

Департамент охраны здоровья населения Кемеровской области
Кемеровская государственная медицинская академия
Кемеровская областная клиническая больница
Кемеровская региональная общественная организация «Ассоциация акушеров-гинекологов»



Мать и Дитя

в Кузбассе

Рецензируемый научно-практический медицинский журнал
Основан в 2000 году

Главный редактор
Л.М. КАЗАКОВА

Учредитель:

НП «Издательский Дом
Медицина и Просвещение»,
г. Кемерово, 650061,
пр. Октябрьский, 22
тел./факс: (384-2) 39-64-85
www.medpressa.kuzdrav.ru
e-mail: m-i-d@mail.ru

Директор:

А.А. Коваленко

Научный редактор:

Н.С. Черных

Макетирование:

А.А. Черных

**Руководитель
компьютерной группы:**

И.А. Коваленко

Издание зарегистрировано
в Управлении Федеральной службы
по надзору в сфере связи, информационных
технологий и массовых коммуникаций
по Кемеровской области.
Свидетельство о регистрации
ПИ № ТУ42-00247 от 31.08.2010 г.

Отпечатано:

ЗАО «Азия-принт», 650004,
г. Кемерово, ул. Сибирская, 35А.

Тираж: 1500 экз.

Распространяется по подписке
Розничная цена договорная

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

Артымук Н.В., д.м.н., проф. (Кемерово), Баженова Л.Г., д.м.н.,
проф. (Новокузнецк), Давыдов Б.И., д.м.н., проф. (Кемерово), Ко-
пылова И.Ф., д.м.н., проф. (Кемерово), Котович М.М., д.м.н.,
проф. (Новокузнецк), Манеров Ф.К., д.м.н., проф. (Новокузнецк),
Перевощикова Н.К., д.м.н., проф. (Кемерово), Ровда Ю.И., д.м.н.,
проф. (Кемерово), Сутулина И.М., к.м.н., доц. (Кемерово) - зам.
главного редактора, Ушакова Г.А., д.м.н., проф. (Кемерово) - зам.
главного редактора, Черных Н.С., к.м.н., доц. (Кемерово) - ответс-
твенный секретарь, Щепетков С.П., к.м.н. (Новокузнецк)

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

Белокриницкая Т.Е., д.м.н., проф. (Чита), Белоусова Т.В., д.м.н.,
проф. (Новосибирск), Блохин Б.М., д.м.н., проф. (Москва), Занько С.Н.,
д.м.н., проф. (Витебск, Респ. Беларусь), Захарова И.Н., д.м.н., проф.
(Москва), Зеленина Е.М., к.м.н. (Кемерово), Казначеева Л.Ф., д.м.н.,
проф. (Новосибирск), Коськина Е.В., д.м.н., проф. (Кемерово), Крив-
цова Л.А., д.м.н., проф. (Омск), Леонтьева И.В., д.м.н., проф.
(Москва), Огородова Л.М., д.м.н., проф. (Томск), Подолужный В.И.,
д.м.н., проф. (Кемерово), Санникова Н.Е., д.м.н., проф. (Екатеринбург),
Скударнов Е.В., д.м.н., проф. (Барнаул), Соболева М.К., д.м.н.,
проф. (Новосибирск), Сутурина Л.В., д.м.н., проф. (Иркутск), Фи-
липпов Г.П., д.м.н., проф. (Томск), Lech M.M., MD, PhD (Warsaw,
Poland).

Решением Президиума Высшей аттестационной комиссии
Министерства образования и науки России от 19 февраля 2010 года № 6/6
журнал включен в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий,
в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций
на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук

Журнал входит в Российский индекс научного цитирования

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

Материалы журнала включены в Реферативный Журнал и Базы данных ВИНТИ РАН

№3 (46) 2011

ОГЛАВЛЕНИЕ:

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

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Тимохина Е.С., Саприна Т.В., Кабирова Ю.А., Ворожцова И.Н.
ГЕСТАЦИОННЫЙ САХАРНЫЙ ДИАБЕТ – НОВЫЙ ВЗГЛЯД НА СТАРУЮ ПРОБЛЕМУ3

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- Вайнер А.С., Кудрявцева Е.А., Жечев Д.А., Кечин А.А., Гордеева Л.А., Воронина Е.Н., Боярских У.А., Шабалдин А.В., Филипенко М.Л.**
ИССЛЕДОВАНИЕ АССОЦИАЦИИ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ
ФОЛАТНОГО ОБМЕНА С РИСКОМ ВРОЖДЕННЫХ АНОМАЛИЙ РАЗВИТИЯ10
- Клещеногов С.А., Сергеева Л.И., Мандрова Р.Р.**
ПОКАЗАТЕЛИ НЕЙРОВЕГЕТАТИВНОЙ РЕГУЛЯЦИИ В ПРОГНОЗИРОВАНИИ СПОНТАННЫХ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДОВ17
- Блохин Б.М., Семин Е.В., Каграманова К.Г., Майорова О.А.**
РОЛЬ nLA-АНТИГЕНОВ В ФОРМИРОВАНИИ АТОПИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ
У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ МОСКОВСКОГО РЕГИОНА22
- Ивлев Е.В., Григорьев Е.В., Штернис Т.А., Ахапкин С.М., Жданов В.В.**
ГАЗООБМЕН И РЕАКЦИЯ СИМПАТОАДРЕНАЛОВОЙ СИСТЕМЫ ПРИ НАЗОТРАХЕАЛЬНОЙ ИНТУБАЦИИ
ВО ВРЕМЯ ОПЕРАЦИЙ ЧЕЛЮСТНО-ЛИЦЕВОЙ ОБЛАСТИ У ДЕТЕЙ27
- Маланина Е.Н., Давидян Л.Ю., Олейникова Д.В., Касымова Д.Р., Хан Ю.Р.**
ОПТИМИЗАЦИЯ ПРОФИЛАКТИКИ ГЕСТОЗА ПУТЕМ КОРРЕКЦИИ СОДЕРЖАНИЯ
ЭПИДЕРМАЛЬНОГО И ТРАНСФОРМИРУЮЩЕГО ФАКТОРОВ РОСТА
В РАННИЕ СРОКИ БЕРЕМЕННОСТИ У ЖЕНЩИН С УГРОЗОЙ НЕВЫНАШИВАНИЯ31
- Кривцова Л.А., Оксеньчук Т.В., Павлинова Е.Б.**
ЗНАЧЕНИЕ АТИПИЧНЫХ ПАТОГЕНОВ В ИСХОДЕ РЕСПИРАТОРНОГО
ДИСТРЕСС-СИНДРОМА У НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ37
- Теплых Т.Г., Макаренко Т.А., Цхай В.Б., Сарап П.В., Козлов В.В.**
РОЛЬ ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ В ПАТОГЕНЕЗЕ
ГНОЙНЫХ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПРИДАТКОВ МАТКИ41
- Слизовский Г.В., Масликов В.М., Гюнтер В.Э., Осипкин В.Г., Варламов К.Г., Кужеливский И.И., Шикунова Я.В., Бабич В.П.**
ИМПЛАНТЫ ИЗ НИКЕЛИДА ТИТАНА В ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ НЕСОВЕРШЕННОГО ОСТЕОГЕНЕЗА У ДЕТЕЙ45
- Шабалдина Е.В., Кутенкова Н.Е., Теплов А.В., Тихонюк В.П., Шабалдин А.В., Лисаченко Г.В.**
ХАРАКТЕРИСТИКА КЛЕТОЧНОГО И ГУМОРАЛЬНОГО ЗВЕНЬЕВ ИММУНИТЕТА
ПРИ ИНФЕКЦИОННОЙ АЛЛЕРГИИ У ЧАСТО БОЛЕЮЩИХ ДЕТЕЙ С ГИПЕРТРОФИЕЙ НОСОГЛОТОЧНОЙ МИНДАЛИНЫ48
- Портянникова Н.П., Лазарева Н.В., Пикалова М.В., Вережкина О.М.**
СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ РАЗЛИЧНЫХ МЕТОДОВ ТЕРАПИИ КЛИМАКТЕРИЧЕСКОГО СИНДРОМА52
- Галактионова М.Ю.**
МАРКЕРЫ СОЕДИНИТЕЛЬНОТКАННОЙ ДИСПЛАЗИИ У ДЕТЕЙ С НАРУШЕНИЯМИ РИТМА И ПРОВОДИМОСТИ СЕРДЦА ...56

МЕДИЦИНСКАЯ БИБЛИОТЕКА

НОВЫЕ КНИГИ И СТАТЬИ60

* * *

Правила оформления научных статей, представляемых в журнал «Мать и Дитя в Кузбассе», размещены на сайте журнала www.medpressa.kuzdrav.ru

Электронную версию журнала Вы можете найти на интернет-сайте www.medpressa.kuzdrav.ru
Электронные версии статей доступны на сайте Научной Электронной Библиотеки по адресу www.elibrary.ru

Тимохина Е.С., Саприна Т.В., Кабирова Ю.А., Ворожцова И.Н.
Сибирский государственный медицинский университет,
г. Томск

ГЕСТАЦИОННЫЙ САХАРНЫЙ ДИАБЕТ – НОВЫЙ ВЗГЛЯД НА СТАРУЮ ПРОБЛЕМУ

В обзорной статье приведен анализ публикаций, обобщающий в историческом аспекте международный опыт в области диагностики гестационного диабета, лечения, наблюдательной тактики после родов. Проанализированы все предлагаемые варианты скрининговых тестов, их преимущества и недостатки. Рассмотрены вопросы генетической предрасположенности к гестационным нарушениям углеводного обмена. Показано, что на сегодняшний день остается ряд спорных и неоднозначных моментов в лечении, диагностике и скрининге гестационного диабета.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: гестационный сахарный диабет; классификации; диагностика; скрининговые тесты.

Timohina E.S., Saprina T.V., Kabirova Y.A., Vorozhtsova I.N.
Siberian State Medical University, Tomsk

GESTATIONAL DIABETES MELLITUS – A NEW LOOK AT AN OLD PROBLEM

In a review article provides an analysis of publications, summarizing the historical aspect of international experience in the diagnosis of gestational diabetes, treatment, observation tactics after birth. Analyzed all the options offered screening tests, their advantages and disadvantages. The issues of genetic predisposition to gestational disorders of carbohydrate metabolism. It is shown that to date remains a number of contentious and controversial moments in the treatment, diagnosis and screening for gestational diabetes.

KEY WORDS: gestational diabetes; classification; diagnosis; screening tests.

По данным экспертов ВОЗ, в мире более 100 млн. человек страдают сахарным диабетом (СД), а к 2020 году, согласно подсчетам эпидемиологов D. McCarty и P. Zimmet, это число удвоится [37]. По прогнозам Всемирной организации здравоохранения, к 2025 году количество больных СД в мире увеличится в два раза и достигнет 333 миллионов человек [42].

Также обращает на себя внимание и рост числа беременных женщин с нарушением углеводного обмена [4, 9]. Это обусловлено как ростом заболеваемости СД в популяции, так и улучшением качества диагностики [1, 3]. По разным статистическим данным, гестационный сахарный диабет (ГСД) осложняет от 0,15 до 11,6 % всех беременностей и является наиболее частым нарушением обмена веществ у беременных, с которым встречаются как акушеры-гинекологи, так и эндокринологи [2, 10].

ИСТОРИЯ ИЗУЧЕНИЯ ГСД. ЭВОЛЮЦИЯ КЛАССИФИКАЦИЙ

Несмотря на столь серьезные последствия гипергликемии для плода, история изучения ГСД насчитывает всего около 70 лет. Впервые обратили внимание на повышение уровня гликемии во время беременности в 20-х годах прошлого века в Германии. Vennewitz H.G. впервые описал в научной литературе гипергликемию, ассоциированную с беременностью. В 1923 году вышел его тезис «De Diabete Mellito Gra-

viditatis Symptomate», в котором он подробно описал все свои наблюдения [12, 14].

Дальнейшее изучение ГСД продолжилось в США. В 1954 году в Бостоне впервые было проведено проспективное исследование углеводного метаболизма во время беременности. Для этого учеными был разработан принципиально новый тест, обладающий важными характеристиками – он был простой и нетоксичный, что крайне важно в работе с беременными женщинами [16]. Для теста использовалась глюкоза в количестве 50 г, которая запивалась стаканом чистой воды. Через час проводили забор крови из пальца для определения уровня гликемии [17].

Исследование ГСД продолжил американский ученый O'Sullivan. Он впервые употребил термин ГСД. Под этим понятием подразумевалось повышение уровня глюкозы крови у беременной женщины [41].

Одновременно, параллельно с O'Sullivan, изучала ГСД американская ученая Priscilla White. В 1949 г. P. White была создана классификация нарушений углеводного обмена во время беременности, в которой учитывались время начала заболевания, его продолжительность и наличие сосудистых осложнений [15].

В 1980 году вышла пересмотренная классификация P. White и J. Hare, где впервые в истории ГСД был выделен в отдельный тип [6].

В 1992 году M.V. Landon и S.G. Gabbe предложили свою модификацию классификации P. White. В этом варианте продемонстрирован новый подход, позволяющий без использования количественных критериев гликемии принципиально отделить случаи с легкими нарушениями углеводного метаболизма во время беременности [11, 25].

В 1997 году экспертным комитетом по диагностике и классификации СД (ECDCDM США), была принята иная классификация нарушений углеводного обмена. ГСД был выделен в отдельный тип, так

Корреспонденцию адресовать:

ТИМОХИНА Екатерина Сергеевна,
634050, г. Томск, Московский тракт, 2.
ГОУ ВПО «СибГМУ Росздрава».
Тел. +7-923-403-80-13.
E-mail: timohin@scalpnet.ru

как выявлено его негативное влияние на перинатальный период, а также определено, что у женщин, перенесших ГСД, существенно повышается риск возникновения СД через несколько лет [5].

Многочисленность попыток классифицировать нарушения углеводного обмена во время беременности связана с нерешенной до сегодняшнего дня проблемой гетерогенности ГСД: в группу больных ГСД попадают как беременные с легкими нарушениями углеводного метаболизма, так и с впервые выявленным СД [7].

Несмотря на то, что попытки классифицировать ГСД многочисленны, причем решения принимаются коллегиально на регулярных Международных рабочих конференциях по ГСД, две проблемы остаются до настоящего времени непреодолимыми. Первая – для диагностики в ряде стран используются 100 г СТТГ (стандартный тест толерантности к глюкозе), в то время как в других странах, по рекомендации ВОЗ, используется СТТГ с 75 г глюкозы. Вторая – к одной категории (ГСД) относят и легкие НТГ (нарушение толерантности к глюкозе) и СД, впервые диагностированный во время беременности [26, 39].

ДИАГНОСТИКА ГЕСТАЦИОННОГО САХАРНОГО ДИАБЕТА

Представляет интерес эволюция критериев диагностики ГСД. Хотя самый первый скрининговый тест был основан на применении 50 г глюкозы, диагностические критерии ГСД были разработаны для 3-х часового СТТГ и определены для цельной капиллярной крови. Их предложили O'Sullivan и C. Mahan [36].

В 1982 году M. Carpenter и D. Coustan (C&C) преобразовали упомянутые критерии [8]. Было показано, что дети, рожденные матерями, у которых ГСД был установлен на основании новых критериев, имеют такой же риск развития заболеваний и летальных исходов в перинатальный период, как если бы ГСД был диагностирован по критериям NDDG. В связи с этим, IV Международная рабочая конференция по ГСД (1998) и АДА взяли их за основу для постановки диагноза.

В 1980 году ВОЗ впервые уделяет пристальное внимание ГСД и вводит понятие «диабет беременной женщины». Под ГСД следовало понимать повышение уровня гликемии, впервые выявленное во время беременности. Именно в 1980 году для диагностики ГСД было рекомендовано применять те же критерии, что и для других групп людей [27].

В 1994 году ВОЗ вводит новый термин «гестационные нарушения толерантности к глюкозе», а в

1999 г. пересматривает свою классификацию СД и, следуя за АДА, отграничивает ГСД от СД у беременной женщины [34]. Чтобы примирить две противоположные позиции, АДА также рассматривает возможность проведения 75-граммового теста, однако диагностические показатели остаются при этом неизменными [45].

СКРИНИНГ ГЕСТАЦИОННОГО САХАРНОГО ДИАБЕТА

Остается нерешенным и открытым вопрос о тактике скрининга ГСД. В разных странах существуют различные подходы к решению этого вопроса.

Исторически первым является скрининг, основанный на высоком риске развития ГСД. СТТГ проводился не всем женщинам, а лишь имеющим факторы риска. В 1980-х годах к факторам риска отнесли отягощенный акушерский анамнез и ожирение.

В 1991 году IV Международная конференция по ГСД приняла более гибкую тактику. Теперь скринингу подвергались не все женщины, а лишь имеющие факторы риска. Были выделены 3 группы беременных: группа высокого риска, группа низкого риска, группа среднего риска. К группе высокого риска отнесли женщин, имеющих ожирение, отягощенную по СД наследственность, ГСД в предыдущую беременность, глюкозурию. К группе низкого риска отнесли пациенток с нормальной массой тела до беременности, не отягощенным по СД анамнезом и наследственностью, моложе 25 лет, без отягощенного акушерского анамнеза, не имеющие ни одного фактора риска. Все остальные женщины (имеющие хотя бы один фактор риска) были отнесены к группе среднего риска [8].

Таким образом, беременным, относящимся к группе высокого риска, предлагалось проводить СТТГ при первом обращении, а при отрицательном тесте повторять его на 24-28 неделе гестации. Женщин, относящихся к группе среднего риска, обследуют на 24-28 неделе беременности (проводят СТТГ). Женщинам, относящимся к группе низкого риска, СТТГ не проводят. Эту тактику назвали «скринингом, основывающимся на распределении по риску». Такая тактика нашла широкое применение в ряде стран, в том числе она применяется в США.

Также в ряде стран (например, в Украине) в настоящее время применяется двухшаговая система диагностики ГСД с обязательным скрининговым тестированием всех беременных женщин.

Она заключается в следующем:

Сведения об авторах:

ТИМОХИНА Екатерина Сергеевна, аспирант, кафедра эндокринологии и диабетологии, ГОУ ВПО «СибГМУ Росздрава», г. Томск, Россия. E-mail: timohin@scalpnet.ru

САПРИНА Татьяна Владимировна канд. мед. наук, ассистент, кафедра эндокринологии и диабетологии, ГОУ ВПО «СибГМУ Росздрава», г. Томск, Россия. E-mail: tvsaprina@sib.mail.com

КАБИРОВА Юлия Александровна, врач-ординатор, кафедра эндокринологии и диабетологии, ГОУ ВПО «СибГМУ Росздрава», г. Томск, Россия.

ВОРОЖЦОВА Ирина Николаевна, доктор мед. наук, профессор, зав. кафедрой эндокринологии и диабетологии, ГОУ ВПО «СибГМУ Росздрава», г. Томск, Россия. E-mail: abv@ultranet.ru

- первый шаг — скрининговый тест с 50 г глюкозы в сроке 24-28 недель беременности или при первом обращении женщины в женскую консультацию, если у нее имеется хотя бы один из перечисленных факторов риска (СД у близких родственников; ГД во время предыдущей беременности; ожирение; многоводие; отягощенный акушерский анамнез: крупный плод, мертворождения, врожденные пороки развития у плода, дважды и более установленная глюкозурия, тощаковая гипергликемия).
- второй шаг — проведение 3-часового СТТГ со 100 г глюкозы, если скрининг-тест оказался положительным (более 7,8 ммоль/л). Для постановки диагноза необходимо превышение 2-х показателей или более [8].

Традиционно применяется порог 7,8 ммоль/л в плазме венозной крови, что является экстраполяцией с оригинально предложенного J. O'Sullivan значения 7,2 ммоль/л в цельной капиллярной крови. При таком пороге число скрининг-положительных женщин в группах высокого и среднего риска составляет 14-18 % и чувствительность данного теста — 80 % [6]. В связи с такой относительно невысокой чувствительностью в качестве порогового значения предлагается гликемия 7,2 ммоль/л, что повышает чувствительность теста до 90 %, а число скрининг-положительных женщин — до 20-25 % [8].

Одной из последних попыток выяснить спорные и неоднозначные моменты в диагностике и лечении ГСД была предпринята в 2000 году. Именно в этом году было начато проведение многоцентрового исследования НАРО (Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcomes). Основной целью этого исследования было установить, каким образом небольшое повышение уровня гликемии у беременной женщины влияет на исходы беременности. В общей сложности 25505 беременных женщин в 15 центрах во всем мире прошли 75-граммовый СТТГ в сроки от 24 до 32 недель. В зависимости от результатов женщины были разделены на 7 категорий, критериями отнесения к которым была гликемия натощак и через 60 и 120 мин. после нагрузки (с «шагом» 0,2 ммоль/л для тощаковой гликемии и 0,8-1,2 ммоль/л для постпрандиальной) [8]. Исследование проводилось более 7 лет и основным результатом его явилось доказательство высокой степени значимости умеренной гипергликемии практически для всех первичных и конечных точек. Тем не менее, до настоящего времени не были пересмотрены ни диагностические критерии, ни классификационные категории ГСД. Пока не предложено ни новой диагностической концепции, ни усовершенствованной лечебной тактики.

Information about authors:

TIMOHINA Ekaterina Sergeevna, postgraduate student, department of endocrinology and diabetology, Siberian State Medical University, Tomsk, Russia. E-mail: timohin@scalpnet.ru

SAPRINA Tatjana Vladimirovna, candidate of medical sciences, assistant, department of endocrinology and diabetology, Siberian State Medical University, Tomsk, Russia. E-mail: tvsaprina@sib.mail.com

KABIROVA Julia Alexandrovna, doctor-ordinator, department of endocrinology and diabetology, Siberian State Medical University, Tomsk, Russia.

VOROZHTSOVA Irina Nikolaevna, doctor of medical sciences, professor, head of department of endocrinology and diabetology, Siberian State Medical University, Tomsk, Russia. E-mail: abv@ultranet.ru

ТАКТИКА НАБЛЮДЕНИЯ ПОСЛЕ РОДОВ

Одна из последних дискуссий имеет отношение к критериям, которые должны быть использованы для послеродового выявления СД у пациенток, перенесших ГСД. Прежде всего, это касается сроков ретестирования.

В Америке активно действует Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus (ECDCEM), члены которой считают, что даже если у женщины, перенесшей ГСД, послеродовые уровни глюкозы нормальные, ретестирование должно проводиться неоднократно в течение трех последующих лет [30]. Однако не менее авторитетная Американская Диабетологическая Ассоциация (АДА) не настаивает на многократном определении уровня глюкозы, считая, что ретестирование должно быть проведено через 6 недель после родов, и, если показатели в норме, женщина не обязана подвергаться последующим исследованиям [21].

Обе ассоциации настаивают на проведении СТТГ с 75 г или 100 г глюкозы, так как исследование гликемии натощак без нагрузки позволяет выявить лишь одну из трех пациенток с нарушением углеводного обмена.

ЛЕЧЕНИЕ GESTАЦИОННОГО САХАРНОГО ДИАБЕТА

На сегодняшний день остается открытым вопрос о лечении ГСД. Наиболее противоречивыми является вопрос о применении метформина в течение беременности у женщин с ГСД. Следует отметить, что в ряде Европейских стран и в США метформин в течение последних нескольких лет с успехом применяют для лечения ГСД. Тем не менее, в России подобного опыта нет.

Первое исследование безопасности и эффективности применения метформина в течение беременности появилось в 2001 году [29]. Glueck назначал метформин в дозе 1,5-2,5 г в день 19 беременным женщинам, имеющим в анамнезе олигоамнорею и СПКЯ (синдром поликистозных яичников). Диагноза ГСД у них не было. 10 из 19 женщин начали прием метформина на 16 неделе беременности. Все пациентки были благополучно родоразрешены. Наличие врожденных дефектов зарегистрировано не было, материнской или неонатальной гипогликемии не отмечалось.

Далее, в 2002 году, Glueck оценивали состояние 72 женщин с олигоамнореей и СПКЯ [45]. Эти пациентки до беременности принимали метформин в

дозе 2,5 г в день и планировали продолжить его прием на фоне наступления беременности в прежней дозировке. После зачатия у этих женщин было 84 эмбриона, до настоящего времени имеются 63 живых ребенка без врожденных дефектов (75 %), 14 спонтанных неудач первого триместра (17 %), и на момент окончания исследования было 7 беременностей сроком менее 13 недель без внутриутробных аномалий (8 %). Без метформина, 40 из 72 женщин имели 100 предшествующих беременностей (100 эмбрионов), из них 34 (34 %) закончились рождением живых и здоровых детей и 62 (62 %) – спонтанными выкидышами 1 триместра. В текущих беременностях на фоне приема метформина у этих 40 женщин (46 беременностей, 47 эмбрионов) родились 33 здоровых, живых детей (70 %), 2 беременности, сроком менее 13 недель (4 %) и 12 (26 %) закончились спонтанными выкидышами в 1 триместре [28]. Не было зарегистрировано материнского молочного ацидоза, материнской или неонатальной гипогликемии.

В 2002 году завершился ряд ожидаемых исследований по безопасности и эффективности применения метформина при ГСД [22]. Амбулаторно наблюдались 33 женщины с СПКЯ, которые на фоне приема метформина планировали беременность. В то же самое время, была проведена ретроспективная оценка 39 женщин с СПКЯ без приема метформина, имевших в анамнезе беременность и рождение живых детей. При наступлении беременности женщины обеих групп имели повышенный уровень инсулина натощак. При этом из 33 женщин, получавших метформин (2,5 г/день), ГСД был выявлен у 1 (3 %) против 8 (67 %) без метформина. В целом, без приема метформина ГСД выявлялся в 31 % случаев против 3 % на фоне приема метформина [19].

Таким образом, исследователи подтверждают возможность применения метформина для профилактики и лечения ГСД. Кроме этого, существуют данные, подтверждающие его безопасность и отсутствие тератогенного влияния у женщин с СПКЯ и при ГСД [44].

На сегодняшний день ведутся исследования, касающиеся применения препаратов из группы тиазолидинионов при беременности. Возможно, в недалеком будущем эти группы препаратов будут широко применяться во всем мире при лечении и профилактике ГСД [48].

ГЕНЕТИКА ГЕСТАЦИОННОГО САХАРНОГО ДИАБЕТА

Генетические исследования представляет собой новый этап эволюции в изучении ГСД. Изучение генетики ГСД обеспечивает возможность исследовать патогенетические механизмы, лежащие в основе возникновения СД в целом [38].

Имеются сообщения, указывающие на возможные ассоциации между ГСД и множеством генов-кандидатов СД: ген инсулина, ИФР-2, лептин, пиррофосфат/пиррофосфат-1, рецептор инсулина-1, транспортер глюкозы-4, адипонектин, адренергический β -3 рецеп-

тор [46]. Обнаружены мутации в митохондриальной ДНК при ГСД.

Представляет интерес исследование генетической общности ГСД и СД типа 1. Гены СД типа 1 HLA области в хромосоме 6 был идентифицирован как основная группа генов восприимчивости для СД 1. Возможная ассоциация между ГСД и HLA также имеется, но на сегодняшний день результаты противоречивы [38].

Также остается открытым вопрос о генетической связи ГСД и СД типа 2. Генетические механизмы, лежащие в основе СД 2 и ГСД, до 2007 года были исследованы недостаточно. В 2007 году выявлено, что только три гена (PPARG, KCJN11 и TCF7L2) могут обуславливать возникновение как ГСД, так и СД типа 2. Также в 2007 году был проведен ряд исследований, закончившихся обнаружением множества новых генов, участвующих в возникновении СД типа 2. Эти гены отвечают главным образом за секрецию инсулина. В частности, во время беременности необходимо увеличение секреции инсулина, но при повреждении в генах KCJN11 и TCF7L2 адекватного повышения секреции не происходит. Сходные механизмы прослеживаются и при развитии СД типа 2 в связи с увеличением массы тела [41].

При СД типа 2 повреждение β -клетки возникает обычно в результате комбинации генетической восприимчивости и приобретенного повреждения. Многочисленные гены были связаны с дисфункцией β -клетки. Pdx-1 – панкреатический транскрипционный фактор гомеобокс, который регулирует развитие поджелудочной железы и β -клеточную дифференцировку. Как показали исследования, нарушение в Pdx-1 на моделях животных вызвало развитие СД типа 2, в то время как мутации в этом гене вызывают MODY4. Кроме того, Park недавно связал задержку внутриутробного развития, снижение функции β -клетки и СД типа 2 с глушением Pdx-1 эпигенетическими механизмами. Предыдущие работы связали увеличенный риск развития ГСД с разновидностями генов MODY, но необходимы дальнейшие исследования, чтобы установить возможную роль Pdx-1 [47].

Кроме этого, имеется и ряд сведений, говорящих о связи ГСД и MODY. Все формы MODY, кроме MODY2, вызваны мутациями в показателях транскрипции. MODY2 вызван мутациями в гене, кодирующем глюкокиназу (GCK) [40]. Распространенность MODY2 составляет приблизительно 20-30 % всех подтипов MODY [38]. Дисфункция β -клетки делает потенциально возможным сходство MODY и ГСД, поскольку оба типа диабета обусловлены нарушением функции β -клетки [31]. Несколько исследований идентифицировали мутации в генах GCK у пациентов с ГСД. Таким образом, среди всех обследованных женщин с ГСД мутации в гене GCK обнаружили у 5 % [35]. Мутации в гене GCK (MODY2) изучены Ellard, который обнаруживал эти мутации у 80 % пациентов ГСД. Исследователи выявили, что пациенток с ГСД, имеющих выраженное повышение уровня глюкозы натощак и нормальные показатели глюкозы через 2 часа при проведении СТТГ, необходимо

обследовать с целью исключения мутации гена GSK [13].

На сегодняшний день окончательно определить роль генетической предрасположенности при развитии ГСД невозможно. Однако ряд фактов свидетельствует о несомненной генетической общности ГСД и СД типов 1 и 2. Главным остается вопрос о возможности выявить гены, отвечающие за развитие ГСД и его трансформацию в СД типов 1 и 2.

ГЕСТАЦИОННЫЙ САХАРНЫЙ ДИАБЕТ – ПРОГНОСТИЧЕСКИЙ ФАКТОР СД ТИПА 2

В 2009 году в Великобритании проведен систематизированный обзор и мета-анализ результатов опубликованных исследований с целью количественной оценки риска развития СД типа 2 после диагностированного во время беременности ГСД, а также для оценки факторов, оказывающих влияние на данную взаимосвязь. Был осуществлен поиск первичных источников в электронных базах данных без ограничений по языковому признаку в период с 1960 г. по 31 января 2009 г. с использованием ключевых слов и словосочетаний. В отобранных публикациях проведен поиск по спискам использованных литературных источников.

Идентифицированы ретроспективные и проспективные исследования, опубликованные в период с 1 января 1960 г. по 31 января 2009 г., в которых у беременных, независимо от паритета и этнической принадлежности, были установлены критерии ГСД (основная группа), и выделены пациентки с нормальными уровнями гликемии во время гестации (контрольная группа). В качестве основной конечной точки в данных публикациях оценивалось развитие СД типа 2 не ранее, чем спустя 6 недель после родов. В качестве критериев диагноза СД типа 2 использовались результаты теста толерантности к глюкозе и/или уровень гликемии натощак. Значения оценивались в соответствии с международными рекомендациями.

Из первоначально отобранных 68 публикаций в последующем исключены 48 вследствие отсутствия групп контроля или сравнения. В оставшиеся 20 исследований вошли 675455 пациенток. Всего число случаев СД типа 2 в основной и контрольной группах 10859 наблюдений. Из 675455 женщин у 31867 при предшествующей беременности был диагностирован ГСД. При наличии ГСД впоследствии СД тип 2 установлен в 3997 наблюдений. В контрольной группе с нормальными уровнями гликемии при беременности развитие СД типа 2 в дальнейшем отмечено у 6862 из 643588 обследованных. В результате проведенного анализа установлено, что ГСД представляет собой фактор риска по развитию в последующем СД типа 2.

Таким образом, наличие ГСД сопровождается более чем семикратным увеличением риска развития в последующем СД типа 2 в сравнении с пациентками, имеющими во время беременности нормальный уровень гликемии [24].

РОЛЬ АУТОАНТИТЕЛ К ОСТРОВКОВЫМ КЛЕТКАМ В РАЗВИТИИ ГЕСТАЦИОННОГО САХАРНОГО ДИАБЕТА

В настоящее время изучена и доказана роль антител к островковым клеткам при развитии СД типа 1. По данным зарубежных авторов, частота обнаружения аутоантител у больных с «классическим» СД 1 типа составляет: ICA (антитела к клеткам островков Лангерганса) – 60-90 %, IAA (антитела к инсулину) – 16-69 %, GAD (антитела к декарбоксилазе глутаминовой кислоты) – 22-81 % [23].

Однако значение этих антител при ГСД остается неизученным. Во всем мире было проведено лишь несколько исследований, касающихся данной проблемы. Одно из таких исследований было проведено на кафедре эндокринологии и диабетологии совместно с кафедрой акушерства и гинекологии в Швеции. Обследовали 385 беременных женщин за период с 1995 по 2005 гг. Женщинам определяли наличие аутоантител к декарбоксилазе глутаминовой кислоты, антитела к клеткам островков Лангерганса, антитела к инсулину. У 24 пациенток (6 %) был обнаружен по крайней мере один из видов аутоантител (группа 1). Была создана контрольная группа пациенток, у которых аутоантитела не определялись (группа 2). В группе 1 (носительницы аутоантител) у 50 % развился СД 1 типа, у 21 % – НТГ, у 12,5 % – СД 2 типа. В группе 2 (без аутоантител) СД тип 1 и СД тип 2 не были выявлены, у 12 % зафиксировали НТГ. Был сделан вывод о том, что всем беременным женщинам с ГСД необходимо проводить скрининг на наличие аутоантител с целью прогнозирования развития СД 1 типа [18].

В 2008 году в Польше было проведено исследование, целью которого стала оценка распространенности антител к клеткам островков Лангерганса, антител к инсулину и декарбоксилазе глутаминовой кислоты среди женщин, имеющих в анамнезе ГСД. В исследование включили 156 пациенток с ГСД в анамнезе (лечение осуществлялось диетой). Им определяли наличие ICA, IAA, GAD, уровень HbA1c и липидный профиль. Также оценивалось количество предыдущих abortов, число беременностей и вес детей при рождении. Выявили, что в обследованной популяции наиболее часто обнаруживаются антитела к GAD – 7,0 % и ICA – 5,1 %, реже к IAA – 3,2 %. Наличие 2-х типов антител было найдено у 3,8 % больных. В группе женщин с выявленными аутоиммунными нарушениями более часто встречались спонтанные выкидыши первого триместра по сравнению с женщинами контрольной группы. Таким образом, приведенные данные указывают, что обнаружение антител у женщин с ГСД может быть серьезным фактором риска и поводом для раннего назначения инсулина. Тем не менее, считается, что необходимы дальнейшие проспективные исследования для проверки этой гипотезы [32].

Похожее исследование было проведено в 2008 году на Сардинии. Там отмечалась высокая распространенность (22,3 %) ГСД. Сардиния имеет необыч-

ное распределение гаплотипов и генотипов и высокую распространенность СД типа 1 и аутоиммунных заболеваний. В данном исследовании предварительно определялась распространенность серологических маркеров СД типа 1 в группе пациенток, перенесших ГСД. У 62 пациенток, имевших в анамнезе ГСД, определяли наличие ICA, IAA, GAD. Контрольную группу составили 56 женщин без нарушения углеводного обмена. Результатом исследования явилось обнаружение высокой распространенности аутоантител у женщин с ГСД. У 38,8 % (24 из 62) был выявлен один вид антител. Наиболее часто встречались антитела к клеткам островков Лангерганса, они присутствовали в 29 % (18 из 62) против 7,1 % (4 из 56) в группе контроля ($p < 0,001$). Антитела к инсулину присутствовали у 14,5 % пациенток с ГСД (9 из 62) и отсутствовали в контрольной группе ($p < 0,001$). Антитела к GAD также были выявлены среди пациенток с ГСД – 3,2 % (2 из 62) и отсутствовали в контрольной группе ($p < 0,05$). Таким обра-

зом, был сделан вывод о несомненном наличии аутоиммунного компонента в развитии ГСД [20].

В целом, на сегодняшний день нельзя утверждать, что роль носительства аутоантител к β -клеткам поджелудочной железы при ГСД четко определена. Нет больших рандомизированных контролируемых исследований, которые однозначно дали бы ответы на интересующие вопросы, касающиеся влияния аутоантител на развитие ГСД и его дальнейшую трансформацию в СД 1 типа.

