторам [36]. Зарегистрированы неединичные примеры, когда эозинофильное воспаление бронхов не сопровождается формированием клиники бронхиальной астмы, в частности, у пациентов с аллергическими ринитами без наличия бронхиальной гиперреактивности или бронхообструкции, либо у больных с эозинофильными бронхитами [35, 100]. Кроме того по мере накопления результатов бронхоскопических обследований у больных бронхиальной астмой выяснилось, что только в 30—50 % наблюдений регистрировались «не эозинофил-опосредованные» формы заболевания дыхательных путей [86]. Данную когорту пациентов стали определять как больных с «неэозинофильным» типом бронхиальной астмы, а позже, по мере накопления данных по изучению цитологического профиля их дыхательных путей, — как больных с «нейтрофильным типом воспаления бронхиального дерева» [67].

Основным хемокином неэозинофильного воспаления пока считают ИЛ-8, который не только активно рекрутирует нейтрофильные лейкоциты в бронхи, но и потенцирует выход из гранулоцитов мощных провоспалительных цитотоксических веществ, в частности, миелопероксидазы и катионных белков, вызывающих повреждение тканей [55, 18].

Дальнейшее изучение этиологических факторов бронхиальной астмы и ее клинических проявлений привело к расширению классификации с выделением следующих ее фенотипов: «профессиональная», «ночная астма», «астма физического напряжения», «аспирин-ассоциированная», «инфекционно-зависимая», а по времени дебюта заболевания — бронхиальная астма «раннего» и «позднего» начала [101—102].

В 2002 г. A.G. Wardlaw предложил разделение бронхиальной астмы на несколько фенотипов, которые классифицированы согласно клиническим признакам, этиологии, типам воспалительной реакции дыхательных путей (табл. 1).

*Таблица 1.*

**Фенотипы астмы**

<b>Классификация</b>	<b>Типы</b>
По симптоматике	Хроническая (легкая, средней тяжести, тяжелая) Острая тяжелая астма Фатальная Ночная Индукцированная физическими упражнениями
По этиологии	Внешняя (атопическая) Внутренняя (неатопическая) Индукцированная вирусной инфекцией Профессиональная Астма у профессиональных спортсменов
По патогенезу	Эозинофильная Нейтрофильная Фиксированная обструкция бронхиальных путей (реконструкция бронхов, ремоделинг)

Широкое распространение получило также фенотипирование бронхиальной астмы по такому клиническому признаку как возраст, в котором дебютировало заболевание. Предварительное распределение по данному признаку определялось как астма «раннего» (до 3 лет) и «позднего» (после 6 лет) начала. Показано, что почти у трети детей в индустриализированных районах проживания хотя бы один раз за первые 3 года жизни регистрируются симптомы бронхиальной астмы (свистящее дыхание, одышка), которые, в основном, ассоциируют с респираторной инфекцией. Среди этой когорты детей в 60 % случаев симптомы астмы исчезают между 3 и 6 годами жизни детей, и такой фенотип определяется как ранний транзиторный «wheezing» (ранняя транзиторная симптоматическая астма). Пациентов, у которых симптомы астмы продолжают после 6 лет, относят к группе персистирующего «wheezing» — то есть персистирующей симптоматической бронхиальной астмы.

Отмечено, что у детей с поздним дебютом бронхиальной астмы обычно худший прогноз в отношении выздоровления и рекомендована активная лечебная тактика [61].



Дальнейшее изучение клинических особенностей астмы по возрастным особенностям привело к более детальному распределению болезни на 4 типа: ранняя транзиторная (в течение только первого года жизни); поздняя транзиторная (в течение 2 и 3 лет жизни), персистирующая (с дебютом в первый год жизни и сохранением симптоматики после 6 лет), бронхиальная астма позднего начала (с дебютом после 3 лет) [64]. Позже список пополнился астмой позднего начала, дебютировавшей в пубертатном периоде или позже, чаще отмечавшейся у пациентов женского пола и характеризовавшийся низким процентом ремиссий. Следует отметить, что астму, возникшую в детском возрасте и персистирующую у взрослых, и астму, дебютировавшую в возрасте старше 18 лет, предлагают считать отдельными фенотипами [115].

С внедрением в практику цитологического исследования мокроты с определением соотношения клеток воспалительного ответа появилось новое направление в фенотипировании бронхиальной астмы, а именно по типу воспалительной реакции бронхов. Предлагалось разделение на эозинофильный, нейтрофильный, пойкилоцитарный (с нормальным соотношением клеточных элементов) и смешанный (с повышением как нейтрофильных, так и эозинофилов) фенотипы бронхиальной астмы [31]. Но наибольшее распространение получил распределение на эозинофильный и незозинофильный/нейтрофильный типы воспаления дыхательных путей, которые ассоциируют с соответствующими фенотипами бронхиальной астмы.

Вместе с тем, отдельные авторы говорят о существовании гетерогенной по клиническим признакам идиопатической, тяжелой, резистентной к лечению бронхиальной астмы, которая не связана с конкретным клеточным типом воспалительного ответа, а согласно другим данным по фенотипу тяжелой рефрактерной астмы акцентируется особая выразительность, интенсивность воспалительного ответа, опосредованная комбинацией эозинофилов и нейтрофилов при участии других клеточных элементов [63, 99].

S. Wenzel в своих исследованиях [114], посвященных тяжелой бронхиальной астме, не рассматривает ее как отдельный фенотип заболевания, а наоборот, описывает различные фенотипы тяжелой астмы, учитывая возраст дебюта болезни, аллергические и воспалительные параметры и с позиции эффективности противорецидивного лечения.

Сейчас определение «тяжелой БА» в большинстве источников является клиническим и включает, помимо самой патологии, наличие

сопутствующих отягчающих течение болезни состояний, а также получение текущего лечения высокими дозами ингаляционных глюкокортикостероидов и / или пероральными кортикостероидами, или наличие постоянных или повторных симптомов обострения в течение 50 % дней и больше в году при уменьшении объема контролирующего лечения. К признакам тяжелой астмы относят неудовлетворительный контроль симптоматики, эпизодические обострения, постоянная значительная обратимая обструкция дыхательных путей, длительная потребность в  $\beta_2$ -агонистах быстрого действия и ингаляционных глюкокортикостероидах [27], а также неадекватный ответ на применение данных препаратов [53].

В некоторых исследованиях альтернативным для генетических исследований, но не менее эффективным и неинвазивным методом признается определение типа ацетилирования [7]. Учитывая то, что ген N-ацетилтрансферазы NAT<sub>2</sub> обуславливает полиморфизм ферментов биотрансформации ксенобиотиков, его изучению последнее время уделяют большое внимание в связи с усилением влияния факторов окружающей среды на формирование БА у детей [116].

Так, Zielinska E. [118] обнаружила, что медленный ацетилаторный фенотип наблюдался у 91 % пациентов с аллергической патологией, а Gawronska-Szklarz B. [54] в своих исследованиях указывала, что частота таких пациентов достигает 85 %. Отмечено, что N-ацетилтрансфераза участвует не только в реакциях второй фазы биотрансформации ксенобиотиков в метаболизме веществ, содержащих в своей молекуле аминогруппы [117], но играет важную роль и в метаболизме эндогенных субстратов, которые регулируют процессы бронхоспазма и запускают воспалительную реакцию (серотонин, дофамин, лейкотриен E<sub>4</sub>). То есть в формировании тяжелых аллергических реакций на фоне низкой активности N-ацетилтрансферазы играют роль не только провоцирующие факторы, но и нарушение метаболизма медиаторов аллергии путем ацетилирования, в частности, гистамина, серотонина и др. [8]. Сегодня обнаружена локализация гена, кодирующего активность N-ацетилтрансферазы, и отмечено, что фенотипический полиморфизм данного фермента на 95 % обусловлен генотипом [57]. Одновременно в некоторых работах показано, что данный фермент является полиморфным и на уровне фенотипа проявляется наличием быстрых и медленных «ацетилаторов» в популяции с широкими межэтническими различиями [49]. Согласно результатам Соблировой Ж.Х. [4], в европейской популяции соотношение быстрых и медленных ацетилаторов почти одинаковы и составляют 40 % и 60 % соответственно. Однако согласно данным



литературы, полиморфизм NAT<sub>2</sub> глубоко не исследован, особенно у пациентов с atopической формой бронхиальной астмы. По мнению некоторых авторов [26] существенная разница между риском развития atopических и неатопических вариантов астмы у детей с разным типом ацетилирования пока не доказана, что требует дальнейшего изучения.

### **Принципы базисной терапии и менеджмента персистирующей бронхиальной астмы**

Несмотря на гетерогенность природы бронхиальной астмы у детей, основным феноменом заболевания считается хроническое воспаление дыхательных путей, а схемы базисной терапии, которые используются с целью достижения контроля над заболеванием, направлены на подавление этой патофизиологической компоненты. Достижение и удержание контроля над болезнью — главная цель Глобальной инициативы по профилактике и лечению астмы и локальных протоколов многих стран [15].

Современные клинические исследования доказывают, что у большинства пациентов астма может хорошо контролироваться, однако практика свидетельствует о том, что неконтролируемое течение заболевания встречается в детском и взрослом возрасте, а длительное удержание полного контроля остается недостижимой целью для большинства пациентов [91, 68]. Причинами недостаточного контроля является неправильная техника использования ингалятора или ложная первоначальная оценка тяжести астмы, курение, сопутствующий ринит, индивидуальные особенности ответа на терапию, несоблюдение больными назначенного лечения [48]. Когорту пациентов (5—10 %), у которых сохраняется неконтролируемая БА на фоне применения высоких доз противовоспалительных препаратов в течение не менее 6 месяцев при отсутствии другой легочной патологии, следует идентифицировать как лиц с тяжелой рефрактерной астмой [23].

Мониторинг, своевременная и адекватная тактика изменения базисного лечения являются залогом удержания контроля над заболеванием. Однако длительное, ежедневное и неоднократное применение препаратов существенно снижает приверженность пациентов и родителей, и, следовательно, приводит к потере контроля. Согласно данным литературы лишь у половины лиц, страдающих астмой, достигается и длительно поддерживается контроль над болезнью [68].