Кроме этого, остаются нерешенными и ряд спорных моментов, касающихся диагностики, скрининга и лечения ГСД. В разных странах существуют различные подходы к тактике ведения беременных женщин с данной патологией. Также чрезвычайно важным остается вопрос о том, каким образом должно осуществляться дальнейшее наблюдение за пациентками, имеющими в анамнезе ГСД. Таким образом, тема ГСД на сегодняшний день считается до конца не изученной и требующей пристального внимания исследователей.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Гестационный сахарный диабет /Аметов А.С., Казей Н.С., Мурашко Л.Е., Трусова Н.В. //РМАПО, Международная программа «Диабет». – Ярославль, 1995. – С. 241.
2. Гестационный сахарный диабет: факторы риска, показатели гормонального баланса и липидного обмена /Трусова Н.В., Аметов А.С., Мурашко Л.Е., Казей Н.С. //Рус. мед. журнал. – 1998. – № 12. – С. 764-770.
3. Дедов, И.И. Основные задачи здравоохранения по выполнению Сент-Винсентской декларации, направленной на улучшение качества лечебно-профилактической помощи больным сахарным диабетом /Дедов И.И., Анциферов А.С. //Пробл. эндокрин.. – 1992. – Т. 2, № 1. – С. 4-12.
4. Евсюкова, И.И. Сахарный диабет: беременные и новорожденные /Евсюкова И.И., Кошелева Н.Г. – М., 2009. – 272 с.
5. Забаровская, З.В. Проблема гестационного сахарного диабета: основные аспекты этиопатогенеза, клинко-диагностические критерии, принципы лечения /Забаровская З.В., Мулярчик О.В., Жданова Т.А. //Мед. новости. – 2002. – № 12. – С. 12-19.
6. Медведь, В.И. Определение, классификация и диагностические критерии гестационного диабета: эволюция и современное состояние /Медведь В.И., Бычкова Е.А. //Ліки України. – 2008. – № 6. – С. 36-42.
7. Медведь, В.И. Сахарный диабет беременных /Медведь В.И., Авраменко Т.А. //Доктор. – 2003. – №5. – С. 42-45.
8. Медведь, В.И. Гестационный диабет: история и современность /Медведь В.И., Бычкова И.А. //Рос. вестн. акушера-гинеколога. – 2009. – № 3. – С. 19-25.
9. Фёдорова, М.В. Сахарный диабет, беременность и диабетическая фетопатия /Фёдорова М.В., Краснопольский В.И., Петрухин В.А. – М., 2001. – 288 с.
10. Эпидемиология инсулинзависимого сахарного диабета /Дедов И.И., Сунцов Ю.И., Кудрякова С.В., Рыжкова Г.А. //Пробл. эндокринологии. – 1998. – № 2. – С. 47-51.
11. Abnormalities of glucose tolerance following gestational diabetes /Domhorst A., Bailey P.C., Anyaoku V. et al. //Q. J. Med. – 1990. – V. 127. – P. 83.
12. Arnold, J.T. Endometrial stromal cells regulate epithelial cell growth in vitro: a new coculture model /Arnold J.T. //Hum. Reprod. – 2001. – V. 166. – P. 83-85.
13. Autoantibodies in Diabetes /Pihoker C., Gillian K., Hampe S., Lernamark A. //Diabetes Care. – 2005. – N 1. – P. 10.
14. Bennewitz, H. De diabete mellito, graviditatis symptomate /Bennewitz H. //University of Berlin. – 1824. – V. 176. – P. 24-29.
15. Ben-Haroush, A. Epidemiology of gestational diabetes mellitus and its association with type 2 diabetes /A. Ben-Haroush, Y. Yogeve, M. Hod //Diabetes Care. – 2004. – N 7. – P. 46-49.
16. Carrington, E.R. Evaluation of the prediabetic state during pregnancy /Carrington E.R., Shuman, C.R., Reardon H.S. //Obstet. Gynecol. – 1999. – N 6. – P. 67-68.
17. Catalano, P.M. Subclinical abnormalities of glucose metabolism in subjects with previous gestational diabetes /Catalano P.M. //Am. J. Obstet. Gynecol. – 2001. – N 3. – P. 54-56.
18. Cesarean delivery in relation to birth weight and gestational glucose tolerance: pathophysiology or practice style? /Naylor C.D., Sermer M., Chen E., Sykora K. //JAMA. – 1996. – V. 275. – P. 70.
19. Chan, T.F. Decreased plasma visfatin concentrations in women with gestational diabetes mellitus /Chan T.F. //J. Soc. Gynecol. Investig. – 2006. – V. 364. – P. 346.
20. Clark, H.D. Did publication of a clinical practiceguideline recommendation to screen for type 2 diabetes in women with gestational diabetes change practice? /Clark H.D., van Walraven C., Code C. //Diabetes Care. – 2003. – N 6. – P. 26.
21. Continuing metformin throughout pregnancy in women with polycystic ovary syndrome appears to safely reduce first-trimester spontaneous abortion: a pilot study /Glueck C.J., Phillips H., Cameron D. et al. //Fertil. Steril. – 2001. – V. 75. – P. 52.
22. Cseh, K. Plasma adiponectin and pregnancy-induced insulin resistance /Cseh K. //Diabetes Care. – 2004. – N 8. – P. 28-30.
23. Cutchie, W.A. Comparison of international and New Zealand guidelines for the care of pregnant women with diabetes /Cutchie W.A., Cheung N.W., Simmons D. //Diabetic Med. – 2006. – V. 460. – P. 26.
24. Effect of treatment of gestational diabetes mellitus on pregnancy outcomes /Crowther C.A., Hiller J.E., Moss J.R. et al. //N. Engl. J. Med. – 2005. – V. 352. – P. 86.
25. Felig, P. Medical complications during pregnancy: 3rd ed. /Felig P., Coustan D. //Philadelphia: Saunders. – 2005. – V. 61. – P. 36.

26. Freinkel, N. The Banting lecture: pregnancy and progeny /Freinkel N. //Diabetes Care. – 1991. – N 9. – P. 13.
27. Fallucca, F. Polymorphisms of insulin receptor substrate 1 and beta3-adrenergic receptor genes in gestational diabetes and normal pregnancy /Fallucca F. //Metabolism. – 2006. – N 3. – P. 11-14.
28. Gary, T. Risk factors for type 2 diabetes among women with gestational diabetes: a systematic review /Gary T., Baptiste-Roberts K., Barone B. //Am. J. Med. – 2009. – N 3. – P. 207-209.
29. Gilmartin, A.B. Gestational diabetes mellitus /Gilmartin A.B., Ural H.H., Repke J.T. //Rev. Obst. Gynec. – 2008. – N 3. – P. 129-131.
30. Implications of new diagnostic criteria for abnormal glucose homeostasis in women with previous gestational diabetes /Kousta E., Lawrence N.J., Penny A. et al. //Diabetes Care. – 1999. – N 6. – P. 37.
31. Is latent autoimmune diabetes in adults distinct from type 1 diabetes or just type 1 diabetes at an older age? /Palmer J., Hampe S., Chiu H. et al. //Diabetes Care. – 2005. – N 5. – P. 67.
32. Kim, C. Efficacy and cost of postpartum screening strategies for diabetes among women with histories of gestational diabetes mellitus? /Kim C., Herman W.H., Vijan S. //Diabetes Care. – 2007. – N 6. – P. 30-31.
33. Krzyzanowska, K. Increased visfatin concentrations in women with gestational diabetes mellitus /Krzyzanowska K. //Clin. Sci. (Lond.). – 2006. – V. 605. – P. 110.
34. Kuhl, C. Glucose metabolism during and after pregnancy in normal and gestational diabetic women. 1. Influence of normal pregnancy on serum glucose and insulin concentration during basal fasting conditions and after a challenge with glucose /Kuhl C. //Acta Endocrin. (Copenh.). – 2006. – V. 341. – P. 110.
35. Low frequency of autoantibodies to islet cell, glutamic acid decarboxylase, and second-islet antigen in patients with gestational diabetes mellitus /Lapolla A., Fedele, Lapolla A. et al. //Ann. NY Acad. Sci. – 2002. – V. 204. – P. 85.
36. Metformin during pregnancy in women with polycystic ovary syndrome reduces development of gestational diabetes and protects against fetal macrosomia /Goldenberg N., Glueck C.J., Smith L., Wang P. //J. Invest. Med. Abstract. – 2003. – V. 84. – P. 51.
37. McCarty, D. Diabetes 1994 to 2010: global estimates and projections /McCarty D., Zimmet P. //Intern. Diab. Inst. Melbourne, Australia. – 199. – V. 324. – P. 13.
38. Megia, A. Mannose-binding lectin gene polymorphisms are associated with gestational diabetes mellitus /Megia A. //J. Clin. Endocrin. Metab. – 2004. – V. 84. – P. 10.
39. Metzger, B.E. Summary and recommendations of the fourth international workshop-conference on Gestational Diabetes Mellitus /Metzger B.E., Coustan D.R. //Diabetes Care. – 1998. – N 2. – P. 161-167.
40. Mild gestational hyperglycaemia, the metabolic syndrome and adverse neonatal outcomes /Menato G., Bo S., Gallo M.L. et al. //Acta Obstet. Gyn. Scan. – 2004. – V. 335. – P. 65.
41. O'Sullivan, J.B. Criteria for the oral glucose tolerance test in pregnancy /O'Sullivan J.B., Mahan C.M. //Diabetes. – 1964. – V. 285. – P. 278.
42. Perinatal morbidity in women with undiagnosed gestational diabetes in northern thuringia in Germany /Hunger-Dathe W., Volk K., Braun A. et al. //Exp. Clin. Endocrin. Diabetes. – 2005. – V. 4. – P. 160.
43. Predictors of postpartum diabetes in women with gestational diabetes /Lobner K., Knopff A., Baumgarten A. et al. //Diabetes Care. – 2006. – N 10. – P. 145.
44. Primary prevention of type 2 diabetes Metformin reduces gestational diabetes four fold in women with polycystic ovary syndrome. /Goldenberg N., Glueck C.J., Kobayashi S. et al. //J. Invest. Med. Abstract. – 2002. – V. 291. – P. 50.
45. Primary prevention of type 2 diabetes Metformin reduces gestational diabetes four-fold in women with polycystic ovary syndrome /Glueck C.J., Koyabashi S., Sieve-Smith L., Wang P. //Circulation. – 2002. – V. 106. – P. 31.
46. Ranheim, T. Adiponectin is reduced in gestational diabetes mellitus in normal weight women /Ranheim T //Acta Obstet. Gynec. Scand. – 2004. – N 4. – P. 83-84.
47. Reece, E.A. The fetal and maternal consequences of gestational diabetes mellitus /E.A. Reece //Matern. Fetal. Neonatal. Med. – 2010. – N 3. – P. 199-203.
48. Rissanen, J. Sulfonylurea receptor 1 gene variants are associated with gestational diabetes and type 2 diabetes but not with altered secretion of insulin /Rissanen J. //Diabetes Care. – 2000. – N 6. – P. 70-73.

* * *

Вайнер А.С., Кудрявцева Е.А., Жечев Д.А., Кечин А.А., Гордеева Л.А.,
Воронина Е.Н., Боярских У.А., Шабалдин А.В., Филипенко М.Л.

Новосибирский государственный университет,
Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН,
г. Новосибирск

Институт экологии человека СО РАН,
НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний СО РАМН,
г. Кемерово

ИССЛЕДОВАНИЕ АССОЦИИАЦИИ ПОЛИМОРФИЗМА ГЕНОВ ФОЛАТНОГО ОБМЕНА С РИСКОМ ВРОЖДЕННЫХ АНОМАЛИЙ РАЗВИТИЯ

Потребление фолиевой кислоты до зачатия и в ранние сроки беременности предотвращает ряд врожденных пороков развития (ВПР). Целью настоящего исследования являлось изучение ассоциации 11 полиморфных замен в генах ферментов фолатного цикла с риском рождения потомства с ВПР в русской этнической группе. Исследование было выполнено на выборке формата случай-контроль. Была проанализирована группа из 280 женщин, имеющих ребёнка с ВПР в анамнезе, и контрольная выборка из 390 женщин, имеющих 1 и более здоровых детей. В структуре ВПР лидирующие позиции занимали пороки нервной (24,2%), мочевыделительной (19,6%) и кровеносной систем (18,2%). Проведенный анализ позволил выявить ассоциацию двух полиморфных локусов с риском развития пороков системы кровообращения. Носительство аллеля 1298С MTHFR снижало риск этой патологии в 2,23 раза ($p = 0,003$), для аллеля 2756А MTR снижение риска составило 1,8 ($p = 0,02$). В объединенной выборке ВПР была показана ассоциация генотипа 677ТТ MTHFR с 2-кратным увеличением риска врожденных аномалий ($p = 0,02$) и ассоциация аллеля 2756А MTR с 1,5-кратным снижением риска ($p = 0,007$).

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: фолатный цикл; полиморфный локус; врожденные пороки развития; ассоциация.

Weiner A.S., Kudryavtseva E.A., Zhechev D.A., Kechin A.A., Gordееva L.A.,
Voroniна E.N., Boyarskikh U.A., Shabaldin A.V., Filipenko M.L.

Novosibirsk State University,
Institute of chemical biology and fundamental medicine, Novosibirsk,
Institute of Human Ecology SB RAS,
Scientific-research institute for complex studying of cardiovascular diseases, Kemerovo

ASSOCIATION BETWEEN POLYMORPHISMS IN FOLATE-METABOLIZING GENES AND RISK OF CONGENITAL ANOMALIES: A CASE-CONTROL STUDY

Periconceptual use of folic acid is effective for the prevention of some types of congenital anomalies (CA). The aim of our study was to investigate the role of 11 allele variants in the folate-metabolizing genes as a possible factor in predisposition to congenital anomalies in Russian population. We genotyped 280 mothers having an offspring with CA and 390 control mothers with 1 or more healthy children. Allele 1298C MTHFR was associated with a 2,23-fold decreased risk of congenital defects of cardiovascular system ($p = 0,003$), for 2756A MTR a decrease in risk of this pathology was 1,8 ($p = 0,02$). In combined sample of CA we observed an association of genotype 677TT MTHFR with a 2-fold increased risk ($p = 0,02$) and an association of allele 2756A MTR with a 1,5-fold decreased risk of having a child with CA.

KEY WORDS: folic acid; polymorphisms; congenital anomalies; association.

Врожденные пороки развития (ВПР) являются сложной гетерогенной группой врожденных заболеваний и синдромов. Этиология большинства ВПР мультифакториальна, то есть причиной их развития является совместное действие факторов экзогенной и эндогенной природы. В 90-х годах прошлого века было доказано, что одним из таких факторов является дефицит фолиевой кислоты у матери. Потребление фолата до зачатия и в ранние сроки беременности снижает риск таких аномалий, как дефекты нервной трубки, ВПР системы кровообращения (ВПР СК, особенно пороки конотрункуса и дефекты межжелудочковой перегородки),

ВПР мочевыделительной системы (ВПР МВС), расщелины губы и нёба. Механизм протективного действия фолата в настоящее время до конца не выяснен. Предполагается, что недостаток фолата снижает эффективность синтеза нуклеотидов, что замедляет скорость митозов и пролиферативную способность клеток в критические периоды эмбриогенеза. Другой гипотезой является аккумуляция токсичной аминокислоты гомоцистеина, повреждающей клетки развивающегося эмбриона. Третья гипотеза заключается в ингибировании реакций метилирования вследствие недостатка S-аденозилметионина, вызванного дефицитом фолата, и избытка S-аденозилгомоцистеина из-за увеличения концентрации гомоцистеина. Метилирование необходимо для правильной сегрегации хромосом и регуляции экспрессии генов, в том числе ответственных за клеточную пролиферацию, дифференцировку и миграцию, поэтому нарушение этого процесса может лежать в основе развития ВПР.

Корреспонденцию адресовать:

ВАЙНЕР Александра Сергеевна,
630090, г. Новосибирск, пр. Лаврентьева, д. 8.
Тел.: 8 (383) 363-51-71.
E-mail: hamlet85@yandex.ru

В случае ВПР нервной системы было показано, что дополнительное потребление фолата снижает риск этой патологии даже в том случае, если у матери не было дефицита фолиевой кислоты [1]. Это указывает на то, что такие женщины имеют нарушенный транспорт или метаболизм фолатов и повышение концентрации фолиевой кислоты в организме позволяет им преодолеть эти нарушения. Дефекты фолатного обмена могут быть обусловлены генетически, в том числе как результат влияния многих низкопенетрантных мутаций или полиморфных замен. В настоящей работе была поставлена задача изучить влияние ряда полиморфных локусов генов системы метаболизма фолиевой кислоты на риск рождения потомства с ВПР у жительниц Западно-Сибирского региона России. Были выбраны следующие локусы: C677T (rs1801133) и A1298C (rs1801131) в гене MTHFR, A2756G (rs1805087) в гене MTR, A66G (rs1801394) в гене MTRR, C1420T (rs1979277) в гене SHMT1, G1958A (rs2236225) в гене MTHFD1, 844ins68 (rs72058776) в гене CBS, rs4646750 в гене FTHFD, rs16876512 и G742A (rs3733890) в гене BHMT и rs1907362 в гене CUBN. Выбор локусов осуществлялся в соответствии со следующими критериями: ассоциация с каким-либо типом ВПР, показанная в работах других авторов (в настоящее время данные по большинству локусов противоречивы), доказанное или предположительное влияние локуса на функциональную активность фермента, количество белкового продукта на уровень таких параметров, как концентрация гомоцистеина, или метилирование ДНК.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В работе была проанализирована выборка из 280 женщин, имеющих ребёнка с ВПР в анамнезе (средний возраст $25,8 \pm 5,2$ лет), а также контрольная группа из 390 женщин, имеющих одного и более здоровых детей (средний возраст $25,3 \pm 5,5$ лет). ВПР были диагностированы антенатально в ходе планового мониторинга, проводимого в Областном перинатальном центре г. Кемерово. Все женщины проживали на территории Кемеровской области и принадлежали к русской этнической группе. Распределение ВПР по типам в соответствии с между-

народной классификацией болезней, травм и состояний, влияющих на здоровье, 10-го пересмотра (МКБ-10) представлено на рисунке.

В работе использовались Tween 20, додецилсульфат натрия, TRIS-OH, акриламид, N,N-метиленбисакриламид, ТЕМЕД, SYBR Green I; Taq-ДНК-полимераза, эндонуклеаза рестрикции Bme18I, протеиназа К. Остальные реактивы были отечественного производства и имели категорию не ниже «х.ч.». Дезоксинуклеозидтрифосфаты (dNTP), TaqMan-зонды и олигонуклеотидные праймеры синтезированы в ИХБФМ СО РАН.

ДНК выделяли из венозной крови с использованием стандартной процедуры, включающей выделение и лизис клеток крови, гидролиз белков протеиназой К, очистку ДНК экстракцией примесей фенол-хлороформом и осаждение ДНК этанолом. Определение генотипов полиморфных локусов G1958A гена MTHFD1 и 844ins68 гена CBS проводилось методом мультиплексного ПЦР-ПДРФ анализа. ПЦР проводили в конечном объеме 15 мкл, содержащем 65 мМ Трис-НСl (рН 8,9), 16 мМ сульфат аммония; 3,5 мМ $MgCl_2$; 0,05 %-ный Tween 20; 0,2 мМ dNTP; 0,3 мкМ растворы олигонуклеотидных праймеров (табл. 1), 20-100 нг ДНК и 1 ед. акт. Taq-ДНК-полимеразы на ДНК-амплификаторе с начальной денатурацией при $95^\circ C$ 3 мин., далее в течение 40 циклов с денатурацией 10 с при $95^\circ C$, отжигом праймеров 10 с при $63^\circ C$ и элонгацией 15 с при $72^\circ C$. Финальную элонгацию проводили при $72^\circ C$ в течение 5 мин. Амплификационные продукты обрабатывали эндонуклеазой рестрикции Bme18I, продукты гидролиза анализировали в 8 %-ном ПААГ.

Определение генотипов SNP (однонуклеотидных полиморфных локусов) в генах MTHFR, MTR, MTRR, FTHFD, SHMT1 и локуса rs3733890 BHMT проводилось методом ПЦР в режиме реального времени с использованием конкурирующих TaqMan-зондов. ПЦР проводилась в конечном объеме 25 мкл, содержащем 65 мМ Трис-НСl (рН 8,9), 24 мМ сульфат аммония; 3,0 мМ $MgCl_2$; 0,01 %-ный Tween 20; 0,2 мМ dNTP; 0,3 мкМ растворы олигонуклеотидных праймеров (табл. 1), 0,1 мкМ растворы TaqMan-зондов (табл. 1), 20-100 нг ДНК и 1 ед. акт. Taq-ДНК-полимеразы. ПЦР проводили на ДНК-ампли-

Сведения об авторах:

ВАЙНЕР Александра Сергеевна, аспирант, Новосибирский государственный университет, г. Новосибирск, Россия. E-mail: hamlet85@yandex.ru
КУДРЯВЦЕВА Екатерина Алексеевна, аспирант, Новосибирский государственный университет, г. Новосибирск, Россия. E-mail: kudryavtseva_kat-hrin@ngs.ru

ЖЕЧЕВ Дмитрий Александрович, студент, Новосибирский государственный университет, г. Новосибирск, Россия. E-mail: dima_zhechev@mail.ru
КЕЧИН Андрей Андреевич, студент, Новосибирский государственный университет, г. Новосибирск, Россия. E-mail: a.a.kechin@mail.ru

ГОРДЕЕВА Людмила Александровна, канд. биол. наук, зав. лабораторией молекулярной иммунохимии канцерогенеза, Институт экологии человека СО РАН, г. Кемерово, Россия. E-mail: ihe@kemtcl.ru

ВОРОНИНА Елена Николаевна, канд. биол. наук, мл. науч. сотрудник, Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, г. Новосибирск, Россия. E-mail: voronina_l@mail.ru

БОЯРСКИХ Уляна Александровна, канд. биол. наук, мл. науч. сотрудник, Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, г. Новосибирск, Россия. E-mail: boyarskih.u@gmail.com

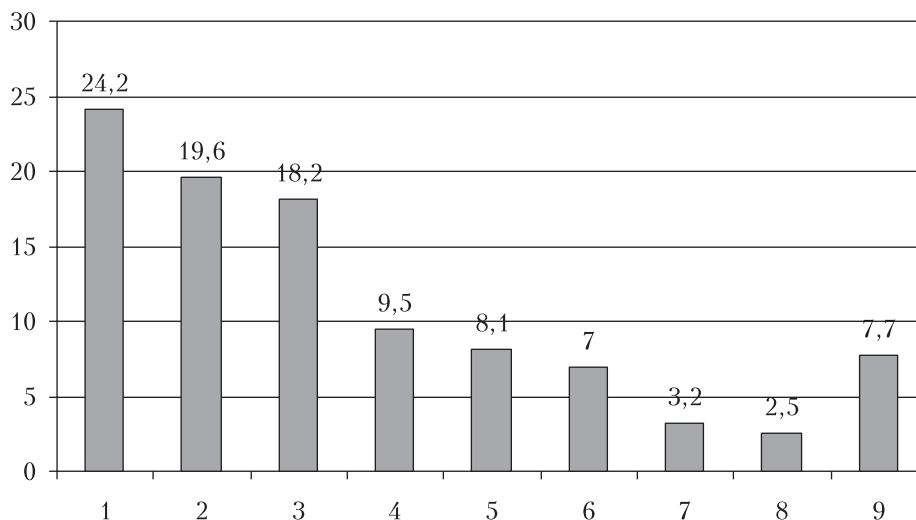
ШАБАЛДИН Андрей Владимирович, доктор мед. наук, ведущий науч. сотрудник, НИИ комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний СО РАН, г. Кемерово, Россия. E-mail: weit2007@yandex.ru

ФИЛИПЕНКО Максим Леонидович, канд. биол. наук, руководитель группы фармакогеномики, Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, г. Новосибирск, Россия. E-mail: max@niboch.nsc.ru

Рисунок 1

Распределение ВПР по типам в % от общего количества образцов в выборке

Примечание: 1 - ВПР центральной нервной системы (ВПР ЦНС, Q00 - Q07 в соответствии с МКБ-10); 2 - ВПР мочевыделительной системы (ВПР МВС, Q60 - Q64); 3 - ВПР системы кровообращения (ВПР СК, Q20 - Q28); 4 - ВПР и деформации костно-мышечной системы (ВПР КМС, Q65 - Q79); 5 - множественные ВПР; 6 - ВПР органов пищеварения (Q38 - Q45); 7 - ВПР органов дыхания (Q30 - Q34); 8 - расщелины губы и неба (Q35 - Q37); 9 - другие ВПР.



фикаторах iCycler iQ5 и CFX96 с начальной денатурацией при 96°C 2 мин., далее в течение 45 циклов: 96°C 8 с, затем 60°C для rs4646750 FTHFD, C677T MTHFR, и C1420T SHMT1, 58°C для A1298C MTHFR, A2756G MTR и A66G MTRR в течение 40 с.

Для определения генотипов локусов rs1907362 CUBN и rs16876512 VNMT использовалась аллель-специфичная ПЦР в режиме реального времени. Состав ПЦР-смеси: 10 мМ Трис-НСl (рН 8,9), 55 мМ КСl; 2,5 мМ MgCl₂; 0,01 %-ный Tween 20; 0,2 мМ dNTP; 0,3 мкМ растворы олигонуклеотидных праймеров (табл. 1), SYBR Green I (разведение 1 : 25000), 20-100 нг ДНК и 1 ед. акт. Таq-ДНК-полимеразы. Протокол ПЦР: начальная денатурация при 96°C 2 мин., далее в течение 48 циклов 96°C 6 с, 65°C 6 с, 72°C 6 с, 80°C 10 с. Кривые плавления снимались в диапазоне температур 70-96° с шагом 0,5°C.

Статистическая обработка данных: сравнение частот встречаемости аллелей и генотипов с целью выявления ассоциации с риском ВПР проводили с использованием критерия χ^2 , тест на соответствие рас-

пределения генотипов равновесию Харди-Вайнберга — с использованием точного критерия. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Для оценки величины относительного риска использовали отношение шансов (OR) с его доверительным интервалом (С.И.) при уровне значимости 95 %. Вычисления производили с помощью он-лайн программы DeFinetti (<http://ihg2.helmholtz-muenchen.de/cgi-bin/hw/hwa1.pl>).

Мета-анализ: В мета-анализ включали исследования, в которых проводился анализ ассоциации локуса A1298C MTHFR с риском ВПР на выборке формата случай (матери детей с ВПР) — контроль. Поиск публикаций осуществлялся с помощью базы данных PubMed. Для мета-анализа использовали значения OR и 95 % С.И. (аллель С vs аллель А). Предположение о гетерогенности данных, включенных в мета-анализ, проверяли при помощи χ^2 -теста (уровень значимости $p = 0,1$). Поскольку гетерогенность была статистически значима ($p = 0,04$), то для расчета обобщенного значения OR использовали модель

Information about authors:

- WEINER Alexandra Sergeevna, postgraduate student, Novosibirsk State University, Novosibirsk, Russia. E-mail: hamlet85@yandex.ru
KUDRYAVTSEVA Ekaterina Alekseevna, postgraduate student, Novosibirsk State University, Novosibirsk, Russia. E-mail: kudryavtseva_kathrin@ngs.ru
ZHECHEV Dmitry Alexandrovich, student, Novosibirsk State University, Novosibirsk, Russia. E-mail: dima_zhechev@mail.ru
KECHIN Andrey Andreevich, student, Novosibirsk State University, Novosibirsk, Russia. E-mail: a.a.kechin@mail.ru
GORDEEVA Ludmila Alexandrovna, candidate of biological sciences, Institute of Human Ecology SB RAS, Kemerovo, Russia. E-mail: ihe@kemtel.ru
VORONINA Elena Nikolaevna, candidate of biological sciences, junior research scientist, Institute of chemical biology and fundamental medicine, Novosibirsk, Russia. E-mail: voronina_l@mail.ru
BOYARSKIKH Uljana Aleksandrovna, candidate of biological sciences, junior research scientist, Institute of chemical biology and fundamental medicine, Novosibirsk, Russia. E-mail: boyarskih.u@gmail.com
SHABALDIN Andrey Vladimirovich, doctor of medical sciences, leader scientist, Scientific-research institute for complex studying of cardiovascular diseases, Kemerovo, Russia. E-mail: weit2007@yandex.ru
FILIPENKO Maxim Leonidovich, candidate of biological sciences, Institute of chemical biology and fundamental medicine, Novosibirsk, Russia. E-mail: max@niboch.nsc.ru

Таблица 1
Последовательности праймеров и TaqMan зондов

Локус	Праймеры	TaqMan зонды
MTHFR C677T	ctgaagcacttgaaggag tcacaagcggaagaatg	R6G-ctgcgggagccgatttc-BHQ FAM-ctgcgggagctgatttc-BHQ
MTHFR A1298C	aggagctctggaagatgtg atcactcactttgtgaccattc	FAM-ccagtgaagaagtgctttg-BHQ R6G-ccagtgaagaagtgctttg-BHQ
MTR A2756G	ctatcttgattttcagtgctcc atctgtttaccacttaccttgag	R6G-ctcataatggcctgtctaa-BHQ FAM-ctcataatggcctgtctaa-BHQ
MTRR A66G	ccttatcggattcactaatacagtg tgaggaggtttctgtactatagtc	R6G-cttgctcacacatttcttct-BHQ FAM-cttgctcacatatttcttct-BHQ
SHMT1 C1420T	ccagggtgggtccagagtg gagagactggcaggggataag	R6G-cttcgctctctctccctcct-BHQ FAM-cttcgctctctctccctcct-BHQ
FTNFD rs4646750	acatgttcatagccaaggagga ctccaaagcccatgaag	R6G-ctgtcatgatctctcctcggt-BHQ FAM-ctgtcatgatctctcctcggt-BHQ
BHMT rs3733890	tcacaggagcatcatcattg gcttggtgagtcaggagtggt	R6G-aggctgccgactgaaag-BHQ FAM-aggctgcccaactgaaag-BHQ
MTHFD1 G1958A	tccatacctgtgaatgtgtggtc ccaacaagcttgagtcggtc	-
CBS 844ins68	caggaccctgcttacttctgag gggtgtctgctccgtctggtc	-
CUBN rs1907362	taactccatttgaggagaaatc taactccatttgaggagaaatc tacctgatcttctactgaattgc	-
BHMT rs16876512	gcaaggcatgtttgggtatag agaagtccattcgatgctcag agaagtccattcgatgctcaa	-

случайных эффектов. Все вычисления выполняли при помощи пакетов статистики (GenABEL; rmeta) для языка R (version 2.6.0).

РЕЗУЛЬТАТЫ

В настоящей работе были определены генотипы 11-ти полиморфных локусов в генах ферментов фолатного цикла в выборке женщин, имеющих ребенка с ВПР, и в контрольной группе (табл. 2). Распределение частот генотипов для всех исследуемых SNP в контрольной группе соответствовало закону Харди-Вайнберга. В выборке женщин с ВПР плода в анамнезе отклонение от закона Харди-Вайнберга было показано для локусов A66G MTRR и rs4646750 FTNFD в подгруппе ВПР ЦНС и локуса C1420T SHMT1 в подгруппе ВПР МВС (табл. 2), однако это отклонение нивелируется при введении поправки Бонферрони на множественное сравнение, к тому же указанные подгруппы имеют небольшой размер. Поэтому такое отклонение считали приемлемым.

Частоты аллелей и генотипов в экспериментальной выборке сравнили с таковыми в группе контроля с целью выявления ассоциации исследуемых SNP с риском развития ВПР. Выявленные ассоциации приведены в таблице 3. Локус A1298C MTHFR показал ассоциацию со снижением риска ВПР СК (OR [C vs A] = 0,45 (0,26-0,78), $p = 0,003$). Для локу-

са A2756G в гене MTR была показана ассоциация аллеля 2756A со снижением риска ВПР в объединенной выборке врожденных аномалий (OR [A vs G] = 0,69 (0,52-0,90), $p = 0,007$) и в подгруппе ВПР СК (OR [A vs G] = 0,56 (0,34-0,92), $p = 0,02$). В объединенной выборке ВПР была также показана ассоциация генотипа 677TT MTHFR с увеличением риска этой патологии (OR [TT vs CC] = 1,97 (1,11-3,49), $p = 0,02$).

Для локуса A1298C MTHFR был выполнен мета-анализ, в который включали результаты настоящего исследования и трех других аналогичных работ, в которых также исследовалась ассоциация этого SNP с риском ВПР СК. Суммарный объем выборок составил: 428 женщин, имеющих ребенка с ВПР СК плода в анамнезе, и 852 женщины в контрольной группе. Обобщенное значение OR [C vs A] составило 0,92, С.И. (0,76 – 1,13), $p = 0,43$. Тест на гетерогенность выявил статистически значимую неоднородность результатов исследований ($p = 0,04$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Изменение баланса в метаболизме фолиевой кислоты может влиять на уровень метилирования ДНК, концентрацию гомоцистеина и эффективность синтеза нуклеотидов. В ряде работ было показано, что эти метаболические параметры важны для нормального течения эмбриогенеза. Так, повышение уровня гомоцистеина в плазме или амниотической жидкости матери ассоциируется с ВПР ЦНС, ВПР СК, расщелинами губы и неба и хромосомными болезнями плода. В работе Wang et al. [2] на выборке ДНК, выделенной из нервной ткани абортусов, было продемонстрировано, что снижение уровня метилирования LINE-1 повторов, а также тотального метилирования генома, увеличивает риск ВПР ЦНС (OR = 5,24, С.И. (1,52 – 18,12), $p = 0,009$). В экспериментах на эмбрионах птиц и животных ингибирование реакций метилирования нарушало дифференцировку и миграцию клеток [3], в том числе вызывало развитие дефектов нервной трубки [4]. Потребление метионина, необходимой для метилирования аминокислоты, напротив, снижало частоту дефектов нервной трубки у потомства мышей, генетически предрасположенных к этой патологии [5].

Одной из причин нарушения баланса в цикле фолиевой кислоты может быть полиморфизм генов фолатного обмена. Носительство матерью аллелей, изменяющих концентрацию ключевых метаболитов (гомоцистеина, метионина, S-аденозилметионина) в её крови, может приводить к неадекватному поступлению этих соединений в ткани эмбриона и нарушать

Благодарности

Работа была поддержана Федеральной целевой программой «Научные и научно-педагогические кадры инновационной России» на 2009-2013 годы, ГК № 14.740.11.0734; а также Фондом поддержки Медико-Биотехнологический исследований.

Таблица 2
Распределение по генотипам выборки матерей, имеющих ребёнка с ВПР, и контрольной группы.
Анализ соответствия выборок равновесию Харди-Вайнберга

		Контроль	ВПР*	ВПР МВС	ВПР ЦНС	ВПР СК	ВПР КМС
MTHFR C677T	CC:CT:TT	173:149:26	108:101:32	27:13:5	22:29:7	18:21:6	11:9:1
	<i>P**</i>	0,51	0,32	0,12	0,78	1,00	1,00
MTHFR A1298C	AA:AC:CC	174:159:42	120:95:33	20:17:8	27:27:4	33:13:2	9:11:4
	<i>P**</i>	0,56	1,00	0,21	0,54	0,62	1,00
MTR A2756G	AA:AG:GG	238:120:13	125:83:18	25:17:1	35:16:5	22:13:6	8:11:0
	<i>P**</i>	0,74	0,40	0,66	0,14	0,14	0,25
MTRR A66G	AA:AG:GG	71:191:128	50:119:94	10:27:13	14:22:26	9:23:19	4:11:9
	<i>P**</i>	1,00	0,26	0,78	0,04	0,77	1,00
SHMT1 C1420T	CC:CT:TT	190:164:35	115:135:24	23:29:0	30:29:9	27:20:4	8:15:2
	<i>P**</i>	1,00	0,10	0,005	0,60	1,00	0,39
TFHFD rs4646750	AA:AG:GG	344:37:1	234:30:2	42:6:0	60:5:2	43:8:0	22:2:0
	<i>P**</i>	1,00	0,29	1,00	0,02	1,00	1,00
CUBN rs1907362	GG:GA:AA	329:30:0	230:16:0	46:2:0	59:4:0	41:5:0	21:2:0
	<i>P**</i>	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
MTHFD1 G1958A	GG:GA:AA	101:151:86	74:135:55	13:28:9	13:37:15	9:27:10	10:10:6
	<i>P**</i>	0,06	0,71	0,57	0,33	0,37	0,42
CBS 844ins68	DD:DI:II	274:40:4	224:36:1	44:6:0	55:8:0	41:8:0	21:3:0
	<i>P**</i>	0,09	1,00	1,00	1,00	1,00	1,00
BHMT rs16876512	GG:GA:AA	304:68:3	230:39:2	46:6:1	58:7:0	40:10:0	22:5:0
	<i>P**</i>	1,00	0,68	0,25	1,00	1,00	1,00
BHMT rs3733890	GG:GA:AA	193:160:26	150:98:16	29:20:2	41:21:3	31:15:4	12:12:0
	<i>P**</i>	0,44	1,00	0,71	1,00	0,25	0,27

Примечание: * объединенная выборка матерей, имеющих ребёнка с ВПР; ** соответствие закону Харди-Вайнберга.

Таблица 3
Ассоциации полиморфных локусов генов фолатного цикла с риском рождения ребёнка с аномалиями развития в Западно-Сибирском регионе России

Локус	Тип ВПР*	Частота аллеля в выборке ВПР*/группе контроля	OR, С.И., p
MTHFR A1298C	ВПР СК	Аллель С (ВПР) - 18 %	OR (CC vs AA) = 0,25 (0,06-1,09), p = 0,05
		Аллель С (контроль) - 32 %	OR (AC vs AA) = 0,43 (0,22-0,85), p = 0,01 OR (C vs A) = 0,45 (0,26-0,78), p = 0,003
MTR A2756G	ВПР СК	Аллель G (ВПР) - 30 %	OR (AA vs GG) = 0,20 (0,07-0,58), p = 0,001
		Аллель G (контроль) - 20 %	OR (AG vs GG) = 0,24 (0,08-0,72), p = 0,007 OR (A vs G) = 0,56 (0,34-0,92), p = 0,02
	ВПР (объединенная выборка)	Аллель G (ВПР) - 26 %	OR (AA vs GG) = 0,38 (0,18-0,80), p = 0,009
		Аллель G (контроль) - 20 %	OR (AG vs GG) = 0,50 (0,23-1,08), p = 0,07 OR (A vs G) = 0,69 (0,52-0,90), p = 0,007
MTHFR C677T	ВПР (объединенная выборка)	Аллель Т (ВПР) - 34 %	OR (TT vs CC) = 1,97 (1,11-3,49), p = 0,02
		Аллель Т (контроль) - 29 %	OR (CT vs CC) = 1,09 (0,77-1,54), p = 0,64 OR (T vs C) = 1,28 (1,00-1,65), p = 0,05

Примечание: * подгруппа ВПР, для которой была выявлена ассоциация.

его развитие. В настоящей работе мы анализировали влияние ряда полиморфных замен в генах фолатного цикла на риск возникновения ВПР различных подтипов.

Наиболее изученной нуклеотидной заменой в генах метаболизма фолата является замена С677Т в гене MTHFR, кодирующем фермент метилентетрагидрофолатредуктазу. Данная замена приводит к замене А222В в каталитическом домене фермента, снижает его активность и ассоциируется с гипометилированием ДНК и аккумуляцией гомоцистеина [6]. В многочисленных работах изучалось влияние этого SNP

на риск развития двух видов ВПР – ВПР ЦНС и ВПР СК, результаты этих работ были включены в мета-анализы. В мета-анализе авторов Amogim et al. [7] была выявлена ассоциация носительства эмбрионом генотипа 677ТТ с риском развития спинномозговой грыжи (OR = 1,62, С.И. [1,38 – 1,90]), аналогичный результат был показан в работе Botto et al [8] (OR = 1,8, С.И. [1,4 – 2,2]). В последней работе также анализировалось влияние генотипа матери, генотип 677ТТ тоже показал ассоциацию с увеличением риска (OR = 2, С.И. [1,5 – 2,8]). В мета-анализах, объединяющих результаты исследования влияния этого локуса на

риск ВПР СК, значимой ассоциации показано не было ни для материнского генотипа, ни для генотипа эмбриона [9], несмотря на то, что в отдельных работах ассоциация всё же выявлялась.

В настоящей работе локус С677Т МТНFR показал ассоциацию с риском ВПР в объединенной выборке врожденных пороков (табл. 3). Однако при делении выборки на подгруппы (ВПР МВС, ВПР ЦНС, ВПР СК и ВПР КМС) ни в одной из этих подгрупп ассоциации выявлено не было. Остальные подгруппы ВПР имели слишком маленький размер, чтобы их можно было анализировать по отдельности, поэтому полученный нами результат можно трактовать только как влияние аллеля С677Т МТНFR на риск ВПР в целом. Объяснить тот факт, что нам не удалось подтвердить ассоциацию этого SNP с ВПР ЦНС в русской этнической группе, можно следующим образом. Во-первых, в вышеуказанных мета-анализах исследовались выборки, однородные по типу патологии. В нашей же работе подгруппа ВПР ЦНС состояла не только из матерей, имеющих плод со спинномозговой грыжей, но также и с анэнцефалией, омфалоцеле и другими видами аномалий ЦНС. Возможно, эти виды имеют этиологические отличия. Во-вторых, в настоящем исследовании, при размере подгруппы ВПР ЦНС в 58 образцов, с вероятностью 80 % мы могли детектировать ассоциацию только с OR не ниже 2, то есть более слабая ассоциация могла остаться невыявленной. В-третьих, на эффект этого SNP могут оказывать модулирующее влияние факторы окружающей среды, такие как уровень потребления фолата, витаминов группы В, метионина, и, поскольку влияние этих факторов не учитывалось, это могло маскировать имеющуюся на самом деле ассоциацию.

Другой полиморфный локус в гене МТНFR — локус А1298С — показал в нашей работе значимую ассоциацию со снижением риска ВПР СК. Данная нуклеотидная замена приводит к замене Е429А в регуляторном домене фермента и снижению его активности — более слабому, чем в случае замены С677Т. В некоторых работах была показана ассоциация этого SNP с гипометилированием ДНК и увеличением концентрации гомоцистеина [6, 10], что могло бы объяснить ассоциацию аллеля 1298С с повышенным риском ВПР, то есть результат, противоположный нашему. С другой стороны, снижение активности МТНFR могло бы приводить к накоплению 5,10-метилентетрагидрофолата и, таким образом, направлять одноуглеродные фрагменты в реакции синтеза нуклеотидов, обеспечивая потребность быстро делящихся клеток эмбриона в субстрате для синтеза ДНК. В таком случае эмбрион, имеющий генотип 1298АС или 1298СС, имел бы преимущество по сравнению с носителями генотипа 1298АА. В исследованиях Hobbs et al. [11] и Goldmuntz et al. [12], в которых использовался другой подход к поиску ассоциаций, анализ триад мать-отец-ребёнок, такой эффект генотипа эмбриона на риск ВПР СК и был показан. В первой работе было выявлено, что аллель 1298А значимо чаще передаётся потомству с пороком, чем это могло ожи-

даться исходя из закона Менделя, и носительство хотя бы одного аллеля 1298С у ребёнка вызывало снижение риска развития этого типа ВПР. В исследовании Goldmuntz et al. также была показана ассоциация локуса А1298С МТНFR у ребёнка со сниженным риском ВПР СК. Возможно, полученная нами ассоциация объясняется тем, что в потомстве от выборки матерей, в которой частота генотипов 1298АА и 1298АС выше популяционной, частота этих генотипов также может оказаться выше, и у таких эмбрионов будут чаще развиваться ВПР СК.

В трёх работах, аналогичных по формату настоящему исследованию (случай-контроль, изучение влияния материнского эффекта), выполненных на популяциях разного этнического происхождения, ассоциации этого локуса с риском ВПР СК обнаружено не было [13]. Мы объединили результаты нашего исследования с результатами вышеприведенных трех работ и выполнили мета-анализ (рис.). Обобщенное значение OR (аллель 1298С vs. аллель 1298А) составило 0,92, С.И. (0,76 — 1,13), $p = 0,43$. Таким образом, ассоциация была статистически незначима. Однако, была выявлена значимая гетерогенность результатов, включенных в анализ работ ($p = 0,04$). Это говорит о том, что эффект аллеля варьирует от популяции к популяции, и полученную нами ассоциацию нельзя экстраполировать на другие этнические группы.

Ещё одной ассоциацией, обнаруженной в нашем исследовании, была ассоциация аллеля 2756А МТR со снижением риска врожденных аномалий в объединенной выборке ВПР и в подгруппе ВПР СК (табл. 3). Замена А2756G в гене МТR ведёт к аминокислотной замене D919G вблизи кобаламин-связывающего домена фермента метионин-синтазы, утилизирующей гомоцистеин в реакции синтеза метионина. Функциональная роль данной замены остаётся невыясненной. Van der Put et al. [14] предположил, что она может нарушать пространственную структуру фермента и его функцию. Однако в работах, исследующих влияние этого SNP на уровень гомоцистеина, были получены следующие результаты: в 9 исследованиях концентрация гомоцистеина не зависела от генотипа по данному локусу [13, 15], а в 5 работах мутантный аллель 2756G снижал уровень этого соединения [16], что говорит о том, что, возможно, замена является активирующей. В таком случае полученный нами результат вызывает сомнение. В работах других авторов, посвященных поиску ассоциации этого локуса с разными видами ВПР, в основном никакого влияния этого SNP на риск ВПР обнаружено не было. Имеются, однако, три работы, в которых ассоциация была продемонстрирована, и во всех трёх случаях, как и в нашей работе, аллель 2756G повышал риск ВПР — ВПР ЦНС (спинномозговой грыжи) [17], расщелины губы и нёба [18] и ВПР СК (ассоциация на грани статистической значимости) [12]. Стоит отметить, что в соответствии с данными, полученными в результате проекта HarMap (www.har-map.org), ген МТR расположен в протяженном блоке неравновесия по сцеплению, так что, вероятно,

замена A2756G на самом деле сцеплена с каким-то другим функциональным SNP, ассоциированным со снижением риска ВПР.

Остальные проанализированные локусы не показали ассоциации с ВПР и их подтипами. Необходимо уточнить, что в случае rs4646750 FTHFD и ВПР ЦНС, а также C1420T SHMT1 и ВПР МВС, значимые различия в частотах встречаемости генотипов между экспериментальной и контрольной выборками всё же были выявлены. Но это, скорее всего, является следствием отклонения распределения частот генотипов от закона Харди-Вайнберга в подгруппах ВПР, поскольку рассчитанные значения доверительного интервала для полученных ОР были очень велики, а значения p — близки к номинальному, напри-

мер, для SHMT1 OR (CC vs TT) = 8,76, С.И. (0,52 — 147,52), $p = 0,04$.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В данном исследовании анализировались ассоциации 11 локусов в генах ферментов фолатного цикла с риском развития ВПР плода. Выявлена ассоциация локуса A1298C MTHFR со снижением риска ВПР СК, локусов A2756G MTR и C677T MTHFR — с увеличением риска ВПР в объединенной выборке врожденных аномалий, а также локуса A2756G MTR с повышенным риском ВПР СК. Обнаруженные ассоциации требуют дальнейшего подтверждения на выборках большего размера и разной этнической принадлежности.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Is disordered folate metabolism the basis for the genetic predisposition to neural tube defects? /Yates J.R., Ferguson-Smith M.A., Shenkin A. et al. //Clin. Genet. — 1987. — V. 31, N 5. — P. 279-287.
2. Relation between hypomethylation of long interspersed nucleotide elements and risk of neural tube defects /Wang L., Wang F., Guan J. et al. //Am. J. Clin. Nutr. — V. 91, N 5. — P. 1359-1367.
3. Effects of a DNA demethylating agent — 5-azacytidine — on testicular morphology during mouse embryo development /Bulut H.E., Ozdemir O., Basimoglu-Koca Y. et al. //Okajimas Folia Anat. Jpn. — 1999. — V. 76, N 1. — P. 47-53.
4. W. Inhibition of transmethylation disturbs neurulation in chick embryos /Afman L.A., Blom H.J., Driittij M.J. et al. //Brain. Res. Dev. Brain. Res. — 2005. — V. 158, N 1-2. — P. 59-65.
5. Essien, F.B. Methionine but not folinic acid or vitamin B-12 alters the frequency of neural tube defects in Axd mutant mice /Essien F.B., Wanberg S.L. //J. Nutr. — 1993. — V. 123, N 1. — P. 27-34.
6. 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) 677C→T and 1298A→C mutations are associated with DNA hypomethylation /Castro R., Rivera I., Ravasco P. et al. //J. Med. Genet. — 2004. — V. 41, N 6. — P. 454-458.
7. Non-Latin European descent could be a requirement for association of NTDs and MTHFR variant 677C > T: a meta-analysis /Amorim M.R., Lima M.A., Castilla E.E., Orioli I.M. //Am. J. Med. Genet. A. — 2007. — V. 143A, N 15. — P. 1726-1732.
8. Botto, L.D. 5,10-Methylenetetrahydrofolate reductase gene variants and congenital anomalies: a HuGE review /Botto L.D., Yang Q. //Am. J. Epidemiol. — 2000. — V. 151, N 9. — P. 862-877.
9. Hyperhomocysteinemia and MTHFR polymorphisms in association with orofacial clefts and congenital heart defects: a meta-analysis /Verkleij-Hagoort A., Bliet J., Sayed-Tabatabaei F. et al. //Am. J. Med. Genet. A. — 2007. — V. 143A, N 9. — P. 952-960.
10. Homocysteine levels are associated with MTHFR A1298C polymorphism in Indian population /Kumar J., Das S.K., Sharma P. et al. //J. Hum. Genet. — 2005. — V. 50, N 12. — P. 655-663.
11. Congenital heart defects and genetic variants in the methylenetetrahydrofolate reductase gene /Hobbs C.A., James S.J., Parsian A. et al. //J. Med. Genet. — 2006. — V. 43, N 2. — P.162-166.
12. of folate metabolism genes and the risk of conotruncal cardiac defects /Goldmuntz E., Woyciechowski S., Renstrom D. et al. //Circ. Cardiovasc. Genet. — 2008. — V. 1, N 2. — P. 126-132.
13. Homocysteine concentrations and molecular analysis in patients with congenital heart defects /Galdieri L.C., Arrieta S.R., Silva C.M. et al. //Arch. Med. Res. — 2007. — V. 38, N 2. — P. 212-218.
14. Sequence analysis of the coding region of human methionine synthase: relevance to hyperhomocysteinemia in neural-tube defects and vascular disease /Van Der Put N.M., Van Der Molen E.F., Kluijtmans L.A. et al. //Qjm. — 1997. — V. 90, N 8. — P. 511-517.
15. The heritability of plasma homocysteine, and the influence of genetic variation in the homocysteine methylation pathway /Siva A., De Lange M., Clayton D. et al. //Qjm. — 2007. — V. 100, N 8. — P. 495-499.
16. Methionine synthase D919G polymorphism is a significant but modest determinant of circulating homocysteine concentrations /Harmon D.L., Shields D.C., Woodside J.V. et al. //Genet. Epidemiol. — 1999. — V. 17, N 4. — P. 298-309.
17. Transcobalamin and methionine synthase reductase mutated polymorphisms aggravate the risk of neural tube defects in humans /Gueant-Rodriguez R.M., Rendeli C., Namour B. et al. //Neurosci. Lett. — 2003. — V. 344, N 3. — P. 189-192.
18. Mostowska, A. Maternal MTR genotype contributes to the risk of non-syndromic cleft lip and palate in the Polish population /Mostowska A., Hozysz K.K., Jagodzinski P.P. //Clin. Genet. — 2006. — V. 69, N 6. — P. 512-517.



Клещеногов С.А., Сергеева Л.И., Мандрова Р.Р.

*Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей,
г. Новокузнецк*

ПОКАЗАТЕЛИ НЕЙРОВЕГЕТАТИВНОЙ РЕГУЛЯЦИИ В ПРОГНОЗИРОВАНИИ СПОНТАННЫХ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДОВ

Изучены показатели variability ритма сердца (ВРС) беременных с целью прогнозирования спонтанных преждевременных родов на доклинической стадии развития патологии. Анализ ВРС производился путем компьютерной обработки 256 последовательных кардиоинтервалов на каждом из этапов обследования: состояние покоя, решение арифметической задачи и углубленное дыхание. Показано, что нелинейная динамика ритма сердца матери является чувствительным предиктором ПР при тестировании в сроках 16-24 недели беременности. Условием выявления дифференциального прогностического признака является наличие у женщин вегетативного дисбаланса по данным спектрального анализа ритма сердца и предъявление испытуемым нагрузочной пробы в виде умеренной гипервентиляции.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: преждевременные роды; variability ритма сердца; ранний прогноз.

Kleshchenogov S.A., Sergeeva L.I., Pogorelova L.I., Mandrova R.R.

Novokuznetsk State Institute of Improvement of Doctors, Novokuznetsk

NEUROAUTONOMIC CONTROL MEASURES FOR PREDICTION OF SPONTANEOUS PRETERM LABOR

Measures of heart rate variability (HRV) in pregnant women were appreciated for the purpose of prediction spontaneous preterm labor (PL) at pre-clinical development stage of pathology. Analyzing of HRV was performed by the computer processing of 256 successive cardiac intervals at each procedure step: rest, arithmetic task and deep voluntary breathing. It was shown non-linear dynamics of maternal heart rate to be sensible predictor of PL when testing at 16-24 weeks of gestation. Detection of discriminant prognostic sign depends on whether condition of autonomic disbalance exists in trial subjects as revealed by the spectral analysis of heart rate and exposure them to the loading probe in the form of moderate hyperventilation.

KEY WORDS: preterm labor; heart rate variability; early prediction.

Спонтанные преждевременные роды (ПР) остаются основной причиной перинатальной заболеваемости и смертности. В России и большинстве развитых стран частота данного осложнения беременности колеблется в пределах 6-12 %, причем тенденция к снижению этих показателей отсутствует [1]. В настоящее время становится очевидным, что традиционные подходы в виде концепции факторов риска являются недостаточными для прогнозирования патологических процессов, приводящих к досрочным родам. Результаты экспериментальных, клинических и эпидемиологических исследований, проведенных в последние годы, указывают на большое значение в патогенезе ПР генетических факторов [2, 3]. Было отмечено, что женщины, имевшие в анамнезе ПР, предрасположены к повторению того же патологического исхода беременности с частотой от 15 до 50 %, что расценивается как predisпозиция к данному осложнению [3, 4]. Однако конкретные геномные механизмы ПР остаются невыясненными. По всей вероятности, речь идет о полиморфном наследовании, которое манифестирует измененными нейровегетативными и иммунными реакциями женщин при адаптации к беременности [2]. В частности, указывается на то, что интра-амниотическое инфицирование, которое

играет важнейшую роль в развитии ПР, зависит от альтерации вагального механизма воспаления [5]. С данной точки зрения можно полагать, что в качестве предиктора ПР имеет значение измененный нейровегетативный статус материнского организма. Это косвенно подтверждается эпидемиологическими данными, свидетельствующими о значении стрессогенных факторов в возникновении ПР [5].

Одним из способов оценки нейровегетативного статуса является изучение variability ритма сердца (ВРС). Несмотря на многочисленные дискуссии, касающиеся проблемы релевантности ВРС для оценки вегетативных механизмов регуляции, показано, что кардиоваскулярные колебания отражают важные свойства организма как целого [6, 7]. Однако сфера применения показателей ВРС до последнего времени ограничивалась сердечно-сосудистой, эндокринной, реже неврологической и психиатрической патологией (гипертоническая болезнь, ИБС, гипертрофическая кардиомиопатия, сахарный диабет, вегетативная дистония, панические и депрессивные состояния и др.). ВРС матери при беременности изучалась в гораздо меньшей степени. Особенно это касается нелинейных характеристик ритма сердца, которые почти исключительно использовались для изучения кардиодинамики плода. Вместе с тем, ВРС матери может оказаться ценным инструментом в ранней диагностике гестационных осложнений, в том числе невынашивания беременности.

Вышесказанное определило цель данной работы — изучить некоторые показатели variability ритма сердца у беременных в связи с задачей прогнозирования спонтанных преждевременных родов. Учи-

Корреспонденцию адресовать:

КЛЕЩЕНОГОВ Сергей Александрович,
654005, г. Новокузнецк, ул. Строителей, 5,
ГОУ ДПО «НГИУВ Росздрава».
Тел.: раб. 8(3843)79-66-80, сот. +7-905-919-26-76.
E-mail: serg_kle29@mail.ru

тывались частотные (спектр Фурье) и нелинейные (детрентный флуктуационный анализ, аппроксимированная энтропия) характеристики ВРС. Использовался динамический подход с применением функциональных нагрузочных проб.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В группе, включавшей 142 беременных в возрасте от 16 до 38 лет (в среднем 25 лет), были изучены показатели variability ритма сердца женщин (ВРС), течение беременности и ее исходы для матери и плода. Женщины были обследованы в сроках от 16 до 24 недели беременности. Исследования осуществлялись с информированного согласия испытуемых, после проведения экспертизы местного биоэтического комитета. Критерием исключения из группы обследования являлись случаи клинически манифестированных заболеваний сердечно-сосудистой, бронхолегочной и желудочно-кишечной систем, а также приема лекарственных средств, способных повлиять на вегетативный статус женщин. Для клинической оценки использовались стандартные истории беременности и родов, данные биохимических и ультразвуковых исследований. Ретроспективно были сформированы группы женщин с беременностью, осложненной преждевременными родами (основная группа) и нормальной (контрольная группа). В основную группу вошли случаи преждевременных родов — 54 беременных (38 % от общего числа обследованных). В контрольной группе, состоящей из 88 женщин, осложнения беременности отсутствовали.

34 женщины (63 %) основной группы и 57 женщин (65 %) контрольной группы были первородящими. У 26 беременных (48 %) основной группы установлен осложненный акушерский анамнез (ОАА): аномалии генитальной сферы (2 случая), многочисленные искусственные аборты (1), привычное невынашивание (1), внемагочная беременность (1), самопроизвольные выкидыши (7), прерывание беременности по медицинским и социальным показаниям (2), преждевременные роды и замершая беременность (11), ante- и неонатальная смерть плода (6). В контрольной группе ОАА зафиксирован у 23,9 % женщин.

В исходах настоящей беременности было 3 случая ПР в сроках до 29 недель, в одном из них мертворождение при множественных уродствах плода. В единственном случае роды произошли в сроке 31 недели на фоне привычного невынашивания. Таким образом, III-IV степень недоношенности зафиксирована в 7,4 % всех наблюдений. 13 женщин (24,1 %) родили в 32-33 нед. Остальные 68,5 % случаев ПР относились к категории легкой степени невынашивания (35-37 нед).

Все исследования проводились в утреннее время, в положении сидя, после предварительной адаптации к обстановке. Объектом изучения являлась длительность очередных кардиоинтервалов, измеряемых как время в миллисекундах между соседними R-зубцами ЭКГ (RR). После преобразования в цифровую форму результаты подвергались компьютерной обработке по соответствующим программам. При каждом исследовании, включавшем серии из 256 RR, получали все использованные в данной работе показатели variability ритма сердца, т.е. изменчивости RR во времени. Запись проводили: 1) в спокойном состоянии (фон); 2) при предъявлении умственного нагрузочного теста (вычитание в уме из 500 по 7, seven-test); 3) в периоде восстановления после умственной нагрузки; 4) при дыхательной нагрузочной пробе; 5) в периоде восстановления после дыхательной пробы. На 4-м этапе испытуемым предлагалось углубить дыхание, соблюдая одинаковые временные промежутки между экскурсиями легких. В результате достигались умеренные, близкие к физиологическим, воздействия симпатической (умственный «стресс») и парасимпатической (углубленное дыхание с произвольной частотой) направленности [8].

Вариабельность ритма сердца

Нелинейные характеристики ритма сердца оценивались с помощью показателей ApEn и DFA. ApEn (approximate entropy) — аппроксимированная энтропия — показатель «сложности» и регулярности динамических систем, был предложен S. Pincus [9]. ApEn отражает вероятность сходных по величине элементов, например, длительности кардиоинтервала, в данной серии. Уменьшение разнообразия и сложности (или увеличение сходства элементов) колебательного процесса соответствует снижению величины ApEn.

DFA (detrended fluctuation analysis) — детрентный флуктуационный анализ — был предложен для обработки физиологических данных C. Peng et al. [10]. DFA является модифицированным методом регрессии, устанавливающим зависимость между функцией $F(n)$, которая служит параметром variability, и величиной n , т.е. объемом равных отрезков, на которые разбивается исходная последовательность. В процессе анализа величина n «пробегает» все возможные значения от единицы до N , где N — общее число вариант в выборке. Функция $F(n)$ по существу является средним квадратичным отклонением регрессионной кривой при каждом значении n . Угол наклона линии, отражающей зависимость $F(n)/n$ в системе логарифмических координат, является параметром DFA, который служит оценкой фрактальности (самоподобия) колебательного процесса.

Сведения об авторах:

КЛЕЩЕНОГОВ Сергей Александрович, канд. мед. наук, ассистент, кафедра функциональной диагностики, ГОУ ДПО «НГИУВ Росздрава», г. Новокузнецк, Россия. E-mail: serg_kle29@mail.ru

СЕРГЕЕВА Любовь Ильинична, канд. мед. наук, доцент, кафедра функциональной диагностики, ГОУ ДПО «НГИУВ Росздрава», г. Новокузнецк, Россия.

МАНДРОВА Раиса Романовна, канд. мед. наук, доцент, зав. кафедрой функциональной диагностики, ГОУ ДПО «НГИУВ Росздрава», г. Новокузнецк, Россия.

Спектрально-частотные показатели ВРС оценивали с помощью компьютерного варианта преобразования Фурье. Компоненты спектра ВРС в высокочастотном (HF), низкочастотном (LF) и очень низкочастотном (VLF) диапазонах определяли в единицах спектральной плотности мощности ($\text{мс}^2/\text{Гц}$) по максимальной амплитуде спектрального пика в соответствующем промежутке частотной шкалы. Собирали международные стандарты частотных диапазонов указанных компонентов спектра ВРС [6].

Общепризнано, что спектральный компонент HF изменяется в тесной зависимости от активности парасимпатической нервной системы. Увеличение ее сопровождается пропорциональным возрастанием амплитуды пика HF в спектре ВРС. По мере смещения частотного диапазона спектра влево, в область более медленных колебаний, усиливается влияние симпатико-адреналовой системы [6]. Учитывая данную закономерность, отношение HF/VLF использовали как оценку вегетативного (ваго-симпатического) баланса. Компонент спектра ВРС в десятисекундном диапазоне (LF), по мнению большинства авторов, отражает активность барорефлекса [7]. Для приведения данных к функции нормального распределения в расчетах использовали преобразованные величины ВРС в виде десятичных логарифмов их значений в $\text{мс}^2/\text{Гц}$ [8].

Сравнение средних групповых величин показателей осуществляли по критерию t Стьюдента, сравнение процентов — по двустороннему критерию χ^2 Фишера [11]. Все расчеты производили на ПЭВМ с использованием стандартного пакета Microsoft Excel.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В соответствии с критериями формирования групп обследования, средние показатели возраста существенно не различались между контрольной (КГ) и основной (ОГ) группами: 25,0 \pm 4,7 лет и 25,9 \pm 5,6 лет, соответственно ($p > 0,05$). Также не было отличий по сроку беременности на момент обследования (КГ: 21,1 \pm 5,8 нед; ОГ: 19,2 \pm 6,5 нед; $p > 0,05$) и догестационному индексу массы тела женщин (КГ: 21,0 \pm 2,6 $\text{кг}/\text{м}^2$; ОГ: 21,3 \pm 2,6 $\text{кг}/\text{м}^2$; $p > 0,05$). В связи с условием отбора, срок родов и масса тела новорожденных в основной группе были значительно ниже. Срок родов: КГ: 39,0 \pm 0,5 нед; ОГ: 34,7 \pm 2,3 нед, $p < 0,001$. Масса тела: КГ: 3544 \pm 359 г; ОГ: 2373 \pm 604 г; $p < 0,001$.

В таблице 1 суммированы результаты тестирования в трех функциональных состояниях беременных: 1) исходное (фон), 2) умственная нагрузка (счет в уме), 3) умеренная гипервентиляция с произвольной частотой дыхания.

Таблица 1
Показатели ВРС при разных функциональных состояниях беременных (M \pm SD)

Показатель	Этап обследования	Группа беременных		t	p
		Контрольная (n = 88)	Основная (n = 54)		
ЧСС, уд/мин	Фон	89,9 \pm 9,8	90,1 \pm 11,1	0,11	нд
	Ум	95,1 \pm 10,7***	94,3 \pm 10,8*	0,43	-
	Г/в	91,4 \pm 9,9	90,9 \pm 10,3	0,28	-
ВСИ, у.е.	Фон	0,71 \pm 0,25	0,67 \pm 0,25	0,91	-
	Ум	0,61 \pm 0,25**	0,61 \pm 0,28	0,00	-
	Г/в	0,76 \pm 0,28	0,81 \pm 0,30*	0,98	-
АрЕп, у.е.	Фон	1,97 \pm 0,59	1,99 \pm 0,70	0,17	-
	Ум	1,80 \pm 0,54*	1,81 \pm 0,63	0,09	-
	Г/в	2,16 \pm 0,57*	2,16 \pm 0,68	0,00	-
DFA, у.е.	Фон	0,81 \pm 0,18	0,82 \pm 0,19	0,31	-
	Ум	0,86 \pm 0,18 ^a	0,86 \pm 0,20	0,00	-
	Г/в	0,77 \pm 0,23	0,74 \pm 0,22*	0,77	-

Примечание: ЧСС - частота сердечных сокращений; ВСИ - ваго-симпатический индекс; АрЕп - аппроксимированная энтропия; DFA - параметр детрентного флуктуационного анализа; Фон - исходное состояние покоя; Ум - умственная нагрузка; проба; Г/в - углубленное дыхание; t - критерий Стьюдента; p - уровень достоверности отличий между контрольной и основной группами; нд - недостоверно; уровень достоверности отличий по сравнению с исходным состоянием покоя: ^a - $p < 0,10$; * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$; *** - $p < 0,001$.

Согласно этим данным, не было различий между контрольной и основной группами по средним показателям ЧСС, ВСИ, АрЕп и DFA как в исходном состоянии, так и при нагрузочных пробах. Умственный «стресс» вызывал достоверное учащение сердечных сокращений у беременных обеих групп, что характерно для симпатической активации. При умеренной гипервентиляции не наблюдалось существенных изменений ЧСС по сравнению с фоновыми значениями показателя.

Вместе с тем, дыхательная проба выявляла заметные отличия между контрольной и основной группами в динамике ВРС. На фоне умеренной гипервентиляции ваго-симпатический индекс значительно возрастал, а параметр DFA реципрокно снижался, что наблюдалось лишь в основной группе женщин. Противоположно направленная динамика показателей ВСИ и DFA обусловлена их свойствами. Физиологический смысл этих изменений состоит в увеличении периодичности кардиодинамики на фоне углубленного дыхания, что оказалось гораздо более характерным для беременных с осложнениями в виде преждевременных родов. Усиление цикличности ВРС в респираторном диапазоне частот (возрастание ВСИ)

Information about authors:

KLESHCHENOGOV Sergei Aleksandrovich, candidate of medical sciences, assistant, department for functional diagnostics, Novokuznetsk State Institute of Improvement of Doctors, Novokuznetsk, Russia. E-mail: serg_kle29@mail.ru

SERGEeva Ljubov Iljichna, candidate of medical sciences, docent, department for functional diagnostics, Novokuznetsk State Institute of Improvement of Doctors, Novokuznetsk, Russia.

MANDROVA Raisa Romanovna, candidate of medical sciences, docent, the head of department for functional diagnostics, Novokuznetsk State Institute of Improvement of Doctors, Novokuznetsk, Russia.

указывало на парасимпатическую активацию. Оказалось, что подобная реакция по вагальному типу у женщин основной группы сочеталась с неизменностью частоты сердечных сокращений при тех же условиях опыта. Это, на первый взгляд, парадоксальное явление в виде увеличения парасимпатической активности при неизменности ЧСС или даже на фоне учащения сердечных сокращений может расцениваться как разобщение контуров симпатической (S) и парасимпатической (PS) регуляции сердца.

Факт разобщения частоты ритма сердца и его вариабельности при углубленном дыхании был установлен Wheeler и Watkins (1973), которые впервые привлекли внимание клиницистов к кардиовагальной регуляции как показателю ВРС [12]. Авторы нашли, что во время углубленного и несколько замедленного дыхания с частотой 12 в мин. (0,2 Гц) у здоровых лиц амплитуда синусовой аритмии сердца значительно увеличивается, при этом также возрастает средняя частота сердечных сокращений (ЧСС). Феномен увеличения ЧСС при гипервентиляции может быть связан с симпатическим рефлексом Бейнбриджа. Рефлекс возникает при растяжении сердечной стенки в фазе вдоха и зависит от падения внутригрудного давления и роста диастолического венозного возврата крови.

В связи с этим можно полагать, что феномен разобщения S и PS контуров кардиальной регуляции при дыхательной пробе является более характерным для беременных с преждевременными родами, чем для женщин с нормальным течением беременности. Возможно, симпатический рефлекс Бейнбриджа, который компенсирует парасимпатическую активацию при углубленном дыхании, имеет более низкий порог при осложненной беременности.

Отсутствие различий средних показателей между сравниваемыми группами не является неожиданным в свете известных данных о значительном индивидуальном разнообразии спектральных оценок ВРС у человека [13]. Источники вариативности рассматриваются в двух аспектах: 1) общей энергетики (амплитуды) колебаний кардиоритма и 2) соотношения основных компонентов в спектре ВРС [14]. Так называемые «депрессивные» виды ВРС с пониженной амплитудой колебаний кардиоритма преимущественно (но не полностью) связаны с повышением симпатического тонуса и учащением ритма сердца.

Соотношение основных частотных компонентов в спектре ВРС учитывается в качестве его профиля. Были выделены «оптимальный», «ваготонический», «депрессивный», «гиперадаптивный», «бароактивный» виды ВРС. Подробное описание и характеристика последних приводится в работах [8, 14]. Кратко следует отметить, что оптимальный вид отличается сбалансированным соотношением основных компонентов спектра ВРС и средней амплитудой колебаний кардиоритма. Ваготонический вид — повышенной мощностью колебаний ритма сердца в частотном диапазоне HF, бароактивный — то же в диапазоне LF. Депрессивный вид ВРС I типа характеризуется изолированным снижением спектральной мощности в

HF-диапазоне, депрессивный вид II типа — то же в VLF-диапазоне. Понятие «сбалансированный» профиль спектра ВРС включает эмпирически найденное соотношение компонентов VLF/LF/HF в пропорции приблизительно 10/1/2 при условии положения испытуемых сидя и в состоянии покоя. При этом общая энергетика колебаний определяется по компоненту VLF, логарифмированная величина которого по амплитуде спектрального пика должна лежать в пределах 1,4-2,1 у.е., в среднем $1,75 \pm 0,19$ у.е. [8]. Следует заметить, что данная классификация отражает существующую реальность индивидуального разнообразия спектров ВРС у человека, которую нельзя не учитывать.

С данной точки зрения полученные величины показателей ВРС (табл. 1) логично рассматривать как результат усреднения альтернативных тенденций внутри сравниваемых групп. Указанные тенденции могли взаимно компенсироваться, давая в итоге аналогичные среднегрупповые показатели.

При анализе соотношения различных спектральных видов ВРС было найдено значительное преобладание оптимальных (сбалансированных) вариантов в контрольной группе беременных по сравнению с основной группой (КГ: 31,8 %; ОГ: 16,7 %; $p = 0,04$). Наоборот, депрессивные виды ВРС I типа, отражающие повышенную симпатическую активность, преобладали в основной группе женщин (ОГ: 25,9 %; КГ: 15,9 %; $p = 0,11$). Доля ваготонических и бароактивных видов ВРС была сопоставимой в обеих группах: ОГ: 27,8 %; КГ: 30,7 %; $p = 0,72$ и ОГ: 9,2 %; КГ: 7,9 %; $p = 0,26$, соответственно.

Следовательно, внутри групп имелись альтернативные тенденции вегетативного баланса с его нарушением в виде повышенной симпатической активности в группе осложненной беременности.

Учитывая найденную в данной работе тенденцию различной реактивности женщин сравниваемых групп на дыхательную пробу, было важно выяснить, при каких видах ВРС эти различия являлись более значимыми. В таблице 2 суммированы результаты анализа в отношении показателей нелинейной динамики ритма сердца.

Видно, что направленность динамики показателей на фоне гипервентиляции была различной при разных видах ВРС женщин. В отношении показателя АрЕп наиболее значимое различие ($p = 0,07$) наблюдалось при оптимальном (Опт) виде ВРС, так как нагрузочное увеличение АрЕп в контрольной группе здесь встречалось чаще, чем в основной группе. Соответственно, динамика в форме депрессии АрЕп при дыхательной пробе наблюдалась значительно чаще у женщин с осложненной беременностью. При ваготонических (Ваг) видах ВРС имелась аналогичная, но менее выраженная тенденция ($p = 0,16$). Объединенные (Опт + Ваг) подгруппы контрольной и основной групп различались по фактору динамики АрЕп на гипервентиляцию более значительно: КГ: -36,3 %, +63,7 %; ОГ: -66,7 %, 33,3 %; $p = 0,012$.

Следовательно, снижение показателя аппроксимированной энтропии ВРС при углубленном дыха-

Таблица 2
Процентное соотношение различной направленности нагрузочной динамики показателей при гипервентиляции у беременных

Показатель	Вид ВРС	Группа беременных		p
		Контрольная	Основная	
АрЕп, у.е.	Оптимальный	- 14,3	- 44,4	0,07
		+ 85,7	+ 55,6	
	Ваготонический	- 59,2	- 80,0	0,16
DFA, у.е.	Оптимальный	- 71,4	- 66,7	0,80
		+ 28,6	+ 33,3	
	Ваготонический	- 74,1	- 36,7	0,017
АрЕп, у.е.	Оптимальный	- 14,3	- 21,4	0,63
		+ 85,7	+ 78,6	
	Депрессивный I типа	- 21,4	- 71,4	0,005
DFA, у.е.	Оптимальный	- 71,4	- 66,7	0,80
		+ 28,6	+ 33,3	
	Ваготонический	- 74,1	- 36,7	0,017
DFA, у.е.	Оптимальный	- 71,4	- 66,7	0,80
		+ 28,6	+ 33,3	
	Депрессивный I типа	- 21,4	- 71,4	0,005
DFA, у.е.	Оптимальный	- 71,4	- 66,7	0,80
		+ 28,6	+ 33,3	
	Ваготонический	- 74,1	- 36,7	0,017
DFA, у.е.	Оптимальный	- 71,4	- 66,7	0,80
		+ 28,6	+ 33,3	
	Депрессивный I типа	- 21,4	- 71,4	0,005

Примечание: АрЕп - аппроксимированная энтропия; DFA - параметр детрентного флуктуационного анализа; минусом и плюсом помечены соответственно процентные доли наблюдений с отрицательной и положительной динамикой показателя по отношению к его фоновому значению; p - уровень достоверности отличий между контрольной и основной группами (двусторонний критерий ф Фишера).

нии являлось положительным результатом теста в отношении патологических процессов, приводящих к преждевременным родам. Следует отметить при этом тот факт, что дифференциальный критерий имел место лишь при средней и высокой амплитуде колебаний ритма сердца, т.е. в подгруппах женщин с оптимальным и ваготоническим видами ВРС.

В отношении показателя DFA были найдены выраженные различия его изменчивости при гипервентиляции в альтернативных подгруппах беременных с ваготоническим и симпатикотоническим вариантами вегетативного дисбаланса. В подгруппе Ваг наб-

людался преимущественный прирост DFA в ответ на дыхательную пробу в основной группе беременных по сравнению с контрольной ($p = 0,017$). Наоборот, в подгруппе депрессивного вида ВРС I типа (ДИ), отражающего дисбаланс в пользу симпатической активности, динамика DFA в основной группе женщин оказалась преимущественно отрицательной ($p = 0,005$).

Таким образом, альтернативные тенденции нагрузочных сдвигов DFA в основной и контрольной группах на фоне умеренной гипервентиляции беременных оказались наиболее значимыми. Следует заметить, что условием выявления дифференциального критерия являлось состояние вегетативного дисбаланса у беременных как ваготонической (подгруппа Ваг), так и симпатикотонической (подгруппа ДИ) направленности.