Ведущая роль в профилактическом лечении как на этапе достижения, так и поддержания полного контроля над клиническими симптомами заболевания, принадлежит ингаляционным глюкокортикостероидам (иГКС). Применение иГКС вначале было

направлено на уменьшение использования системных стероидов у больных астмой. Сейчас в клинической практике применяют 7 препаратов, из которых самыми распространенными стали беклометазона дипропионат, будесонид, флутиказон и мометазона фуоат. Классическим является двух- или трехкратный прием иГКС и только для мометазона доказана эффективность однократного применения [6]. Глюкокортикостероиды оказались эффективными при лечении астмы за счет разностороннего противовоспалительного действия, которое охватывает многочисленные эффекты на транскрипцию многих генов, они подавляют чрезмерную активность эффекторных клеток [28], уменьшают ангиогенез бронхиальной стенки и гиперплазию бокаловидных клеток [40]. Вместе с подавлением воспаления в дыхательных путях при применении иГКС уменьшается гиперреактивность бронхов на неспецифические провокационные факторы [21]. Положительные клинические результаты у большинства пациентов представлены нормализацией функции легких, улучшением качества жизни, уменьшением симптомов астмы и астматических приступов, которые приводят к госпитализации или смерти [39]. Несмотря на достаточную безопасность данная группа лекарственных средств не лишена побочных эффектов, причем особенную остроту приобретает данный вопрос при длительных курсах лечения у детей дошкольного и школьного возраста. Неблагоприятными последствиями считают кандидоз полости рта, охриплость голоса [80], большие дозы иГКС могут привести к недостаточности надпочечников [83]. Таким образом, продолжается поиск оптимальных схем базисного лечения иГКС, которые, с одной стороны, позволяли удерживать контроль над бронхиальной астмой, а с другой — минимизировали бы побочные эффекты. Перспективными направлениями уменьшения объема базисной терапии при достижении контроля над болезнью считают режим разового приема препаратов, что улучшает приверженность пациентов к лечению, тем самым уменьшая частоту приступов астмы; режим лечения по необходимости или «гибкого» дозирования. Последний рекомендуется детям дошкольного возраста с атопическим статусом при периодических эпизодах удушья, возникающих на фоне вирусной инфекции [22], а также взрослым пациентам, которые самостоятельно могут увеличивать дозу ингаляционных кортикостероидов при обострении или снижать ее при достижении контроля над болезнью, что позволяет уменьшить экономические затраты на лечение [19]. Отдельные клиницисты предлагают временное применение интермиттирующего режима иГКС в виде ступеньки для принятия решения об их

окончательной отмене [10], другие считают отказ от базисной терапии при персистирующей астме опасным и таким, который ухудшает течение и увеличивает частоту неконтролируемых вариантов заболевания [45]. Группой ученых под руководством П. Маркуса [71] получены данные о том, что иГКС могут получать один раз в сутки те пациенты, которые достигли полного контроля при предыдущем двухразовом режиме терапии. Не уступал разовый режим двукратному и по результатам материалов 23 контролируемых исследований с участием 4466 взрослых и 1532 детей. Назначение иГКС (будесонида) один раз в сутки упрощало схему лечения и улучшало приверженность пациентов к терапии. Однократный суточный прием будесонида (утром или вечером) оказался эффективным средством начальной терапии легкой персистирующей астме и поддерживающего лечения пациентов со среднетяжелым вариантом заболевания при условии предварительного достижения контроля [98], однако дизайн исследования не предусматривал изучение однократного режима применения иГКС в когорте пациентов с частичным контролем бронхиальной астмы.

Gillissen A. [56] в проведенном в параллельных группах двойном слепом рандомизированном многоцентровом исследовании эффективности и безопасности однократного и двукратного ежедневного приема беклометазона дипропионата у взрослых пациентов доказал сопоставимую действенность этих режимов по улучшению спирометричных и клинических показателей контроля астмы (частота использования быстродействующих  $\beta_2$ -агонистов, количество эпизодов ночных симптомов астмы). Однократный режим иГКС (будесонид) по сравнению с использованием иГКС 2 раза в сутки достоверно уменьшал частоту клинических симптомов бронхиальной астмы и гипервосприимчивость дыхательных путей у детей школьного возраста с легкой и среднетяжелой персистирующей формой заболевания. Не наблюдалось различий между двумя группами по показателям вентиляционной функции внешнего дыхания и уровню кортизола в плазме крови [70].

Мета-анализ нескольких рандомизированных два-слепых плацебо-контролируемых исследований [43] позволил выявить высокую эффективность разового приема иГКС (флутиказон) по сравнению с антагонистами лейкотриеновых рецепторов (монтелукаст) у детей школьного возраста, страдающих бронхиальной астмой. По динамике клинических (количество дней контроля астмы) и суррогатных (ОФВ<sub>1</sub>) методов исследования длительное применение низких доз иГКС оказалось эффективнее монтелукаста в долгосрочном

управлении персистирующей астмой легкой и средней степени тяжести. Применение низких доз ИГКС в течение длительного времени у детей школьного возраста достоверно уменьшало гиперреактивность бронхов в ответ на прямые провокационные факторы по сравнению с антилейкотриеновыми препаратами [82]. Переход на лечение монтелукастом у пациентов со стабильным течением астмы сопровождалось снижением уровня контроля по сравнению с разовым ежедневным приемом ИГКС в комбинации с пролонгированным  $\beta_2$ -адреномиметиком. Однако частота возникновения побочных эффектов была достоверно выше в группе пациентов, получавших ИГКС [88]. Рандомизированные исследования сравнительной эффективности контролируемой терапии низкими дозами ИГКС и монотерапии ингибиторами лейкотриеновых рецепторов, проведенные в когорте детей школьного возраста с персистирующей бронхиальной астмой, подтвердили безопасность последних, однако предпочитали применение ИГКС в качестве препаратов первого звена профилактического лечения астмы у детей [75].

Таким образом, базисная терапия бронхиальной астмы направлена на уменьшение активности воспаления дыхательных путей, что клинически проявляется достижением и длительным удержанием контроля над заболеванием. Недостаточная приверженность к стандартным схемам ИГКС пациентов и их родителей обуславливает поиски альтернативных режимов профилактического лечения. Перспективным сейчас считается разовый суточный прием ИГКС, однако остается недостаточной доказательная база эффективности альтернативных режимов базисной терапии у детей со среднетяжелым течением персистирующей астмы, которые достигли частичного контроля над болезнью, что побуждает к дальнейшим научно-практическим исследованиям однократного назначения контролирующей терапии.

\*\*\*

В условиях современности бронхиальную астму у детей рассматривают как мультифакторное заболевание, которое проявляется повторными эпизодами обратимой вариабельной обструкции бронхов, в основе которых лежит их повышенная гипервосприимчивость к различным стимулам, и ремодуляция, обусловленная хроническим воспалением дыхательных путей. При этом ключевой особенностью астмы считают неспецифическую и специфическую гиперчувствительность и гиперреактивность бронхов, которые в сочетании с их ремодуляцией создают широкую гамму фенотипических особенностей заболевания. В последние годы

достигнут значительный прогресс в понимании механизмов развития неспецифической гипервосприимчивости бронхов, которая, в целом, определяется наследственными и приобретенными факторами, и прежде всего, хроническим воспалением. Несмотря на более глубокое понимание данных механизмов, клиническая их интерпретация остается противоречивой и не до конца установленной. И поскольку хроническое воспаление дыхательных путей, их гипервосприимчивость и ремодуляция остаются основными характерными особенностями заболевания и краеугольным камнем воспалительной парадигмы бронхиальной астмы, именно на эти звенья патогенеза направлена современная терапия заболевания. Она постулирует необходимость длительного использования противовоспалительных препаратов и, прежде всего, топических ингаляционных кортикостероидов. Однако следует признать, что стройная воспалительная теория в настоящее время требует ревизии и нового осмысления, либо же замены на новую теорию, которая, рассматривая указанные характеристики заболевания как эпифеномен, послужит основой для новых подходов в лечении и профилактике заболевания в детском возрасте. Действительно, между такими характерными особенностями бронхиальной астмы как характер и выраженность хронического воспаления бронхов, их чувствительностью и гиперреактивностью, а также ремодуляцией, существует противоречивая и неубедительная связь, что даже делает их сомнительными в случае использования с клинической целью. Как показали многочисленные исследования, в том числе проведенные авторами данного раздела, диагностическая ценность этих показателей в оценке тяжести заболевания, эффективности лечения и степени контроля бронхиальной астмы, а также профилактики, остается ещё, мягко говоря, недостаточной.

Можно предположить, что решение вопросов диагностики и лечения бронхиальной астмы у детей, обсуждаемые в данном разделе монографии, — это недалекое будущее педиатрии, однако можно с должной уверенностью считать, что их решение в дальнейшем расширит круг новых нерешённых задач. Это, видимо, будет продолжаться до тех пор, пока мы не сможем достаточно полно осуществлять мероприятия по профилактике заболевания или с высокой степенью эффективности лечить таких больных.

### *Список литературы:*

1. Аналіз дитячої алергологічної служби в Україні за 2009 рік. — МОЗ України — 14.07.2010. — № 04.01.12. — 12 с.
2. Беш Л.В., Мушак І.З. Аналіз факторів, що визначають вікову еволюцію бронхіальної астми у дітей // Матеріали наукових праць I з'їзду алергологів України (Київ, 2—5 квітня 2002 р.). К.: Велес, 2002. — С. 22.
3. Богорад А.Е. Роль генетических факторов в развитии бронхиальной астмы у детей // Пульмонология. — 2002. — № 1. — С. 47—55.
4. Соблирова Ж.Х., Харина Е.А. Быстрый тип ацетилирования — возможный маркер предрасположенности к заболеваниям органов мочевой системы // Нефрология и диализ. — 1999. — Т. 1, № 1. — С. 78—82.
5. Стан здоров'я дітей та підлітків в Україні та надання їм швидкої медичної допомоги за 2003 р. [Міністерство охорони здоров'я України: центр медичної статистики]. К., 2004. — 43 с.
6. Юдина Л.В. Современные возможности монотерапии ингаляционными глюкокортикостероидами в базисном лечении бронхиальной астмы // Здоров'я України. — 2007. — № 13—14. — С. 59.
7. Яковлева О.А., Косован А.И., Дякова О.В. и др. Генотипический и фенотипический полиморфизм N-ацетилтрансфераз в роли предикторов бронхолегочных заболеваний // Пульмонология. — 2003. — № 4. — С. 115—121.
8. Aisien S.O., Walter R.D. Biogenic-amine acetylation: an additional function of the N-acetyltransferase from fasciola hepatica // Biochem. J. — 1993. — Vol. 291. — P. 733—737.
9. Anderson H.R., Gupta R., Strachan D.P. 50 years of asthma: UK trends from 1995 to 2004 // Thorax. — 2007. — Vol. 62. — P. 85—90.
10. Antoniu S.A. Daily versus intermittent corticosteroids for the treatment of mild persistent asthma // Exp. Opin. on Pharmacother. — 2006. — Vol. 7, № 9. — P. 1235—1238.
11. ATS/ERS Recommendations for Standardized Procedures for the Online and Offline Measurement of Exhaled Lower Respiratory Nitric Oxide and Nasal Nitric Oxide, 2005 // American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. — 2005. — Vol. 171. — P. 912—930.
12. Bai I.R., Knight D.A. Structural changes in the airways in asthma: observation and consequences // Clinacal Science. — 2005. — Vol. 108. — P. 463—477.
13. Baldwin L., Roche W.R. Does remodeling of the airway wall precede asthma? // Paediatr. Respir. Rev. — 2002. — Vol. 3. — P. 315—320.
14. Barnes P.J., Chowdhury B., Kharitonov S.A. Pulmonary biomarkers in chronic obstructive pulmonary disease // Am. J. Respir. Crit. Care Med. — 2006. — Vol. 174 (1). — P. 6—14.