ВЫВОДЫ:

1. При тестировании в сроках от 16 до 24 недели беременности в группе женщин с осложнениями в форме спонтанных преждевременных родов повышена доля лиц с вегетативным дисбалансом по типу симпатической активации.
2. Развитие патологических процессов, приводящих к преждевременным родам, может успешно прогнозироваться на доклинической стадии с помощью методов оценки вариабельности ритма сердца матери.
3. Чувствительными предикторами преждевременных родов являются показатели нелинейной динамики ритма сердца матери: аппроксимированная энтропия и скалярный параметр детрентного флуктуационного анализа.
4. Условием выявления прогностического дифференциального признака является предъявление испытываемой нагрузочной пробы в виде умеренной гипервентиляции и наличие у женщин вегетативного дисбаланса по данным спектрального анализа вариабельности ритма сердца.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Сидельникова, В.М. Преждевременные роды. Недоношенный ребенок: руков. для врачей /Сидельникова В.М., Антонов А.Г. – М., 2006. – 447 с.
2. Holst, D. Preterm birth and inflammation – the role of genetic polymorphisms /Holst D., Garnier Y. //Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. – 2008. – V. 141. – P. 3-9.
3. Inherited predisposition to spontaneous preterm delivery /Bhattacharya S., Amalraj R., Ruiz M. et al. //Obstetrics & Gynecology. – 2010. – V. 115. – P. 1125-1133.
4. Himes, K. Genetic susceptibility to infection-mediated preterm birth /Himes K., Simhan H. //Neurosc. Biobehav. Rev. – 2009. – V. 33. – P. 191-203.
5. Epidemiology and causes of preterm birth /Goldenberg R., Culhane J., Iams J., Romero R. //Lancet. – 2008. – V. 371. – P. 75-84.
6. Heart rate variability: Standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology /Camm A., Malik M., Bigger J. et al. //Circulation. – 1996. – V. 93. – P. 1043-1065.
7. Beckers, F. Aging and nonlinear heart rate control in a healthy population /Beckers F., Verheyden B., Aubert A. //Am. J. Physiol. – 2006. – V. 290. – P. H2560-H2570.
8. Клещеногов, С.А. Спектральный компьютерный анализ кардиоритма беременных. Оценка течения и прогнозирование осложнений беременности: метод. пособие для практик. врачей /Клещеногов С.А., Флейшман А.Н. – Новокузнецк, 2003. – 30 с.
9. Pincus S. Approximate entropy as a measure of system complexity /Pincus S. //Proc. Natl. Acad. Sci. USA. – 1991. – V. 88. – P. 2297-2301.
10. Quantification of scaling exponents and crossover phenomena in nonstationary heartbeat time series /Peng C., Havlin S., Stanley A. et al. //Chaos. – 1995. – V. 5. – P. 82-87.
11. Гублер, Е.В. Вычислительные методы анализа и распознавания патологических процессов /Гублер Е.В. – Л., 1978. – 296 с.
12. Shields, R. Heart rate variability with deep breathing as a clinical test of cardiovagal function /Shields R. //Cleveland Clin. J. Med. – 2009. – V. 76 (Suppl. 2). – P. S37-S40.
13. Changes in 24-hour heart rate variability during normal pregnancy /Stein P., Hagley M., Cole P. et al. //Am. J. Obstet. Gynec. – 1999. – V. 180. – P. 978-985.
14. Флейшман, А.Н. Медленные колебания гемодинамики. Теория, практическое применение в клинической медицине и профилактике /Флейшман А.Н. – Новосибирск, 1999. – 266 с.



Блохин Б.М., Сёмин Е.В., Каграманова К.Г., Майорова О.А.
 Российский государственный медицинский университет им. Н.И. Пирогова,
 г. Москва

РОЛЬ HLA-АНТИГЕНОВ В ФОРМИРОВАНИИ АТОПИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ МОСКОВСКОГО РЕГИОНА

За последние годы произошёл существенный скачок в исследовании системы HLA, суть которого состоит в том, что от исследования белковых молекул HLA перешли к исследованию непосредственно генетического материала, который определяет аллельный полиморфизм системы HLA. Это стало возможно благодаря открытию и внедрению в клиническую и лабораторную практику метода полимеразной цепной реакции. В статье приведены результаты собственного исследования, целью которого было изучить на популяционном уровне современным молекулярно-генетическим методом особенности системы HLA I, II классов у детей и подростков с персистирующим течением atopических заболеваний Московского региона и оценить роль системы HLA при формировании данной патологии. Были установлены определённые аллельные специфичности, присутствие которых свидетельствует о положительной или отрицательной ассоциации с atopическими заболеваниями. Полученные данные могут быть использованы в клинической практике врачами-педиатрами, подростковыми врачами и аллергологами-иммунологами для прогнозирования развития atopии у детей с отягощённым наследственным анамнезом, позволят повысить эффективность профилактики и терапии atopической патологии, разработать оптимальные схемы лечения с учётом полученных результатов комплексного аллергологического и молекулярно-генетического обследования.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: HLA-антигены; полимеразная цепная реакция; atopические заболевания у детей.

Blokhin B.M., Syomin Y.V., Kagramanova K.G., Mayorova O.A.
 Russian state medical university named after N.I. Pirogov, Moscow

THE ROLE OF HLA ANTIGENS IN ATOPIC DISEASES FORMATION IN CHILDREN AND ADOLESCENTS OF MOSCOW REGION

A considerable leap of HLA system research has occurred lately. Its essence is conversion from investigations of protein HLA molecules to investigations of directly genetic material that determines allelic polymorphism of HLA system. That was possible due to discovery and adoption of the polymerase chain reaction method into clinical and laboratory practice. The results of our own research are presented in the article. Its purpose was to study the HLA system's traits of class I and class II at the population level by the most up-to-date molecular genetics methods in children and adolescents with persistent clinical course of atopic diseases in Moscow region, and to estimate the role of the HLA system in the above-listed pathology's formation. The allelic specificities have been revealed. Their presence testifies to positive or negative association with atopic diseases. The derived data can be used by pediatricians, adolescents physician, allergologists and immunologists in clinical practice to predict atopic development for children burdened with hereditary anamnesis, to increase an efficiency of prophylaxis and therapy of atopic pathology, to develop optimal treatment plan taking into account the derived results of complex allergological and the molecular genetics examinations.

KEY WORDS: HLA antigens; the polymerase chain reaction; atopic diseases in childhood.

Системе HLA (Human Leukocyte Antigens — человеческие лейкоцитарные антигены), принадлежит ведущая роль в регуляции иммунного ответа. Она располагается на участке короткого плеча 6 аутосомной хромосомы (6p21.31) [1]. Система HLA, обеспечивая регуляцию иммунного ответа, осуществляет генетический контроль взаимодействия всех иммунокомпетентных клеток организма, распознавание своих и чужеродных клеток, запуск и реализацию иммунного ответа [2]. За последние годы произошёл существенный скачок в исследовании этой системы. Принципиальным отличием нового подхода явился переход от использования в качестве объекта исследования белковых молекул HLA, экспрессированных на мембранах клеток, к

исследованию непосредственно генетического материала — участков ДНК (дезоксирибонуклеиновой кислоты), определяющих аллельный полиморфизм системы HLA, которое стало возможно после открытия и внедрения метода полимеразной цепной реакции [3].

Первые сведения о роли системы HLA в развитии заболеваний были получены ещё в 60-х годах 20 века, но начало нового направления в иммуногенетике, получившего название «HLA и болезни», было положено в 1973 году, когда у больных анкилозирующим спондилоартритом обнаружили высокую частоту встречаемости антигена B27 [2]. В настоящее время насчитывается более 40 HLA-ассоциированных болезней [4].

Первые работы по изучению возможной роли антигенов HLA класса I, II в развитии atopических заболеваний были проведены в 70-х годах 20 века [5]. Проведенные в последние годы исследования, в которых для определения HLA генотипа использовалось молекулярно-генетическое ДНК-типирование, в основе которого лежит полимеразная цепная ре-

Корреспонденцию адресовать:

СЁМИН Евгений Владимирович,
 117331, г. Москва, ул. Марии Ульяновой, д. 13.
 ДГП № 10.
 Тел.: 8 (499) 131-34-06; 8 (499) 131-74-64; +7-926-829-85-57.
 E-mail: johnsemin@mail.ru

акция, установили связь различных проявлений атопии с некоторыми аллелями локусов A*, B*, C*, DR*, DQ*, DP* [6-10].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 60 детей и подростков европеоидов в возрасте от 5 до 18 лет с персистирующим течением аллергического ринита/риноконъюнктивита, атопического дерматита и/или атопической бронхиальной астмы после подписания родителями пациента или пациентом информированного согласия на участие в исследовании. Критерием исключения детей и подростков из исследования был отказ родителей пациента или пациента от подписания информированного согласия и участия в исследовании.

Контрольная группа была представлена 1700 образцов пуповинной крови условно здоровых новорожденных детей, внесённых в реестр неродственных доноров в городе Москве. Образцы пуповинной крови находятся на хранении в ГУЗ «БСК ДЗМ» (Государственное учреждение здравоохранения «Банк стволовых клеток Департамента здравоохранения города Москвы»).

Диагноз аллергического ринита основывался на диагностических критериях ARIA (Allergic rhinitis and its impact on asthma), 2010 [11]. Диагноз атопического дерматита основывался на общепринятых диагностических критериях, сформулированных Hanifin и Rajka [12]. Диагноз атопической бронхиальной астмы основывался на диагностических критериях GINA [13].

Всем пациентам были выполнены: клинический анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови, риноцитология, спирометрия: исход + проба с бронхолитиком (для детей старше 5 лет), кожно-скарификационное тестирование с неинфекционными переменными аллергенами, исследование общего сывороточного иммуноглобулина E и аллергенспецифических IgE, HLA-типирование методом ПЦР (полимеразной цепной реакции) с помощью олигонуклеотидных зондов и аллель-специфических праймеров.

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием методик Стентона Гланца (1999 год) с помощью программы «Statistica 6.0». Для проверки значимости связи между двумя категоризованными переменными, вычисленными в результате прямого подсчёта, использовался точный двусторонний критерий Фишера ($p = \Sigma p_i$) с вероятностью ошибки $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Для изучения генетической предрасположенности к атопическим заболеваниям был проведен сравнительный анализ распределения аллельных вариантов всех генов HLA в генотипе основной и контрольной групп. Распределение групп аллелей HLA I и II классов у больных по сравнению с популяционным контролем отражено в таблицах 1-5.

Как видно из представленной таблицы 1, выявлена статистически значимая положительная ассоциация с атопией для специфичности HLA-A*02. В основной группе частота встречаемости составляла 41,67% ($f = 0,4167$), в то время как в контрольной группе – 28,69% ($f = 0,2869$), $p = 0,029$. Для специфичностей HLA-A*11, HLA-A*32 была получена статистически значимая отрицательная ассоциация с атопией. Специфичность HLA-A*11 в основной группе встречалась в 1,67% случаев ($f = 0,0167$), в группе контроля – в 6,16% ($f = 0,0616$), $p = 0,0467$. Специфичность HLA-A*32 в основной группе не встречалась,

Таблица 1
Анализ распределения аллельных вариантов генов HLA в генотипе основной и контрольной групп

HLA-специфичности	Основная группа (n = 60)		Контрольная группа (n = 1700)		p
	%	f	%	f	
A*01	10,00%	0,1	11,38%	0,11	0,77
A*02	41,67%	0,42	28,69%	0,29	0
A*03	10,00%	0,1	13,31%	0,13	0,34
A*11	1,67%	0,02	6,16%	0,06	0,05
A*23	5,00%	0,05	2,72%	0,03	0,15
A*24	5,00%	0,05	9,77%	0,1	0,08
A*25	8,33%	0,08	5,31%	0,05	0,15
A*26	5,00%	0,05	4,96%	0,05	1
A*29	1,67%	0,02	1,68%	0,02	1
A*30	1,67%	0,02	2,78%	0,03	0,77
A*31	3,33%	0,03	2,28%	0,02	0,36
A*32	0	0	3,00%	0,03	0,05
A*33	1,67%	0,02	2,18%	0,02	1
A*34	0	0	0,03%	0	1
A*66	0	0	0,63%	0,01	1
A*68	5,00%	0,05	3,82%	0,04	0,47
A*69	0	0	0,35%	0	1
A*80	0	0	0,03%	0	1

Примечание: f - частота встречаемости специфичностей (в долях); p - точный двусторонний критерий Фишера.

Сведения об авторах:

БЛОХИН Борис Моисеевич, доктор мед. наук, профессор, заслуженный врач России, зав. кафедрой поликлинической и неотложной педиатрии, скорой медицинской помощи педиатрического факультета, РГМУ им. Н.И. Пирогова, г. Москва, Россия. E-mail: blokhinb@mail.ru

СЁМИН Евгений Владимирович, аспирант, кафедра поликлинической и неотложной педиатрии, скорой медицинской помощи педиатрического факультета, РГМУ им. Н.И. Пирогова, г. Москва, Россия. E-mail: johnsemin@mail.ru

КАГРАМАНОВА Карина Георгиевна, канд. мед. наук, ассистент, кафедра поликлинической и неотложной педиатрии, скорой медицинской помощи педиатрического факультета, РГМУ им. Н.И. Пирогова, г. Москва, Россия. E-mail: karin-kagri@mail.ru

МАЙОРОВА Ольга Андреевна, доктор мед. наук, профессор, зав. кафедрой поликлинической педиатрии московского факультета, РГМУ им. Н.И. Пирогова, г. Москва, Россия.

а в группе контроля частота встречаемости составила 3,00 % ($f = 0,0300$), $p = 0,0491$. На основании полученных данных можно отклонить «нулевую гипотезу».

Сравнение частоты встречаемости специфичностей (групп аллелей) локуса HLA-B* в основной и контрольной группах показано в таблице 2. Как следует из представленной таблицы 2, статистически значи-

Таблица 2
Частота встречаемости специфичностей (групп аллелей) локуса HLA-B* в основной и контрольной группах

HLA-специфичности	Основная группа (n = 60)		Контрольная группа (n = 1700)		p
	%	f	%	f	
B*07	10,00%	0,1	11,99%	0,12	0,12
B*08	5,00%	0,05	6,75%	0,07	0,07
B*13	3,33%	0,03	6,87%	0,07	0,07
B*14	0	0	2,70%	0,03	0,03
B*15	10,00%	0,1	5,49%	0,05	0,05
B*18	5,00%	0,05	8,37%	0,08	0,08
B*27	11,67%	0,12	5,12%	0,05	0,05
B*35	8,33%	0,08	9,79%	0,1	0,1
B*37	0	0	1,01%	0,01	0,01
B*38	8,33%	0,08	4,36%	0,04	0,04
B*39	5,00%	0,05	1,96%	0,02	0,02
B*40	6,67%	0,07	4,63%	0,05	0,05
B*41	0	0	3,19%	0,03	0,03
B*44	15,00%	0,15	10,00%	0,1	0,1
B*45	0	0	0,21%	0	0
B*46	0	0	0,21%	0	0
B*47	0	0	0,37%	0	0
B*48	0	0	0,46%	0	0
B*49	1,67%	0,02	1,69%	0,02	0,02
B*50	0	0	1,44%	0,01	0,01
B*51	3,33%	0,03	4,02%	0,04	0,04
B*52	0	0	3,07%	0,03	0,03
B*53	1,67%	0,02	0,15%	0	0
B*54	0	0	0,03%	0	0
B*55	1,67%	0,02	1,01%	0,01	0,01
B*56	1,67%	0,02	1,17%	0,01	0,01
B*57	0	0	3,01%	0,03	0,03
B*58	1,67%	0,02	1,01%	0,01	0,01
B*73	0	0	0,12%	0	0
B*78	0	0	0,03%	0	0

Примечание: f - частота встречаемости специфичностей (в долях); p - точный двусторонний критерий Фишера.

мая положительная ассоциация с атопией при сравнении основной и контрольной групп была выявлена для следующих специфичностей: HLA-B*15 – 10,00 % ($f=0,1000$) в основной группе против 5,49 % ($f = 0,0549$) в контрольной группе, $p = 0,0434$; HLA-B*27 – 11,67 % ($f = 0,1167$) в основной группе против 5,12 % ($f = 0,0512$) в контрольной группе, $p = 0,0055$; HLA-B*39 – 5,00 % ($f = 0,0500$) в основной группе против 1,96 % в контрольной группе, $p = 0,0364$; HLA-B*53 – 1,67 % ($f = 0,0167$) в основной группе против 0,15 % ($f = 0,0015$) в контрольной группе, $p = 0,0234$.

Для специфичностей HLA-B*52 и HLA-B*57, напротив, была получена статистически значимая отрицательная ассоциация с атопией. Данные специфичности в основной группе не встречались, в то время как в группе контроля встречались в 3,07 % случаев ($f = 0,0307$), $p = 0,0498$ и 3,01 % ($f = 0,0301$), $p = 0,0492$, соответственно.

Частота встречаемости специфичностей (групп аллелей) локуса HLA-C* в основной и контрольной группах представлена в таблице 3. Из таблицы 3 видно, что при сравнении частоты встречаемости специфичностей локуса HLA-C* в основной и контрольной группах было выявлено статистически значимое отличие между ними по специфичностям HLA-C*03 (положительная ассоциация с атопией), HLA-C*06 (отрицательная ассоциация с атопией). Специфичность HLA-C*03 в основной группе выявлялась у 15,00 % пациентов ($f = 0,1500$), тогда как в контрольной группе – у 9,09 % ($f = 0,0909$), $p = 0,0363$. Специфичность HLA-C*06 в основной группе выявлялась у 3,33 % пациентов ($f = 0,0333$), в контрольной группе – у 13,02 % ($f = 0,1302$), $p = 0,0007$.

Не менее интересные результаты были получены при сопоставлении частоты встречаемости генов HLA II класса.

Результаты частоты встречаемости специфичностей (групп аллелей) локуса HLA-DRB1* в основной и контрольной группах представлены в таблице 4. Как видно из таблицы 4, статистически значимая положительная ассоциация с атопией при сравнении основной и контрольной групп были выявлены для специфичности HLA-DRB1*09. В основной группе специфичность HLA-DRB1*09 встречалась 5,00 % случаев ($f = 0,0500$), тогда как в контрольной группе – в 1,46 % ($f = 0,0146$), $p = 0,0109$. Кроме этого, была получена статистически значимая отрицательная ассоциация с атопией для специфичностей HLA-DRB1*04 и HLA-DRB1*07. Специфичность HLA-DRB1*04 в основной группе встречалась в 5,00 % случаев ($f =$

Information about authors:

BLOKHIN Boris Moiseyevich, doctor of medical sciences, professor, honoured physician of the RF, the head of polyclinic and urgent pediatrics and emergency department of the pediatric faculty, Russian state medical university named after N.I. Pirogov, Moscow, Russia. E-mail: blokhinb@mail.ru

SYOMIN Yevgeny Vladimirovich, postgraduate student, polyclinic and urgent pediatrics and emergency department of the pediatric faculty, Russian state medical university named after N.I. Pirogov, Moscow, Russia. E-mail: johnsemin@mail.ru

KAGRAMANOVA Karina Georgievna, candidate of medical science, assistant, polyclinic and urgent pediatrics and emergency department of the pediatric faculty, Russian state medical university named after N.I. Pirogov, Moscow, Russia. E-mail: karin-kagri@mail.ru

MAYOROVA Olga Andreevna, Ph.D, professor, the head of polyclinic pediatrics of Moscow faculty, Russian state medical university named after N.I. Pirogov, Moscow, Russia.

Таблица 3
Частота встречаемости специфичностей (групп аллелей) локуса HLA-C* в основной и контрольной группах

HLA-специфичности	Основная группа (n = 60)		Контрольная группа (n = 1700)		p
	%	f	%	f	
C*01	5,00%	0,05	4,19%	0,04	0,64
C*02	8,33%	0,08	6,26%	0,06	0,34
C*03	15,00%	0,15	9,09%	0,09	0,04
C*04	15,00%	0,15	12,71%	0,13	0,49
C*05	5,00%	0,05	3,81%	0,04	0,47
C*06	3,33%	0,03	13,02%	0,13	0
C*07	26,67%	0,27	25,73%	0,26	0,83
C*08	1,67%	0,02	2,89%	0,03	0,58
C*12	13,33%	0,13	13,44%	0,13	1
C*14	0	0	1,65%	0,02	0,26
C*15	3,33%	0,03	2,35%	0,02	0,53
C*16	1,67%	0,02	1,75%	0,02	1
C*17	1,67%	0,02	3,02%	0,03	0,58
C*18	0	0	0,10%	0	1

Примечание: f - частота встречаемости специфичностей (в долях);
p - точный двусторонний критерий Фишера.

0,0500), в группе контроля – в 11,06 % (f = 0,1106), p = 0,53. Специфичность HLA-DRB1*07 в основной группе встречалась в 6,67 % случаев (f = 0,0667), в группе контроля – в 14,86 % (f = 0,1486), p = 0,0115.

Сравнение частоты встречаемости специфичностей (групп аллелей) локуса HLA-DQB1* в основной и контрольной группах показано в таблице 5. Из представленной таблицы следует, что статистически значимая отрицательная ассоциация с атопией была выявлена для специфичности HLA-DQB1*02, которая составила 13,33 % случаев (f = 0,1333) в основной группе в отличие от 21,14 % (f = 0,0214), p = 0,0389 в контрольной группе.

Данные, полученные при сравнении частот встречаемости специфичностей (групп аллелей) в основной и контрольной группах и представляющиеся как статистически значимые, были подвергнуты дальнейшему статистическому анализу. Силу ассоциации анализируемых признаков определяли с помощью величины относительного риска (RR), величины отношения шансов (OR): $RR = A \times (A+B) / C \times (C+D)$, $OR = A \times D / B \times C$, где A – число больных с определённым геном, B – число здоровых с определённым геном, C – число больных без гена, D – число здоровых без гена. Для перечисленных критериев рассчитывался доверительный интервал (CI) при 95 % уровне значимости.

Важно сказать, что доверительные интервалы для показателей относительного риска развития заболевания и отношения шансов не должны проходить через 1. В противном случае значение риска учитывать нельзя и данные специфичности не могут рассматриваться в качестве маркеров атопии. При значениях RR и OR больше единицы можно говорить о том, что конкретная специфичность ассоциирована с за-

Таблица 4
Частота встречаемости специфичностей (групп аллелей) локуса HLA-DRB1* в основной и контрольной группах

HLA-специфичности	Основная группа (n = 60)		Контрольная группа (n = 1700)		p
	%	f	%	f	
DRB1*01	16,67%	0,17	12,14%	0,12	0,16
DRB1*03	6,67%	0,07	6,50%	0,07	0,85
DRB1*04	5,00%	0,05	11,06%	0,11	0,04
DRB1*07	6,67%	0,07	14,86%	0,15	0,01
DRB1*08	5,00%	0,05	3,42%	0,03	0,31
DRB1*09	5,00%	0,05	1,46%	0,01	0,01
DRB1*10	0	0	0,92%	0,01	0,62
DRB1*11	18,33%	0,18	13,05%	0,13	0,1
DRB1*12	0	0	2,60%	0,03	0,07
DRB1*13	16,67%	0,17	13,94%	0,14	0,42
DRB1*14	3,33%	0,03	1,87%	0,02	0,29
DRB1*15	10,00%	0,1	13,21%	0,13	0,41
DRB1*16	6,67%	0,07	4,47%	0,04	0,26
DRB1*17	0	0	1,55%	0,02	0,26

Примечание: f - частота встречаемости специфичностей (в долях);
p - точный двусторонний критерий Фишера.

Таблица 5
Частота встречаемости специфичностей (групп аллелей) локуса HLA-DQB1* в основной и контрольной группах

HLA-специфичности	Основная группа (n = 60)		Контрольная группа (n = 1700)		p
	%	f	%	f	
DQB1*02	13,33%	0,13	21,14%	0,21	0,04
DQB1*03	33,33%	0,33	33,02%	0,33	0,92
DQB1*04	5,00%	0,05	3,63%	0,04	0,45
DQB1*05	26,67%	0,27	19,94%	0,2	0,08
DQB1*06	21,67%	0,22	22,24%	0,22	1

Примечание: f - частота встречаемости специфичностей (в долях);
p - точный двусторонний критерий Фишера.

болеванием и чем больше эти величины, тем ассоциация более выражена. При кажущейся сопоставимости величин RR и OR видно, что отношение шансов во всех случаях немного превышает значения относительного риска. Необходимо отметить, что при условии $OR > RR$ фактор способствует развитию заболевания.

Среди вычисленных показателей относительного риска и отношения шансов высокие и достоверные значения этих показателей в основной группе отмечены для следующих специфичностей: HLA-B*15 (RR = 2,034, OR = 2,106), HLA-B*27 (RR = 2,569, OR = 2,702), HLA-B*39 (RR = 2,610, OR = 2,764), HLA-B*53 (RR = 8,291, OR = 11,207), HLA-DRB1*09 (RR = 3,389, OR = 3,701).

Для специфичностей HLA-A*02 и HLA-C*03 показатели RR, OR достоверны (p < 0,05), но доверительные интервалы проходят через 1. Это указывает на низкую ассоциацию данных специфичностей с атопией. Таким образом, проведенный анализ позво-

ляет предполагать существование генетически детерминированной связи развития атопии с выявленными статистически значимыми специфичностями (группами аллелей).

Значения относительного риска и отношения шансов для специфичностей, выявленных в основной группе как статистически значимые отрицательные ассоциации, были меньше единицы для следующих специфичностей: HLA-C*06 (RR = 0,229, OR = 0,221); HLA-DRB1*04 (RR = 0,418, OR = 0,408), HLA-DRB1*07 (RR = 0,400, OR = 0,389), HLA-DQB1*02 (RR = 0,568, OR = 0,556). Значения RR и OR практически не отличались. Доверительные интервалы < 1, $p < 0,05$. В данной ситуации ассоциацию с атопией можно считать отрицательной. Такое сочетание низких показателей относительного риска и отношения шансов с высокими показателями превентивной фракции позволяет говорить об устойчивости к развитию атопии при наличии данных специфичностей.

ВЫВОДЫ И ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Таким образом, в исследуемой группе выявлены положительные ассоциации атопических заболеваний с HLA-специфичностями HLA-B*15 (RR =

2,034, OR = 2106), HLA-B*27 (RR = 2,569, OR = 2,702), HLA-B*39 (RR = 2,610, OR = 2,764), HLA-B*53 (RR = 8,291, OR = 11,207), HLA-DRB1*09 (RR = 3,389, OR = 3,701); выявлены отрицательные ассоциации с атопическими заболеваниями по специфичностям: HLA-C*06 (RR = 0,229, OR = 0,221); HLA-DRB1*04 (RR = 0,418, OR = 0,408), HLA-DRB1*07 (RR = 0,400, OR = 0,389), HLA-DQB1*02 (RR = 0,568, OR = 0,556).

2. Полученные методом полимеразной цепной реакции данные распределения генов системы HLA у условно здорового детского населения кавказоидов (европеоидов) Московского региона и пациентов с атопией рекомендуется использовать для проведения подобных исследований в медицинских учреждениях аналогичного профиля других регионов России для выявления групп риска и создания регистра больных атопическими заболеваниями.
3. Определение у новорожденных детей, особенно у детей из групп риска по развитию атопических заболеваний, специфических маркеров системы HLA методом ПЦР рекомендуется учитывать как фактор риска развития атопических заболеваний и для генетического прогнозирования в семьях больных атопическими заболеваниями.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Genes encoding three new members of the leukocyte antigen 6 superfamily, together with genes encoding the regulatory nuclear chloride ion channel protein (hRJNCC) and an N omega-dimethylarginine dimethylaminohydrolase homologue, are found in a 30-kb segment of MHC class III region /Ribas G., Neville M., Wixon J.L. et al. //J. Immunol. – 1999. – V. 163. – P. 278-287.
2. Хаитов, Р.М. Геномика HLA: новые возможности молекулярной генетики человека в диагностике и терапии /Хаитов Р.М., Алексеев Л.П. //Молекулярная медицина. – 2003. – Т. 1. – С. 17-31.
3. Marsh SGE: The IMGT/HLA Database /Robinson J., Lopez R., Parham P. et al. //Nucleic Acids Research. – 2009. – V. 37. – P. 1013-1017.
4. Nakamura, M.C. Contemporary concepts of autoimmunity and autoimmune diseases /Nakamura M.C., Nakamura R.M. //J. Clin. Lab. Anal. – 1992. – V. 6. – P. 275-289.
5. Predisposition for atopy or allergy linked to HLA /Greets S.J., Pottgens H., Limburg M. et al. //Lancet. – 1975. – V. I. – P. 461.
6. A simple and rapid method for genomic DNA extraction from jugal epithelial cells: application to human lymphocyte antigen typing in one large family of atopic/asthmatic probands /Aron Y., Svwieczewski E., Lockhart A. et al. //Allergy. – 1994. – V. 49. – P. 788-790.
7. Essential role for the pi 10 phosphoinositide 3-kinase in the allergic response /Ali K., Bilancio A., Thomas M. et al. //Nature. – 2004. – V. 431. – P. 1007-1011.
8. Genetics and specific immune response in allergy to birch pollen and food: evidence of a strong, positive association between atopy and the HLA class II allele HLA-DR7 /Senecal H., Geny S., Desvaux F.X. et al. //J. Allergy Clin. Immunol. – 1999. – V. 104. – P. 395-401.
9. Possible association between cockroach allergy and HLA class II antigens /Kalpaklioglu A.F., Turan M. et al. //Ann. Allergy Asthma Immunol. – 2002. – V. 89. – P. 155-158.
10. Genetic restrictions in olive pollen allergy /Cardaba B., Cortegano I., Florido F. et al. //J. Allergy Clin. Immunol. – 2000. – V. 105. – P. 292-298.
11. Allergic rhinitis and its impact on asthma //Guidelines. – 2010. – V. 9/8/2010. – P. 21.
12. Atopic dermatitis: a review of diagnosis and treatment /Correale C., Walker C., Murphy L. et al. //Am. Family. Phys. – 1999. – V. 60. – P. 1191-1197.
13. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы /под ред. Чучалина А.Г. – М., 2007. – 104 с.



Ивлев Е.В., Григорьев Е.В., Штернис Т.А., Ахапкин С.М., Жданов В.В.
 Кемеровская государственная медицинская академия,
 Кемеровская областная клиническая больница,
 г. Кемерово

ГАЗООБМЕН И РЕАКЦИЯ СИМПАТОАДРЕНАЛОВОЙ СИСТЕМЫ ПРИ НАЗОТРАХЕАЛЬНОЙ ИНТУБАЦИИ ВО ВРЕМЯ ОПЕРАЦИЙ ЧЕЛЮСТНО-ЛИЦЕВОЙ ОБЛАСТИ У ДЕТЕЙ

С целью оптимизации анестезиологического обеспечения операций челюстно-лицевой области изучены параметры газообмена, уровня глюкозы и кортизола в периферической крови у 50 детей, которым обеспечивали проходимость дыхательных путей двухэтапной назотрахеальной интубацией по проводнику (основная группа, 25 детей) и одноэтапной назотрахеальной интубацией (контрольная группа, 25 детей). В результате исследования выявлено, что при двухэтапной назотрахеальной интубации повышение уровня $p_{ET}CO_2$ наблюдалось только при экстубации ($p = 0,02$). При одноэтапной назотрахеальной интубации гиперкапния и гипоксемия отмечались во время ИТ и постепенно регрессировали после перевода пациента на ИВЛ. В контрольной группе при экстубации также отмечалась гиповентиляция. Проведенный анализ различий в реакции симпатoadреналовой системы между группами показал, что уровень кортизола в опытной группе на этапе интубации трахеи был меньше, чем в контрольной группе ($p = 0,00$). Уровень глюкозы при двухэтапной назотрахеальной интубации был ниже, чем при одноэтапной интубации на травматичном этапе операции ($p = 0,04$). Таким образом, газообмен страдает в большей мере при одноэтапной назотрахеальной интубации, а симпатoadреналовая система активизируется в меньшей степени в опытной группе.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: назотрахеальная интубация; оксигенация; газообмен; реакция симпатoadреналовой системы; операции челюстно-лицевой области.

Ivlev E.V., Grigoriev E.V., Shternis T.A., Ahapkin S.M., Zhdanov V.V.
 Kemerovo State Medical Academy,
 Kemerovo Regional Clinical Hospital, Kemerovo

THE REACTION OF THE SYMPATHOADRENAL SYSTEM AND GAS EXCHANGE DURING NASOTRAHEAL INTUBATION IN OPERATIONS MAXILLOFACIAL CHILDREN

We studied the parameters of gas exchange, glucose and cortisol level in peripheral blood at 50 children, which provided a two-stage nasotracheal intubation on a conductor (the study group, 25 children) and one-stage nasotracheal intubation (control group, 25 children), to optimize the security of the airway during operations on the maxillofacial area. As a result of research it is revealed that a two-stage nasotracheal intubation on a conductor level increase $p_{ET}CO_2$ it was observed only at extubation ($p = 0,02$). At one-stage nasotracheal intubation hypoventilation, was marked during intubation, and gradually regressed after beginning CMV. Hypoventilation in control group was marked after extubation. The carried out analysis of distinctions in reaction sympathoadrenal system between groups has shown that cortisol level in study group at a stage of tracheal intubation was less, than in control group ($p = 0,00$). Glucose level at a two-stage nasotracheal intubation was more low, than at one-stage nasotracheal intubation on injury operation stage ($p = 0,04$). Thus, gas exchange suffers in at a one-stage nasotracheal intubations, and sympathoadrenal system becomes more active to a lesser degree in study group.

KEY WORDS: nasotracheal intubation; oxygenation; gas exchange; reaction of the sympathoadrenal system; surgery maxillofacial region.

Одной из ключевых проблем современной анестезиологии является оценка состояния верхних дыхательных путей и обеспечение их адекватной проходимости, что позволит минимизировать риск развития осложнений во время интубации трахеи и обеспечить своевременную профилактику осложнений [1-3]. Около 40 % случаев анестезиологических осложнений и летальных исходов обусловлено неожиданно возникшими проблемами с проходимостью дыхательных путей [4, 5].

Оперативные вмешательства в челюстно-лицевой области у детей, при которых возможно попадание крови и секрета в трахею, являются абсолютными показаниями к интубации трахеи [2, 3, 6-8]. Обеспечение проходимости дыхательных путей при операциях у детей в челюстно-лицевой хирургии зачастую является сложной проблемой [2]. При ряде операций в челюстно-лицевой области с позиции адекватной визуализации и безопасности больного более предпочтительным становится обеспечение проходимости верхних дыхательных путей при помощи назотрахеальной интубации [6, 9]. Ларингоскопия и интубация трахеи – сильный стрессовый стимул, влекущий за собой активацию симпатoadреналовой системы [5, 10]. Дальнейшие разработки в области обеспечения проходимости дыхательных путей детям при операциях челюстно-лицевой области могут повысить безопасность анестезии.

Корреспонденцию адресовать:

ИВЛЕВ Евгений Викторович,
 650066, Кемерово, пр. Октябрьский, 22,
 ГУЗ «КОКБ».
 Тел. 8 (3842) 39-64-14; +7-923-603-99-30.
 E-mail: ivlev_07@mail.ru

Цель исследования — провести сравнительный анализ газообмена и реакции симпатoadреналовой системы при назоотрахеальной интубации, проведенной различными методами, для оптимизации анестезиологического обеспечения операций челюстно-лицевой области у детей.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование выполнено на базе ГУЗ «Кемеровская областная клиническая больница» в период 2008–2010 гг. В исследование были включены 50 детей в возрасте от 3 до 15 лет, нуждающихся в хирургическом вмешательстве на челюстно-лицевой области с риском анестезии I–III степени по шкале ASA. Родители пациентов, участвующих в исследовании, давали информированное согласие на участие в исследовании. С целью поддержания адекватной проходимости дыхательных путей всем детям проводилась назоотрахеальная интубация трахеи. В зависимости от методики назоотрахеальной интубации трахеи все пациенты, участвующие в исследовании, были разделены на две группы: I группа (основная) — двухэтапная назоотрахеальная интубация по проводнику ($n = 25$) и II группа (контрольная) — традиционная одномоментная назоотрахеальная интубация трахеи ($n = 25$). Характеристики пациентов I и II групп представлена в таблице 1.

В основной группе были выполнены такие хирургические вмешательства, как уранопластика — 22 пациента (84%), удаление новообразования — 3 ребенка (12%), остеосинтез нижней челюсти — один пациент (4%). В контрольной группе уранопластика была выполнена 22 пациентам (84%), удаление новообразования — 3 пациентам (12%), коррекция дефекта верхней губы — одному пациенту (4%).

Степень трудности интубации трахеи определяли по классификации Cormack R.S., Lehane J. В ос-

новной группе у 19 пациентов отмечалась 1 степень трудности интубации, у 6 пациентов — 2 степень; в контрольной группе — у 20 пациентов 1 степень трудности интубации, у 5 пациентов 2 степень. Исследуемые группы были сопоставимы по ларингоскопической картине и трудности интубации трахеи. Статистически значимых отличий не отмечалось ($p = 0,8$).

Анестезиологическое обеспечение было представлено комбинированным эндотрахеальным наркозом. Искусственную вентиляцию легких проводили наркозным аппаратом «Datex Ohmeda Aespire» по полузакрытому контуру в режиме нормовентиляции.

В процессе исследования параметры гемодинамики и газообмена оценивали с помощью кардиомонитора. Содержание кортизола определяли иммуноферментным методом на приборе «RIDER Multiscan MS». Содержание глюкозы определяли глюкозооксидазным методом на автоматическом биохимическом анализаторе SYNCHRON, серия CX-4 PRO.

Для статистического анализа использовался пакет прикладных программ Statistica (версия 6.1. лицензионное соглашение BXXR006B092218FAN11). Статистическая обработка информации строилась с учетом характера распределения полученных данных. Характер распределения переменных величин в рассматриваемых совокупностях определялся с помощью критерия Шапиро-Уилка. Проверка нормальности распределения количественных признаков с помощью критерия Шапиро-Уилка показала, что большая часть количественных признаков имела распределение, отличное от нормального. Описание количественных данных осуществляли с помощью медианы (Me) и интерквартильного размаха (LQ; UQ) — 25-й; 75-й процентиля. Использовались непараметрические аналоги t-критерия Стьюдента: для зависимых выборок — критерий Вилкоксона (T), для независимых выборок — критерий Манна-Уитни (U). Использовали непараметрический критерий оценки статистической значимости различий уровня исследуемых показателей — критерий Манна-Уитни. Критическое значение уровня статистической значимости при проверке нулевых гипотез принимали равным 0,05. В случае превышения достигнутого уровня значимости (p) статистического критерия этой величины принималась нулевая гипотеза.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В нашем исследовании изучалось влияние на газообмен различных способов обеспечения проходимости дыхательных путей, а значит, причиной гипоксемии у пациентов, участвующих в исследовании, с большой долей вероятности была гиповентиляция (табл. 2).

Таблица 1
Характеристика пациентов, участвующих в исследовании

Характеристика		Основная группа	Контрольная группа	P между группами
Возраст пациентов, годы	Me	5,0	6,0	0,77
	LQ (25%)	4,0	5,0	
	UQ (75%)	10,0	9,0	
Вес, кг	Me	21,0	20,0	0,88
	LQ (25%)	17,0	17,0	
	UQ (75%)	26,0	32,0	
Длительность операции, мин.	Me	55,0	50,0	0,77
	LQ (25%)	45,0	45,0	
	UQ (75%)	65,0	60,0	

Сведения об авторах:

ИВЛЕВ Е.В., зав. отделением анестезиологии-реанимации для детей, ГУЗ «КОКБ», г. Кемерово, Россия. E-mail: ivlev_07@mail.ru

ГРИГОРЬЕВ Е.В., доктор мед. наук, профессор, ГОУ ВПО «КемГМА Росздрава», г. Кемерово, Россия.

ШТЕРНИС Т.А., канд. мед. наук, ГОУ ВПО «КемГМА Росздрава», г. Кемерово, Россия. E-mail: tatyana-shternis@yandex.ru

АХАПКИН С.М., врач челюстно-лицевой хирург, ГУЗ «КОКБ», г. Кемерово, Россия.

ЖДАНОВ Р.В., врач анестезиолог-реаниматолог, ГУЗ «КОКБ», г. Кемерово, Россия.

Таблица 2
Показатели SpO₂ (%) у пациентов, участвующих в исследовании

Этапы	Описание признаков	Основная группа (n = 25)	Контрольная группа (n = 25)	P между группами
I	Me	99,0	99,0	0,94
	LQ (25%)	98,0	98,0	
	UQ (75%)	99,0	99,0	
II	Me	100,0**	99,0**	0,86
	LQ (25%)	99,0	99,0	
	UQ (75%)	100,0	100,0	
III	Me	100,0**	95,0**	0,00*
	LQ (25%)	99,0	93,0	
	UQ (75%)	100,0	98,0	
IV	Me	99,0	98,0	0,01*
	LQ (25%)	99,0	97,0	
	UQ (75%)	100,0	99,0	
V	Me	99,0	98,0	0,42
	LQ (25%)	99,0	97,0	
	UQ (75%)	100,0	99,0	
VI	Me	98,0	98,0	0,89
	LQ (25%)	97,0	96,0	
	UQ (75%)	99,0	99,0	
VII	Me	98,0	98,0	0,15
	LQ (25%)	97,0	97,0	
	UQ (75%)	99,0	98,0	

Примечание: Этапы исследования: I - исходный, II - вводный наркоз, III - интубация трахеи, IV - разрез, V - травматичный этап операции, VI - экстубация, VII - перевод в отделение; * статистически значимые различия между группами; ** статистически значимые различия внутри групп с исходными показателями.

В результате исследования в основной группе были выявлены статистически значимое повышение уровня SpO₂ во время вводного наркоза (p = 0,03) и во время интубации трахеи (p = 0,04) в сравнении с исходными показателями. В контрольной группе так же отмечался рост SpO₂ на этапе вводного наркоза (p = 0,01). Было выявлено, что у пациентов контрольной группы SpO₂ снижалось во время интубации (p = 0,00). Проводя сравнительный анализ различий по динамике SpO₂ между группами выявлено, что в основной группе SpO₂ на этапе интубации (p = 0,00) и на момент начала операции (p = 0,01) был выше показателей в контрольной группе. В основной группе уровень SpO₂ сохранялся выше, чем в контрольной группе и на момент разреза. Период экстубации сопровождался снижением SpO₂ в обеих группах. Но, снижение SpO₂ было статистически незначимо: в основной группе p = 0,08, в контрольной группе p = 0,07.

Также изучали динамику рЕТСО₂ во время наркоза (табл. 3).

Information about authors:

IVLEV E.V., the chief of PICU, Regional Clinical Hospital, Kemerovo, Russia. E-mail: ivlev_07@mail.ru

GRIGORIEV E.V., doctor of medical sciences, professor, Kemerovo State Medical Academy, Kemerovo, Russia.

SHTERNIS T.A., candidate of medical sciences, Kemerovo State Medical Academy, Kemerovo, Russia. E-mail: tatyana-shternis@yandex.ru

АНАПКИН S.M., dental and oral surgeon, Regional Clinical Hospital, Kemerovo, Russia.

ZHDANOV R.V., anaesthesiologist, Regional Clinical Hospital, Kemerovo, Russia.

Таблица 3
Показатели рЕТСО₂ (мм рт. ст.) у пациентов, участвующих в исследовании

Этапы	Описание признаков	Основная группа (n = 25)	Контрольная группа (n = 25)	P между группами
I	Me	34,0	34,0	0,95
	LQ (25%)	33,0	33,0	
	UQ (75%)	35,0	35,0	
II	Me	34,0	42,0**	0,00*
	LQ (25%)	33,0	39,0	
	UQ (75%)	35,0	45,0	
III	Me	34,0	38,0**	0,01*
	LQ (25%)	33,0	36,0	
	UQ (75%)	38,0	42,0	
IV	Me	34,0	35,0**	0,25
	LQ (25%)	34,0	34,0	
	UQ (75%)	36,0	40,0	
V	Me	34,8**	35,0**	0,77
	LQ (25%)	34,0	34,0	
	UQ (75%)	37,0	37,0	

Примечание: Этапы исследования: I - вводный наркоз, II - интубация трахеи, III - разрез, IV - травматичный этап операции, V - экстубация; * статистически значимые различия между группами; ** статистически значимые различия внутри групп с исходными показателями.

В основной группе статистически значимое увеличение в уровне рЕТСО₂ по сравнению с исходными показателями произошло только на этапе экстубации (p = 0,02). Было выявлено, что при одноэтапной назо-трахеальной интубации отмечается увеличение уровня рЕТСО₂ в сравнении с исходными показателями, на этапах: интубации трахеи (p = 0,00), во время разреза (p = 0,00), на травматическом этапе (p = 0,01), на этапе экстубации (p = 0,01). В основной группе уровень рЕТСО₂ был ниже, чем в контрольной (p = 0,00), во время интубации и на момент начала операции. Гиперкапния в контрольной группе, обусловленная нарушениями вентиляции, постепенно регрессировала после интубации трахеи и перевода пациента на ИВЛ, но на этапе разреза еще сохранялись статистически значимые различия в рЕТСО₂ между группами (p = 0,01).

Кроме этого, в результате исследования были получены результаты, свидетельствующие об отсутствии негативного влияния двухэтапной назо-трахеальной интубации на симпатoadреналовую систему (табл. 4).

В ходе исследования было выявлено, что при интубации трахеи повышение уровня кортизола отмечалось в контрольной группе (p = 0,00). При анализе различий между группами было выявлено, что в основной группе кортизол при интубации трахеи повышался в меньшей степени, в сравнении с кон-

Таблица 4
Показатели кортизола (нмоль/л) у пациентов, участвующих в исследовании

Этапы	Описание признаков	Основная группа (n = 25)	Контрольная группа (n = 25)	P между группами
I	Me	480,0	490,0	0,44
	LQ (25%)	420,0	420,0	
	UQ (75%)	499,0	580,0	
II*	Me	455,0	610,0**	0,00
	LQ (25%)	310,0	530,0	
	UQ (75%)	530,0	660,0	
III	Me	450,0	486,0	0,18
	LQ (25%)	310,0	410,0	
	UQ (75%)	500,0	550,0	

Примечание: Этапы исследования; I - исходный, II - интубация трахеи, III - травматичный этап операции; * статистически значимые различия между группами; ** статистически значимые различия внутри групп с исходными показателями.

трольной ($p = 0,00$). Уровень кортизола отражает степень активности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы и свидетельствует, что в однотипных условиях стресса на интубацию трахеи и одинаковой антиноцицептивной защиты происходит различная стимуляция симпатoadреналовой системы.

Вырабатываемый в ответ на стресс кортизол — потенциальный стимулятор глюконеогенеза и антагонист инсулина. Нами было исследовано, как разные способы интубации трахеи влияют на уровень глюкозы в плазме крови исследуемых пациентов (табл. 5).

При исследовании уровня глюкозы плазмы крови в обеих группах было выявлено повышение в сравнении с исходными показателями; в основной группе при интубации трахеи ($p = 0,00$) и во время травматического этапа интубации ($p = 0,04$), в контрольной группе — при интубации трахеи ($p = 0,00$) и при травматичном этапе операции ($p = 0,00$). Но при ана-

Таблица 5
Показатели глюкозы плазмы крови (ммоль/л) у пациентов, участвующих в исследовании

Этапы	Описание признаков	Основная группа (n = 25)	Контрольная группа (n = 25)	P между группами
I	Me	4,5	4,4	0,85
	LQ (25%)	4,1	4,2	
	UQ (75%)	4,6	4,7	
II	Me	4,7**	4,9**	0,21
	LQ (25%)	4,4	4,8	
	UQ (75%)	5,0	5,1	
III*	Me	4,7**	5,2**	0,04
	LQ (25%)	4,4	4,7	
	UQ (75%)	5,3	5,4	

Примечание: Этапы исследования; I - исходный, II - интубация трахеи, III - травматичный этап операции; * статистически значимые различия между группами; ** статистически значимые различия внутри групп с исходными показателями.

лизе различий между исследуемыми группами было выявлено, что в опытной группе на травматичном этапе уровень глюкозы плазмы крови повышался в меньшей степени ($p = 0,04$) в сравнении с контрольной. Повышение глюкозы плазмы крови является маркером скрытой активации гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы (ГГНС).

ВЫВОДЫ:

1. Обеспечение проходимости дыхательных путей двухэтапной назоотрахеальной интубацией при операциях челюстно-лицевой области у детей обеспечивает адекватный газообмен в легких.
2. Двухэтапная назоотрахеальная интубация с использованием проводника в меньшей мере активует симпатoadреналовую систему в сравнении с однократной назоотрахеальной интубацией.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Богданов, А.Б. Интубация трахеи /Богданов А.Б., Корячкин В.А. — СПб., 2004. — 183 с.
2. Блэк, Э. Детская анестезиология /Э. Блэк, А. Макьюан; под ред. А.М. Цейтлин. — М., 2007. — 223 с.
3. Грегори, Джордж А. Анестезия в педиатрии /Джордж А. Грегори; под ред. Джордж А. Грегори. — М., 2003. — 220 с.
4. Молчанов, И.В. Трудный дыхательный путь с позиции анестезиолога-реаниматолога: пособие для врачей /И.В. Молчанов, И.Б. Заболотских, М.А. Магомедов. — Петрозаводск, 2006. — 128 с.
5. Sudheer, P. Anaesthesia for awake intubation /Sudheer P., Stacey M.R. //Brit. J. Anaesthesia. — 2003. — V. 3, N 4. — P. 120-123.
6. Детская анестезиология и реаниматология /под ред. В.А. Михельсона, В.А. Гребенникова. — М., 2001. — 480 с.
7. Морган, Дж. Эдвард-мл. Клиническая анестезиология: книга 3-я. — пер. с англ. /Морган Дж. Эдвард-мл., Мэгид С. Михаил. — М., 2003. — 304 с.
8. Руководство по клинической анестезиологии /под ред. Брайана Дж. Полларда, Л.В. Колотилова, В.В. Мальцева. — М., 2006. — 912 с.
9. Латто, И. Трудности при интубации трахеи /Латто И., Роузен М. — М., 1989. — 304 с.
10. Анестезиология /под ред. Райнера Шефнера, Матиаса Эберхардта. — М., 2009. — 864 с.



Маланина Е.Н., Давидян Л.Ю., Олейникова Д.В., Касымова Д.Р., Хан Ю.Р.
Ульяновский государственный университет,
г. Ульяновск

ОПТИМИЗАЦИЯ ПРОФИЛАКТИКИ ГЕСТОЗА ПУТЕМ КОРРЕКЦИИ СОДЕРЖАНИЯ ЭПИДЕРМАЛЬНОГО И ТРАНСФОРМИРУЮЩЕГО ФАКТОРОВ РОСТА В РАННИЕ СРОКИ БЕРЕМЕННОСТИ У ЖЕНЩИН С УГРОЗОЙ НЕВЫНАШИВАНИЯ

Цель исследования – изучить клиническое значение определения трансформирующего фактора роста-β2, эпидермального фактора роста (ТФР-β2, ЭФР) в сыворотке крови женщин на ранних сроках беременности для формирования групп риска по развитию гестационных осложнений. Основную группу составили 120 беременных с гестозом легкой и средней степени тяжести, группу сравнения – 77 беременных с угрозой прерывания беременности на ранних сроках, группу контроля – 24 соматически здоровые беременные. При беременности, протекавшей без патологии и завершившейся рождением здорового доношенного ребенка, концентрация ТФР-β2 и ЭФР в материнской сыворотке на ранних сроках беременности находилась в пределах нормы, выше 300 пг/мл. При угрозе прерывания беременности, начальных признаках плацентарной недостаточности уровень ТФР-β2 и ЭФР в материнской сыворотке имел тенденцию к снижению; при гестозе, плацентарной недостаточности, сочетающейся с хронической гипоксией или задержкой развития плода, в основном отмечалась низкая концентрация ТФР-β2 и ЭФР в материнской сыворотке. Определение концентрации ТФР-β2 и ЭФР в материнской сыворотке на ранних сроках беременности является высокоинформативным показателем для оценки и прогнозирования развития осложнений беременности. Для профилактики гестоза мы рекомендуем комплексную терапию, включающую дидрогестерон.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: трансформирующий фактор роста-β2; эпидермальный фактор роста; гестоз; плацентарная недостаточность; угроза прерывания беременности.

Malanina E.N., Davidyan L.U., Oleinikova D.V., Kasymova D.R., Han U.R.

Ulyanovsk State University, Institute of Medicine, Ecology and Physical Culture, Ulyanovsk

PREVENTION OF GESTOSIS BY MAINTAINING TGF-β2 AND EGF IN THE EARLY PERIODS OF PREGNANCY AMONG FEMALES WITH THREATENING SPONTANEOUS ABORTION.

This study focuses on the clinical value of transforming growth factor-β (TGF-β2) and epidermal growth factor (EGF) in the maternal serum in earlier periods of pregnancy in order to set up groups at risk for the development of pregnancy complications. The study group comprised 120 pregnant females with minor and moderate severity gestosis, the experimental group constituted 77 pregnant females with threatening spontaneous abortion, the control group amounted to 24 somatically healthy pregnant females. In nonpathological pregnancy which ended in the delivery of a full-term healthy baby, the concentrations of transforming growth factor-β (TGF-β2) and epidermal growth factor (EGF) in the maternal serum in earlier periods of pregnancy were in the normal range, higher 300 pg/ml. In threatening miscarriage with early signs of placental insufficiency, the level of transforming growth factor-β (TGF-β2) and epidermal growth factor (EGF) in the maternal serum tended to decrease. Moreover, the low concentrations of transforming growth factor-β (TGF-β2) and epidermal growth factor (EGF) in the maternal serum were mainly observed in gestosis of placental insufficiency concurrent with chronic hypoxia or intrauterine growth retardation. The determination of transforming growth factor-β (TGF-β2) and epidermal growth factor (EGF) concentrations in the maternal serum in earlier periods of pregnancy is a highly informative index to access and predict the development of pregnancy complications. We recommend complex treatment of threatening spontaneous abortion, including didrogesteron.

KEY WORDS: transforming growth factor-β (TGF-β2); epidermal growth factor (EGF); gestosis; placental insufficiency; threatening spontaneous abortion.

В современном акушерстве профилактика гестоза продолжает оставаться серьезной проблемой. Гестоз является наиболее распространенной патологией беременности, частота его достигает 24 % от общего количества беременных и рожениц и не имеет тенденции к снижению. Основными факторами, определяющими высокую частоту данного осложнения беременности, являются несовершенство ведения женщин высокой группы риска по раз-

витию гестоза в условиях женской консультации и акушерского стационара, отсутствие или недостаточность профилактических мероприятий, недооценка истинной тяжести гестоза, запоздалое родоразрешение, неадекватное лечение и полипрагмазия [1].

Современные исследователи рассматривают развитие гестоза как проявление системного воспалительного ответа, в котором принимают участие гуморальные факторы плацентарного происхождения и цитокины. В литературе последних лет появились сведения, доказывающие взаимосвязь между нарушением продукции и функционирования ангиогенных факторов роста и развитием плацентарной недостаточности. Выявлено, что факторы роста регулируют

Корреспонденцию адресовать:

Маланина Екатерина Николаевна,
Тел. +7-937-452-92-57.
E-mail: Malanina73ru@mail.ru

формирование и развитие плаценты, играют важную роль в эмбриогенезе и формировании сосудистого ответа материнского организма [2, 3]. По мнению многих авторов, первым звеном в развитии гестоза является недостаточность инвазии цитотрофобласта и, соответственно, первичная плацентарная недостаточность, развивающаяся в ранние сроки беременности под влиянием генетических, эндокринных, инфекционных факторов, воздействия окружающей среды, клинически проявляется картиной угрозы прерывания беременности [1, 4]. Раннее выявление женщин группы высокого риска по развитию гестоза и коррекция содержания факторов роста, основанная на применении препаратов аналогов прогестерона, позволит оптимизировать профилактику гестоза, снизить частоту тяжелых форм и, соответственно, показатели материнской и перинатальной смертности.

Цель исследования — изучить клиническое значение определения трансформирующего фактора роста-β2 (ТФР-β2), эпидермального фактора роста (ЭФР) в сыворотке крови женщин на ранних сроках беременности для формирования групп риска по развитию гестационных осложнений.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Основную группу составили 120 беременных с гестозом легкой и средней степени тяжести, группу сравнения — 77 беременных с угрозой прерывания беременности на ранних сроках, группу контроля — 24 соматически здоровые беременные.

Методы исследования — клинико-анамнестические, лабораторные, инструментальные, включая сондоплерографические, гистоморфологические. Определение содержания ТФР-β2, ЭФР в сыворотке крови у женщин указанных групп проводилось на сроках 10-14, 20-24, 30-34 недели гестации методом трехфазного иммуноферментного анализа с использованием наборов DRG TGF-β2 ELISA EIA-2396, Biosource Human EGF. Исследования соответствовали этическим стандартам, разработанным в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом Минздрава РФ № 266 от 19.06.2003 г. Все пациенты, участвовавшие в исследовании, дали информированное согласие на участие в исследовании.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием прикладных программ Microsoft Office (Word, Excel) и Statistica 6 for Windows.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В процессе проведения исследования было установлено, что достоверных различий в группах по таким характеристикам, как возраст, социальный статус (образование, семейное положение, профессиональная принадлежность, образ жизни, условия существования) выявлено не было.

Заболевания сердечно-сосудистой системы у беременных в основной группе встречались достоверно чаще, чем в группе сравнения — у 91 (75,8 %) и 6 (7,8 %) женщин, соответственно ($p < 0,001$). Дефицит массы тела встречался в основной группе у 2 (1,7 %), в группе сравнения у 24 (31 %) ($p < 0,001$), ожирение — у 63 (52,5 %) и 5 (6,5 %) ($p < 0,001$), соответственно. Болезни почек (хронический пиелонефрит в ремиссии) диагностировались чаще в основной группе, чем в группе сравнения — у 31 (25,8 %) и 13 (16,9 %) обследованных, соответственно ($p < 0,001$).

Выявленные различия в частоте перенесенной соматической и гинекологической патологии служили основанием для формирования групп риска по развитию осложнений гестации.

В процессе выполнения работы была проведена оценка значимости факторов риска в формировании гестоза, которая осуществлялась с помощью определения показателя относительного риска и границ его возможных колебаний — ОР (Сi). В результате была выявлена зависимость степени риска развития гестоза от наличия отягощенного соматического, акушерско-гинекологического анамнезов. Это указывает на необходимость проведения дополнительных методов диагностики у женщин высокой группы риска по развитию гестоза.

Все 197 женщин с признаками угрозы прерывания беременности были госпитализированы в гинекологический стационар. В стационаре проводилась комплексная этиопатогенетическая терапия, направленная на сохранение беременности. В I триместре терапия невынашивания включала постельный режим, седативные растительные средства, спазмолитики, препараты магния, фолиевой кислоты. По показаниям пациенткам в комплексную терапию невынашивания был включен аналог прогестерона (дидрогестерон). Аналог прогестерона (дидрогестерон) применялся по

Сведения об авторах:

МАЛАНИНА Екатерина Николаевна, аспирант, кафедра последипломного образования и семейной медицины, ГОУ ВПО «УГУ Росздрава», г. Ульяновск, Россия.

ДАВИДЯН Лиана Юрьевна, доктор мед. наук, профессор, кафедра последипломного образования и семейной медицины, ГОУ ВПО «УГУ Росздрава», г. Ульяновск, Россия.

ОЛЕЙНИКОВА Диана Валерьевна, канд. мед. наук, ассистент, кафедра последипломного образования и семейной медицины, ГОУ ВПО «УГУ Росздрава», г. Ульяновск, Россия.

КАСЫМОВА Диляра Ринатовна, аспирант, кафедра последипломного образования и семейной медицины, ГОУ ВПО «УГУ Росздрава», г. Ульяновск, Россия.

ХАН Ю.Р., аспирант, кафедра последипломного образования и семейной медицины, ГОУ ВПО «УГУ Росздрава», г. Ульяновск, Россия.

общепринятой схеме: в дозе 10 мг 2 раза в сутки с ранних сроков до 20 нед. с последующим снижением дозировки. Показаниями к применению дидрогестерона явились указания на недостаточность лютеиновой фазы менструального цикла до наступления настоящей беременности, отягощенный акушерско-гинекологический анамнез (бесплодие, привычное невынашивание).

Женщины с угрозой прерывания беременности предъявляли жалобы на ноющие боли внизу живота и в пояснице, кровянистые выделения из половых путей различной интенсивности. При проведении УЗИ отслойка хориона диагностирована у 42 женщин (35 %) в основной группе и у 29 пациенток (37,6 %) в группе сравнения.

Нами проведено изучение роли ключевых сосудистых факторов роста (ТФР- β 2, ЭФР) в развитии гестоза у беременных женщин. Проведенное исследование содержания ТФР- β 2 и ЭФР в сыворотке крови беременных в I триместре гестации показало, что уровень ЭФР в основной группе был достоверно ниже уровня при физиологически протекающей беременности, а именно в I триместре средние значения составили $115,2 \pm 1,9$ пкг/мл, что в 3 раза ниже, чем в группе контроля ($p < 0,001$). Уровень ТФР- β 2 в материнской крови в I триместре составил $210,3 \pm 2,3$ пкг/мл, что в 1,5 раза ниже, чем в группе контроля ($p < 0,001$).

Уровень ЭФР в группе сравнения был также достоверно ниже такового при физиологически протекающей беременности, а именно в I триместре средние значения составили $163,0 \pm 3,7$ пкг/мл, что в 2 раза ниже, чем в группе контроля ($p < 0,001$). Концентрация ТФР- β 2 в материнской крови в I триместре составила $227,1 \pm 1,9$ пкг/мл, что в 1,5 раза ниже, чем в группе контроля ($p < 0,001$). Таким образом, у женщин с угрозой прерывания беременности в ранние сроки выявлено снижение продукции ЭФР, ТФР- β 2.

Во II-III триместрах беременности у женщин основной группы отмечали появление клиники гестоза. Гестоз легкой степени развился у 109 женщин (55,3 %), средней степени тяжести — у 11 (5,6 %).

Ультразвуковая доплерометрия, используемая с целью оценки маточно-плацентарного и плодово-плацентарного кровотока, позволила выявить изменения кровотока в исследуемых группах. Анализируя показатели доплерометрии обнаружили, что средние показатели ИР маточной артерии и артерии пуповины во II-III триместрах у беременных основной группы были выше, чем в группе сравнения. Нарушения

кровотока Ia степени, затрагивающие маточный кровоток, были выявлены только у беременных с гестозом, при этом диагностированы у каждой десятой пациентки основной группы ($p < 0,001$). Нарушения кровотока Ib степени, затрагивающие маточно-плацентарный кровоток, были диагностированы у 14 % беременных с гестозом.

Нами проведено определение содержания сосудистых факторов роста (ТФР- β 2, ЭФР) в исследуемых группах. При физиологическом течении беременности уровень ЭФР оставался высоким на протяжении всего срока гестации: в I триместре средние значения составили $328,4 \pm 1,9$ пкг/мл, во втором — $308,0 \pm 3,9$ пкг/мл, а в III триместре — $321,4 \pm 3,9$ пкг/мл.

У женщин основной группы средняя концентрация ЭФР оказалась достоверно ниже, чем в группе контроля ($p < 0,001$) и в I триместре составила $115,2 \pm 1,9$ пкг/мл, во II — $146,7$ пкг/мл, в III — $111,4 \pm 1,9$ пкг/мл, что ниже, чем при физиологическом течении беременности, в 2,6, 2,1 и 2,8 раза, соответственно.

У женщин группы сравнения содержание ЭФР постепенно повышалось до $241,1 \pm 3,9$ пкг/мл во II триместре при исходных показателях $163,0 \pm 3,9$ пкг/мл, а в III триместре снижалось до $151,3 \pm 3,1$ пкг/мл. Таким образом, в группе сравнения на протяжении всей беременности уровень фактора роста постепенно повышался и оказался достоверно выше соответствующих показателей в основной группе ($115,2$ пкг/мл; $146,7 \pm 2,7$ пкг/мл; $111,4 \pm 1,2$ пкг/мл) в 1,5, 1,7 и 1,3 раза, соответственно ($p < 0,001$). Тем не менее, концентрация ЭФР так и не достигла контрольных значений. Содержание ЭФР в группе сравнения во II триместре в 1,3 раза ниже, а в III триместре в 2,1 раза ниже, чем в контрольной группе ($308 \pm 1,9$ пкг/мл и $321 \pm 1,9$ пкг/мл).

В основной группе отмечалась тенденция к снижению уровня ТФР- β 2 на протяжении II-III триместров беременности после незначительного повышения концентрации фактора роста в первой половине гестации. Средняя концентрация ТФР- β 2 в материнской крови в I триместре составила $210 \pm 2,3$ пкг/мл, во II — $214,3 \pm 2,3$ пкг/мл, в III — $192,0 \pm 2,3$ пкг/мл, что в 1,6, 1,5 и 1,7 раза ниже контрольных значений, соответственно, и в 1,3 раза (во II триместре) и в 1,5 раза (в III триместре) ниже, чем в группе сравнения. Уровень ТФР- β 2 у женщин группы сравнения во II и III триместрах ($271,0 \pm 2,3$ пкг/мл и $297,4 \pm 2,9$ пкг/мл) повышался и оказался достоверно выше соответствующего показателя в основной группе в 1,3 и 1,5 раза ($p < 0,001$), соответственно. По срав-

Information about authors:

MALANINA Ekaterina Nikolaevna, post-graduate student, department of postdiploma education and family medicine, Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russia.

DAVIDYAN Liana Jurjevna, doctor of medicine science, professor, department of postdiploma education and family medicine, Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russia.

OLEINIKOVA Diana Valerjevna, candidate of medicine science, assistant, department of postdiploma education and family medicine, Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russia.

KASYMOVA Dilara Rinatovna, post-graduate, department of postdiploma education and family medicine, Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russia.

HAN U.R., post-graduate student, department of postdiploma education and family medicine, Ulyanovsk State University, Ulyanovsk, Russia.

нению с группой контроля во II триместре ($334 \pm 2,0$ пкг/мл) содержание ТФР- β 2 в 1,2 раза ниже. С конца II триместра содержание ТФР- β 2 постепенно повышалось, приближаясь к контрольным показателям ($324 \pm 2,0$ пкг/мл), и в III триместре гестации составило $297 \pm 1,9$ пкг/мл.

Нами проведено определение содержания ТФР- β 2 и ЭФР в исследуемых группах в зависимости от тяжести гестоза. У пациенток основной группы, независимо от степени тяжести гестоза, содержание ТФР- β 2 и ЭФР было достоверно ниже, чем у женщин с физиологически протекающей беременностью ($p < 0,001$).

При гестозе легкой степени средняя концентрация ЭФР в I триместре составила $127,1 \pm 1,9$ пкг/мл, во II – $169,1 \pm 1,9$ пкг/мл, в III – $120,2 \pm 1,9$ пкг/мл, что в 2,6, 1,8 и 2,6 раза, соответственно, ниже, чем в группе контроля. При гестозе средней степени тяжести содержание ЭФР в сыворотке крови у женщин изменялось следующим образом. В I триместре концентрация фактора роста ($105,2 \pm 1,7$ пкг/мл) в 3 раза ниже, чем в группе контроля, и в 1,2 раза ниже, чем при гестозе легкой степени. Во II триместре происходило незначительное повышение содержания ЭФР до $122,4 \pm 1,7$ пкг/мл, что в 2,5 раза ниже, чем в группе контроля, и в 1,4 раза ниже, чем при гестозе легкой степени. В III триместре концентрация вновь снижалась до $93,2 \pm 1,7$ пкг/мл, что в 3,5 раза ниже, чем в группе контроля, и в 1,3 раза ниже, чем при гестозе легкой степени.

При гестозе легкой степени средняя концентрация ТФР- β 2 практически не менялась и в I триместре составила $218,1 \pm 1,9$ пкг/мл, во II – $226,4 \pm 1,9$ пкг/мл, в III – $214,2 \pm 1,9$ пкг/мл, что в 1,5 раза ниже, чем в группе контроля. При гестозе средней степени тяжести содержание ТФР- β 2 снижалось по мере прогрессирования беременности, в I триместре составило $201,4 \pm 1,9$ пкг/мл, во II – $187,2 \pm 1,9$ пкг/мл и в III – $115,3 \pm 1,9$ пкг/мл, что в 1,6, 1,8 и 2,1 раза, соответственно, ниже, чем в группе контроля, и в 1,2 раза (во II триместре) и в 1,4 раза (в III триместре) ниже, чем при гестозе легкой степени.

На основании гистоморфологических изменений выделяли три разновидности плацент. Первая группа плацент обычного строения встречалась в группе сравнения в 59 случаях (76,6 %), что достоверно чаще, чем в основной группе – 25 (20,8 %, $p < 0,001$), в контрольной группе – во всех 24 случаях (100 %). Вторая группа плацент с преобладанием признаков компенсаторно-приспособительных реакций (КПР) в основной группе регистрировалась в 82 случаях (68,3 %), что достоверно чаще, чем в группе сравнения (18 случаев или 23,4 %, $p < 0,001$). Третья группа плацент с превалированием посткомпенсаторного склероза (ПКС) в основной группе отмечена в 13 случаях (10,8 %) и не встречалась в группе сравнения.

В исследуемых группах определяли содержание ТФР- β 2, ЭФР в сыворотке крови беременных в зависимости от проводимого лечения и оценивали характер течения гестационного процесса. В качестве

контрольных показателей мы использовали данные женщин с физиологической беременностью (приведены выше), не получавших никакой терапии.

В I триместре у беременных, которые получали аналоги прогестерона в комплексной терапии угрозы прерывания беременности, содержание ЭФР в сыворотке ($122,8 \pm 3,9$ пкг/мл) достоверно ниже соответствующего показателя в группе женщин, которые не получали дидрогестерон ($147,4 \pm 1,9$ пкг/мл, $p < 0,001$) и в 2,6 раза ниже, чем в контроле ($328 \pm 1,9$ пкг/мл). Концентрация ТФР- β 2 в сыворотке крови в первой группе женщин ($234,1 \pm 2,3$ пкг/мл) достоверно выше, чем во второй группе ($199,2 \pm 2,1$ пкг/мл, $p < 0,001$), и в 2,2 раза ниже, чем в контроле.

Таким образом, в I триместре содержание исследуемых факторов роста у женщин с угрозой прерывания беременности достоверно ниже, чем в контроле, что позволяет выделить группу высокого риска по развитию гестоза, в которой необходимо проводить медикаментозную профилактику данного осложнения беременности. Следует отметить, что до начала терапии дидрогестероном в I триместре беременности содержание ЭФР у беременных, получавших аналоги прогестерона, достоверно ниже, чем во второй группе.

На протяжении II и III триместров беременности у ряда женщин были выявлены симптомы развивающегося гестоза, который далее развился у 108 женщин основной группы, не получавших аналог прогестерона (при этом у каждой десятой диагностирован гестоз средней степени тяжести), и только у 12 женщин (13,5 %), получавших аналог прогестерона на ранних сроках гестации ($p < 0,001$) (при этом диагностировали только гестоз легкой степени).

Исследование сосудистых факторов роста (ТФР- β 2, ЭФР) во II-III триместрах гестации показало, что у женщин, которые получали аналоги прогестерона, содержание ЭФР постепенно повышалось до $241,1 \pm 3,9$ пкг/мл во II триместре при исходных показателях $122,8 \pm 3,9$ пкг/мл до начала гормонотерапии, а в III триместре снижалось до $151,3 \pm 3,1$ пкг/мл. Таким образом, если до начала терапии дидрогестероном концентрация ЭФР в этой группе ($122,8 \pm 3,9$ пкг/мл) ниже, чем в группе пациенток, не получавших аналоги прогестерона ($147,8 \pm 3,2$ пкг/мл), то во II-III триместрах ситуация изменилась, уровень фактора роста постепенно повышался и оказался достоверно выше соответствующих показателей во второй группе ($146,7 \pm 2,7$ пкг/мл и $111,4 \pm 1,2$ пкг/мл, $p < 0,001$) в 1,7 и 1,3 раза, соответственно. Тем не менее, концентрация ЭФР так и не достигла контрольных значений. Содержание ЭФР в первой группе во II триместре в 1,3 раза ниже и в III триместре в 2,1 раза ниже, чем в группе контроля ($308 \pm 1,9$ пкг/мл и $321 \pm 1,9$ пкг/мл).

Уровень ТФР- β 2 у женщин, получавших аналоги прогестерона, во II и III триместрах ($271,0 \pm 2,3$ пкг/мл и $297,4 \pm 2,9$ пкг/мл) повышался и оказался достоверно выше соответствующего показателя во второй группе ($214,3 \pm 1,9$ пкг/мл и $192,0 \pm$

1,9 пкг/мл) в 1,3 и 1,5 раза, соответственно ($p < 0,001$). По сравнению с контролем, во II триместре ($334 \pm 2,0$ пкг/мл) содержание ТФР- β 2 в 1,2 раза ниже. С конца II триместра содержание ТФР- β 2 постепенно повышалось, приближаясь к показателям контрольной группы ($324 \pm 2,0$ пкг/мл), и в III триместре гестации составило $297 \pm 1,9$ пкг/мл.

ОБСУЖДЕНИЕ

В результате проведенного исследования выявлено, что у женщин с угрозой прерывания беременности в ранние сроки и последующим развитием гестоза отмечалось снижение продукции ЭФР, ТФР- β 2, коррелирующее с повышением резистентности кровотока в маточных артериях и артерии пуповины во II-III триместрах беременности. Это позволяет предположить, что пониженное содержание ТФР- β 2, ЭФР на ранних этапах беременности является предиктором развития гестоза. Кроме того, у пациенток основной группы, в зависимости от степени тяжести гестоза, отмечали неодинаковое снижение продукции ТФР- β 2 и ЭФР. При гестозе средней степени тяжести регистрировали наименьшие показатели содержания ТФР- β 2 и ЭФР с ранних сроков и на протяжении всего срока гестации. Анализируя полученные результаты, можно предположить, что снижение продукции ЭФР, ТФР- β 2 может служить дополнительным фактором оценки степени тяжести гестоза.

Таким образом, наше исследование позволило по-новому взглянуть на патогенез гестоза. ЭФР, ТФР, регулируя разветвляющийся и неразветвляющийся ангиогенез, занимают ключевые позиции в процессах плацентации, имплантации, регуляции сосудистой проницаемости. Данные факторы можно рассматривать как маркеры функциональной зрелости плаценты, которые играют важную роль в патогенезе плацентарной недостаточности и гестоза.

Глубокое понимание структурно-функциональной организации плаценты с позиций экспрессии в ней многочисленных сигнальных молекул и, в частности, ангиогенных факторов роста, которые осуществляют сложные локальные межклеточные нейроиммуноэндокринные взаимодействия, обеспечивая тем самым нормальное функционирование плаценты, способствует появлению новых эффективных методов прогнозирования и ранней диагностики гестационных осложнений. Это позволит осуществить своевременное начало профилактических мероприятий, при необходимости назначить патогенетически обоснованную терапию метаболических и гемодинамических нарушений.

С учетом полученных данных проведен многомерный корреляционный анализ показателей содержания ЭФР и ТФР- β 2 в сыворотке крови у женщин исследуемых групп, который выявил достоверную прямую тесную, сильную связь и связь средней силы коэффициента корреляции (от $r = 0,3$ до $r = 1$). Иными словами, наименьшим значениям уровня ЭФР в сыворотке крови беременных с угрозой прерывания беременности и гестозом соответствует более низ-

кое содержание ТФР- β 2. Имеет место однонаправленность взаимосвязей содержания данных факторов роста при беременности, осложненной угрозой прерывания беременности и гестозом.

Обратная корреляционная связь тесной, сильной и средней силы (от $r = 0,3$ до $r = 1$) была обнаружена между показателями содержания ЭФР и ТФР- β 2 в сыворотке крови и показателями доплерометрии в группах. На фоне сниженной продукции ЭФР и ТФР- β 2 с ранних сроков беременности происходит повышение резистентности сосудов в системе мать-плацента-плод.

Анализируя представленные результаты можно предположить, что снижение продукции ЭФР, ТФР- β 2 в ранние сроки беременности является маркером развития гестоза и служит дополнительным фактором оценки степени тяжести осложненного течения беременности. Полученные результаты позволяют подчеркнуть важную роль ЭФР, ТФР- β 2 в формировании и функционировании фето-плацентарного комплекса и рекомендовать включение его в алгоритм обследования беременных в рамках акушерского мониторинга.

Проведен многомерный корреляционный анализ между показателями содержания ЭФР и ТФР- β 2 в сыворотке и частотой встречаемости признаков КПП и ПКС при гисто-морфологическом исследовании последа у женщин с гестозом, который выявил достоверную обратную тесную и сильную связь коэффициента корреляции (от $r = 0,6$ до $r = 1$). Многомерный корреляционный анализ между показателями доплерометрии в маточных артериях, артерии пуповины и частотой встречаемости признаков КПП и ПКС при гисто-морфологическом исследовании последа у женщин с гестозом обнаружил достоверную прямую тесную связь коэффициента корреляции (от $r = 0,8$ до $r = 1$). То есть, выявлена однонаправленность взаимосвязей доплерометрических показателей в системе мать-плацента-плод при беременности, осложненной угрозой прерывания на ранних сроках и гестозом, и частотой встречаемости признаков КПП и ПКС в плаценте, и обратная зависимость содержания ЭФР и ТФР- β 2 в сыворотке крови и частотой встречаемости КПП и ПКС в плаценте.

Таким образом, для гестоза характерны развитие ПКС в плаценте и повышение частоты КПП, коррелирующие с содержанием ЭФР и ТФР- β 2 и показателями доплерометрии в маточной артерии и артерии пуповины.

Основываясь на полученных результатах исследования, мы рекомендуем для оценки характера течения гестации проводить исследование содержания ЭФР, ТФР- β 2 в сыворотке крови. Снижение содержания ЭФР, ТФР- β 2 в период, предшествующий клинической манифестации осложнения, свидетельствует о высокой вероятности развития гестоза и диктует необходимость проведения мероприятий по его диагностике и профилактике. Оценка содержания ЭФР, ТФР- β 2 во II, III триместрах беременности у женщин с гестозом позволяет оценить степень его тяжести для назначения адекватной терапии.