15. Global strategy for asthma management and prevention: GINA executive summary // *Eur. Respir. J.* — 2008. — Vol. 31. — P. 143—178.
16. Batra J., Rajpoot R., Ahluwalia J. A hexanucleotide repeat upstream of cotaxin gene promoter is associated with asthma, serum total IgE and plasma cotaxin levels // *Journal of Medical Genetics.* — 2007. — Vol. 44. — P. 397—403.
17. Bayley D.L., Abusriwil H., Ahmad A. Validation of assays for inflammatory mediators in exhaled breath condensate // *Eur. Respir. J.* — 2008. — Vol. 31. — P. 943—948.
18. Borregaard N., Sorensen O. Neutrophil granules: a library of innate immunity proteins // *Trends Immunol.* — 2007. — Vol. 28. — P. 340—345.
19. Boushey H.A., Sorkness C.A., King T.S. Daily versus As-Needed Corticosteroids for Mild Persistent Asthma // *N. Engl. J. Med.* — 2005. — Vol. 352, № 15. — P. 1519—1528.
20. Boutet K., Malo J.-L., Ghezzi H. Airway hyperresponsiveness and risk of chest symptoms in an occupational model // *Thorax.* — 2007. — Vol. 62. — P. 260—264.
21. Brannan J.D., Anderson S.D., Perry C.P., et al. The safety and efficacy of inhaled dry power mannitol as a bronchial provocation test for airway hyperresponsiveness: a phase 3 comparison study with hypertonic (4,5 %) saline // *Respir. Res.* — 2005. — N 3. — P. 144—156.
22. Bush A. The problem of preschool wheeze: new developments, new questions // *Acta medica lituanica.* — 2010. — Vol. 17, № 1—2. — P. 40—50.
23. Bush A., Hedlin G., Carlsen K.-H. Severe childhood asthma: a common international approach? // *Lancet.* — 2008. — Vol. 372. — P. 1019—1021.
24. Chatila T.A. T-cell effector pathway in allergic diseases: Transcriptional mechanisms and therapeutic targets // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2008. — Vol. 121. — P. 812—823.
25. Čepelak I. Exhaled breath condensate: a new method for lung disease diagnosis // *Clin. Chem. Lab. Med.* — 2007. — Vol. 45. — P. 945—952.
26. Ceyhan B.B., Burgos A., Palmer L.J. et al. Lack of association of NAT2 (N-acetyltransferase 2) gene polymorphism with atopic asthma in Turkish subjects // *Indian J. of Hum. Genetics.* — 2004. — Vol.10, N 2. — P. 65—69.
27. Chanez P. Is difficult asthma still clinically meaningful? // *Eur. Respir. J.* — 2006. — Vol. 28. — P. 897—899.
28. Chanez P., Bourdin A., Vachier I. Effects of inhaled corticosteroids on pathology in asthma and chronic obstructive pulmonary disease // *Proc. Am. Thorac. Soc.* — 2004. — Vol. 1. — P. 184—190.
29. Clarke J.K., Jenkins M.A. Hopper J.L. et al. Evidence for genetic associations between asthma, atopy, and bronchial hyperresponsiveness: a study of 8- to 18-yr-old twins // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2000. — Vol. 162, N 6. — P. 2188—2193.
30. Cookson W.O. Asthma genetics // *Chest.* — 2002. — Vol.121. — P. 7—13.

31. Cowan D.C. Effects of steroid therapy on inflammatory cell subtypes in asthma // *Thorax*. — 2010. — Vol. 65. — P. 384—390.
32. Currie G.P., Fowler S.J., Lipworth B.J. Dose response of inhaled corticosteroids on bronchial hyperresponsiveness: a meta-analysis // *Ann. Allergy Asthma Immunol.* — 2003. — Vol. 90, N 2. — P. 176—178.
33. Davidsson A. Chlorine in breath condensate — a measure of airway affection in pollinosis? // *Respiration*. — 2007. — Vol. 74. — P. 184—191.
34. Delacourt C., Benoist M.-R., Waernessyckle S. et al. Relationship between Bronchial Responsiveness and Clinical Evolution in Infants Who Wheeze // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2001. — Vol. 164, N 8. — P. 1382—1386.
35. Denburg J.A. Eosinophil progenitors in airway diseases. Clinical Implications // *Chest*. — 2008. — Vol. 134. — P. 1037—1043.
36. Downie S.R., Salome C.M., Verbanck M. Ventilation heterogeneity is a major determinant of airway hyperresponsiveness in asthma, independent of airway inflammation / S.R. Downie, [et al.] // *Thorax*. — 2007. — Vol. 62. — P. 684—689.
37. Efraim A.H. Review: Tissue remodeling and angiogenesis in asthma: the role of the eosinophil // *Therapeutic Advances in Respiratory Disease*. — 2008. — Vol. 2, N 3. — P. 163—171.
38. Exhaled Nitric Oxide and Nitric Oxide Oxidative Metabolism in Exhaled Breath Condensate // *The Proceedings of the American Thoracic Society*. — 2006. — Vol. 3. — P. 131—145.
39. Fanta C.H. Asthma // *N. Engl. J. Med.* — 2009. — Vol. 360. — P. 1002—1014.
40. Feltis B.N., Wignarajah D., Reid D.W. Effects of inhaled fluticasone on angiogenesis and vascular endothelial growth factor in asthma // *Thorax*. — 2007. — Vol. 62. — P. 314—319.
41. Jackson A.S. Comparison of biomarkers in exhaled breath condensate and bronchoalveolar lavage // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. — 2007. — Vol. 175. — P. 222—227.
42. James A.L. Clinical relevance of airway remodeling in airway diseases // *Eur. Respir. J.* — 2007. — Vol. 30. — P. 134—155.
43. Jartti T. Inhaled corticosteroids or montelukast as the preferred primary long-term treatment for pediatric asthma? // *Eur. J. Pediatr.* — 2008. — Vol. 167, № 7. — P. 731—736.
44. Jeffery P., Holgate S., Wenzel S. Methods for assessment of endobronchia biopsies in clinical research: application to studies of pathogenesis and the effects of treatment // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2003. — Vol. 168. — P. 1—17.
45. Jenkins C.R., Marks G.V., Reddel H.K. Treatment of mild asthma (author reply) // *N. Engl. J. Med.* — 2005. — Vol. 353. — P. 425.



46. Joos C.F. Indirect bronchial provocation tests: a new, specific group in bronchial provocation tests for asthma // *Verh. K. Acad. Geneesk. Belg.* — 2005. — Vol. 67, N 3. — P. 153—167.
47. Hao K., Chen C., Wang B. et al. Familial aggregation of airway responsiveness: a community-based study // *Ann.Epidemiol.* — 2005. — Vol. 15, N 10. — P. 737—743.
48. Haughney J., Price D., Kaplan A. et al. Achieving asthma control in practice: Understanding the reasons for poor control // *Respir. Med.* — 2008. — Vol. 102, Is. 12. — P. 1681—1693.
49. Hein D.W., Doll M.A. Molecular genetics and epidemiology of the NAT1 and NAT2 acetylation polymorphisms // *Cancer epidemiology biomarkers and prevention.* — 2000. — Vol. 9. — P. 29—42.
50. Hoffmann H.J. Human skin keratins are the major proteins in exhaled breath condensate // *Eur. Respir. J.* — 2008. — Vol. 31. — P. 380—384.
51. Horváth I. Exhaled breath condensate: methodological recommendations and unresolved questions // *Eur. Respir. J.* — 2005. — Vol. 26. — P. 523—548.
52. Howard M. Activation of the stress protein response inhibits the STAT1 signalling pathway and iNOS function in alveolar macrophages: role of Hsp90 and Hsp70 // *Thorax.* — 2010. — Vol. 65. — P. 346—353.
53. Gaga M. Update on severe asthma: what we know and what we need // *Eur. Respir. Rev.* — 2009. — Vol. 18, № 112. — P. 58—65.
54. Gawronska-Sklarz B., Pawlik A., Czaja-Bulska G. et al. Genotype of N-acetyltransferase 2 (NAT2) polymorphism in children with immunoglobulin-E mediated food allergy // *Clin. Pharmacol. Ther.* — 2001. — Vol. 69. — P. 372—378.
55. Gemez Y. Neutrophils in chronic inflammatory diseases: can we target them and how? // *Eur. Respir. J.* — 2010. — Vol. 35. — P. 467—469.
56. Gillissen A., Richter A., Oster H., Criée C.-P. Efficacy and safety of once or twice daily inhalation of extrafine HFA beclomethasone dipropionate in patients with mild to moderate asthma // *J. Physiol. Pharmacol.* — 2007. — Vol. 58, Suppl. 5 (Pt 1). — P. 233—241.
57. Grant D.M., Goodfellow G.H. Pharmacogenetics of the human arylamine N-acetyltransferases // *Pharmacology.* — 2000. — Vol. 6, N 3. — P. 204—211.
58. Green R.H. The reclassification of asthma based on subphenotypes // *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* — 2007. — Vol. 7, N 1. — P. 43—50.
59. Islam T. Role of inducible nitric oxide synthase in asthma risk and lung function growth during adolescence // *Thorax.* — 2010. — Vol. 65. — P. 139—145.
60. Kamps A.W.A., Visser M.J., de Vries T.W. et al. The feasibility of airways hyperresponsiveness as an inclusion criterion for studies on childhood asthma // *Eur.Respir.J.* — 2001. — Vol. 17. — P. 887—891.

61. Kapitein B. Gene expression in CD4+ T -cells reflects heterogeneity in infant wheezing phenotypes // *Eur. Respir. J.* — 2008. — Vol. 32. — P. 1203—1212.
62. Kay H., Koh Y.Y., Yoo Y. et al. Maximal Airway Response to Methacholine in Cough—Variant Asthma // *Chest.* — 2005. — Vol. 128. — P. 3881—3887.
63. Kikuchi S. Association between neutrophilic and eosinophilic inflammation in patients with severe persistent asthma // *Inter. Arch. Allergy Immunol.* — 2005. — Vol. 137 (Suppl. 1). — P. 7—11.
64. Landau L.I. Wheezing phenotypes // *Thorax.* — 2008. — Vol. 63, N. 11. — P. 942—943.
65. Lemiere C. Airway inflammation assessed by invasive and noninvasive means in severe asthma: eosinophilic and noneosinophilic asthma // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2006. — Vol. 118, N. 5. — P. 1033—1039.
66. Lex C. Airway eosinophilia in children with severe asthma // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine.* — 2006. — Vol. 174. — P. 1286—1291.
67. Li A.M. Cough frequency in children with mild asthma correlates with sputum neutrophil count // *Thorax.* — 2006. — Vol. 61. — P. 747—750.
68. Liu A.H., Gilensan A.W., Stanford R.H. et al. Status of Asthma Control in Pediatric Primary Care: Results from the Pediatric Asthma Control Characteristics and Prevalence Survey Study (ACCESS) // *J. Pediatrics.* — 2010. — Vol. 157, N 2. — P. 276—281.
69. Little S.A., Sproule M.W., Cowan M.D., et al. High resolution computed tomographic assessment of airway wall thickness in chronic asthma: reproducibility and relationship with lung function and severity // *Thorax.* — 2002. — Vol. 57. — P. 247—253.
70. Mallol J. Once versus twice daily budesonide metered-dose inhaler in children with mild to moderate asthma: effect on symptoms and bronchial responsiveness // *Allergol. Immunopathol. (Madr).* — 2007. — Vol. 35, № 1. — P. 25—31.
71. Marcus P. Dosing inhaled steroids in asthma: is once-a-day administration effective? // *Chest.* — 2003. — Vol. 124. — P. 1196—1198.
72. Mercus P.J., van Pelt W., van Houwelingen J.C. et al. Inhaled corticosteroids and growth of airway function in asthmatic children // *Eur. Respir. J.* — 2004. — Vol. 23. — P. 861—868.
73. Meyers D.A., Postma D.S., Stine O.C. et al. Genome screen for asthma and bronchial hyperresponsiveness: interreactions with passive smoke exposure // *Allergy Clin. Immunol.* — 2005. — Vol. 115, N 6. — P. 1169—1175.
74. McDougall C.M. Neutrophil airway inflammation in childhood asthma // *Thorax.* — 2006. — Vol. 61. — P. 739—741.

75. McIvor R.A., Kaplan A., Koch C., Sampalis J.S. Montelukast as an alternative to low-dose inhaled corticosteroids in the management of mild asthma (the SIMPLE trial): an open-label effectiveness trial // *Can. Respir. J.* — 2009. — Vol. 16, Suppl. A. — P. 11—21.
76. Michils A. Exhaled nitric oxide and asthma control: a longitudinal study in unselected patients // *Eur. Respir. J.* — 2008. — Vol. 31. — P. 539—546.
77. Moore M.M. Perinatal predictors of atopic dermatitis occurring in the first six months of life // *Pediatrics.* — 2004. — Vol. 113. — P. 468—474.
78. Morjaria J. B. The role of soluble TNF $\alpha$  receptor fusion protein (etanercept) in corticosteroid refractory asthma: a double blind, randomized, placebo controlled trial // *Thorax.* — 2008. — Vol. 63. — P. 584—591.
79. Muylem A. Early detection of chronic pulmonary allograft dysfunction by exhaled biomarkers // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine.* — 2007. — Vol. 175. — P. 731—736.
80. Nieto A., Mazon A., Pamies R. et al. Adverse Effects of Inhaled Corticosteroids in Funded and Nonfunded Studies // *Arch. Intern. Med.* — 2007. — Vol. 167, N 19. — P. 2047—2053.
81. Niimi A., Matsumoto H., Takemura M., et al. Relationship of Airway Wall Thickness to Airway Sensitivity and Airway Reactivity in Asthma // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2003. — Vol. 168. — P. 983—988.
82. Okahata H. The Effects of Inhaled Fluticasone and Pranlukast on Bronchial Hyperreactivity in Children with Asthma // *Pediatric asthma, allergy & immunol.* — 2008. — Vol. 21. — P. 173—178.
83. Paton J., Jardine E., McNeill E. Adrenal responses to low dose synthetic ACTH (synacthen) in children receiving high dose inhaled fluticasone // *Arch. Dis. Child.* — 2006. — Vol. 91. — P. 808—813.
84. Payne D.N., Rogers A.V., Adelroth E., et al. Early thickening of the reticular basement membrane in children with difficult asthma // *Am.J.Respir.Crit.Care Med.* — 2003. — Vol. 167. — P. 78—82.
85. Paveglia S.A. The tick salivary protein, salp15, inhibits the development of experimental asthma // *The Journal of Immunology.* — 2007. — Vol. 178. — P. 7064—7071.
86. Pavord I.D. Non-eosinophilic asthma and the innate immune response // *Thorax.* — 2007. — Vol. 62. — P. 193—194.
87. Pavord I.D. Multiple inflammatory hits and the pathogenesis of severe airway disease // *Eur. Respir. J.* — 2006. — Vol. 27. — P. 884—888.
88. Peters S.P., Jones C.A., Haselkorn T. Real-world Evaluation of Asthma Control and Treatment (REACT): findings from a national Web-based survey // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2007. — Vol. 119. — P. 1454—1461.
89. Pérez-de-Llano L.A. Exhaled nitric oxide predicts control in patients with difficult-to-treat asthma // *ERJ.* — 2010. — Vol. 35. — N. 6. — P. 1221—1227.

90. Peroni D., Bodini A. Effect of budesonide and montelukast in asthmatic children exposed to relevant allergens // *Allergy*. — 2005. — Vol. 60, N 2. — P. 206—210.
91. Pilkauskaitė G. Assessment of disease control in patients with asthma // *Medicina (Kaunas)*. — 2009. — Vol. 45(12). — P. 943—952.
92. Porsbjerg C., von Linstow M.L., Ulrik C.S. et al. Risk factors for onset of asthma: a 12-year prospective follow-up study // *Chest*. — 2006. — Vol. 129, N 2. — P. 309—316.
93. Prescott S.L. The value of perinatal immune responses in predicting allergic disease of 6 years of age // *Allergy*. — 2003. — Vol. 58. — P. 1187—1194.
94. Raby B.A., Steen V.K., Coledon J.C. et al. Paternal History of Asthma and Airway Responsiveness in Children with Asthma // *Am.J.Respir.Crit.Care Med.* — 2005. — Vol. 112. — P. 552—558.
95. Ramser M. The Value of Exhaled Nitric Oxide in Predicting Bronchial Hyperresponsiveness in Children // *Allergology & Clinical Immunology*. — 2008. — Vol. 45, Issue 3. — P. 191—195.
96. Saura M. Stat3 Mediates Interleukin-6 Inhibition of Human Endothelial Nitric-oxide Synthase Expression // *J. Biol. Chem.* — 2006. — Vol. 281, Issue 40. — P. 30057—30062.
97. Schleich F.N. Exhaled nitric oxide thresholds associated with a sputum eosinophil count  $\geq 3$  % in a cohort of unselected patients with asthma // *Thorax*. — 2010. — Vol. 65. — P. 1039—1044.
98. Selroos O. Once-daily inhaled budesonide for the treatment of asthma: clinical evidence and pharmacokinetic explanation // *J. Asthma*. — 2004. — Vol. 41(8). — P. 771—790.
99. Shannon J. Differences in airway cytokine profile in severe asthma compared to moderate asthma // *Chest*. — 2008. — Vol. 133. — P. 420—426.
100. Simon D. Eosinophilic disorder // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2007. — Vol. 119. — P. 1291—1300.
101. Sjaheim T. Reduced bronchial CD4+ T-cell density in smokers with occupantinal asthma // *Eur. Respir J.* — 2006. — Vol. 28. — P. 1138—1140.
102. Shapiro G.G. Among young children who wheeze, which children will have persistent asthma? // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2006. — Vol. 118, N. 5. — P. 562—564.
103. Spahn J.D. Clinical assessment of asthma progression in children and adults // *J. Allergy Clin. Immunol.* — 2008. — Vol. 121. — P. 548—557.
104. Szeffler S.J. Pediatric Asthma. An Approach to Pharmacogenetics Analysis // *Chest*. — 2003. — Vol. 123. — P. 434—438.
105. Taylor D.R. Assessing airway inflammation // *Thorax*. — 2010. — Vol. 65. — P. 1031—1032.

106. Taylor D.R. Exhaled nitric oxide measurements: clinical application and interpretation // *Thorax*. — 2006. — Vol. 61. — P. 817—827.
107. Taylor D.R., Cowan J.O., Green J.M. et al. Asthma in Remission // *Chest*. — 2005. — Vol. 127. — P. 845—850.
108. Truyen E. Evaluation of airway inflammation by quantitative Th1/Th2 cytokine mRNA measurement in sputum of asthma patients // *Thorax*. — 2006. — Vol. 61. — P. 202—208.
109. Turner S.W., Palmer L.J., Rye P.J. Determinants of airway response to histamine in children // *Eur.respir.J.* — 2005. — Vol. 25. — P. 462—467.
110. Uddin M. Prosurvival activity for airway neutrophils in severe asthma // *Thorax*. — 2010. — Vol. 65. — P. 684—689.
111. Van Grunsven P.M., van Schayck C.P., Molema J. et al. Effect of inhaled corticosteroids on bronchial response to allergen challenge in patients with “corticosteroid naive” mild asthma: a meta-analysis // *Thorax*. — 1999. — Vol. 54. — P. 316—322.
112. Vanacker N.J., Palmans E., Pauwels R.A., Kips J.C. Fluticasone inhibits the progression of allergen-induced structural airway changes // *Clin.Exp.Allergy*. — 2002. — Vol. 32. — P. 914—920.
113. Waltraud E., Ege M.J., von Mutius E. The Asthma Epidemic // *M. Engl. J. Med.* — 2006. — Vol. 355. — P. 2226—2235.
114. Wenzel S. Severe asthma in adults // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2005. — Vol. 172. — P. 149—160.
115. Wenzel S.E. Update in asthma 2005 // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 2006. — Vol. 173. — P. 698—706.
116. Wikman H., Piirila P., Rosenberg C. et al. N-acetyltransferase genotypes as modifiers of diisocyanate exposure — associated asthma risk // *Pharmacogenetics*. — 2002. — Vol. 12, № 3. — P. 227—233.
117. Windmill K.F., Gaedigk A. Localization of N-acetyltransferases NAT1 and NAT2 in human tissues // *Toxicological Sciences*. — 2000. — N 54. — P. 19—29.
118. Zielinska E., Niewiarowski W., Bodalski J. et al. Arylamine N-acetyltransferase (NAT2) gene mutations in children with allergic diseases // *Clin. Pharmacol. Ther.* — 1997. — Vol. 62. — P. 635—642.



## **ЭКОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СТРУКТУРЫ ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКОВ РАЗВИТИЯ У ДЕТЕЙ ЧЕРНОВИЦКОЙ ОБЛАСТИ**

*Ризничук Марьяна Александровна*

*ассистент кафедры педиатрии и медицинской генетики, Буковинский  
государственный медицинский университет, г. Черновцы*

*Пишак Василий Павлович*

*д-р мед. наук, проф. заведующий кафедрой медицинской биологии,  
генетики и фармацевтической ботаники, Буковинский  
государственный медицинский университет, г. Черновцы*

Среди причин младенческой смертности в странах постсоветского пространства врожденные пороки развития находятся на втором месте и уступают лишь отдельным состояниям, возникающим при недоношенности младенца и малом его весе при рождении [17, с. 313]. Вместе с тем, в статистических данных приводимых американскими исследователями [23, с. 1566], в структуре основных причин смерти врожденные аномалии вынесены на первое место, хотя и указывается, что почти половина умерших детей с врожденными пороками были недоношенными [3, с. 31].

В последние годы в Украине сложилась крайне неблагоприятная демографическая ситуация. Она характеризуется не только низкой рождаемостью, но и относительным увеличением количества новорожденных с врожденными аномалиями [3, с. 31].

Обзор современной литературы свидетельствует о том, что врожденные пороки является одним из наиболее объективных маркеров экологического неблагополучия, что обусловлено высокой частотой пороков в популяции, весомым вкладом генетических факторов в их происхождении, высоким удельным весом в перинатальной заболеваемости и смертности, а также возможностью получения данных о их частоте на основе анализа медицинских документов, без применения дополнительных методов исследования, и большей экономичностью по сравнению с другими методами оценки генетического груза популяции [1, с. 137; 2, с. 29; 5, с. 20]. Высокая чувствительность всех этапов репродуктивного процесса в неблагоприятного воздействия окружающей среды позволяет использовать осложнения, связанные с гестацией, как индикатор экологических проблем в регионах [6, с. 30].

Профилактика врожденных пороков развития остается актуальной нерешенной проблемой из-за их высокого удельного веса в структуре причин детской смертности и инвалидности [4, с. 63]. Для снижения заболеваемости и перинатальной смертности особое значение приобретает дородовое выявление врожденных пороков плода, позволяющее предотвратить рождение детей с тяжелыми некорректируемыми пороками развития, нередко смертельными генными и хромосомными болезнями и, тем самым, уменьшить генетический груз популяции [18, с. 93; 22, с. 149].

Ультразвуковая пренатальная эхография является наиболее распространенным методом диагностики врожденной патологии. Но, несмотря на рост количества ультразвуковых исследований (УЗИ) и быстрый технический прогресс диагностического оборудования, выявляемость врожденных пороков развития, и, прежде всего ВПС, остается на относительно низком уровне [15, с. 27]. Очевидно, что для повышения информативности ультразвуковых исследований необходимо совершенствовать научно обоснованные подходы их проведения [8, с. 11].

Другой актуальной проблемой пренатальной эхографии является ранняя визуализация порока. В подавляющем большинстве ультразвуковых обследований в I триместре врачи ограничиваются лишь оценкой жизнедеятельности плода и некоторых фетометрических показателей. Совершенствование методических требований и протоколов УЗИ, а также разработка диагностических и прогностических критериев оценки патологии, могут стать основой выявления широкого спектра врожденных пороков развития, в ранние сроки беременности [24, с. 3; 9, с. 4; 11, с. 5]. Такая направленность тем более важна, что позволяет избежать моральных проблем, связанных с прерыванием беременности в поздние сроки в случае летальной патологии, в то время как для курабельной патологии, совместимой с жизнью, может быть своевременно определена тактика ведения беременности и дальнейшие лечебные мероприятия [20, с. 37].