Снижение содержания исследуемых факторов роста у женщин с угрозой прерывания беременности в I триместре позволяет выделить группу высокого риска по развитию гестоза, в которой необходимо проводить медикаментозную профилактику данного осложнения беременности. В результате проведенного исследования выявлено, что до начала терапии дидрогестероном в I триместре беременности содержание ЭФР у беременных, которые получали аналог прогестерона в комплексной терапии угрозы прерывания беременности достоверно ниже, чем группе пациенток, которые не получали гормональную терапию.

Кроме того, при использовании аналога прогестерона в I триместре у женщин с низкими показателями ЭФР и ТФР-β2 гестоз развился в 7 раз реже, при этом регистрировались легкие формы данного осложнения беременности. При отсутствии гормональной терапии у каждой десятой беременной с проявлениями первичной плацентарной недостаточности на ранних сроках гестации имел место гестоз средней степени тяжести.

Таким образом, если у беременных второй группы после проведенной негормональной терапии численные показатели ЭФР, ТФР-β2 остались без видимых изменений, то в первой группе после комплексного лечения с использованием аналога прогестерона количественные показатели ЭФР, ТФР-β2 оказались выше, чем во второй группе, и стали приближаться к показателям контрольной группы. Несмотря на осложненное течение I половины беременности, у женщин, получавших гормонотерапию в I триместре беременности, гестоз не развился или имел легкое течение. У женщин, у которых в комплексе терапии в I триместре отсутствовал гормональный компонент, развился гестоз легкой и средней степени тяжести.

ВЫВОДЫ:

1. У женщин с угрозой прерывания беременности в I триместре и гестозом на самом раннем этапе его развития имеется снижение продукции ангиогенных факторов роста в сыворотке крови, начиная с ранних сроков и на протяжении всей беременности, в сопоставлении с физиологическим течением беременности — ТФР-β2 в 1,6, ЭФР в

2,5 раз. Степень тяжести гестоза зависит от уровня снижения ТФР-β2, ЭФР в сыворотке крови.

- У женщин с гестозом снижение уровня ангиогенных факторов роста в сыворотке крови сопряжено с нарушением кровотока в маточной артерии и артерии пуповины. С прогрессированием беременности у женщин с гестозом нарушенные параметры кровотока в системе мать-плацента-плод не имеют тенденции к нормализации в отличие от физиологически протекающей беременности.
- Морфологические изменения в плаценте зависят от уровня ангиогенных факторов роста в сыворотке крови. При снижении содержания в сыворотке крови ЭФР в 2,5 раза и ТФР в 1,6 раза признаки компенсаторно-приспособительных реакций в плаценте выявлялись в 68,3 %, а посткомпенсаторного склероза — в 10,8 % случаев. При снижении содержания в сыворотке крови ЭФР в 2,1 раза и ТФР в 1,4 раза частота выявления признаков компенсаторно-приспособительных реакций составила 23,4 %, признаки посткомпенсаторного склероза отсутствовали.
- Применение аналогов прогестерона в комплексной терапии угрозы прерывания беременности улучшает процессы васкуляризации плаценты, что приводит к снижению частоты развития хронической плацентарной недостаточности и гестоза.

МЫ РЕКОМЕНДУЕМ:

- При диспансерном ведении беременных необходимо выделять женщин, имеющих отягощенный акушерско-гинекологический анамнез, заболевания сердечно-сосудистой системы, ожирение и патологию почек, в группу повышенного риска по развитию гестоза, и проводить профилактику указанного осложнения с ранних сроков беременности.
- В обследовании женщин группы высокого риска по развитию гестоза необходимо включать определение сосудистых факторов роста — ЭФР, ТФР-β2.
- Профилактические мероприятия по предупреждению гестоза должны начинаться с комплексной терапии угрозы прерывания беременности в I триместре и включать аналог прогестерона у женщин с низким уровнем факторов роста в крови.

ЛИТЕРАТУРА:

- Акушерство: национальное руководство /под ред. Э.К. Айламазяна, В.И. Кулакова, В.Е. Радзинского, Г.М. Савельевой. - М., 2007. - 637 с.
- Характер изменения маркеров ангиогенеза при гестозе /Сидорова И.С., Макаров И.О., Солоницын А.Н. и др. //Акуш. и гинекол. - 2009. - № 3. - С. 38-42.
- Динамика ангиогенных факторов роста во время беременности и в послеродовом периоде у беременных с хронической венозной недостаточностью /Соколян А.В., Мурашко А.В., Кречетова Л.В. и др. //Акуш. и гинекол. - 2009. - № 2. - С. 20-23.
- Сидорова, И.С. Гестоз /И.С. Сидорова. - М., 2003. - 416 с.



Кривцова Л.А., Оксеньчук Т.В., Павлинова Е.Б.

Омская государственная медицинская академия,
г. Омск

ЗНАЧЕНИЕ АТИПИЧНЫХ ПАТОГЕНОВ В ИСХОДЕ РЕСПИРАТОРНОГО ДИСТРЕСС-СИНДРОМА У НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ

В статье представлены данные обследования недоношенных детей с респираторным дистресс-синдромом на наличие в дыхательных путях таких патогенов, как микоплазмы, уреоплазмы, хламидии. Выявлена высокая частота (56,3 %) колонизации респираторного тракта новорожденных указанными возбудителями, среди которых преобладает *U. parvum*. Установлено, что инфицирование данными возбудителями у недоношенных детей способствовало осложненному течению РДС, так как в 72,2 % сочеталось с клинико-рентгенологическими признаками пневмонии. Также показано статистически значимое ($p = 0,024$) увеличение частоты формирования бронхолегочной дисплазии у недоношенных, инфицированных данными патогенами. Таким образом, полученные данные свидетельствуют о значимой роли атипичных возбудителей в формировании заболеваний органов дыхания у глубоко недоношенных детей.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: недоношенные дети; респираторный дистресс-синдром; бронхолегочная дисплазия; атипичные возбудители.

Krivtsova L. A., Oksenchuk T.V., Pavlinova E.B.

The Omsk State Medical Academy, Russian Federation, Omsk

SIGNIFICANCE OF ATYPICAL PATHOGENS IN THE OUTCOME OF RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME IN PRETERM INFANTS

The paper presents survey data in preterm infants with respiratory distress syndrome for the presence of airway pathogens such as *Mycoplasma*, *Ureaplasma*, *Chlamydia*. A high frequency (56,3 %), colonization of the respiratory tract of infants these pathogens, among which the predominant *U. parvum*. It was established that infection with these pathogens in preterm infants contributed complicated course of respiratory distress syndrome, as a 72,2 % combined with clinical and radiological signs of pneumonia. Also showed a statistically significant ($p = 0.024$) increase in the frequency of formation of bronchopulmonary dysplasia in preterm infected with these pathogens. Thus, these data suggest a significant role in the formation of atypical pathogens and respiratory diseases among profoundly premature infants.

KEY WORDS: premature infants; respirators distress syndrome; bronchopulmonary dysplasia; atypical pathogens.

Респираторный дистресс-синдром новорожденных (РДСН) — патология легких, занимающая значимое место в структуре заболеваемости недоношенных детей, особенно у новорожденных с очень низкой (ОНМТ) и экстремально низкой (ЭНМТ) массой тела при рождении [1]. Нередким исходом РДСН у недоношенных детей является бронхолегочная дисплазия — хроническое заболевание легких, имеющее сложный этиопатогенез. Одной из возможных причин развития данного состояния считается инфекционный процесс в легочной ткани, в частности, обусловленный атипичной флорой — хламидиями, микоплазмами, уреоплазмами [2, 3]. Так, многочисленными исследованиями было показано, что колонизация дыхательных путей недоношенных новорожденных такими микроорганизмами, как *Chlamydia trachomatis* [4, 5], *Ureaplasma urealyticum* [5-7], *Mycoplasma hominis* [8] ассоциируется с высоким риском развития БЛД.

В 1988 г. G.H. Cassel продемонстрировал повреждающую роль инфекционного процесса, вызванного *U. urealyticum*, в развитии хронической болезни лег-

ких у новорожденных. Предполагается, что указанные возбудители могут способствовать как преждевременному прерыванию беременности, и, следовательно, рождению ребенка с респираторным дистресс-синдромом, так и быть непосредственной причиной инфекционного поражения легких, на фоне которого формируется и прогрессирует бронхолегочная дисплазия [9-11].

Исследования, проведенные в 2005 году K. Young, показали наличие связи между хориоамнионитом у матери, микробной колонизацией дыхательных путей недоношенного ребенка и повышенным риском развития у него бронхолегочной дисплазии. Данная взаимосвязь отчетливо прослеживалась у детей с массой тела при рождении более 700 граммов, однако в группе детей с массой тела до 700 граммов подобная ассоциация не наблюдалась и БЛД одинаково часто формировалась как у инфицированных, так и у неинфицированных детей [12].

Несмотря на высокую вероятность существования патогенетической связи между инфекцией, вызванной *U. urealyticum*, и бронхолегочной дисплазией, назначение эритромицина с профилактической или лечебной целью недоношенным детям менее 30 недель гестации, находившимся на ИВЛ, не показало снижения развития БЛД [13]. Таким образом, вопрос об этиологической роли атипичных возбудителей в генезе бронхолегочной дисплазии все еще является предметом дискуссии.

Корреспонденцию адресовать:

ОКСЕНЬЧУК Татьяна Владимировна,
644099, г. Омск, ул. Ленина, 12,
ГОУ ВПО «ОмГМА Росздрава»,
Тел.: 8 (3812) 36-28-35; 36-22-20.
E-mail: tatyana_oks@mail.ru

Цель исследования — изучение исходов респираторного дистресс-синдрома у недоношенных детей с учетом колонизации дыхательных путей атипичными патогенами (микоплазмами, уреоплазмами, хламидиями).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось на базе городского неонатального центра г. Омска совместно с академическим центром лабораторной диагностики. Проведено открытое когортное проспективное исследование, в ходе которого были обследованы 32 недоношенных ребенка с РДСН, находившихся на искусственной вентиляции легких.

У детей в первые дни поступления в стационар осуществлялось обследование респираторного тракта на микоплазменную, уреоплазменную и хламидийную инфекции. Данные возбудители выявлялись методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в аспирате трахеи. Материал для исследования получали при рутинной санации трахеобронхиального дерева путем аспирации мокроты в специальный стерильный одноразовый контейнер для забора мокроты. При скудном отделяемом производилась инстилляцией 1 мл 0,9 % раствора хлорида натрия (физиологического раствора) в интубационную трубку с последующей его аспирацией. Полученный материал помещался в одноразовые пробирки и транспортировался в лабораторию в день забора. В трахеальном аспирате определялся следующий спектр микроорганизмов: *Ureaplasma urealyticum*, *Ureaplasma parvum*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Mycoplasma genitalium*, *Chlamidia trachomatis*, *Chlamidia pneumoniae*.

Критериями исключения из исследования являлись: срок гестации более 35 недель, наличие врожденных пороков развития органов дыхания, пороки сердца, кроме открытого артериального протока (ОАП) и открытого овального окна (ООО), аспирационный синдром, генерализованная внутриутробная инфекция (ВУИ) и сепсис.

Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью программ MS Excell, Statistika-6.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Гестационный возраст обследованных детей составил $29,6 \pm 2,7$ недель с колебаниями от 25 до 34 недель, по полу дети распределились одинаково: 16 девочек (50 %) и 16 мальчиков (50 %). Основные антропометрические данные представлены в таблице 1.

Средний возраст матерей составил $29,9 \pm 5,8$ лет, при этом у всех матерей имел место отягощенный со-

Таблица 1
Характеристика недоношенных детей, находившихся под наблюдением

Показатель	Значение
Масса тела, г	$1385,1 \pm 398,3$
Длина тела, см	$38,1 \pm 4,9$
Окружность головы, см	$27,7 \pm 2,6$
Окружность груди, см	$25,2 \pm 2,6$
Гестационный возраст, нед.	$29,6 \pm 2,7$

матический анамнез. Наиболее часто встречалась железодефицитная анемия (ЖДА), которая отмечалась у 12 женщин (37,5 %), на втором месте — заболевания желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) — 6 человек (18,7 %), также выявлены сердечно-сосудистые (15,6 %) и ЛОР заболевания (12,5 %), болезни органов дыхания (6,2 %) (табл. 2).

Необходимо отметить высокую частоту воспалительных заболеваний репродуктивной сферы: у 50 % матерей была выявлена эрозия шейки матки, у 15,6 % имел место аднексит, у 12,5% — кольпит. Отягощенный акушерско-гинекологический анамнез обследованных матерей свидетельствует о высоком инфекционном риске для плода и новорожденного. Так, у трети матерей (31,2 %) отмечалось наличие выкидышей в анамнезе, у 6,2 % — привычное невынашивание беременности, а у 10 женщин (31,2 %) предыдущие беременности оканчивались преждевременно. Также обращает на себя внимание высокая частота аборт в прошлом (у 17 женщин — 53,1 %), из них у 10 женщин аборты повторные.

Лишь 5 женщин (15,6 %) были обследованы на наличие инфекции микоплазменной, уреоплазменной и хламидийной этиологии, из них положительный результат был у трех. Все это свидетельствует о неблагоприятном фоне течения настоящей беременности и высоком риске перинатального инфицирования новорожденных различными возбудителями, в том числе атипичными патогенами.

Таблица 2
Соматическая патология матерей обследованных детей

Патология	абс.	отн.
Анемия	12	37,5
Заболевания желудочно-кишечного тракта	8	25,0
Сердечно-сосудистые заболевания	5	15,6
ЛОР-патология	4	12,5
Заболевания мочевыделительной системы	4	12,5
Эндокринная патология	4	12,5
Заболевания органов дыхания	2	6,25

Сведения об авторах:

КРИВЦОВА Людмила Алексеевна, доктор мед. наук, профессор, зав. кафедрой последипломного образования, ГОУ ВПО «ОГМА Росздрава», г. Омск, Россия.

ОКСЕНЬЧУК Татьяна Владимировна, ассистент, кафедра последипломного образования, ГОУ ВПО «ОГМА Росздрава», г. Омск, Россия. E-mail: tatyana_oks@mail.ru

ПАВЛИНОВА Елена Борисовна, канд. мед. наук, доцент кафедры последипломного образования, ГОУ ВПО «ОГМА Росздрава», г. Омск, Россия. E-mail: 123elena@mail.ru

Состояние при рождении у всех детей оценено как тяжелое или очень тяжелое. Тяжесть состояния была обусловлена преимущественно дыхательной недостаточностью, неврологическими проявлениями (симптомы угнетения ЦНС, иногда в сочетании с судорожным синдромом), недоношенностью. Оценка по Апгар на первой минуте 3 балла и менее отмечалась у 14 детей (43,7 %), что свидетельствовало о тяжелой асфиксии при рождении. Сурфактант после рождения получили 25 недоношенных детей (78,1 %), что позволило применять «мягкие» режимы ИВЛ, однако не способствовало значимому снижению частоты БЛД. Так, по частоте развития БЛД между детьми, получившими сурфактант и не получившими его, статистически значимые отличия не получены ($p = 0,088$, точный критерий Фишера).

Положительные результаты обследования недоношенных детей на атипичные инфекции получены у 18 детей, что составило 56,3 % от числа обследованных. Среди выделенной микрофлоры преобладала *U. parvum* (выделена у 14 новорожденных); у шести недоношенных обнаружена *U. urealyticum*, из них у двух – в сочетании с *U. parvum*; в одном случае была обнаружена *Ch. trachomatis* в сочетании с *U. parvum*, ПЦР на микоплазменную инфекцию была отрицательна у всех обследованных детей.

У 12 детей из числа инфицированных данными возбудителями развилась бронхолегочная дисплазия (66,7 %), при этом из 14 недоношенных с отрицательными результатами ПЦР-обследования БЛД отмечалась лишь в четырех случаях (28,6 %). Определялась чувствительность и специфичность данного метода обследования, которые показали, что выявление данных возбудителей в респираторном тракте недоношенных, находящихся на ИВЛ, имеет низкую специфичность ($Sp = 53\%$), однако является достаточно чувствительным методом ($Se = 67\%$).

Учитывая, что забор материала для исследования проводился сразу после перевода ребенка в стационар (в возрасте $3,4 \pm 2,2$ дней жизни), можно с большой долей уверенности утверждать, что выделенная микрофлора имела материнское происхождение. При этом в подавляющем большинстве случаев (43,8 % от числа всех детей с положительными результатами обследования) была выделена *U. parvum*, которая, хоть и относится к условно-патогенным микроорганизмам, но у глубоко недоношенных детей способна вызывать тяжелые поражения легких, головного мозга, внутренних органов [14, 15].

Однако, несмотря на способность уреоплазм вызывать достаточно серьезные заболевания среди новорожденных детей, обследование беременных женщин на выявление данных возбудителей не проводится

достаточно полно: в нашем исследовании лишь 15,6 % матерей были обследованы во время беременности, но при этом у половины обследованных женщин этой группы были обнаружены уреоплазмы. Таким образом, можно предполагать достаточно высокий уровень инфицированности взрослого населения данным возбудителем.

Описанные еще в 1954 году как возбудители воспалительных заболеваний полового тракта, уреоплазмы в последующем были разделены на подгруппы в зависимости от серотипа, при этом в серотипе *U. urealyticum* биовар Parvo был выделен в отдельный штамм *U. parvum*, а биовар T 960 – в *U. urealyticum*. После этого появились данные о том, что инвазивные штаммы уреоплазм в 79,4 % случаев состоят из *U. parvum*, и они чаще выделяются из околоплодных вод женщин с неблагоприятным течением и исходом беременности [16].

У обследованных нами недоношенных детей выявление в трахеальном аспирате *U. parvum* и *U. urealyticum* довольно часто (в 72,2 % случаев) сочеталось с клинико-рентгенологическими признаками пневмонии, что может свидетельствовать о возможной этиологической роли данных возбудителей в развитии инфекционного поражения легких. Необходимо отметить, что статистически значимых отличий по частоте формирования пневмонии между группой детей с положительными результатами ПЦР-обследования и детьми, не инфицированными данными возбудителями, не получено ($p = 0,302$, точный критерий Фишера), однако для детей, инфицированных атипичными патогенами, было характерно более продолжительное течение пневмонии, что способствовало удлинению периода ИВЛ и могло, таким образом, влиять на формирование БЛД. Как показало наше исследование, среди детей, инфицированных атипичными возбудителями, частота развития БЛД была выше (66,7 %), чем у недоношенных с отрицательными результатами обследования (28,6 %, $p = 0,036$, точный критерий Фишера) (табл. 3).

Таблица 3
Осложнения респираторного дистресс-синдрома у обследованных детей в зависимости от колонизации респираторного тракта атипичными патогенами

Осложнения РДСН	Результат обследования				p
	Положительный (n = 18)		Отрицательный (n = 14)		
	абс.	отн.	абс.	отн.	
Пневмония	13	72,2	8	57,1	0,302
БЛД	12	66,7*	4	28,6	0,037

Примечание: * статистически значимые отличия между группами, $p < 0,05$ (точный критерий Фишера).

Information about authors:

KRIVTSOVA Ludmila Alekseevna, doctor of medical sciences, professor, head of department of pediatrics postgraduate education, Omsk State Medical Academy, Omsk, Russia.

OKSENCHUK Tatyana Vladimirovna, assistant, department of pediatrics postgraduate education, Omsk State Medical Academy, Omsk, Russia. E-mail: tatyana_oks@mail.ru

PAVLINOVA Elena Borisovna, candidate of medical sciences, docent, department of pediatrics postgraduate education, Omsk State Medical Academy, Omsk, Russia. E-mail: 123elena@mail.ru

Таким образом, у недоношенных детей атипичные возбудители могут играть значимую роль в формировании как острых (пневмония), так и хронических (бронхолегочная дисплазия) заболеваний органов дыхания.

ВЫВОДЫ:

1. Для матерей, родивших недоношенных детей, характерен высокий уровень инфекционно-воспалительных заболеваний репродуктивной сферы (эрозия шейки матки – 50 %, аднексит – 15,6 %, кольпит – 12,5 %), что отражалось на течении беременности, способствовало преждевременному ее прерыванию, а также инфицированию плода и новорожденного.
2. Выявлена высокая частота (56,3 %) колонизации респираторного тракта недоношенных детей атипичными патогенами, среди которых преобладала *U. parvum*, относящаяся к наиболее инвазивным штаммам уреоплазм.
3. Инфицирование недоношенных детей атипичными возбудителями, главным образом *U. parvum*, способствовало осложненному течению респираторного дистресс-синдрома, в 72,2 % случаев сочетаясь с клинико-рентгенологическими признаками пневмонии.
4. Полученные данные свидетельствуют о статистически значимом увеличении частоты формирования БЛД у недоношенных детей, инфицированных уреоплазмами, по сравнению с детьми, у которых получены отрицательные результаты обследования ($p = 0,024$). Таким образом, колонизация респираторного тракта глубоко недоношенных детей данными возбудителями – фактор риска развития БЛД.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Акушерство: национальное руководство /под ред. Э.К. Айламазяна, В.И. Кулакова, В.Е. Радзинского, Г.М. Савельевой. – М., 2009. – 1200 с. – (Серия «Национальные руководства»).
2. Неонатология: национальное руководство /под ред. Н.Н. Володина. – М., 2005. – 848 с. – (Серия «Национальные руководства»).
3. Respiratory tract colonization with mycoplasma species increases the severity of bronchopulmonary dysplasia /Bhandari V., Hussain N., Rosenkrantz T., Kresch M. //J. Perinat. Med. – 1998. – V. 26(1). – P. 37-42.
4. Calleri, L. Ureaplasma urealyticum vaginosis and premature rupture of membranes. What is its role? /Calleri L., Taccani C., Porcelli A. //Minerva Gynecol. – 2000. – V. 52. – P. 49-58.
5. Da Silva, O. Role Chlamidia trachomatis and Ureaplasma urealyticum in development of bronchopulmonary dysplasia in very low birth weight infants /Da Silva O., Gregson D., Hammerberg O. //Pediat. Infect. Dis. J. – 1997. – V. 16, N 4. – P. 364-369.
6. Goldenberg, R.L. Intrauterine infection and preterm delivery /Goldenberg R.L., Hauth J.C., Andrews W.W. //N. Engl. J. Med. – 2000. – V. 342. – P. 1500-1507.
7. Jobe, A.H. Antenatal factors and the development of bronchopulmonary dysplasia /Jobe A.H. //Semin. Neonatol. – 2003. – V. 8(1). – P. 9-17.
8. Neonatal Ureaplasma urealyticum colonisation and chronic lung disease /Jonsson B. et al. //Acta Paediat. – 1994. – V. 83. – P. 927-930.
9. Pulmonary Ureaplasma urealyticum is associated with the development of acute lung inflammation and chronic lung disease in preterm infants /Kotecha S., Hodge R., Schaber J.A. et al. //Pediat. Res. – 2004. – V. 55. – P. 61-68.
10. Erythromycin for the prevention of chronic lung disease in intubated preterm infants at risk for, or colonized or infected with Ureaplasma urealyticum. /Mabanta C., Pryhuber G., Weinberg G., Phelps D. – Cochrane Database Syst. Rev., 2003.
11. Critical appraisal of the role Ureaplasma in the development of bronchopulmonary dysplasia with metaanalytic techniques /Schelonka R., Katz B., Waites K., Bendjamine D. //Pediat. Infect. Dis. J. – 2005. – V. 24. – P. 1033.
12. Chorioamnionitis and inflammation of the fetal lung /Schmidt B., Cao L., Mackensen-Haen S. et al. //Am. J. Obstet. Gynecol. – 2001. – V. 185(1). – P. 173-177.
13. Chlamidia trachomatis in neonatal respiratory distress of very preterm babies, biphasic clinical picture /Sollecito D. et al. //Acta Paediat. – 1992. – V. 81. – P. 788-790.
14. Speer, C.P. Inflammation and bronchopulmonary dysplasia /Speer C.P. //Semin. Neonatol. – 2003. – V. 8(1). – P. 29-38.
15. Chorioamnionitis, mechanical ventilation, and postnatal sepsis as modulators of chronic lung disease in preterm infants /Van Marter L.J., Dammann O., Allred E.N. et al. //J. Pediat. – 2002. – V. 140. – P. 171-176.
16. The Association between Early Tracheal Colonization and Bronchopulmonary Dysplasia /Young K., Moral T., Claire N. et al. //J. of Perinat. – 2005. – V. 25. – P. 403-407.



Теплых Т.Г., Макаренко Т.А., Цхай В.Б., Сарап П.В., Козлов В.В.
Красноярский государственный медицинский университет им. В.Ф. Войно-Ясенецкого,
МУЗ Городская клиническая больница № 6 им. Н.С. Карповича,
г. Красноярск

РОЛЬ ПРОВосПАЛИТЕЛЬНОГО ЦИТОКИНОВ В ПАТОГЕНЕЗЕ ГНОЙНЫХ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ПРИДАТКОВ МАТКИ

С целью изучения роли провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО- α) в патогенезе гнойных воспалительных заболеваний придатков матки обследованы 37 женщин с различными формами гнойного воспаления придатков. Группу контроля составили 23 здоровые женщины. Определение уровня интерлейкинов в сыворотке крови осуществлялось методом ИФА. В результате исследования выявлено, что при гнойных воспалительных заболеваниях придатков матки наблюдалось значимое увеличение всех провоспалительных цитокинов, особенно выраженное для ИЛ-6. Наиболее высокие значения изучаемых цитокинов отмечены у пациенток с тяжелыми деструктивными процессами в области придатков матки и при развитии пельвиоперитонита. К моменту окончания лечения содержание провоспалительных цитокинов в периферической крови у всей группы больных женщин снизилось до нормативных значений, за исключением ИЛ-1 β . Однако, у больных с осложненными формами гнойного воспаления придатков матки показатели ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО- α даже к моменту окончания основного лечения оставались достоверно более высокими, чем у здоровых. Таким образом, содержание ИЛ-6, ФНО- α и ИЛ-1 β в плазме крови можно считать маркерами интенсивности воспалительного процесса в придатках матки, что может быть использовано при прогнозировании течения заболевания и выборе лечебной тактики.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: гнойные воспалительные заболевания придатков матки;
провоспалительные цитокины (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО- α).

Tepliy T.G., Makarenko T.A., Tschay V.B., Sarap P.V., Kozlov V.V.
Krasnoyarsk State Medical University by V.F. Voyno-Yasenskyy,
City Clinical Hospital №6 by N.S. Karpovich, Krasnoyarsk

ROLE OF PROINFLAMMATORY CYTOKINES IN PATHOGENESIS OF PURULENT INFLAMMATORY DISEASES OF UTERUS APPENDAGES

The content proinflammatory cytokines in blood plasma (IL-1 β , IL-6, TNF- α) at 37 women with various forms of a purulent inflammation of appendages in dynamics of disease has been studied. There was a control group out of 23 healthy women. The detection of the level of interleukins in blood serum carried out with the help of an enzyme-multiplied immunoassay (EMI) method. It was revealed that when there were purulent inflammatory diseases of appendages of the uterus then the significant increase in all proinflammatory cytokines especially expressed for IL-6 was observed. The highest levels of studied cytokines were among patients with heavy destructive processes in the area of appendages of the uterus and at development pelviperitonitis. By the time of the termination of the treatment the content proinflammatory cytokines in peripheral blood at all group of sick women had decreased to standard values, except for IL-1 β . However, patients with the complicated forms of a purulent inflammation of appendages of the uterus had IL-1 β , IL-6, TNF- α factors. These factors remained authentically higher, than the factors of healthy patients, even by the time of the basic treatment termination. Thus, IL-1 β , IL-6, TNF- α content in blood plasma can be considered as markers of intensity of inflammatory process in the uterus appendages. It can be used to predict a flow of disease and choose medical tactics.

KEY WORDS: purulent inflammatory diseases of appendages of the uterus;
proinflammatory cytokines (IL-1 β , IL-6, TNF- α).

Гнойные воспалительные заболевания придатков матки (ГВЗПМ) не только занимают лидирующее положение в структуре гинекологической заболеваемости, но и являются частой причиной органоносящих операций у женщин репродуктивного возраста [1]. При этом осложненные формы ГВЗПМ характеризуются длительным прогрессирующим течением, склонностью к рецидивам, высокой частотой полиорганных осложнений и являются одной из основных причин инвалидизации и гибели женщин в возрасте максимальной социальной активности [1-4].

В основе возникновения ГВЗПМ лежит хроническое воспаление инфекционного генеза, т.е. роль

микробного агента является определяющей. Однако интенсивность и характер течения воспалительного процесса в матке и придатках определяются не только выделенной микрофлорой, но, главным образом, активностью основных эффекторных механизмов, среди которых важное место занимают полиморфно-ядерные лейкоциты крови, макрофаги [5, 6], а также гуморальные факторы воспаления, такие как цитокины и компоненты системы комплемента [7].

Одной из важнейших функций системы цитокинов является обеспечение согласованного действия иммунной, эндокринной и нервной систем в развитии реакции воспаления. Цитокиновая регуляция процессов воспаления и иммунного ответа является необходимой для развития адекватных защитных реакций организма на внедрение патогена, но нарушение регуляции становится условием заболеваний. Следовательно, недостаточная или чрезмерная продукция

Корреспонденцию адресовать:

ЦХАЙ Виталий Борисович,
660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1.
E-mail: tchai@yandex.ru

цитокинов ведет к развитию достаточно тяжелых патологических состояний в организме. [8].

Перспективы широкого клинического использования цитокинов как метода диагностики и их исключительно важная роль в регуляции процессов жизнедеятельности клеток способствуют внедрению в клиническую и лабораторную практику методов их количественного определения в различных материалах и средах с целью динамического наблюдения за состоянием больных в процессе лечения и оценки его эффективности [1].

По данным некоторых исследователей, тяжесть состояния больного находится в прямой зависимости от уровня интерлейкинов [9]. В связи с этим, для разработки патогенетической иммунотерапии больных с ГВЗПМ необходимо учитывать состояние системы цитокинов, вырабатываемых активированными и иммунокомпетентными клетками и участвующих в межклеточных взаимодействиях при воспалительном процессе [10].

Однако роль про- и противовоспалительных цитокинов, по данным отечественной и зарубежной литературы, неоднозначна, а данные весьма противоречивы [11, 12].

Цель исследования – изучение содержания ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО- α в сыворотке крови у больных с различными формами ГВЗПМ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено комплексное клиничко-лабораторное обследование и оперативное лечение 37 больных с ГВЗПМ на базе гинекологического отделения МУЗ ГKB № 6 г. Красноярск, которые составили основную группу (группа А). Основная группа была разделена на две подгруппы: А1, в которую вошли 17 женщин с осложненными формами ГВЗПМ и пельвиоперитонитом, и А2 – 20 пациенток с неосложненными формами ГВЗПМ. В своей работе мы пользовались классификацией ГВЗПМ В.И. Краснопольского и соавт. [1].

Контрольная группа (группа В) состояла из 23 здоровых женщин с нормальной репродуктивной функцией. Средний возраст обследуемых составил 27,1 \pm 1,9 лет (от 19 до 44 лет). Женщины основной и контрольной групп были сопоставимы по частоте и структуре экстрагенитальной патологии.

Определение уровня интерлейкинов (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО- α) в сыворотке крови обследуемых осуществлялось методом ИФА с использованием тест-систем,

с регистрацией на фотометре Multiscan plus. Забор крови в объеме 8 мл из кубитальной вены женщин группы А производили двукратно: при поступлении (до начала антибактериальной терапии и хирургического вмешательства) и при выписке после проведенного лечения. У женщин контрольной группы кровь тестировали однократно.

Исследование проводилось с разрешения локального этического комитета Красноярского государственного медицинского университета им. В.Ф. Войно-Ясенецкого (протокол № 01 от 21 января 2009 года) после получения у каждой женщины информированного согласия.

Математическая и статистическая обработка данных проводилась на персональной ЭВМ IBM PC Pentium-III. Статистическую обработку результатов производили с помощью пакетов прикладных программ Biostat и Statistica 6.0. Статистическая обработка изучаемого материала включала обработку всей базы данных с частотным анализом полей с дискретными и непрерывными значениями (минимальные и максимальные значения; асимметрия и эксцесс; N – число наблюдений; $M \pm m$, где M – среднее арифметическое, m – ошибка среднего арифметического; d – среднее квадратное отклонение).

Все полученные данные проверяли на нормальность распределения с использованием критерия Колмогорова-Смирнова (λ). Для многогрупповых сравнений применяли непараметрический критерий Ньюмана-Кейлса. Парные сравнения производили с помощью непараметрических критериев Манна-Уитни и Уилкоксона. Для рядов с нормальным распределением достоверность различий полученных результатов оценивалась по t-критерию Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При сравнительном анализе у женщин группы А было выявлено достоверное увеличение уровня цитокинов: ИЛ-1 β (в 6,43 раза), ИЛ-6 (в 10,04 раза), ФНО- α (в 1,75 раза), по сравнению с аналогичными показателями женщин контрольной группы (табл. 1).

Все исследованные цитокины являются маркерами воспалительного процесса. Однако выраженное повышение продукции ИЛ-1 β , безусловного маркера воспалительного процесса, свидетельствует о развитии гнойной инфекции и массивной антигенной стимуляции макрофагов [13]. ИЛ-6 относится к категории ранних медиаторов и является одним из на-

Сведения об авторах:

ТЕПЛЫХ Татьяна Геннадьевна, аспирант, кафедра перинатологии, акушерства и гинекологии лечебного факультета, ГОУ ВПО «КрасГМУ Росздрава», г. Красноярск, Россия. E-mail: teplyh82@mail.ru

МАКАРЕНКО Татьяна Александровна, канд. мед. наук, доцент, кафедра перинатологии, акушерства и гинекологии лечебного факультета, ГОУ ВПО «КрасГМУ Росздрава», г. Красноярск, Россия. E-mail: makarenko7777@yandex.ru

ЦХАЙ Виталий Борисович, доктор мед. наук, профессор, зав. кафедрой перинатологии, акушерства и гинекологии лечебного факультета, ГОУ ВПО «КрасГМУ Росздрава», г. Красноярск, Россия. E-mail: tchai@yandex.ru

САРАП Павел Владимирович, канд. мед. наук, врач аллерголог-иммунолог, зав. отделением переливания крови, МУЗ «ГКБ № 6 им. Н.С. Карповича», г. Красноярск, Россия. E-mail: mssgbox@mail.ru

КОЗЛОВ Василий Владимирович, канд. мед. наук, доцент, кафедра общественного здоровья и здравоохранения, ГОУ ВПО «КрасГМУ Росздрава», г. Красноярск, Россия. E-mail: kvlv@rambler.ru

ибо более активных цитокинов, что обуславливает значительное увеличение его продукции при реализации различных механизмов иммунного ответа и воспалительной реакции. Наиболее высокое увеличение продукции ИЛ-6 у пациенток с ГВЗПМ, по сравнению с показателями контрольной группы, является характерным признаком гнойного воспалительного процесса и подтверждает важную роль этого цитокина как маркера интоксикации и микробной нагрузки. Поскольку ИЛ-6 является медиатором активации В-лимфоцитов и синтеза антител, интенсивность его продукции характеризует напряженность функционирования адаптивного иммунитета [14].

При анализе данных более высокие значения уровней провоспалительных цитокинов отмечены у пациенток с тяжелыми деструктивными процессами в области придатков матки и при развитии пельвиоперитонита (табл. 2). Полученные результаты свидетельствуют о большей антигенной нагрузке у пациенток в группе А1, поскольку интенсивность продукции молекул семейства ИЛ-1 и ИЛ-6 пропорциональна концентрации в крови токсических продуктов микробного происхождения [13]. Уровень продукции ФНО- α также свидетельствует о большей интоксикации, выраженности воспалительного процесса и тяжести состояния пациенток с осложненным течением ГВЗПМ.

Подобные особенности продукции цитокинов указывают на важность этих показателей для оценки интенсивности воспалительного процесса в области придатков матки, а также могут служить маркерами наличия осложнений.

На фоне проводимой комплексной антибактериальной и детоксикационной терапии клинические признаки воспалительного процесса у пациенток группы А к моменту выписки из стационара были купированы, что подтверждалось стандартными исследованиями морфологического состава периферической крови и биохимическими показателями сыворотки крови. Однако, как показывает наше исследование, определение уровня цитокинов является более чувствительным методом лабораторной диагностики воспалительных изменений. Полученные результаты свидетельствуют о сохранении остаточных признаков воспалительного процесса. К моменту выписки из стационара содержание ИЛ-6 и ФНО- α в сыворотке крови у женщин группы А значительно снизилось, достоверно не отличаясь от показателей здоровых (табл. 3). Исключение составил ИЛ-1 β , продукция которого у паци-

енток с ГВЗПМ даже к моменту выписки из стационара существенно превышала значения показателей женщин контрольной группы (табл. 3).

У женщин с осложненными формами ГВЗПМ даже к моменту выписки из стационара продукция ФНО- α и ИЛ-1 β значительно превышала показатели пациенток с неосложненными формами заболевания; а при сравнении с показателями здоровых женщин у пациенток подгруппы А1 продукция всех изучаемых цитокинов оставалась достоверно повышенной (табл. 4). Обнаруженные изменения могут привести к неблагоприятным перестройкам иммунной системы. В частности, сохранение интенсивной продукции ИЛ-1 β в сочетании с ИЛ-6 при отсутствии микробной нагрузки в ряде случаев может привести к активации аутоиммунных процессов [13].