Решение этих проблем приобретает особое значение на современном этапе глубокого демографического кризиса, что проявляется в негативном воспроизводстве населения, о чем свидетельствуют последние статистические данные [19, с. 4; 9, с. 24; 16, с. 8; 21, с. 6].

Актуальность проблемы экологии и здоровья населения объясняется нарастанием экологического неблагополучия, что обусловлено интенсивным загрязнением природной среды и ростом заболеваемости под влиянием антропогенных факторов. Получено большое количество фактов, свидетельствующих о загрязнении

окружающей среды в глобальном масштабе [20, с. 149]. Нарастающие неблагоприятные сдвиги в экологии на территориях промышленно развитых районов, в том числе и в Украине, создают предпосылки для мощного мутационного воздействия [10 с. 26; 12, с. 140], следствием чего может быть увеличение генетического груза популяции, рост врожденных и наследственных заболеваний [13, с. 425; 14, с. 4].

#### **Материалы и методы исследования**

Исследование частоты врожденных пороков проводилось в Черновицкой области на базе медико-генетического центра Областного диагностического центра. Использован ретроспективный метод исследования за 2004—2008 гг. путем изучения регистрационных генетических карт (ф. № 149/0), утвержденных приказом МЗ Украины от 13.12.1999 г. № 290. Также нами изучались ежегодные статистические сборники (2004—2008 гг) Областной детской клинической больницы г. Черновцы; сообщение о рождении ребенка и обследование на наличие врожденных пороков развития, хромосомной и наследственной патологии (ф. 149—1/о). Диагнозы пороков развития среди живорожденных и детей разных возрастных групп верифицировались областным врачом-генетиком. Диагнозы врожденных пороков среди мертворожденных, абортивных плодов после прерывания беременности по медицинским показаниям до и после 22 недель беременности и умерших детей верифицированы в детском патолого-анатомическом бюро. Случаи зарегистрированных врожденных пороков, определялись по месту жительства матери. Для сбора материала использовался когортный метод. Это позволило оценить частоту пораженных индивидов в рамках исследуемой популяции, в зависимости от выбранной переменной. Демографические показатели выбирались из ежегодных статистических справочников Областной детской клинической больницы. За исследуемый период (2004—2008 гг.) мониторингом охвачено 51129 новорожденных в Черновицкой области, в 1777 выявлено врожденные пороки развития. Проанализированы данные селективного скрининга у беременных Черновицкой области, который проводился на базе Черновицкого медико-генетического центра за период 2004—2008 гг. В базу данных внесены 403 карты плодов с врожденными пороками развития по 21 нозологии. Проведенные исследования частоты врожденных пороков по годам за проанализированный период на основании данных реестра и сравнены с данными Международного реестра врожденных пороков Европейских стран. Для оценки ведущих факторов риска развития врожденных пороков плода обследовано 230 беременных,



обратившихся в медико-генетическую консультацию. Контрольную группу (230 человек) составили практически здоровые беременные с низким риском развития врожденных пороков в возрасте от 18 до 35 лет, не имевших в анамнезе мертворождений, выкидышей, обострений хронической соматической патологии, острых заболеваний. У беременных собирались следующие данные: возраст (лет), социальный статус, порядковый номер беременности, наличие вредных привычек, соматическая заболеваемость, наличие фетоплацентарной недостаточности, угрозы выкидыша, много- или маловодие, обвитие пуповиной шеи плода, срок беременности. Алгоритм пренатального исследования беременных предусматривал консультацию врача-генетика, ультразвуковое исследование, определение сывороточных маркеров в крови беременных. Массовый ультразвуковой скрининг беременных проводился на базе женских консультаций не менее двух раз во время беременности: первое обследование — не позднее 11—16 недель, второе — на 16—28-й неделе. Среди исследуемых женщин в каждой группе выделяли подгруппы по возрасту: первая — до 20 лет, вторая — 21—35 лет, третья — старше 35 лет. В пределах каждой подгруппы проведен анализ данных по срокам беременности: до 16 нед., 16—28 нед. и после 28 недель. Проведенный анализ позволил определить структуру, частоту и динамику как всех пороков развития, так и отдельных форм. Для всех пороков, которые зарегистрированы, рассчитаны основные частоты, которые служили отправной точкой для оценки полученных результатов в дальнейшем. Оценка средних значений и доверительных интервалов для средних значений проводилась общепринятыми и стандартными методами биометрии с использованием Microsoft Excel 5,0 и статистической программы Биостат. Сравнительный анализ проводился с помощью процентных соотношений. Разница считалась статистически значимой при  $p < 0,05$ . Взаимосвязь факторов риска развития врожденных пороков изучено путем корреляционного анализа.

#### **Частота, структура и факторы риска врожденных пороков развития у новорожденных Черновицкой области**

При анализе распространенности пороков развития среди новорожденных первое место занимали пороки и деформации костно-мышечной системы (17,2 ‰), второе — пороки системы кровообращения (4,6 ‰), третье — пороки половой системы (3,8 ‰) четвертое — множественные врожденные пороки развития (2,6 ‰). Меньше единицы составляли пороки развития центральной нервной системы (0,9 ‰), расщелина губы и неба (0,8 ‰), пороки,

неклассифицированные в других рубриках (0,6 ‰), пороки развития органов пищеварения (0,4 ‰), врожденные пороки глаз, ушей, лица (0,2 ‰). Последнее место занимали пороки органов дыхания (0,1 ‰). Частота отдельных нозологических форм врожденных пороков в Черновицкой области в основном совпадала с данными европейских стран и Украины, но наблюдалась тенденция к росту в Черновицкой области пороков развития половых органов, костно-мышечной системы, множественных пороков развития и частоты врожденных пороков в целом.

За период с 2004 по 2008 гг проведено УЗИ 54128 беременных. Из них до 28 недель беременности обследовано 42215 женщин (78 ‰), после 28 недель — 11913 (22 ‰). Выявлено 403 врожденные пороки развития, что составило 0,75 ‰ от всех обследованных. Наиболее часто пороки диагностировались с 16-й по 28 неделю (62,53 ‰), в период после 28-й недели диагностировано 25,31 ‰ пороков, а до 16 недель — 12,16 ‰ пороков. В первом триместре беременности чаще всего диагностировались грубые пороки ЦНС, а именно: анэнцефалия, энцефалоцеле, а также пороки костно-мышечной системы: отсутствие или укорочение конечностей.

При анализе возрастной характеристики беременных пришли к выводу, что удельный вес женщин в возрасте до 20 и после 35 лет, которые относятся к группе риска возникновения врожденных аномалий у их детей, равнялась в среднем 37,97 ‰ и 15,88 ‰ соответственно. Таким образом, маргинальные показатели возраста (старше 35 лет и моложе 20 лет) могут считаться достоверными факторами риска (OR=3,43; 95 ‰ CI — 1,81—6,50 и OR=2,91; 95 ‰ CI — 1,96—4,32 соответственно). Распределение беременных по профессии показало, что среди обследованных преобладали женщины-домохозяйки (74,19 ‰), на втором месте — служащие (11,17 ‰), на третьем — работницы (9,68 ‰) и на четвертом — студентки (4,96 ‰). При оценке профессии, как фактора риска, не получено достоверных данных. При анализе факторов риска развития врожденных пороков учитывались перенесенные соматические заболевания, особенно непосредственно перед зачатием или на ранних сроках беременности. Полученные данные свидетельствуют, что чаще всего встречались заболевания эндокринной системы (6,92 ‰), а именно диффузный нетоксический зоб I—II ст.

При оценке порядкового номера беременности, как фактора риска, мы получили следующее: первая беременность является слабым, но недостоверным фактором риска (OR=1,1; 95 ‰ CI 0,8—1,6) последующие беременности не являются факторами риска рождения

ребенка с пороками развития (II беременность — OR=0,8; 95 % CI 0,6—1,3; III беременность — OR=0,5; 95 % CI 0,3—0,9; IV беременность — OR=0,3 ; 95 % CI 0,2—0,4).

В результате проведенного анализа было выявлено, что количество курящих женщин составила — 5,2 %, а мужчин — 41,2 %. Доказано, что влияния табакокурения на вероятность рождения ребенка с врожденными пороками в нашем исследовании не зафиксировано (OR=0,6; 95 % CI 0,15—2,05; OR=0,7; 95 % CI 0,42—1,22 соответственно). При дальнейшем изучении факторов риска развития пороков развития нами учтено наличие угрозы выкидыша, фетоплацентарная недостаточность у женщин и обвитие пуповиной плода. Доказано, что угроза выкидыша достоверно не ассоциировала с риском формирования врожденных пороков (OR=1,2; 95 % CI 0,8—1,7). Анализируя данные установлено, что 33 % всех исследуемых женщин имели фетоплацентарную недостаточность (ФПН), которая достоверно повышала риск развития пороков в 11,5 раза (OR=11,5 при 95 % CI 5,9—22,3 ( $p<0,05$ )). 11,9 % обследованных женщин имели плодов с обвитием пуповины вокруг шеи, что не влияло на формирование пороков у ребенка (OR=0,5; 95 % CI 0,3—0,8;  $p<0,05$ ). Многоводие (OR=3,1 при 95 % CI 1,5—6,1) и маловодие (OR=2,8 при 95 % CI 1,5—5,1) у беременных достоверно повышают риск развития врожденных пороков.

Следующим этапом нашего исследования было изучение окончания беременности: наибольший процент составляли роды с подтверждением диагноза врожденных пороков (48,1 %), на втором месте — аборт по медицинским показаниям (41,5 %), на третьем — роды, после которых ребенок не обследован врачом-генетиком (6,8 %), и на последнем — отмершая беременность (3,6 %). Количество плодов женского пола (49,4 %) почти не отличалось от мужской (50,6 %). Наибольшую долю диагностируемых пороков у плода составляли пороки ЦНС (31,51 %). Среди них преобладали анэнцефалия и гидроцефалия, которые по частоте совпадали и составляли 28,3 % каждая. Наименьшей была группа пороков развития половых органов, органов дыхания и пороков развития кистей и стоп, они составляли 0,5 % от всех. Наибольшее количество пороков ЦНС диагностировано в сроке 16—28 недель и составило 62,2 %. До 16 недель беременности выявлено 25,2 % пороков развития, наибольшая доля которых приходится на анэнцефалии — 14 случаев из 32 (43,8 %). В подавляющем большинстве случаев (58,3 %) при выявлении пороков развития ЦНС женщинам проведено аборт по медицинским показаниям. При изучении половой дифференциации при пороках

ЦНС выявлено, что у плодов мужского пола чаще диагностировали синдром Арнольда-Киари (2,3:1), а у плодов женского — гидроцефалию (0,7:1).

**Экологическая характеристика структуры врожденных пороков развития у детей отдельных районов Черновицкой области**

По административно-территориальному делению Черновицкая область делится на 11 районов. К равнинной (лесостепной) зоне области относятся Заставновский, Кицманский, Новоселицкий, Кельменецкий, Сокирянский и Хотинский районы, к предгорной — Герцаевский, Глыбокский и Сторожинецкий районы; к горной — Путильский и Вижницкий районы. Определено, что наиболее высокие показатели распространенности врожденных пороков у детей до 1 года отмечены в Путильском и Новоселицком районах. Низкая распространенность пороков развития у детей до 1 года наблюдается в Сторожинецком районе.

В Путильском районе в структуре пренатально выявленных врожденных пороков преобладали пороки центральной нервной системы (35,7%). Показатели клинико-эпидемиологического риска представлены в табл. 1.

*Таблица 1.*

**Показатели клинико-эпидемиологического риска в Путильском районе**

Показатели	OR	95 % CI
Пороки центральной нервной системы у мальчиков	1,9	0,2—17,2
Пороки сердечно-сосудистой системы у мальчиков	1,9	0,2—17,2
Множественные врожденные пороки развития у мальчиков	8,3	0,3—215,7
Беременные в возрасте до 20 лет	6,1	0,6—62,2
Беременные старше 35 лет	1,8	0,1—23,2
Первая беременность	2,6	0,5—14,6
Третья беременность	2,8	0,1—74,7
Фетоплацентарная недостаточность	6,1	0,6—62,3

Плоды женского и мужского пола поделились поровну.

За исследуемый период родились 11 детей с пороками развития, из них: 9 живорожденных и 2 мертворожденных, из них 7 девочек (63,6 %) и 4 мальчика (36,4 %). У новорожденных преобладали пороки сердечно-сосудистой системы и множественные врожденные пороки и составили по 4 случая (по 36,5 %) каждая. Умерло до 1 года пятеро детей (45,5 %). Инвалидность установлена в четырех случаях (36,4 %), оперативные вмешательства проведены в трех случаях (27,3 %).

В Вижницком районе пороки центральной нервной системы составили 37,1 %. Показатели клинко-эпидемиологического риска представлены в табл. 2.

*Таблица 2.*

**Показатели клинко-эпидемиологического риска  
в Вижницком районе**

Показатели	OR	95 % CI
Пороки центральной нервной системы у мальчиков	1,4	0,4—5,5
Пороки сердечно-сосудистой системы у мальчиков	7,9	0,4—165,4
Беременные в возрасте до 20 лет	2,5	0,7—9,0
Беременные старше 35 лет	10,4	0,5—193,4
Вторая беременность	2,0	0,5—8,4
Третья беременность	1,8	0,3—9,9
Фетоплацентарная недостаточность	3,6	0,7—18,7
Загроза выкидыша	1,7	0,5—5,3
Наличие многоводия	2,1	0,2—21,1
Наличие маловодия	14,5	0,8—265,3

Диагноз пороков развития выставлено до 28 недель 57,1 % женщине. В 68,6 % случаев проведено прерывание беременности по медицинским показаниям. В 68,6 % случаев данная беременность завершилась мертворождением. Среди плодов преобладал женский пол (51,4 %). Одиннадцать детей родились живыми (31,4 %): 9 девочек (81,8 %) и 2 мальчика (18,2 %). У новорожденных преобладали множественные пороки развития — 4 (36,4 %). Умерли до 1 года пятеро детей (45,5 %). Инвалидность установлена в пяти случаях (45,5 %), оперативные вмешательства проведены в трех случаях (27,3 %).

В структуре изучаемых пороков у детей Герцаевского района преобладали пороки ЦНС (33,3 %). В основном беременность заканчивалась родами с подтверждением диагноза (50,0 %). В 58,3 % случаев наблюдалось живорождения. По полу преобладали мальчики (58,3 %). Показатели клинико-эпидемиологического риска представлены в табл. 3. Шестеро детей родилось живыми (85,7 %), и один — мертвым (14,3 %).

*Таблица 3.*

**Показатели клинико-эпидемиологического риска  
в Герцаевском районе**

<b>Показатели</b>	<b>OR</b>	<b>95 % CI</b>
Пороки центральной нервной системы у мальчиков	3,0	0,2—42,6
Множественные пороки у мальчиков	5,0	0,2—130,0
Пороки мочеполовой системы у девочек	10,7	0,4—287,8
Беременные в возрасте до 20 лет	9,0	0,9—94,9
Вторая беременность	2,0	0,3—14,2
Обвитие пуповиной плода	5,0	0,2—117,2
Наличие многоводия	7,7	0,4—170,1

Преимущественно встречались множественные врожденные пороки (42,9 %). По полу новорожденные разделились на: трех девочек (42,9 %) и четверо мальчиков (57,1 %). Умерло до 1 года четверо детей (57,1 %). Инвалидность установлена в одном случае (14,3 %), оперативные вмешательства проведены в двух случаях (28,6 %).

В структуре врожденных пороков у детей Глыбокского района преобладали множественные пороки (21,9 %). В 65,6 % случаев беременность закончилась родами с подтверждением диагноза. В 21 случае беременность была первой (71,9 %). В данном районе преобладал мужской пол (53,1 %). Показатели клинико-эпидемиологического риска представлены в табл. 4.

Таблица 4.

**Показатели клинико-эпидемиологического риска  
в Глыбокском районе**

Показатели	OR	95 % CI
Множественные пороки у мальчиков	5,8	0,6—57,1
Пороки центральной нервной системы у девочек	3,8	0,6—23,3
Беременные в возрасте до 20 лет	2,4	0,6—8,7
Беременные старше 35 лет	2,3	0,4—12,7
Фетоплацентарная недостаточность	3,8	0,9—15,6
Наличие многоводия	5,9	0,7—51,7
Наличие маловодия	3,0	0,3—28,8

Двадцать один ребенок родился живым (95,5 %), и один — мертвым (4,5 %). В структуре диагнозов преобладали пороки нервной и мочевой систем по 5 случаев (22,7 %). По полу новорожденные разделились на 13 девочек (59,1 %) и 9 мальчиков (40,9 %). Умерло до 1 года 10 детей (45,5 %). Инвалидность установлена в 10 случаях (45,5 %), оперативные вмешательства проведены в 10 случаях (45,5 %).

В структуре врожденных пороков в обследованных Сторожинецкого района преобладали пороки центральной нервной системы (38,5 %). В 53,9 % случаев беременность закончилась рождением живого ребенка с подтверждением диагноза. По полу плоды поделились на 25 мальчиков (48,1 %) и 27 девочек (51,9 %). Показатели клинико-эпидемиологического риска представлены в табл. 5.

Двадцать шесть детей родились живыми (86,7 %) и четверо — мертвыми (13,3 %). У новорожденных преобладали множественные пороки — 9 (30,0 %). Умерло до 1 года 23 ребенка (76,7 %). Инвалидность установлена в четырех случаях (13,3 %), оперативные вмешательства проведены в двух случаях (6,7 %).

Таблица 5.

**Показатели клинико-эпидемиологического риска  
в Сторожинском районе**

Показатели	OR	95 % CI
Пороки центральной нервной системы у мальчиков	1,6	0,5—4,8
Множественные пороки у мальчиков	8,2	0,9—74,0
Пороки мочеполовой системы у мальчиком	3,1	0,5—17,8
Пороки сердечно-сосудистой системы у девочек	12,0	1,4—103,5
Беременные в возрасте до 20 лет	2,1	0,8—5,3
Беременные старше 35 лет	2,5	0,7—8,7
Третья беременность	2,0	0,6—7,0
Фетоплацентарная недостаточность	2,7	1,1—6,7
Наличие многоводия	2,0	0,5—8,4
Наличие маловодия	1,5	0,4—5,4

Наибольшее количество пороков среди плодов Сокирянского района приходилась на долю пороков ЦНС (28,6%). Показатели клинико-эпидемиологического риска представлены в табл. 6.

Таблица 6.

**Показатели клинико-эпидемиологического риска  
в Сокирянском районе**

Показатели	OR	95 % CI
Пороки центральной нервной системы у девочек	1,5	1,2—15,5
Пороки мочеполовой системы у девочек	3,5	0,2—51,9
Беременные в возрасте до 20 лет	2,4	0,2—26,8
Беременные старше 35 лет	4,5	0,4—48,0
Первая беременность	1,8	0,3—11,1
Фетоплацентарная недостаточность	4,5	0,4—48,0
Наличие многоводия	1,7	0,06—46,2
Наличие маловодия	1,7	0,06—46,2



В девяти случаях беременность закончилась родами с подтверждением диагноза (64,3 %).

По полу плоды поделились — восемь мальчиков (57,1 %) и шесть девочек (42,9 %). Восемь детей родились живыми, из них пять девочек (62,5 %) и трое мальчиков (37,5 %). Умерли до 1 года шесть детей (75,0 %). Инвалидность установлена в одном случае (12,5 %), оперативные вмешательства проведены в двух случаях (25,0 %).

В структуре пороков развития среди плодов Кельменецкого района преобладали пороки центральной нервной системы (63,6 %). Показатели клинко-эпидемиологического риска представлены в табл. 7.

Таблица 7.

**Показатели клинко-эпидемиологического риска  
в Кельменецком районе**

Показатели	OR	95 % CI
Пороки центральной нервной системы у девочек	1,3	1,1—15,7
Множественные пороки у девочек	11,0	0,4—284,3
Беременные в возрасте до 20 лет	2,1	0,3—15,4
Беременные старше 35 лет	4,5	0,4—51,3
Первая беременность	2,0	0,3—13,8
Фетоплацентарная недостаточность	4,6	0,7—31,2
Наличие многоводия	4,5	0,4—51,3
Наличие угрозы выкидыша	1,9	0,3—11,3

По полу плоды поделились на пять мальчиков (45,5 %) и шесть девочек (54,5 %). Пятеро детей родились живыми — двое девочек (40,0 %) и трое мальчиков (60,0 %). Умерло до 1 года четверо детей (80,0 %). Инвалидность установлена в одном случае (20,0 %), оперативные вмешательства проведены в двух случаях (40,0 %).

В структуре пороков развития в обследованных Хотинского района преобладали пороки ЦНС — 29,4 %. Показатели клинко-эпидемиологического риска представлены в табл. 8.

Таблица 8.

**Показатели клинико-эпидемиологического риска  
в Хотинском районе**

Показатели	OR	95 % CI
Пороки центральной нервной системы у мальчиков	8,0	0,7—97,3
Множественные пороки у мальчиков	2,7	0,2—36,8
Пороки мочеполовой системы у девочек	2,0	0,1—27,4
Беременные в возрасте до 20 лет	1,8	0,8—1,9
Беременные старше 35 лет	2,7	0,1—60,2
Первая беременность	3,1	0,4—27,5
Фетоплацентарная недостаточность	1,7	0,1—18,9
Наличие многоводия	2,7	0,1—60,2
Наличие угрозы выкидыша	3,7	0,2—80,2

По полу плоды поделились на восемь мальчиков (47,1 %) и девять девочек (52,9 %). Восемь детей родились живыми, из них шесть девочек (75,0 %) и двое мальчиков (25,0 %). Умерло до 1 года пять детей (62,5 %). Инвалидность установлена в трех случаях (37,5 %), оперативные вмешательства проведены в трех случаях (37,5 %).

В структуре пороков плодов Новоселицкого района преобладали пороки центральной нервной системы (36,0 %). Показатели клинико-эпидемиологического риска представлены в табл. 9.

По полу исследуемые плоды разделились на 13 мальчиков (52 %) и 12 девочек (48 %).

Одиннадцать детей родились живыми, из них в четырех случаях диагностировали пороки центральной нервной системы (36,4 %). Пятеро живорожденных были женского пола (45,5 %) и шесть — мужского (54,5 %). Умерло до 1 года семеро детей (63,6 %). Инвалидность установлена в двух случаях (18,2 %), оперативные вмешательства проведены в двух случаях (18,2 %).

Таблица 9.