Таким образом, проведенное исследование показывает, что при развитии ГВЗПМ продукция провос-

Таблица 1
Уровень цитокинов в сыворотке крови женщин с ГВЗПМ при поступлении в стационар и контрольной группы

Показатели	Группа А (n = 37)	Группа В (n = 23)	Значимость различий
ИЛ-1 β , пкг/мл	453,22 \pm 55,37	70,46 \pm 6,08	p < 0,001
ИЛ-6, пкг/мл	98,98 \pm 17,14	9,86 \pm 4,26	p < 0,001
ФНО- α , пкг/мл	10,20 \pm 1,1	5,82 \pm 1,48	p < 0,001

Таблица 2
Уровень цитокинов в сыворотке крови женщин с различными формами ГВЗПМ при поступлении в стационар

Показатели	Группа А1 (n = 17)	Группа А2 (n = 20)	Значимость различий
ИЛ-1 β , пкг/мл	722,41 \pm 78,94	224,40 \pm 16,95	p < 0,001
ИЛ-6, пкг/мл	176,00 \pm 25,90	33,51 \pm 7,67	p < 0,001
ФНО- α , пкг/мл	13,18 \pm 1,24	7,65 \pm 1,46	p = 0,007

Таблица 3
Уровень цитокинов в сыворотке крови женщин с ГВЗПМ к моменту выписки из стационара и контрольной группы

Показатели	Группа А (n = 37)	Группа В (n = 23)	Значимость различий
ИЛ-1 β , пкг/мл	308,03 \pm 36,61	70,46 \pm 6,08	p < 0,001
ИЛ-6, пкг/мл	11,98 \pm 1,10	9,86 \pm 4,26	p = 0,025
ФНО- α , пкг/мл	6,02 \pm 0,6	5,82 \pm 1,48	p = 0,740

Information about authors:

TEPLYH Tatiyana Gennadiyevna, postgraduate student, department of perinatology, obstetrics and gynaecology of medical faculty, Krasnoyarsk State Medical University by V.F. Voyno-Yasenetsky, Krasnoyarsk, Russia. E-mail: teplyh82@mail.ru

MAKARENKO Tatiana Alexandrovna, candidate of medical sciences, docent, department of perinatology, obstetrics and gynaecology of medical faculty, Krasnoyarsk State Medical University by V.F. Voyno-Yasenetsky, Krasnoyarsk, Russia. E-mail: makarenko7777@yandex.ru

TSCHAY Vitaliy Borisovich, DMSc., doctor of medical sciences, professor, a head of department of perinatology, obstetrics and gynaecology of medical faculty, Krasnoyarsk State Medical University by V.F. Voyno-Yasenetsky, Krasnoyarsk, Russia. E-mail: tchai@yandex.ru

SARAP Pavel Vladimirovich, candidate of medical sciences, allergologist-immunologist, head of blood transfusion department, City Clinical Hospital N 6 by N.S. Karpovich, Krasnoyarsk, Russia. E-mail: mssgbox@mail.ru

KOZLOV Vasiliy Vladimirovich, candidate of medical sciences, docent, department of perinatology, obstetrics and gynaecology of medical faculty, Krasnoyarsk State Medical University by V.F. Voyno-Yasenetsky, Krasnoyarsk, Russia. E-mail: kv1v@rambler.ru

Таблица 4
Уровень цитокинов в сыворотке крови женщин с различными формами ГВЗПМ к моменту выписки из стационара

Показатели	Группа А1 (n = 17)	Группа А2 (n = 20)	Группа В (n = 23)	Значимость различий
	1	2	3	
ИЛ-1 β , пкг/мл	488,71 \pm 51,35	154,45 \pm 10,46	70,46 \pm 6,08	$p_{1-2} < 0,001$, $p_{1-3} < 0,001$, $p_{2-3} < 0,001$
ИЛ-6, пкг/мл	14,49 \pm 1,37	9,85 \pm 1,00	9,86 \pm 4,26	$p_{1-2} = 0,010$, $p_{1-3} = 0,004$, $p_{2-3} = 0,988$
ФНО- α , пкг/мл	7,95 \pm 0,79	4,38 \pm 0,71	5,82 \pm 1,48	$p_{1-2} = 0,002$, $p_{1-3} = 0,016$, $p_{2-3} = 0,067$

палительных цитокинов (ИЛ-6, ФНО- α , ИЛ-1 β) значимо возрастает. При этом наиболее высокая продукция цитокинов отмечена у женщин с тяжелыми деструктивными процессами в области придатков матки и при гнойном пельвиоперитоните. Вероятно, это обусловлено наличием зоны деструкции в очаге воспаления и активностью макрофагов, в этой ситуации являющихся основными продуцентами провоспалительных цитокинов. Таким образом, содержание в периферической крови ИЛ-6, ФНО- α , ИЛ-1 β зависит от степени деструктивных изменений в очаге воспаления и может служить критерием, позволяющим своевременно прогнозировать развитие осложнений.

Модулирующее действие цитокинов необходимо учитывать при выборе лекарственной терапии, что особенно важно при назначении иммуностропных препаратов. Значительные изменения цитокинового статуса пациенток с ГВЗПМ обосновывают необходимость разработки новых терапевтических схем с целью снижения выраженности остаточных явлений воспаления, в том числе нормализации цитокиновых взаимодействий в иммунной системе.

У пациенток с ГВЗПМ патогенетически обоснованным является применение нестероидных противовоспалительных препаратов для устранения провоспалительных эффектов гиперпродукции ИЛ-1. Эффективным методом ингибирования продукции ФНО- α является применение пентоксифиллина и его аналогов (3,7-дигидро-3,7-диметил-1-(5-оксогексил)-1H-пури-2,6-дион) [15]. Немаловажное значение имеет своевременное включение этих препаратов в комплексное лечение пациенток с осложненным течением ГВЗПМ. Перспективными задачами внедрения новых методов лечения пациенток этой категории являются отработка схем лекарственной терапии и мониторинга продукции провоспалительных цитокинов.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Краснопольский, В.И. Гнойная гинекология /В.И. Краснопольский, С.Н. Буянова, Н.А. Щукина. – М., 2006. – 287 с.
2. Принципы диагностики и терапии гнойных воспалительных заболеваний придатков матки /В.С. Горин, М.Е. Сагинор, Н.А. Мальтинская и др. //Рос. вестн. акуш.-гинеколог. – 2008. – Т. 8, № 5. – С. 30-37.
3. Krivak, T.C. Tubo-ovarian abscess: diagnosis, medical and surgical management /T.C. Krivak, C. Cooksey, A.M. Propst //Compr. Ther. – 2004. – V. 30, N 2. – P. 93-100.
4. Pelvic inflammatory disease /Edited by R.L. Sweet, H.C. Wiesenfeld. – London and New York: Taylor & Francis, 2006. – P. 101-124.
5. Липчук, Г.К. Функциональные изменения фагоцитарного звена иммунной системы и антителообразования при урогенитальном хламидиозе и уреоплазмозе /Г.К. Липчук: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Владивосток, 2003. – 26 с.
6. Механизмы бактерицидной активности в фагосомах нейтрофилов /Р.А. Муравьев, П.Г. Бут, В.А. Фомина и др. //Известия Академии наук. Серия биологическая. – 2002. – № 4. – С. 437-441.
7. Иммунобиохимические изменения у пациенток с хроническими инфекционно-воспалительными заболеваниями придатков матки в стадии клинической ремиссии /Л.А. Трунова, О.М. Горбенко, А.П. Тваюк и др. //Аллергол. и иммунол. – 2003. – № 4. – С. 4-7.
8. Серебренникова, С.Н. Роль цитокинов в воспалительном процессе (сообщение 2) /С.Н. Серебренникова, И.Ж. Семинский //Сиб. мед. журнал. – 2008. – № 8. – С.5-8.
9. Диагностическая и лечебная тактика у больных распространенным перитонитом /А.Ю. Анисимов, А.Ф. Галимзянов, Ф.Ш. Галаутдинов и др. //Практич. медицина. – 2007. – № 21. – С. 35-43.
10. Фрейдлин, И.С. Регуляторные функции провоспалительных цитокинов и острофазных белков /И.С. Фрейдлин, П.Г. Назаров //Вестн. РАМН. – 1999. – № 5. – С.28-32.
11. Жестков, А.В. Особенности распределения генов гистосовместимости HLA I класса и цитокинового статуса при хронических воспалительных заболеваниях органов малого таза /А.В. Жестков, М.А. Каганова, Е.П. //Вестник СамГУ – Естественнонаучная серия, 2006. – № 6/2. – С. 86-94.
12. Провоспалительные цитокины цервикального секрета и сыворотки крови у женщин с генитальной инфекцией /И.И. Долгушин, Л.Ф. Телешева, А.Ю. Савочкина, О.В. Маркина //Журн. микробиол. – 2004. – № 4. – С. 37-39.
13. Кетлинский, С.А. Цитокины /С.А. Кетлинский, А.С. Симбирцев. – СПб., 2008. – 552 с.
14. Winkler, M. Role of cytokines and other inflammatory mediators /M. Winkler //BJOG. – 2003. – V. 110, N 20. – P. 118-123.
15. Справочник по иммунотерапии для практического врача /под ред. Н.Н. Володина, М.В. Дегтяревой, С.В. Димитрюк и др. – СПб., 2002. – 480 с.



Слизовский Г.В., Масликов В.М., Гюнтер В.Э., Осипкин В.Г.,
Варламов К.Г., Кужеливский И.И., Шикунова Я.В., Бабич В.П.

*Сибирский государственный медицинский университет,
Томский государственный университет,
Детская городская больница № 4,
г. Томск*

ИМПЛАНТЫ ИЗ НИКЕЛИДА ТИТАНА В ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ НЕСОВЕРШЕННОГО ОСТЕОГЕНЕЗА У ДЕТЕЙ

В данной статье определена актуальность проблемы несовершенного остеогенеза. Описаны подходы хирургической коррекции данной патологии у детей, предложен оригинальный способ хирургического лечения клинических проявлений несовершенного остеогенеза с использованием материалов из никелида титана. Преимущества материалов заключаются в биоинертности и высокой прочности. Применение имплантов из никелида титана при хирургическом лечении несовершенного остеогенеза сокращает восстановительный период и улучшает качество жизни больных.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: несовершенный остеогенез; привычные переломы; регенерация; никелид титана.

**Slizovsky G.V., Maslikov V.M., Gunter V.E., Osipkin V.G.,
Varlamov K.G., Kuzhelivsky I.I., Shikunova Y.V., Babych V.P.**

*Siberian State Medical University,
Tomsk State University,
City Children's Hospital N 4, Tomsk*

SURGICAL TREATMENT OF FUNNEL CHEST IN CHILDREN USING TITANIUM NICKELIDE MATERIALS

This article defines urgency of the problem of brittle bones. It describes approaches of surgical correction of this pathology in children, offers original method of surgical treatment of clinical aspects of brittle bones using titanium nickelide materials. The advantage of materials consists in bioinertness and high resistibility. Use of titanium nickelide implants in brittle bones treatment process reduces recovery period and improves quality of life of patients.

KEY WORDS: brittle bones; usual fractures; regeneration; titanium nickelide.

Несовершенный остеогенез (НО), или ломкость костей, является врожденным пороком костеобразования. Это заболевание всего организма с преимущественным поражением костной ткани относится к большой группе заболеваний — osteogenesis imperfecta. НО чаще встречается у лиц мужского пола [1, 2].

Клиническая картина НО характеризуется в основном множественными переломами длинных трубчатых костей, которые в дальнейшем приводят к искривлению конечностей и прогрессированию мышечной атрофии. Необходимо отметить, что у таких больных имеется клиническая особенность — наличие голубых склер и «янтарные зубы», а с возрастом формируется лицо треугольной формы. После рождения ребенка переломы костей возникают от разных причин — пеленание или перекаладывание ребенка, при попытке сесть, встать на ножки, во время выполнения массажа. Переломы у больных с НО сопровождаются классическими признаками: болезненность, припухлость, крепитация отломков. Консолидация происходит в обычные сроки, соответственно возрасту ребенка. Необходимо отметить, что с ростом ребёнка и с изменением статико-динамических ус-

ловий происходит формирование деформации нижних конечностей, что в дальнейшем определяет их форму. Наиболее частая деформация на бедре — искривление под углом, открытым кнутри и кзади по типу «галифе». Кости голени искривляются в сагиттальной плоскости, принимая саблевидную форму. В дальнейшем у детей с НО с ростом возникает заметное несоответствие между укороченными конечностями и нормально развитым туловищем [3].

Лечение больных с НО состоит в обеспечении надлежащего ухода, профилактике переломов, предупреждении деформаций, укреплении мышечной системы и скелета, устранении развившихся деформаций.

Для хирургической коррекции деформаций нижних конечностей разработаны и применяются в ортопедии достаточно много методов: остеоклазии, остеотомии, сегментарные остеотомии. Для фиксации отломков используются металлические стержни с гетерокостью, декортикация, сегментарная остеотомия и пластика с помощью аллотрансплантатов по типу «вязанки хвороста». Применение дистракционных аппаратов Илизарова для исправления деформаций на почве НО затруднительно из-за остеопороза и прорезывания спиц [4, 5].

Все это приводит больного к глубокой инвалидности, что определяет актуальность данной патологии как в выборе хирургической стратегии, так и в тактике восстановительного лечения.

Цель работы — оценить эффективность применения материалов из никелида титана при хирурги-

Корреспонденцию адресовать:

КУЖЕЛИВСКИЙ Иван Иванович,
636027, г. Томск, ул. Ленская, д. 14, кв. 130.
Тел. +7-923-426-87-78.
E-mail: kuzhel@rambler.ru

ческой коррекции клинических проявлений НО у детей.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для решения данной проблемы на базе Сибирского государственного медицинского университета, совместно с НИИ медицинских материалов с памятью формы при Томском государственном университете и детской больницей № 4 г. Томска разработан и внедрен метод хирургической коррекции деформаций у больных с НО с использованием материалов из никелида титана. Все клинические исследования и манипуляции соответствовали этическим стандартам (заклчение этического комитета СибГМУ № 229 от 23.10.2007 г.).

Описание способа оперативного лечения. Положение больного на спине. Выполнение операции обязательно под жгутом. После рассечения надкостницы на всем протяжении деформированной кости при помощи долота производится отделение надкостницы вместе с тонкими пластинками кортикальной кости. Для устранения деформации кости производится сегментарная остеотомия при помощи пилы (в зависимости от степени и локализации деформации, от 2 до 4 сегментов). Ось конечности корректируется путем перемещения и сопоставления сегментов, которые нанизываются на биоинертный гладкий витой стержень из никелида титана, введенный интрамедуллярно. Дополнительно вокруг сегментов поднадкостнично укладываются в виде черепицы пластины на ширину кости из пористо-проницаемого никелида титана, которые фиксируются циркулярными кетгуту-

выми швами. Гипсовая иммобилизация от 1 до 3 месяцев. После снятия гипсовых повязок больному проводится курс восстановительного лечения с последующей подготовкой к лечебному протезированию.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Динамическое наблюдение за больными, оперированными по данной методике, показало, что находящийся интрамедуллярно биоинертный гладкий витой стержень из никелида титана предотвращает переломы костей за счет прочности, а пористо-проницаемые пластины из никелида титана не только выполняют роль дополнительной фиксации, но и способствуют образованию костного биокомпозита, за счет которого повышается прочность кости. По данной методике оперированы 2 больных (5 операций) с НО и получен удовлетворительный результат. Применение данной методики оправдано, так как материалы из никелида титана биоинертны и оптимальны для остеогистогенеза. В качестве примера приводится следующее клиническое наблюдение.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

Богоруслан Х., 12 лет (д.р. 29.01.1998 г.), поступил детскую больницу № 4 г. Томска 10.08.2004 года с диагнозом: деформации обеих нижних конечностей на почве НО. Переломы у больного начали происходить в возрасте 2 лет. Всего было около 12 переломов костей нижних и верхних конечностей, в результате которых образовались выраженные деформации нижних конечностей: бедренные кости в

Сведения об авторах:

СЛИЗОВСКИЙ Григорий Владимирович, канд. мед. наук, доцент, кафедра детских хирургических болезней, ГОУ ВПО «СибГМУ Росздрава», г. Томск, Россия. E-mail: sgv5858@mail.ru

МАСЛИКОВ Вячеслав Михайлович, канд. мед. наук, доцент, зав. кафедрой детских хирургических болезней, ГОУ ВПО «СибГМУ Росздрава», г. Томск, Россия.

ГЮНТЕР Виктор Эдуардович, доктор техн. наук, профессор, директор НИИ медицинских материалов с памятью формы, Томский государственный университет, г. Томск, Россия.

ОСИПКИН Владимир Григорьевич, зам. гл. врача по лечебной работе, Детская городская больница № 4, г. Томск, Россия.

ВАРЛАМОВ Константин Геннадьевич, врач анестезиолог-реаниматолог, Детская городская больница № 4, г. Томск, Россия.

КУЖЕЛИВСКИЙ Иван Иванович, канд. мед. наук, ассистент, кафедра детских хирургических болезней, ГОУ ВПО «СибГМУ Росздрава», г. Томск, Россия. E-mail: kuzhel@rambler.ru

ШИКУНОВА Яна Владимировна, аспирант, кафедра детских хирургических болезней, ГОУ ВПО «СибГМУ Росздрава», г. Томск, Россия.

БАБИЧ Вячеслав Петрович, врач детский хирург, Детская городская больница № 4, г. Томск, Россия.

Information about authors:

SLIZOVSKY Griogiy Vladimirovich, candidate of medical sciences, docent, the department of children`s surgery, Siberian State Medical University, Tomsk, Russia. E-mail: sgv5858@mail.ru

MASLIKOV Vyacheslav Michailovich, candidate of medical sciences, docent, the head of department of children`s surgery, Siberian State Medical University, Tomsk, Russia.

GUNTER Viktor Eduardovich, Professor, doctor of technical sciences, professor, director of Research institute of medical shape memory materials, Tomsk State University, Tomsk, Russia.

OSIPKIN Vladimir Grigorievich, deputy head of Children`s hospital N 4, Tomsk, Russia.

VARLAMOV Konstantin Gennadievich, doctor, Children`s hospital N 4, Tomsk, Russia.

KUZHELIVSKY Ivan Ivanovich, candidate of medical sciences, assistante, the department of children`s surgery, Siberian State Medical University, Tomsk, Russia. E-mail: kuzhel@rambler.ru

SHIKUNOVA Yana Vladimirovna, postgraduate student, the department of children`s surgery, Siberian State Medical University, Tomsk, Russia.

BABYCH Vyacheslav Petrovich, doctor, Children`s hospital N 4, Tomsk, Russia.

виде галифе, саблевидная деформация нижних конечностей (рис. 1).

Больному проведена операция на левой нижней конечности: поочередная сегментарная остеотомия левой бедренной, большеберцовой и малоберцовой костей с последующей интрамедуллярной фиксацией бедренной и большеберцовой костей гладким витым стержнем. Поднадкостничная имплантация пластин из никелида титана в виде черепицы (рис. 3).

Фиксация конечности кокситной гипсовой повязкой в течение 2,5 месяцев. Через 1 год проведено об-

ледование больного, которое показало, что ось голени и бедра исправлена, имеется хорошая консолидация (рис. 2, 3). После проведенных реабилитационных мероприятий через год произведена аналогичная операция на правой нижней конечности.

Таким образом, благодаря биоинертности, высокой прочности и пористости материалов из никелида титана, применение их в оперативном лечении НО оправдано и расширяет возможности для хирургической коррекции деформации, сокращает восстановительный период и улучшает качество жизни больных.

Рисунок 1



Рисунок 2



Рисунок 3



ЛИТЕРАТУРА:

1. Несовершенный остеогенез у детей /Берченко Г.Н., Уразгильдеев З.И., Кесян Г.А. и др. //Ортопедия, травматология. – 2000. – № 2. – С. 96.
2. Ревелл, П.А. Патология кости /Ревелл П.А. – М., 1993. – 367 с.
3. Корж, А.А. Механизмы регенерации костной ткани /Корж А.А., Белоус А.М., Панков Е.Я. – М., 1972. – 232 с.
4. Блинков Ю.Ю. Изучение влияния миелопина и его компонентов на иммунологическую реактивность и репаративный остеогенез /Ю.Ю. Блинков: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Курск, 2000. – 26 с.
5. Рукавишников А.С. Малотравматичная свободная костная пластика как способ стимуляции остеогенеза при нарушениях консолидации переломов костей голени /А.С. Рукавишников: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – СПб., 2000. – 32 с.



Шабалдина Е.В., Кутенкова Н.Е., Теплов А.В., Тихонюк В.П., Шабалдин А.В., Лисаченко Г.В.
 Кемеровская государственная медицинская академия,
 Детская городская клиническая больница № 5,
 Областной клинический госпиталь для ветеранов войн,
 Областная клиническая больница,
 Институт угля СО РАН,
 г. Кемерово

ХАРАКТЕРИСТИКА КЛЕТОЧНОГО И ГУМОРАЛЬНОГО ЗВЕНЬЕВ ИММУНИТЕТА ПРИ ИНФЕКЦИОННОЙ АЛЛЕРГИИ У ЧАСТО БОЛЕЮЩИХ ДЕТЕЙ С ГИПЕРТРОФИЕЙ НОСОГЛОТОЧНОЙ МИНДАЛИНЫ

Показана роль *str. mutans* и *str. pneumoniae* в развитии инфекционно-аллергического воспаления в носоглоточной миндалине. Выявлен дефицит иммунорегуляторного потенциала у детей с рецидивирующими респираторными инфекциями. Дети с выраженной гипертрофией носоглоточной миндалины и высоким уровнем циркулирующих иммунных комплексов в периферической крови имеют риск развития хронической аллергической патологии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: гипертрофия носоглоточной миндалины; системный иммунитет; часто болеющие дети.

Shabaldina E.V., Kutenkova N.E., Teplov A.V., Tihonjuk V.P., Shabaldin A.V., Lisachenko G.V.

*Kemerovo State Medical Academy,
 Children's city clinical hospital № 5,
 Regional clinical hospital for veterans of wars,
 Regional Clinical Hospital,
 Institute of coal of the Siberian Branch of the Russian Academy of Science, Kemerovo*

THE CHARACTERISTIC OF CELLULAR AND HUMORAL PARTS OF IMMUNITY AT CHILDREN WITH THE INFECTIOUS ALLERGY, WITH RELAPSES OF RESPIRATORY INFECTIONS AND WITH THE HYPERTROPHY OF THE NASOPHARYNGEAL ALMOND

The role of *str. mutans* and *str. pneumoniae* is shown in development of an infectious-allergic inflammation in a nasopharyngeal almond. Deficiency of immune regulation at children with relapses of respiratory infections is revealed. Children with the expressed hypertrophy of a nasopharyngeal almond and high level of circulating immune complexes in peripheral blood have risk of development of a chronic allergic pathology.

KEY WORDS: a hypertrophy of a nasopharyngeal almond; the system immunity; often ill children.

Основными проявлениями дисфункции иммунной системы являются инфекционный и лимфопролиферативный синдромы [1]. У детей это выражается в частой респираторной заболеваемости и в формировании гипертрофии лимфоидной ткани носоглоточного кольца. Многочисленные исследования часто и длительно болеющих детей выявили недостаточность гуморального и клеточного звеньев иммунитета, а также дефицит фагоцитоза и других факторов врожденного иммунитета [2].

Более 70 % часто болеющих детей имеют клинические признаки аллергии [3]. Нередко первичные изменения в иммунитете, приводящие к формированию аллергии и, одновременно, к гипертрофии носоглоточной миндалины обуславливают широкое обсеменение крипт этого лимфоидного органа условно-патогенной флорой [4]. Рецидивирующая носоглоточная инфекция и аллергический ответ на инфекционные антигены поддерживают пролиферативный и экс-

судативный компоненты локального воспаления и способствуют разрастанию аденоидных вегетаций. Причем, если на эти причины не обращено должное внимание, то эффективность аденотомии при гипертрофии носоглоточной миндалины III степени резко снижается, а частота рецидивирования острых респираторных инфекций не уменьшается.

Современные иммуномодулирующие препараты могут влиять на все звенья иммунитета, индуцировать противинфекционные антитела и, тем самым, снижать уровень сенсибилизации к инфекционным антигенам [5]. Адекватные рекомендации по иммунотропной терапии, блокирующей основные звенья инфекционно-аллергического патогенеза лимфоидной гипертрофии, возможны лишь после оценки особенностей иммунитета у детей с этим симптомокомплексом.

Цель настоящей работы — характеристика клеточного и гуморального иммунитета у часто болеющих детей с гипертрофией носоглоточной миндалины и одновременной сенсибилизацией к инфекционным антигенам, проживающих в Кемеровской области.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для выполнения поставленной цели в основную группу были отобраны 47 детей с иммунопатологи-

Корреспонденцию адресовать:

ШАБАЛДИНА Елена Викторовна,
 650003, г. Кемерово, пр. Ленинградский, 47а-108.
 Тел.: +7-951-163-90-11.
 E-mail: weit2007@yandex.ru

ческим симптомокомплексом. Этот симптомокомплекс включал рецидивы острых респираторных инфекций более пяти раз в год, гипертрофию носоглоточной миндалины II-III степени, аллергический диатез с обязательным средним и выше уровнем сенсибилизации хотя бы к одному инфекционному аллергену. Возраст детей составил от 2 до 5 лет. Получено информированное согласие родителей на участие их ребенка в исследовании.

Группа сравнения была представлена детьми с частотой респираторных заболеваний менее четырех раз в год, с отсутствием гипертрофии носоглоточной миндалины, а также с неотягощенным аллергологическим анамнезом ($n = 38$). Дети этой группы были сопоставимы по возрасту и полу с основной группой. Получено информированное согласие родителей на участие их ребенка в исследовании.

Всем пациентам проводили исследование иммунного статуса по показателям периферической крови [6]. Количество субпопуляций лимфоцитов (CD3, CD4, CD8, CD16, CD19, HLADR) оценивали с помощью непрямой иммунофлуоресценции со специфическими моноклональными антителами, мечеными флуоресцентными красителями (FITS и PE). Фагоцитарная активность нейтрофилов характеризовалась в реакции восстановления нитросинего тетразолия. Концентрацию в сыворотке крови циркулирующих иммунных комплексов определяли с помощью нефелометрии ПЭГ-осадка, а иммуноглобулинов А, М, G — методом Манчини. Уровень общего и специфического иммуноглобулина Е (IgE) в сыворотке крови детектировали с помощью иммуноферментного анализа. Панель аллергенов для выявления атопической сенсибилизации (по IgE-типу) составляла 88 показателей: 11 бытовых аллергенов, 33 пищевых аллергена, 22 пыльцевых аллергена, 11 грибковых аллергенов и 11 инфекционных аллергенов, в том числе к грамположительным и грамотрицательным бактериям.

Достоверность полученных результатов оценивали по критерию Стьюдента. Различия между груп-

пами по исследуемому показателю считали достоверными при $p < 0,05$, что правомочно для медико-биологических исследований [7].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

По данным клинического обследования, у всех пациентов основной группы атопический диатез проявлялся на первом и последующих годах жизни в виде рецидивирующей эритемы щек и ягодиц, сухости и шелушения кожи в области икроножных мышц, разгибательных поверхностей плеча и предплечья, а также в заушной области. В группе сравнения признаки аллергического диатеза имели место на первом году жизни у 20 детей и ограничивались эритемой щек и гнейсом. Наличие у детей основной группы атопического диатеза подтверждается высоким уровнем у них иммуноглобулина Е в периферической крови (59,6 нг/мл против 11,2 нг/мл в контроле, $p < 0,05$).

Изучение уровня специфического иммуноглобулина Е в периферической крови у детей основной группы показало сенсибилизацию среднего уровня к бытовым аллергенам у 5 детей, что составило 10,6%. Дети с высоким и очень высоким уровнем сенсибилизации к бытовым аллергенам не встречались. Основным бытовым аллергеном был клещ домашней пыли.

Пищевая аллергия присутствовала у всех детей. Высокий уровень атопии хотя бы к одному аллергену встречался у каждого из 47 детей. Очень высокий уровень атопии, хотя бы к одному аллергену, был отмечен у 15 детей. Преимущественным был средний уровень сенсибилизации. У 30 детей была отмечена аллергия к антигенам пшеницы, у 23 детей — к антигенам картофеля, у 12 обследованных — к антигенам яичного белка и у 10 пациентов — к антигенам коровьего молока. У всех детей значимых аллергенов было более трех.

Сенсибилизация к инфекционным аллергенам была обнаружена у всех детей, так как именно по этому критерию формировалась основная группа. Уро-

Сведения об авторах:

ШАБАЛДИНА Елена Викторовна, канд. мед. наук, доцент, зав. кафедрой оториноларингологии, ГОУ ВПО «КемГМА Росздрава», г. Кемерово, Россия. E-mail: weit2007@yandex.ru

КУТЕНКОВА Наталья Евгеньевна, врач аллерголог-иммунолог, МУЗ «ДГКБ № 5», г. Кемерово, Россия.

ТЕПЛОВ Андрей Валерьевич, зав. оториноларингологическим отделением, ГУЗ «ОКГВВ», г. Кемерово, Россия.

ТИХОНОК Владислав Петрович, зав. оториноларингологическим отделением для детей, ГУЗ «ОКБ», г. Кемерово, г. Кемерово, Россия.

ШАБАЛДИН Андрей Владимирович, ведущий науч. сотрудник, Институт угля СО РАН, г. Кемерово, Россия. E-mail: weit2007@yandex.ru.

ЛИСАЧЕНКО Геннадий Васильевич, доктор мед. наук, профессор, зав. кафедрой патологической физиологии, ГОУ ВПО «КемГМА Росздрава», г. Кемерово, Россия.

Information about authors:

SHABALDINA Elena Viktorovna, candidate of medical sciences, docent, head of department of otorhinolaryngology, Kemerovo State Medical Academy, Kemerovo, Russia. E-mail: weit2007@yandex.ru

KUTENKOVA Natalia Evgenyevna, the allergist-immunologist, Children's city clinical hospital № 5, Kemerovo, Russia.

TEPLOV Andrey Valerevich, the chief of otorhinolaryngology department, Regional clinical hospital for veterans of wars, Kemerovo, Russia.

TIHONJUK Vladislav Petrovich, the chief of otorhinolaryngology department for children, Regional clinical hospital, Kemerovo, Russia.

SHABALDIN Andrey Vladimirovich, doctor of medical sciences, leader scientist, Institute of coal of the SB RAS, Kemerovo, Russia. E-mail: weit2007@yandex.ru

LISACHENKO Gennady Vasilevich, doctor of medical sciences, professor, head of department of pathological physiology, Kemerovo State Medical Academy, Kemerovo, Russia.

вень сенсибилизации в этой группе был средним. Значимыми в отношении формирования атопии были следующие бактерии: *Str. Mutans* – у 20 детей (45,6 %), *Str. Pneumonic* – у 18 детей (38,3 %), *H. Influenzae* – у 9 детей (19,1 %), *E. Coli* – у 8 детей (17,1 %). Средний уровень сенсибилизации к двум и более инфекционным антигенам обнаружен у 8 детей (17,1 %). Также в этой группе имели место единичные сенсибилизации к грибковым аллергенам (преимущественно к группе *Candida*) и к пылевым аллергенам (преимущественно к одуванчику).

Сложные микстовые сенсибилизации к нескольким группам аллергенов (преимущественно к пищевым, инфекционным и бытовым) были обнаружены у 8 детей, что составило 17,1 %.

Оценивая уровень сенсибилизации в группе сравнения можно отметить следующее. Бытовая, пылевая сенсибилизация у детей этой группы не обнаружена. Средний уровень антител класса Е к пищевым аллергенам выявлялся у 9 детей. Основными аллергенами были белки коровьего молока – у 5 детей, антигены белка куриного яйца – у 3 детей, антигены пшеницы – у 4 детей. Пищевая атопия более чем к двум аллергенам встречалась у 3 детей. В целом уровень пищевой аллергии в группе сравнения был достоверно ниже, чем в основной группе ($p < 0,05$). Сенсибилизация к инфекционным антигенам в этой группе детектировалась у одного обследуемого, это была атопия среднего уровня к *E. Coli* ($p < 0,05$).

Сравнение иммунологических показателей основной группы и группы сравнения (контроль) представлено в таблице.

Так, у детей с иммунопатологическим симптомокомплексом отмечался дефицит лимфоцитов экспрессирующих рецептор CD3+, как в относительных показателях (47,8 % против 59,4 % в контроле, $p < 0,05$), так и в абсолютных (0,9 тыс./мкл против 1,4 тыс./мкл в контроле, $p < 0,05$). Лимфоциты, несущие этот маркер, относятся к субпопуляции Т-лимфоцитов. Тем самым, рецидивирование острых респираторных инфекций у детей с гиперплазией носоглоточной миндалины и с инфекционной сенсибилизацией ассоциировано с Т-клеточным иммунодефицитом. Рассматривая отдельные субпопуляции Т-лимфоцитов (Т-хелперы – CD4+ и Т-супрессоры – CD8+), обнаружили дефицит Т-хелперных лимфоцитов. Причем, снижение этой субпопуляции (CD4+) в основной группе было как в относительных величинах (37,1 % против 39,0 % в контроле, $p < 0,05$), так и абсолютных (0,7 тыс./мкл против 0,9 тыс./мкл в контроле, $p < 0,05$). Кроме того, дефицит Т-хелперов в группе детей с иммунопатологическим симптомокомплексом проявился и в снижении Т-хелперно-супрессорного потенциала. Так, коэффициент CD4+/CD8+ был ниже в основной группе по сравнению с контролем (1,61 у.е. против 1,74 у.е., $p < 0,05$). В целом, изменения Т-лимфоцитов, характерные для детей с иммунопатологическим симптомокомплексом, носили дефицит-

Таблица
Иммунологические показатели в группе детей с иммунопатологическим симптомокомплексом и у здоровых детей

Показатели	Группа сравнения		Основная группа		T-st
	M	m	M	m	
CD3, %	59,38	0,97	47,88	1,12	-7,75
CD3, абс	1,35	0,04	0,90	0,06	-6,22
CD4, %	38,95	0,57	37,15	0,60	-2,18
CD4, абс	0,88	0,03	0,69	0,03	-4,53
CD8, %	22,65	0,32	23,58	0,50	
CD8, абс	0,52	0,02	0,54	0,02	
cd4/cd8, у.е.	1,73	0,03	1,60	0,04	-2,76
CD16, %	10,58	0,24	9,79	0,42	
CD16 абс	0,20	0,01	0,18	0,01	
CD19, %	10,18	0,38	17,52	0,42	13,11
CD19, абс	0,23	0,01	0,32	0,02	5,02
HLADR, %	4,88	0,26	5,61	0,40	
HLADR, абс	0,11	0,01	0,11	0,01	
HCT, у.е.	0,21	0,02	0,18	0,02	
Комплемент, 50 CH	27,05	0,38	26,97	0,44	
ЦИК, у.е.	0,02	0,00	0,03	0,00	2,27
IgA, г/л	1,19	0,04	1,07	0,06	
IgG, г/л	9,66	0,22	9,89	0,27	
IgM, г/л	1,52	0,04	1,88	0,09	3,69
IgE, нг/мл	11,16	0,39	29,59	2,98	6,14

Примечание: T-st - критерий Стьюдента, показаны достоверные различия; знак (-) указывает на дефицит показателя в опытной группе, а знак (+) на преобладание показателя в опытной группе.

ный характер преимущественно за счет субпопуляции Т-хелперов. Это указывает на нарушения иммунорегуляторного потенциала при инфекционно-аллергическом генезе аденоидных вегетаций и частой респираторной заболеваемости, что согласуется с литературными данными [8].

Исследование В-лимфоцитов и гуморального иммунитета показало их стимуляцию при иммунопатологическом симптомокомплексе у детей. Так, количество В-лимфоцитов в периферической крови у детей основной группы было в 1,7 раза больше, чем в контроле (17,5 % против 10,2 %, $p < 0,05$). Уровень иммуноглобулина М в сыворотке крови у пациентов основной группы был в среднем равен 1,9 г/л, в то время как в группе сравнения этот показатель равнялся 1,5 г/л ($p < 0,05$). Эти результаты показали, что инфекционно-аллергическая гиперплазия носоглоточной миндалины у детей формируется на фоне выраженной антигенной нагрузки. Именно с этим связано повышение В-лимфоцитов и иммуноглобулина М. Известно, что антитела класса М появляются первыми после попадания экзобиотика в организм человека.

Выявлен высокий уровень циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) в сыворотке крови у детей с аденоидными вегетациями (0,035 у.е. против

Благодарности

Работа выполнена по гранту Фонда поддержки медико-биотехнологических исследований.

0,022 у.е. в контроле, $p < 0,05$). Этот факт, с одной стороны, подтверждает высокую антигенную нагрузку на пациентов основной группы, а с другой — указывает на неэффективность элиминации этих макромолекул моноцитарно-макрофагальной системой организма и на развитие инфекционно-аллергического воспаления в носоглоточной миндалине. Кроме того, ЦИК могут инициировать иммунокомплексное воспаление, результатом которого являются такие инвалидизирующие заболевания, как инфекционный артрит, инфекционный эндокардит, гломерулонефрит и т.д. Это еще раз указывает на особое значение эффективного лечения и профилактики аденоидных вегетаций и частой респираторной заболеваемости.

В целом, анализируя данные по гуморальному иммунитету, можно отметить формирование иммунного реагирования по инфекционно-аллергическому типу. Показано, что аденоидные вегетации развиваются по инфекционно-аллергическому типу, способствуют поддержанию частой респираторной заболеваемости и являются фактором риска в формировании иммунокомплексных осложнений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, проведенное исследование выявило наличие дефицита иммунорегуляторного потенциала у пациентов с лимфопролиферативным и инфекционным синдромами иммунопатологии, которая проявляется непрерывно текущим инфекционно-аллергическим воспалением в лимфоидной ткани носоглоточной миндалины. Экссудативный и пролиферативный компоненты воспаления способствуют разрастанию аденоидных вегетаций. Для снижения риска развития иммунокомплексных осложнений у детей с иммунопатологическим симптомокомплексом, протекающем на фоне дефицита Т-хелперов и высокого уровня в периферической крови ЦИК и иммуноглобулина Е, патогенетически обоснованным будет применение антибактериальных средств, топических стероидов, а также блокаторов высвобождения гистамина (недокромиллов). Представленный терапевтический подход также уменьшит риск повторного разрастания лимфоидной ткани носоглоточного кольца после проведенной аденотомии.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Галактионов, В.Г. Иммунология /В.Г. Галактионов. – М., 2004. – 523 с.
2. Йегер, Л. Клиническая иммунология и аллергология /Л. Йегер. – М., 1990. – Т. 1. – 527 с.
3. Иммунологические методы /под ред. Х. Фримель. – М., 1986. – 470 с.
4. Лечебно-диагностические критерии выбора метода лечения аденоидных вегетаций как очага хронической инфекции в детском возрасте /Крюков А.И., А.Ю. Ивойлов, И. И. Архангельская и др. //Вестн. оториноларингол. – 2008. – № 3. – С. 32-37.
5. Лакин, Г.Ф. Биометрия /Г.Ф. Лакин. – М., 1990. – 352 с.
6. Романцов, М.Г. Часто болеющие дети: современная фармакотерапия /Романцов М.Г., Ершов Ф.И. – М., 2006. – 192 стр.
7. Романцов, М.Г. Часто болеющие дети – актуальные аспекты повторной респираторной заболеваемости /Романцов М.Г., Ботвиньева В.В. – Калининград, 1996. – 112 с.
8. Иммунорегуляторные субпопуляции Т-клеток при опухолевом росте и аллергии /В.С. Свиридова, В.В. Климов, А.А. Денисов и др. //Сиб. онкол. журн. – 2010. – № 3(30). – С. 38-47.