**Показатели клинко-эпидемиологического риска  
в Новоселицком районе**

Показатели	OR	95 % CI
Пороки центральной нервной системы у девочек	2,1	0,4—10,9
Пороки передней брюшной стенки у мальчиков	4,0	0,4—42,4
Множественные пороки у мальчиков	1,7	0,1—21,2
Пороки мочеполовой системы у мальчиков	2,7	0,2—30,1
Беременные старше 35 лет	6,9	0,3—137,5
Вторая беременность	2,9	0,3—28,2
Третья беременность	2,9	0,3—28,2
Фетоплацентарная недостаточность	7,1	0,8—63,2
Наличие угрозы выкидыша	3,3	0,9—12,4
Наличие многоводия	6,9	0,3—137,5
Наличие маловодия	2,0	0,1—52,7

В Заставновском районе подавляющее число пороков приходится на долю ЦНС и мочевой системы (18,2 %). В 50,0 % случаев беременность закончилась родами с подтверждением диагноза. Показатели клинко-эпидемиологического риска представлены в табл. 10.

Среди плодов преобладали мальчики (59,1 %). Двадцать один ребенок родился живым (84,0 %), и четверо — мертвыми (16,0 %). У новорожденных преобладали пороки мочевой системы — 32,0 %. С живорожденных детей 11 были женского пола (44,0 %) и 14 — мужского. Умерло до 1 года 11 детей (44,0 %). Инвалидность установлена в 10 случаях (40,0 %), оперативные вмешательства проведены в семи случаях (28,0 %).

Таблица 10.

**Показатели клинко-эпидемиологического риска  
в Заставновском районе**

<b>Показатели</b>	<b>OR</b>	<b>95 % CI</b>
Пороки центральной нервной системы у мальчиков	1,6	0,3—7,3
Пороки сердечно-сосудистой системы у мальчиков	2,2	0,4—11,3
Множественные пороки у мальчиков	4,1	0,4—38,0
Пороки мочеполовой системы у мальчиков	2,4	0,4—13,5
Беременные в возрасте до 20 лет	1,8	0,5—6,2
Беременные старше 35 лет	3,7	0,2—72,0
Третья беременность	1,9	0,1—42,6
Обвитие пуповиной плода	1,9	0,1—42,6
Наличие угрозы выкидыша	1,5	0,5—4,9
Наличие многоводия	3,7	0,2—72,0
Наличие маловодия	2,8	0,1—56,9

Наибольшее количество пороков в Кицманском районе приходилась на долю центральной нервной системы (45,5 %). Показатели клинко-эпидемиологического риска представлены в табл. 11.

Беременность в 54,5 % случаев закончилась родами с подтверждением диагноза, среди них преобладали мальчики (54,5 %). Одиннадцать детей родилось живыми (91,6 %), и один — мертвым (8,4 %). У них преобладали дефекты нервной и мочевой систем и множественные пороки развития по три случая (по 25,0 %). Из 11 новорожденных было четыре девочки (33,3 %) и восемь мальчиков (66,7 %).

Умерли до 1 года семеро детей (58,3 %). Инвалидность установлена в четырех случаях (33,3 %), оперативные вмешательства проведены в трех случаях (25,0 %).

Таблица 11.

**Показатели клинико-эпидемиологического риска  
в Кицманском районе**

Показатели	OR	95 % CI
Пороки центральной нервной системы у девочек	3,0	0,5—17,2
Пороки сердечно-сосудистой системы у мальчиков	1,8	0,1—23,4
Пороки мочеполовой системы у мальчиков	7,7	0,4—170,0
Беременные старше 35 лет	6,6	0,3—137,6
Третья беременность	6,6	0,3—137,6
Фетоплацентарная недостаточность	1,5	0,3—7,2
Наличие угрозы выкидыша	2,9	0,7—5,4
Наличие многоводия	5,0	0,5—47,4

\*\*\*

Таким образом, проведенный анализ позволяет нам учитывать местность проживания матери, как соответствующий фактор риска. Изучение структуры врожденных пороков развития указывают на значительную их различие в разных районах.

При сравнении с данными европейских стран и Украины нами выявлен рост как частоты пороков в целом, так и врожденных пороков половых органов (в 8 раз), пороков и деформаций костно-мышечной системы (в 2,7 раза), множественных пороков развития (в 2 раза).

Весомыми факторами риска врожденных пороков развития у беременных являются: возраст женщин старше 35 лет (OR=3,4; 95 % CI — 1,8—6,5) и моложе 20 лет (OR=2,9; 95 % CI — 2,0—4,3), порядковый номер беременности (первая беременность — OR=1,1; 95 % CI — 0,8—1,6), фетоплацентарная недостаточность (OR=11,5; 95 % CI 5,9 — 22,3), угроза выкидыша (OR=1,2; 95 % CI — 0,8—1,7), многоводие (OR=3,1; 95 % CI 1,5—6,1) и маловодие (OR=2,8; 95 % CI 1,5—5,1).

В горной и предгорной районах Черновицкой области у девочек чаще встречаются пороки сердечно-сосудистой системы (OR=3,5; 95 % CI 0,6—19,3), а у мальчиков — множественные пороки развития (OR=1,9; 95 % CI 0,4—9,2). В равнинных районах Черновицкой области у девочек чаще встречаются пороки опорно-двигательного

аппарата (OR=5,1; 95 % CI 0,6—47,3), а у мальчиков — пороки передней брюшной стенки (OR=3,7; 95 % CI 1,0—13,9).

Проведенный анализ позволяет с учетом местности проживания выделять группы риска по формированию врожденных пороков развития. Так, в горных районах достоверно повышается риск развития врожденных пороков у беременных до 20 лет ( $p < 0,05$ ), при наличии маловодия ( $p < 0,05$ ) и при наличии фетоплацентарной недостаточности ( $p < 0,05$ ). В предгорных районах множественные врожденные пороки встречаются в 8,1 раза чаще у мальчиков чем девочек ( $p < 0,05$ ). В 2,6 раза чаще врожденные пороки встречаются у беременных до 20 лет ( $p < 0,05$ ), в 2,7 раза — при наличии фетоплацентарной недостаточности ( $p < 0,05$ ), и в 3,8 раза — при наличии многоводия ( $p < 0,05$ ). В равнинных районах пороки передней брюшной стенки встречаются в 3,7 раза чаще у мальчиков чем девочек ( $p < 0,05$ ). В 7,6 раза чаще врожденные пороки встречаются у беременных старше 35 лет ( $p < 0,05$ ), в 2,2 раза — при наличии фетоплацентарной недостаточности ( $p < 0,05$ ), в 2,1 раза при наличии угрозы выкидыша ( $p < 0,05$ ), и в 6,5 раза — при наличии многоводия ( $p < 0,05$ ).

#### *Список литературы:*

1. Алдашева Н.М. Частота и структура врожденных пороков развития у детей в экологически гетерогенных зонах Чуйской долины Кыргызской Республики/ Н.М. Алдашева // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. — 2010. — Т. 89, № 6. — С. 137—139.
2. Амелина С.С. Частота и структура врожденных пороков развития у детей в Ростовской области / С.С. Амелина // Мед. генетика. — 2006. — Т. 5, № 6. — С. 29—34.
3. Анализ структуры отдельных врожденных пороков развития у новорожденных в Донецкой области / И.П. Журило, С.А. Фоменко, Т.И. Иващенко [и др.] // Неонатология, хірургія та перинатальна медицина. — 2012. — Т. II, № 1(3). — С. 31—36.
4. Аналіз репродуктивного здоров'я населення України/ [О.О. Дудіна, Р.О. Мойсеєнко, Н.Г. Гойда, Н.Г. [та ін.] // Щорічна доповідь про стан здоров'я населення України та санітарно-епідемічну ситуацію. — 2009. — С. 63—78.
5. Антонов О.В. Гигиенические факторы риска формирования врожденных пороков развития / О.В. Антонов, В.А. Ширинский, И.В. Антонова // Гигиена и сан. — 2008. — № 5. — С. 20—22.
6. Антонова И.В. Роль экзогенных факторов в формировании врожденных пороков развития (обзор) / И.В. Антонова, Е.В. Богачева, Ю.Ю. Китаева // Экология человека. — 2010. — № 6. — С. 30—35.

7. Асанов А.Ю. Популяционно-генетические подходы к анализу данных эпидемиологического мониторинга врожденных пороков / А.Ю. Асанов, Г.И. Ельчинова, Н.С. Демикова // Мед. генетика. — 2005. — № 4. — С. 149.
8. Ведення вагітності та пологів у жінок з вродженими вадами розвитку плода / Т.В. Авраменко, С.Є. Савченко, Т.В. Коломійченко, О.П. Карпенко // Таврический медико-биологический вестник. — 2012. — Т. 15, № 2, ч. 1 (58). — С. 11—13.
9. Вроджені вади розвитку: пренатальні та постнатальні аспекти / І.С. Лук'янова, Г.Ф. Медведенко, І.А. Журавель [та ін.] // Мистецтво лікування. — 2007. — № 1 (37). — С. 24—26.
10. Врожденные пороки развития в структуре младенческой смертности в Ивановской области / Н.Б. Седова, Т.В. Чаша, Н.В. Харламова [и др.] // Probl. соц. гигиены, здравоохранения и истории медицины. — 2010. — № 5. — С. 26—27.
11. Врожденные пороки развития: пренатальная диагностика и тактика / под ред. Б.М. Петриковского, М.В. Медведева, Е.В. Юдиной. — 1-е изд. — М.: РАВУЗДПГ, Реальное Время, 1999. — 256 с.
12. Выявление факторов риска врожденных пороков развития у детей Ростовской области по данным мониторинга/ А.А. Афонин [и др.] // Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского. — 2010. — Т. 89, № 6. — С. 140—143.
13. Генетический мониторинг врожденных пороков развития в Республике Башкортостан / С.Ш. Мурзабаева, Р.В. Магжанов, Н.Х. Давлетнуров [и др.] // Мед. генетика. — 2005. — Т. 4, № 9. — С. 425—431.
14. Генофонд і здоров'я населення: методологія оцінки ризику від мутагенів довкілля, напрямки профілактики генетично обумовленої патології / [А.М. Сердюк, О.І. Тимченко, Н.Г. Гойда та ін.]. К., 2003. — 190 с.
15. Гордієнко І. Ю. Практичні підходи до пренатальної діагностики вродженої та спадкової патології / І.Ю. Гордієнко // Мистецтво лікування. — 2008. — № 37. — С. 27—31.
16. Гордієнко І.Ю. Актуальні проблеми організації пренатальної діагностики вродженої та спадкової патології в Україні / І.Ю. Гордієнко, Р.О. Мойсєєнко // Перинатология и педиатрия. — 2009. — № 2 (38). — С. 6—11.
17. Дементьева Д.М. Врожденные пороки развития и их связь с экологической обстановкой в Ставропольском крае / Д.М. Дементьева, С.М. Безроднова, О.Ю. Хорев: материалы X Российского конгресса [«Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии»]. М., 2011. — С. 313—314.

18. Демидова Н.С. Повышение эффективности пренатальной диагностики врожденных пороков развития и наследственных заболеваний плода / Н.С. Демидова, А.Н. Рыбалка // Таврический медико-биологический вестник. — 2012. — Т. 15, № 2, ч. 1 (58).— С. 93—96.
19. Медико-демографічна ситуація та організація медичної допомоги населенню у 2010 році: підсумки діяльності системи охорони здоров'я та реалізація Програми економічних реформ на 2010—2014 роки «Заможне суспільство, конкурентоспроможна економіка, ефективна держава»: МОЗ України. К., 2011. — 104 с.
20. Методические подходы к ранней эхокардиографии плода / А.И. Аверьянов, И.В. Глазкова, А.Г. Телитченко [и др.] // Мед.-соц. пробл. сім'ї. — 2011. — Т. 16, № 2. — С. 37—42.
21. Руководство по амбулаторно-поликлинической помощи в акушерстве и гинекологии / под ред. В.И. Кулакова, В.Н. Прилепской, В.Е. Радзинского. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. — 1056 с.
22. Современные возможности и подходы к пренатальному скринингу аномалий плодов в ранние сроки беременности / Н.П. Веропотвелян, Л.А. Кодунов, П.Н. Веропотвелян [и др.] // Ультразвуковая диагностика в акушерстве, гинекологии и перинатологии. — 2002. — № 2. — С. 149—150.
23. Callaghan W.M. The Contribution of Preterm Birth to Infant Mortality Rates in the United States / W.M. Callaghan, M.F. MacDorman, S.A. Rasmussen // Pediatrics. — 2006. — V. 118 — P. 1566—1573.
24. Nicolaides K. H. The 11—13+6 weeks scan/ K.H. Nicolaides // Fetal Medicine Foundation. — London, 2004. — 112 p.



## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ:

- АА Амма Аччыгыйа. Сааскы кэм. Дьокуускай: Бичик, 1994. 360 с.
- АН Айтилина Никифорова. Сырдык курус. Дьокуускай: Бичик, 2011. 160 с.
- АС Анастасия Сыромятникова. Күөх дуолум барахсан. Дьокуускай: Бичик, 1995. 150 с.
- АФ Афанасий Федоров. Күөх кырыс. Дьокуускай: кинигэ изд-та, 1980. 311 с.
- БП Борис Павлов. Өсөһүү. Дьокуускай: Триада, 2003. 114 с.
- ДТ Дмитрий Таас. Сырдык аартык. Дьокуускай: Бичик, 2004. 288 с.
- ИГ Иван Гоголев. Хара кыталык. Якутскай: кинигэ изд-та, 1977. 1 ч. 357 с.
- К Күндэ. Кыһар тунат сырдыга. Дьокуускай: Бичик, 2000. 336 с.
- ЛП Леонид Попов. Күндэли. Дьокуускай: Бичик, 2004. 224 с.
- НЗ Николай Заболоцкай-Чысхаан. Маappa. Дьокуускай: Бичик, 2003. 256 с.
- НЛ Николай Лугинов. Таас тумус. Якутскай: кинигэ изд-та, 1984. 221 с.
- НХ Наталья Харлапьева. Талыллыбыт айымньылар: Хоһооннор, поэмалар, проза: 1994-2002. Дьокуускай: Бичик, 2003. 2 т. 272 с.
- ПА Петр Аввакумов. Албастар. Сэһэннэр. Дьокуускай: Бичик, 1994. 153 с.
- ПО Платон Ойуунускай. Талыллыбыт айымньылар. Дьокуускай: Бичик, 1993. 2 т. 448 с.
- РК Реас Кулаковскай. Кистэлэнг кэпсээним. Дьокуускай: Бичик, 2003. 320 с.
- СМ Семен Маисов. Ийэм кэпсиир. Дьокуускай: Бичик, 2009. 1 ч. 192 с.
- СО Суорун Омоллоон. Айымньылар. Дьокуускай: Бичик, 1996. 2 т. 704 с.
- ФЗ Федот Захаров. Сана сүүрээһнэр. Дьокуускай: Бичик, 1999. 327 с.
- ФЗ I Федот Захаров. Түгэһиирдэр. Дьокуускай: Бичик, 2002. 174 с.
- ХС «Хотугу сулус» - литературно-художественный и общественно-политический журнал. За условным сокращением ХС указываются год издания, номер и страница журнала.
- ЭГ Эргис Г.У. Саха остуоруйалара. Дьокуускай: Бичик, 1996. 392 с.
- ЭЭ Эрилик Эристиин. Кэпсээннэр уонна пьесалар. Якутскай: кинигэ изд-та, 1963. 189 с.

# АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ПЕДИАТРИИ, НЕОНАТОЛОГИИ И ПЕРИНАТАЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ

(прием материалов до 16.10.2012)

НП «Сибирская ассоциация консультантов» приглашает научных сотрудников, аспирантов и докторантов принять участие в подготовке и написании коллективных монографий.

## I. Основные темы коллективных монографий:

*Тема 1. Акушерство и гинекология*

*Тема 2. Неонатология и педиатрия*

*Тема 3. Внутренние болезни*

*Тема 4. Фармакология*

## II. Требования к материалам

1. Целостный материал научного содержания, включающий результаты оригинальных исследований автора;

2. Объем материалов, направляемых автором для публикации в коллективной монографии, не менее 20 страниц;

2. Материал должен содержать краткое введение (1—2 страницы) и заключение (1 страница) по результатам исследований;

3. Материал должен быть разбит на 2—3 равнозначных по объему параграфа;

## III. Требования к оформлению текста

1. Для набора текста, формул и таблиц необходимо использовать редактор Microsoft Word для Windows. Перед набором текста настройте указанные ниже параметры текстового редактора: поля по 2 см; шрифт Times New Roman, размер — 14; межстрочный интервал — 1,5; выравнивание по ширине, без автоматических переносов; абзацный отступ 1 см; ориентация листа — книжная. Страницы не указывать.

Цветные рисунки и рисунки, выполненные в MS Word, не принимаются. Все рисунки и таблицы, приведенные в тексте статьи, должны быть подписаны и пронумерованы.

2. Оформлять ссылки в тексте на соответствующий источник списка литературы следует в квадратных скобках, например [1, с. 277]. Точка ставится после квадратной скобки! Использование автоматических постраничных ссылок не допускается.

**III. Оформление заголовка:** (прописными, жирными буквами, выравнивание по центру строки) **НАЗВАНИЕ СТАТЬИ**; на следующей строке (шрифт жирный курсив, выравнивание по правому краю) — *Ф.И.О. полностью*; на следующей строке (шрифт курсив, выравнивание по правому краю) — *ученое звание, ученая степень, название вуза, город или должность, место работы, город*; на следующей строке (шрифт курсив, выравнивание по правому краю) — *E-mail для контактов*; через 1 строку — текст статьи.

**IV. Список литературы обязателен.** Оформляется в соответствии с ГОСТ Р 7.0.5 — 2008 в алфавитном порядке (ссылка на ГОСТ: [http://sibac.info/GOSTR\\_7\\_0\\_5\\_2008.pdf](http://sibac.info/GOSTR_7_0_5_2008.pdf)).

Цитируемая в статье литература приводится в виде списка в конце статьи. Ссылки на зарубежную литературу помещаются после ссылок на отечественную литературу.

Один слеш (косая линия) обозначает дополнительные сведения — организация, где выполнена работа, научный редактор, составитель, перевод с иного языка и др.

Два слеша заменяют предлог «в» — в книге, в газете, в журнале.

Перед и после слеша точки не ставятся.

Правильные сокращения в библиографических описаниях: Москва — М.; Санкт-Петербург — СПб.; Ленинград — Л.; Ростов-на-Дону — Ростов н/Д. Названия других городов пишутся полностью.

### Образец оформления текста статьи

#### АВТОМАТИЧЕСКОЕ УПРАВЛЕНИЕ ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНЫМ ЗДАНИЕМ НА ОСНОВЕ ДАТЧИКОВ

*Иванов Иван Иванович*  
канд. техн наук., доцент НГУ, г. Новосибирск  
E-mail: [tech@mail.ru](mailto:tech@mail.ru)

Текст статьи. Текст статьи. Текст статьи. Текст статьи. Текст статьи. Текст статьи. Текст статьи. Текст статьи. Текст статьи. Текст статьи.

### Список литературы:

1. Березовин Н.А. Новые подходы к измерительным системам: учеб. пособие. Мн.: Новое знание, 2004. 336 с.
2. Мижеригов В.А., Юзефовичус Т.А. Современная наука: учеб. пособие. М.: Научное общество России, 2005. 352 с.
3. Сабиров В.Ш. Инноваций в информационных технологиях// Инновации в Сибири. 2004. № 6. [электронный ресурс] — Режим доступа. — URL: <http://www.inno.ru/article.php?no=317>

### V. Необходимые документы для публикации работы в коллективной монографии:

Для публикации необходимо на адрес редакционной коллегии: [monography@sibac.info](mailto:monography@sibac.info) отправить:

- текст работы (название файла: № темы\_фамилия первого автора\_монография; например: 1.2\_Иванов\_монография);
- заявку на публикацию (название файла: № темы\_фамилия первого автора\_заявка; например: 1.2\_Иванов\_заявка);
- отсканированная рецензия специалиста в данной области науки — кандидата, либо доктора наук (название файла: № темы\_фамилия первого автора\_рецензия; например: 1.2\_Иванов\_рецензия);
- отсканированную квитанцию об оплате публикации (название файла по фамилии первого автора; например: Иванов\_квитанция). Обратите внимание, что реквизиты для оплаты высылаются только после принятия материалов редколлекгией.

### VI. Форма заявки (заполняется на каждого соавтора)

Фамилия, имя, отчество автора	
Место работы	
Должность	
Ученая степень, ученое звание	
Название материала (работы)	
Тема коллективной монографии	
Почтовый адрес (с индексом)	
Телефон домашний	
Телефон мобильный	
E-mail	
Количество дополнительных экземпляров монографии	

## **VII. Финансовые условия**

Стоимость публикации в монографии — 200 руб. за 1 страницу. **Одному автору бесплатно полагается 5 (пять) экземпляров монографии.** Оплата за пересылку монографии автору — 200 руб. (для стран СНГ — 350 руб.). Стоимость дополнительных экземпляров монографии — 350 рублей за экземпляр (с учетом пересылки).

После отправления материалов по электронной почте в ответ Вам будет выслано письмо, в котором будет указана стоимость публикации и реквизиты для оплаты.

Монографии издаются форматом А5 с присвоением международного индекса ISBN, ББК, УДК. Монографии рассылаются по основным библиотекам России.

**Уважаемые авторы, заблаговременно заказывайте экземпляры изданий для своих соавторов, научных руководителей, научных консультантов.**

## **VIII. Контрольные даты**

прием заявок, текстов материалов для публикации в монографии	до 16.10.2012 г.
крайний срок приема оплаты	18.10.2012 г.
выход и рассылка монографий	В течение 3 месяцев после окончания приема заявок

**Главный редактор:** Роман Иванович Захаров, кандидат медицинских наук, РМАПО, г. Москва.

## **IX. Контакты**

630075, г. Новосибирск, Залесского 5/1, оф. 605. тел. 8 (383) 2-913-800; 8-913-915-38-00.

*E-mail:* [mono@sibac.info](mailto:mono@sibac.info)

Ответственная за издание коллективных монографий — **Бутакова Екатерина Юрьевна.**

**Уважаемые авторы!** Обращаем Ваше внимание, что прием материалов для издания авторских и коллективных монографий осуществляется на постоянной основе (вне зависимости от сроков)! Предлагаемые названия монографий являются предварительными.

***ДЛЯ ЗАМЕТОК:***

**«АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ПЕДИАТРИИ, НЕОНАТОЛОГИИ  
И ПЕРИНАТАЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ»**

25 июня 2012 г.

Под редакцией кандидата медицинских наук Р.И.Захарова.

Подписано в печать 25.09.12. Формат бумаги 60x84/16.

Бумага офсет №1. Гарнитура Times. Печать цифровая.

Усл. печ. л. 12,25. Тираж 550 экз.

Издательство «Сибирская ассоциация консультантов»

630075, г. Новосибирск, Залесского 5/1, оф. 605

E-mail: [mail@sibac.info](mailto:mail@sibac.info)

Отпечатано в полном соответствии с качеством предоставленного  
оригинал-макета в типографии «Allprint»

630004, г. Новосибирск, Вокзальная магистраль, 3