* * *

Портянникова Н.П., Лазарева Н.В., Пикалова М.В., Вережкина О.М.

Самарская областная клиническая больница № 2,
Самарский государственный медицинский университет,
г. Самара

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ РАЗЛИЧНЫХ МЕТОДОВ ТЕРАПИИ КЛИМАКТЕРИЧЕСКОГО СИНДРОМА

Патогенез климактерического синдрома (КС) сложен и многообразен, возникновение которого связано с угасанием функции яичников. Цель: сравнить эффективность различных методов терапии КС. Обследованы 210 женщин, в зависимости от метода лечения, пациентки были распределены на 4 группы. Применение микродозированного комбинированного орального контрацептива, содержащего дроспиренон, СИОЗС, фитоэстрогенов с преформированными факторами, а также гравитационной терапии для лечения климактерического синдрома у женщин в пременопаузе, значительно снизили проявления КС. Область применения – пациентки с КС в пременопаузе. Результаты проведенного исследования показали, что данные методы терапии эффективны и безопасны.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: климактерический синдром; психоэмоциональные расстройства; преформированные факторы.

Portyannikova N.P., Lazareva N.V., Pikalova M.V., Verezhkina O.M.

*Samara Regional Clinical Hospital N 2,
Samara State Medical University, Samara*

COMPARATIVE VALUE OF THE VARIOUS THERAPEUTIC METHODS IN CLIMACTERIC SYNDROME

Pathogenesis of the climacteric syndrome is complex and diversified. Its' genesis is related with the ovarian failure. The main target is to compare the value of the various therapeutic methods in climacteric syndrome. 210 women were examined. In relation to the treatment method the female patients were divided into 4 groups. The use of ultra low dose oral contraceptive with drospirenone, ISRS, phytoestrogen with preformed factors and also the gravitational treatment considerably reduced the climacteric syndrome presentation. The domain of usage is the female patients with the climacteric syndrome in premenopause. The outcomes of the undertaken studies show the strength and safety of the therapeutic methods.

KEY WORDS: climacteric syndrome; psychoemotional dissociations; preformed factors.

Многочисленные клинко-физиологические исследования указывают на сложный и многообразный патогенез климактерического синдрома, возникновение которого связано с нарушением адаптационных механизмов и метаболического равновесия, дисфункции гипоталамических структур в периоде возрастной перестройки нейроэндокринной системы на фоне прогрессирующего угасания функции яичников [1-4].

Несмотря на определенные возможности заместительной гормональной терапии больных с климактерическим синдромом, ее применение в ряде случаев ограничено и не решает в полной мере этой важной медико-социальной проблемы [5]. Не всегда удается добиться стойкой ремиссии заболевания, предотвратить рецидивы и оказать комплексное влияние на состояние сердечно-сосудистой системы, вегетосудистые и психоэмоциональные расстройства [6]. В связи с этим, остается актуальным поиск альтернативных методов лечения данной категории больных [7].

Распространенность расстройств психоэмоциональной сферы в пременопаузальном периоде, их значимость в социальной адаптации женщины, а также их

недостаточная изученность и необходимость коррекции этих нарушений в практической работе врача обуславливают актуальность изучаемой проблемы, диктуют необходимость поиска новых подходов к профилактике и лечению данного осложнения пременопаузального периода, определения вероятности индивидуального лечения в зависимости от патогенетического механизма и выраженности отдельных клинических симптомов [8, 9].

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследованы 210 женщин в пременопаузальном периоде, в клинической картине которых ведущую роль играли психоэмоциональные и нейровегетативные расстройства. Возраст пациенток составил 45-50 лет ($47,5 \pm 2,8$ лет).

В зависимости от метода лечения женщины с климактерическим синдромом (КС) в пременопаузе были разделены на 4 группы, сопоставимые по возрасту, сопутствующим заболеваниям, степени и характеру выраженности психоэмоциональных проявлений КС: I группа (n = 57) получала препарат из группы СИОЗС в течение 6 месяцев; II группа (n = 58) получала микродозированный оральный контрацептив, содержащий дроспиренон по контрацептивной схеме; III группа (n = 55) принимала фитоэстрогены совместно с физиотерапией. У пациенток IV группы (n = 40) использовались немедикаментозные методы лечения. Основным критерием деления на груп-

Корреспонденцию адресовать:

ПОРТЯННИКОВА Наталия Петровна,
443091, г. Самара, ул. Чапаевская, 165.
Тел.: 8 (917) 146-99-31.
E-mail: portyannikova@mail.ru

пы было желание женщины получать ту или иную терапию после разъяснения особенностей каждого вида лечения, а также нуждаемость в контрацепции.

Препаратом из группы СИОЗС являлся флуоксетин в дозировке 20 мг утром. Он хорошо всасывается после приема однократной дозы утром натощак. Пик концентрации в плазме крови (С_{max}) достигается через 6-8 часов после приема. Характеризуется высокой степенью связывания с белками плазмы (94,5 %). Объем распределения высокий, что предполагает интенсивное распределение в ткани. Легко проникает через гематоэнцефалический барьер. Метаболизируется в печени до активного метаболита норфлуоксетина. Время полувыведения составляет от 1 до 4 суток. Биологический период полураспада флуоксетина составляет от двух до трех дней, период полураспада его основного метаболита норфлуоксетина составляет 7-9 дней [10].

Ингибирование обратного захвата серотонина приводит к повышению концентрации этого нейромедиатора в синаптической щели, усиливает и пролонгирует его действие на постсинаптические рецепторные участки. Вызывает редукцию обсессивно-компульсивных расстройств, а также снижение аппетита, что может привести к снижению массы тела. Не вызывает седативного эффекта. При приеме в средних терапевтических дозах практически не влияет на функции сердечно-сосудистой и других систем [11].

Пациентки II группы, нуждающиеся в контрацепции, принимали микродозированный оральный контрацептив, содержащий 3 мг дроспиренона и 20 мкг этинилэстрадиола, который сочетает преимущества низкой дозы эстрогена и инновационного прогестерона IV поколения — дроспиренона, умноженные на преимущества нового режима применения «24 + 4». Дроспиренон — производный спиролактона, отличающийся от всех ранее существующих прогестероидов. По своим биологическим эффектам дроспиренон максимально близок к естественному прогестерону. Подобно последнему, дроспиренон имеет антиандрогенный и антиминокортикоидный эффект.

Пациентки III группы принимали биологически активную добавку (БАД) «Эстровэл», содержащий: экстракт цимицифуги — 30 мг, экстракт сои — 62,5 мг, экстракт корня дикого ямса — 50 мг, индол-3-карбинол — 25 мг, экстракт листьев крапивы — 30 мг, органический бор (в составе фруктобората кальция) — 1 мг, витамин Е — 16 мг, витамин В6 — 2 мг, фолиевую кислоту — 0,2 мг, 5-гидрокситриптофан — 50 мг, D, L-фенилаланин — 50 мг. Дозировка — по 1 таблетке 2 раза в день во время еды 6 месяцев. Нача-

ло приема препарата не зависело от дня менструального цикла. Также проводилась физиотерапия: электрофорез 1 % раствора никотиновой кислоты на воротниковую область по 15 минут через день, курс 15 сеансов; дарсонвализация волосистой части головы, по 5 минут через день, курс 15 сеансов. Курс физиотерапии повторяли через месяц.

У пациенток IV группы использовались диетотерапия, витаминотерапия, ЛФК, электросон и гравитационная терапия.

В основе повышенной гравитации заложены технологии космической экспериментальной медицины, не имеющие аналогов у нас в стране и за рубежом, предусматривающие воздействие на организм человека искусственной силы тяжести. Это стало возможным благодаря созданию специального лечебного стенда искусственной силы тяжести в виде центрифуги короткого радиуса — «СИСТ-001». Конструктивные особенности стенда позволяют дозированно воздействовать на организм человека, вызывая наибольшие изменения со стороны наиболее подвижной ткани в организме человека, которой является кровь и тканевая жидкость. Основными действующими физическими факторами в гравитационной терапии являются сочетанное воздействие умеренных величин повышенной гравитации с вектором центробежных сил «голова-ноги» и дозированной физической нагрузки на нижние конечности с помощью установленного на центрифуге тренажера. При этом происходит перераспределение крови из верхней части туловища в область нижних конечностей и таза. В связи с этим, изменениям гемодинамики принадлежит одно из ведущих мест в генезе физиологических сдвигов и последующих лечебных эффектов гравитационной терапии [12, 13].

Процедуры назначались через час-полтора после приема еды. Электросон проводили по лобно-сосцевидной методике, используя частоту 60 Гц, длительностью 30 минут. Через 30 минут после электросна проводили гравитационную терапию. С целью адаптации к перегрузке проведение гравитационной терапии начиналось с минимальной терапевтической дозы, предусматривающей перегрузку до +1,5 Gz на протяжении 2 сеансов. К концу курса лечения перегрузка составляла +2,5 Gz. Длительность процедуры 10-12 минут. Процедуры проводились 1 раз в день, ежедневно. Общий курс лечения составлял 10 дней.

Все 4 группы были тождественны по возрасту, акушерско-гинекологическому анамнезу, экстрагенитальной патологии, длительности менопаузы, частоте и тяжести КС.

Сведения об авторах:

ПОРТЯННИКОВА Наталья Петровна, врач акушер-гинеколог II категории, УЗД ГУЗ «Самарская областная клиническая больница № 2», г. Самара, Россия. E-mail: portyannikova@mail.ru

ЛАЗАРЕВА Наталья Владимировна, канд. мед. наук, ассистент, кафедра акушерства и гинекологии, ГОУ ВПО «СГМУ», г. Самара, Россия. E-mail: natalya-lazareva@mail.ru

ПИКАЛОВА Марина Викторовна, аспирант, кафедра восстановительной медицины, курортологии и физиотерапии, ГОУ ВПО «СГМУ», г. Самара, Россия. E-mail: kolushka_p@mail.ru

ВЕРВКИНА Ольга Михайловна, аспирант, кафедра акушерства и гинекологии, ГОУ ВПО «СГМУ», г. Самара, Россия. E-mail: oxanaverevkina@yandex.ru

Критерии включения: письменное согласие пациентки, пременопауза, наличие проявлений КС. Критерии исключения: наличие в анамнезе черепно-мозговых травм, суицидальных попыток, личностные расстройства, тромбозы.

Перед назначением терапии все женщины подвергались детальному обследованию: личный и семейный анамнез, гинекологическое исследование, ультразвуковое исследование (УЗИ) органов малого таза, щитовидной железы. Производили пальпацию молочных желез, УЗИ молочных желез или маммографию (по показаниям). Определяли биохимические показатели крови, показатели гемостаза (уровень фибриногена, протромбинового индекса, билирубина, глюкозы), измеряли артериальное давление (АД), индекс массы тела (ИМТ). Посредством непрямого опроса уточняли переносимость препарата. Контрольные визиты осуществлялись через 2 недели, 3 и 6 месяцев от начала лечения.

Для оценки нейровегетативных, метаболических и психоэмоциональных симптомов использовали менопаузальный индекс Купермана в модификации Е.В. Уваровой (ММИ). Слабая степень выраженности менопаузальной симптоматики отмечается при сумме баллов 12-34; умеренная – при 35-58, тяжелая – более 58 баллов.

После проверки заполнения анкет и карт выкопировки была создана база данных. Для создания базы данных и статистической обработки материала использовался персональный компьютер Pentium IV, в качестве основного программного обеспечения выбран пакет модулей для статистической обработки данных STATISTICA® for Windows Release 6.0 (1993).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Возраст пациенток – от 45 до 50 лет. В I группе (n = 57 чел.) средний возраст составил $47,6 \pm 1,3$ лет, во II группе (n = 58) – $46,9 \pm 2,4$ лет; в III группе (n = 55) – $47,3 \pm 1,9$ лет, в IV группе (n = 40) – $48,3 \pm 0,6$ лет. Из всех обследованных женщин в браке состояли 109 (51,9 %). Свои материально-бытовые условия оценили как хорошие 147 пациенток (70 %), удовлетворительные – 49 (23,3 %), неудовлетворительные – 14 (6,7 %). Различия между группами не достоверны. По социальному положению пациентки расположились следующим образом: служащие – 157 (74,8 %), рабочие – 22 (10,5 %), домохозяйки – 31 (14,7 %).

Нарушение менструального цикла по типу опсоменорреи в I группе было у 16 пациенток (28,1 %),

во II – у 23 (39,6 %), в III – у 17 (30,9 %), в IV – у 13 (32,5 %).

Таблица
Распределение пациентов по степени тяжести климактерического синдрома в группах

	Группа I (n = 57)		Группа II (n = 58)		Группа III (n = 55)		Группа IV (n = 40)	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
КС легкой степени	44	77,2	38	65,5	36	65,5	23	57,5
КС средней степени	10	17,5	16	27,6	17	30,9	16	40
КС тяжелой степени	3	5,3	4	6,9	2	3,6	1	2,5

В течение первого месяца во всех группах наблюдалось исчезновение клинических проявлений КС легкой степени тяжести и уменьшение тяжелых проявлений КС за счет уменьшения нейровегетативных проявлений и изменений в психоэмоциональной сфере. Во всех случаях наблюдения пациентки I группы отмечали выраженный стимулирующий эффект действия препарата, заметно повышалась работоспособность, поведенческая активность.

Для более наглядного сравнения влияния того или иного метода терапии на данные ММИ по проявлениям нейровегетативных, эндокринно-метаболических и психоэмоциональных нарушений эти шкалы решено представить по отдельности.

Через 6 месяцев после проведенной терапии в исследуемых группах болевых показателей нейровегетативной шкалы ММИ в I группе снизился с 20,7 до 15,0 (на 27,5 %), во II группе – с 21,1 до 11,0 (на 47,8 %), в III группе – с 21,0 до 13,0 (на 38 %), в IV группе – с 23,8 до 10,4 (на 56,3%), $p < 0,05$.

По данным эндокринно-метаболической шкалы, у пациенток I группы ММИ снизился с 3,1 до 2,3 (на 25,8 %), во II группе – с 3,2 до 2,0 (на 37,5 %); в III группе – с 3,0 до 2,0 (на 33,3 %); в IV группе – с 8,1 до 6,3 (на 22,3 %), $p < 0,05$.

Показатель психоэмоциональной шкалы ММИ через 6 месяцев терапии снизился у пациенток I группы с 10,8 до 4,3 (на 60,2 %), во II группе – с 9,8 до 4,0 (на 59,2 %), в III группе – с 10,0 до 5,0 (на 50 %), в IV группе – с 10,0 до 5,2 (на 48 %), $p < 0,05$.

ИМТ у пациенток I группы снизился с 28,2 до 27,8, во II группе – с 27,6 до 27,5, в III группе – с 27,6 до 27,5, в IV группе – с 29,2 до 29,0.

В I группе в качестве побочного эффекта СИ-ОЗС отмечали головную боль и тошноту. Головная боль была наиболее интенсивной на 1-й неделе терапии, легко купировалась дополнительно назначен-

Information about authors:

PORTYANNIKOVA Nataliya Petrovna, obstetrician-gynecologist of the second category, Samara Regional Clinical Hospital N 2, Samara, Russia. E-mail: portyannikova@mail.ru

LAZAREVA Natalya Vladimirovna, candidate of medical sciences, assistant, the chair of obstetrics and gynecology, Samara State Medical University, Samara, Russia. E-mail: natalya-lazareva@mail.ru

PIKALOVA Marina Viktorovna, the post-graduate student, the chair of regenerative medicine, balneology and physiotherapy, Samara State Medical University, Samara, Russia. E-mail: kolushka_p@mail.ru

VEREVKINA Oxana Mikhailovna, the post-graduate student, the chair of obstetrics and gynecology, Samara State Medical University, Samara, Russia. E-mail: oxanaverevkina@yandex.ru

ными небольшими дозами обезболивающих препаратов из группы нестероидных противовоспалительных препаратов (целекоксиб до 400 мг/сут.) и в большинстве случаев полностью редуцировалась в течение 10-12 дней. Лишь у 2 женщин головная боль носила упорный характер, в связи с чем флуоксетин был отменен и пациентки выбыли из исследования. Во II группе две пациентки отметили увеличение ИМТ с 26,9 до 27,4, три женщины отметили снижение либидо. Из этих пациенток трое отказались от дальнейшего приема препарата и выбыли из исследования. В III и IV группах побочные эффекты не наблюдались.

Нормализация менструального цикла произошла во II группе у 23 женщин (100 %), в III группе у 9 (52,9 %), в IV группе у 3 пациенток (23,1 %).

ВЫВОДЫ:

Результаты проведенного исследования показали эффективность и безопасность микродозированного комбинированного орального контрацептива, содержащего дроспиренон, СИОЗС, фитоэстрогены с преформированными факторами, а также немедикаментозных методов для лечения климактерического синдрома у женщин в перименопаузе. Побочные эффекты встречаются относительно редко, носят кратковременный характер и, как правило, не требуют дополнительных мер коррекции.

Наряду с доказанной клинической эффективностью, флуоксетину свойственны благоприятный профиль переносимости и высокий уровень безопасности, что, учитывая высокую распространённость аффективной патологии, в т.ч. сочетанной с проявлениями тревоги, обуславливает целесообразность применения

флуоксетина при терапии психоэмоциональных расстройств в перименопаузе.

Результаты 6-месячной терапии микродозированным комбинированным оральным контрацептивом, содержащим дроспиренон, свидетельствуют о его более существенном положительном влиянии на вазомоторные проявления и психоэмоциональное состояние пациенток в связи с регулированием менструально-го цикла и уверенностью в контрацепции.

Результаты 6-месячной терапии фитоэстрогенами с физиотерапией свидетельствуют об их более существенном положительном влиянии на вазомоторные проявления и психоэмоциональное состояние пациенток.

При лечении женщин с КС, получавших гравитационную терапию, наблюдается более выраженный клинический эффект. Это проявляется уменьшением количества приливов, потливости, нормализацией артериального давления, улучшением ночного сна. Гравитационная терапия в комплексе с электросном оказывает более выраженное рефлекторное регулирующее влияние на состояние мозгового кровоснабжения, проявляющееся улучшением кровенаполнения сосудов головного мозга, снижением тонуса артериол, улучшением венозного оттока. У женщин основной группы отмечаются более благоприятная динамика в нормализации вегетативного тонуса, значительное улучшение координации процессов вегетативной регуляции сердечной деятельности, снижение напряжения компенсаторных механизмов, повышение адаптационно-приспособительных реакций.

Таким образом, данные методы терапии весьма эффективны в купировании КС, что дает возможность индивидуального подбора терапии для улучшения качества жизни пациенток.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Айламазян, Э.К. Гинекология от пубертата до постменопаузы: рук. для врачей /Айламазян Э.К. – М., 2006. – 491 с.
2. Вихляева, Е.М. Руководство по эндокринологической гинекологии /Вихляева Е.М. – М., 2002. – 766 с.
3. Кулаков, В.И. Рациональная фармакотерапия в акушерстве и гинекологии /Кулаков В.И., Серов В.Н. – М., 2005. – 603 с.
4. Сметник, В.П. Медицина климактерия /Сметник В. П. – М., 2006. – 848 с.
5. Blumel, J.E. Menopausal transition, physiopathology, clinical and treatment /Blumel J.E., Cruz M.N., Aparicio N.J. //Medicina – (B-Aires). – 2002. – V. 62(1). – P. 57-65.
6. Klein, N.A. Reproductive aging: compensated ovarian failure /Klein N.A., Soules M.R. //In: Textbook of Perimenopausal Gynecology /Ed.: N. Santoro, S. Goldstein. – 2003. – P. 1-58.
7. Burger, H. Hormonal patterns in the later menopause transition /Burger H., Santoro N. //In: Textbook of Perimenopausal Gynecology /Ed.: N. Santoro, S. Goldstein. – 2003. – P. 13-17.
8. Kasper, S. Biological consequences and clinical relevancies of serotonin antagonism and reuptake inhibition /Kasper S. //Int. J. Neuropsychopharmacol. – 2004. – V. 7(Suppl. 1). – P. 117.
9. Stahl, S.M. Essential psychopharmacology of depression and bipolar disorder /Stahl S.M. – Cambridge, 2000. – 175 p.
10. Дикевич, Е.А. Некоторые вопросы коррекции психоэмоциональных расстройств, связанных с климаксом /Дикевич Е.А. //Рус. мед. журнал. – 2007. – Т. 15, № 28.
11. Olie, J.P. Neuroplasticity. A new approach to the pathophysiology of depression /Olie J.P., Costa e Silva, Macher J.P. – London, 2004.
12. Котельников, Г.П. Гравитационная терапия /Котельников Г.П., Яшков А.В. – М., 2003. – 244 с.
13. Котельников, Г.П. Гравитационная терапия – новый фактор восстановительной медицины в травматологии и ортопедии /Котельников Г.П., Яшков А.В. //Тез. Поволжского форума по восстановительной медицине, курортологии и физиотерапии. – Самара, 2006. – С. 71-73.



МАРКЕРЫ СОЕДИНИТЕЛЬНОТКАННОЙ ДИСПЛАЗИИ У ДЕТЕЙ С НАРУШЕНИЯМИ РИТМА И ПРОВОДИМОСТИ СЕРДЦА

Проведенное комплексное клинично-инструментальное обследование 1055 детей в возрасте от 3-х до 15-ти лет позволило выявить фенотипические и эхокардиографические маркеры соединительнотканной дисплазии у пациентов с различными нарушениями ритма и проводимости сердца. Определяющее значение в формировании фенотипа детей с различными нарушениями ритмической деятельности сердца имеют микроаномалии конечностей, деформации грудной клетки и позвоночника, аномалии кожи, аномалии развития ушных раковин. Наибольшая частота встречаемости фенотипических маркеров соединительнотканной дисплазии была характерна для детей с гетеротопными нарушениями сердечного ритма.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: дети; нарушения ритма сердца и проводимости;
маркеры соединительнотканной дисплазии.

Galaktionova M.Y.

Krasnoyarsk State Medical University by V.F. Vojno-Yasenetsky, Krasnoyarsk

MARKERS FIBRODISPLASIONS IN CHILDREN WITH DISORDERS OF RHYTHM AND CONDUCTION OF THE HEART

Conducted a comprehensive clinical and instrumental follow-on 1055 children aged 3 to 15 years, has revealed phenotypic and echocardiographic markers of connective tissue dysplasia in patients with various arrhythmias and conduction of the heart. Decisive importance in shaping the phenotype of children with various disorders of cardiac rhythm have mikroanomalii limbs, deformities of the chest and spine, abnormalities of skin, abnormal development of ears. The highest frequency of occurrence of phenotypic markers of connective tissue dysplasia was typical for children with heterotopic heart rhythm disturbances.

KEY WORDS: children; disturbances of cardio rhythm and conductivity; markers of connective tissue dysplasia.

Сердечно-сосудистые заболевания занимают первое место в структуре хронической неинфекционной патологии, являясь одной из основных причин смертности населения различных возрастных групп [1-5]. Сложившаяся ситуация диктует необходимость признать приоритетными направлениями детского здравоохранения раннюю диагностику и совершенствование лечебно-профилактической помощи детям с аритмиями. Актуальность этого положения несомненна, если учесть не исчерпанный на сегодняшний день эффект профилактики в детском возрасте сердечно-сосудистых заболеваний, приводящих к преждевременной смертности и инвалидизации взрослого населения [6, 7].

В настоящее время одной из причин, приводящих к развитию сердечных аритмий, является дисплазия соединительной ткани сердца [8-10]. Большая частота выявления в популяции, неоднородность клинических и функциональных проявлений синдрома дисплазии соединительной ткани сердца у детей диктует необходимость его дифференцированной индивидуальной оценки [11, 12].

Цель исследования — изучить маркеры соединительнотканной дисплазии у детей и подростков с нарушениями ритма и проводимости сердца.

Корреспонденцию адресовать:

ГАЛАКТИОНОВА Марина Юрьевна,
660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, 1,
ГОУ ВПО «КрасГМУ им. В.Ф. Войно-Ясенецкого Росздздрава».
Тел: 8 (391) 253-30-11; +7-906-915-39-85.
E-mail: myugal@mail.ru

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Объектом исследования явились 1055 детей и подростков в возрасте от 3-х до 15-ти лет, проживающие в г. Красноярске, и их семьи. Первая группа включала 743 ребенка с нарушениями ритма и проводимости сердца (НРПС), проходивших обследование и лечение в условиях регионального научно-практического центра синкопальных состояний и нарушений сердечного ритма на базе клиники НИИ медицинских проблем Севера. Вторую группу составили 312 детей без нарушений ритмической деятельности сердца, относившиеся к I и II группам здоровья, не имеющие жалоб со стороны сердечно-сосудистой системы.

Электрокардиографические исследования выполнялись на аппаратах BIOSET 3600/3700, Cardiofax. Суточную запись ЭКГ осуществляли с помощью кардиорегастратора «Медиком ИН-22» в двух модифицированных отведениях, близких к стандартным V₁ и V₆. Анализ 18-24-часовой записи проводили по методическим рекомендациям Минздрава РФ. Ультразвуковое исследование сердца и магистральных сосудов проводилось на аппарате АЛОКА-100.

Статистическая обработка результатов проводилась с помощью пакета прикладных программ Statistica 6.0 for Windows (Stat. Soft. Inc., 1995). Для проверки соответствия формы реального распределения нормальному использован критерий Колмогорова-Смирнова. Для сравнения средних показателей количественных признаков в исследуемых группах использовали t-критерий Стьюдента. Различия счита-

ли статистически значимыми при $p < 0,05$. Определение достоверности различий проводилось с помощью критерия χ^2 для долей, критерия Пирсона (разница считалась достоверной при $p < 0,05$). Для исследования силы взаимосвязи показателей вычислялся коэффициент парной корреляции Спирмена (r).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты клинического осмотра показали, что у пациентов I группы в 4,6 раз чаще в сравнении с детьми II группы регистрировались разлитой красный дермографизм, периферическая «мраморность» сосудов кожи, общий гипергидроз (табл. 1). Клинические признаки вегетативной дисфункции были характерны для 542 человек (51,37 %) из общего числа обследованных.

При объективном осмотре границы абсолютной и относительной тупости сердца у всех обследованных лиц были в пределах возрастной нормы. У 27,31 % детей I группы и 9,09 % детей II группы определялась усиленная пульсация верхушечного толчка. Аускультативная картина в области сердца у большинства обследованных соответствовала норме: отклонений в звучности, соотношении и продолжительности сердечных тонов не выявлено. В 168 случаях (15,92 %) выявлено ослабление I тона над областью верхушки сердца, у 109 (10,33 %) — усиление I тона, акцент II тона над легочной артерией регистрировался у 75 пациентов (7,11 %).

Систолический шум, локализованный в области верхушки сердца и в точке Боткина (B_5), достоверно чаще выслушивался у детей I группы ($p < 0,05$). Шум был непродолжительным, негрубым по тембру, исчезал или уменьшался при перемене положения тела либо после физической нагрузки, что свидетельствовало о его функциональном генезе. Единичные систолические щелчки, выслушиваемые в точке Боткина (B_5) и в области верхушки сердца, отмечались у 29,07 % пациентов I группы и у 9,09 % детей II группы ($p < 0,05$). Среди нарушений ритма сердца, выявленных на этапе объективного осмотра, были дыхательная аритмия (29,48 %), тахикардия (6,73 %), брадикардия (2,18 %) и экстрасистолия (2,75 %). Следует отметить, что распространенность аускультативных изменений в области сердца у детей I группы была достоверно выше (63 %, $p < 0,05$).

У 262 детей (38,47 %) I группы наблюдалась очаговая микросимптоматика: сглаженность или асимметрия носогубных складок, преходящий мелкозернистый нистагм, преходящее косоглазие, девация языка в сторону. Клинические проявления синдрома периферической цервикальной недостаточности (гипотония мышц рук, асимметрия лопаток, рекурвация суставов и др.) были зарегистрированы у 214

Таблица 1
Сравнительная характеристика объективного статуса обследованных детей ($P \pm m$, %)

Данные объективного статуса	I группа (n = 743)	II группа (n = 312)	P
Бледность кожных покровов	17,18 ± 1,45	5,88 ± 1,22	< 0,05
Дермографизм:			
- красный	17,47 ± 1,46	8,56 ± 1,45	< 0,05
- белый	13,51 ± 1,31	3,74 ± 0,98	< 0,05
Периферическая «мраморность» сосудов	25,11 ± 1,66	12,30 ± 1,70	< 0,05
Акроцианоз	13,66 ± 1,32	4,28 ± 1,05	< 0,05
Усиление венозного рисунка в височно-лобной области	29,52 ± 1,75	1,07 ± 0,53	< 0,05
Локальный гипергидроз	22,91 ± 1,61	3,21 ± 0,91	< 0,05
Периорбитальный цианоз	38,77 ± 1,88	4,44 ± 1,82	< 0,05
Ослабление I тона	22,91 ± 1,61	5,88 ± 1,22	< 0,05
Усиление I тона	15,42 ± 1,38	1,07 ± 0,53	< 0,05
Акцент II тона	10,13 ± 1,16	1,60 ± 0,65	< 0,05
Систолический шум	87,22 ± 1,27	21,12 ± 2,11	< 0,05
Систолические «щелчки»	29,07 ± 1,74	9,09 ± 1,49	< 0,05
Аритмии:			
- дыхательная аритмия	31,28 ± 1,77	6,20 ± 2,27	> 0,05
- брадикардия	2,20 ± 0,56	-	-
- тахикардия	9,25 ± 1,11	-	-
- экстрасистолия	3,96 ± 0,75	-	-
Неврологическая микросимптоматика	8,47 ± 1,86	-	-
Сухожильная гиперрефлексия	7,18 ± 1,45	1,34 ± 0,59	< 0,05
Синдром ПЦН	9,37 ± 1,75	3,74 ± 0,98	< 0,05

(20,28 %) из общего числа детей, из них в 27,1 % случаев наблюдалась болезненность при пальпации остистых отростков и паравертебральных точек. Сухожильная гиперрефлексия регистрировалась у 11,56 % всех обследованных, неустойчивость в позе Ромберга — у 9,25 %, в большинстве случаев у детей, перенесших перинатальное поражение ЦНС.

Оценка комплекса определенных фенотипических признаков дает возможность заподозрить синдром дисплазии соединительной ткани сердца (СДСТ) уже на стадии физического обследования. Большинство детей, составляющих I группу, характеризовались высоким уровнем стигматизации (6-9 стигм), который превышал так называемый «порог», позволяющий подозревать нарушение эмбриогенеза. У детей II группы достоверно чаще регистрировался низкий уровень стигматизации (3-5 стигм, $p < 0,005$).

Результаты проведенного исследования выявили наличие фенотипических особенностей, специфичных для СДСТ, у 267 пациентов (39,21 %) I группы и 108 детей (28,88 %) II группы, $p < 0,05$. Наиболее частыми проявлениями соединительнотканной неполноценности явились аномалии позвоночника, конечностей, а также деформации грудной клетки — у 55,64 % из всех обследованных (табл. 2).

Сведения об авторах:

ГАЛАКТИОНОВА Марина Юрьевна, доктор мед. наук, доцент, зав. кафедрой поликлинической педиатрии и пропедевтики детских болезней, ГОУ ВПО «КрасГМУ им. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава», г. Красноярск, Россия. E-mail: myugal@mail.ru

Мы провели анализ частоты встречаемости и выраженности фенотипических маркеров соединительнотканной дисплазии при различных вариантах нарушений ритма и проводимости сердца (табл. 3). Наибольший процент встречаемости фенотипических маркеров соединительнотканной неполноценности был характерен для детей с гетеротопными аритмиями. Во всех выделенных нами подгруппах лидирующее место занимали аномалии конечностей, частота данных фенотипических маркеров варьировала от 26,04 % у детей с редкими электрокардиографическими синдромами до 80,37 % у пациентов с гетеротопными аритмиями ($p < 0,05$).

Наименьшая частота встречаемости аномалий ушных раковин выявлялась у детей с редкими ЭКГ-синдромами (19,79 %), наибольшая – у детей с комбинированными аритмиями (51,61 %). В фенотипе детей с номотопными нарушениями ритма и у детей с нарушениями проводимости сердца, кроме вышеизложенных фенотипических маркеров, преобладали микроаномалии глаз и ротовой полости (15,43 % и 14,94 %, соответственно). Фенотип детей с гетеротопными аритмиями отличался преобладанием аномалий кожи (40,19 %, $p < 0,001$), деформаций грудной клетки (14,95 %, $p < 0,01$) и сколиоза (8,41 %, $p < 0,001$).

Результаты проведенного эхокардиографического исследования выявили малые врожденные аномалии развития сердца (МАРС) у 43,6 % детей (табл. 4).

Наибольший удельный вес эхокардиографических маркеров соединительнотканной дисплазии сер-

Таблица 2
Характеристика фенотипических особенностей обследованных детей ($P \pm m$, %)

Фенотипические маркеры	I группа (n = 743)	II группа (n = 312)	P
Астенический тип конституции	33,92 ± 1,74	6,73 ± 1,42	< 0,05
Аномалии ушных раковин	86,68 ± 1,25	38,78 ± 2,76	< 0,05
Аномалии кожи, из них:	23,15 ± 1,55	10,58 ± 1,74	< 0,05
- повышенная растяжимость кожи	3,90 ± 0,71	0,64 ± 0,45	< 0,05
- пигментные пятна "кофе с молоком"	9,56 ± 1,08	6,09 ± 1,35	> 0,05
- рубчики по типу "папиросной бумаги"	0,88 ± 0,36	-	
- невусы	0,88 ± 0,36	-	
Аномалии ротовой полости, из них:	13,19 ± 1,24	22,76 ± 2,37	< 0,05
- готическое небо	10,36 ± 1,12	9,62 ± 1,67	> 0,05
Аномалии глаз	8,34 ± 1,01	11,86 ± 1,83	> 0,05
Пупочная грыжа	11,98 ± 1,19	14,10 ± 1,97	> 0,05
Аномалии верхних конечностей, из них:	28,94 ± 1,66	28,85 ± 2,56	> 0,05
- искривление мизинца	16,96 ± 1,38	16,67 ± 2,11	> 0,05
- синдром "запястья"	11,98 ± 1,19	8,33 ± 1,56	> 0,05
Аномалии нижних конечностей, из них:	40,51 ± 1,80	32,05 ± 2,64	< 0,05
- большой 2-ой палец стопы	27,19 ± 1,63	16,35 ± 2,09	< 0,05
- плоскостопие	6,59 ± 0,91	3,85 ± 1,09	> 0,05
- сандалевидная стопа	10,57 ± 1,18	4,01 ± 1,00	< 0,05
Деформация грудной клетки, из них:	12,11 ± 1,20	6,09 ± 1,35	< 0,05
- впалая грудная клетка	7,49 ± 1,01	1,60 ± 0,65	< 0,05
- килевидная грудь	6,17 ± 0,92	1,60 ± 0,65	> 0,05
Деформация позвоночника, из них:	51,28 ± 1,83	31,09 ± 2,62	< 0,05
- сколиоз	3,23 ± 0,65	-	

дца был выявлен у детей с гетеротопными аритмиями (46,73 %, $p < 0,05$) в сравнении с другими формами аритмий. У этих же детей достоверно чаще регистрировались как изолированные формы МАРС (33,64 %, $p < 0,05$), так и различные их сочетания

Таблица 3
Фенотипическая характеристика детей с различными вариантами нарушений ритма сердца и проводимости ($P \pm m$, %)

Фенотипические маркеры	Номотопные аритмии (n = 473)	Гетеротопные аритмии (n = 98)	Нарушения проводимости сердца (n = 174)	Комбинированные аритмии (n = 9)	Редкие ЭКГ-синдромы (n = 288)
	1	2	3	4	5
Аномалии ушных раковин	35,52 ± 2,20 $p_{1-2} < 0,05$ $p_{1-5} < 0,05$	46,73 ± 4,82 $p_{2-3} < 0,05$ $p_{2-5} < 0,05$	27,59 ± 3,39 $p_{3-4} < 0,05$	51,61 ± 8,97 $p_{4-5} < 0,05$	9,79 ± 2,35
Аномалии кожи	15,86 ± 1,68 $p_{1-2} < 0,001$ $p_{1-5} < 0,001$	40,19 ± 4,74 $p_{2-3} < 0,001$ $p_{2-5} < 0,001$	16,67 ± 2,83 $p_{3-5} < 0,001$	29,03 ± 8,15 $p_{4-5} < 0,001$	4,17 ± 1,18
Микроаномалии конечностей	53,49 ± 2,29 $p_{1-2} < 0,001$ $p_{1-5} < 0,001$	80,37 ± 3,84 $p_{2-3} < 0,001$ $p_{2-4} < 0,05$	52,87 ± 3,78 $p_{3-5} < 0,001$	51,61 ± 8,97 $p_{4-5} < 0,05$	26,04 ± 2,59 $p_{5-2} < 0,001$
Деформация грудной клетки	9,30 ± 1,34 $p_{1-5} < 0,001$	14,95 ± 3,45 $p_{2-3} < 0,05$	6,90 ± 1,92 $p_{3-5} < 0,05$	6,45 ± 4,41	2,08 ± 0,84 $p_{5-2} < 0,001$
Сколиоз	1,48 ± 0,56 $p_{1-2} < 0,001$	8,41 ± 2,68 $p_{2-3} < 0,05$	1,72 ± 0,99	3,23 ± 3,17	-
Микроаномалии глаз и ротовой полости	15,43 ± 1,66 $p_{1-5} < 0,05$	17,76 ± 3,69 $p_{2-5} < 0,05$	14,94 ± 2,70	9,68 ± 5,31	9,03 ± 1,69

Information about authors:

GALAKTIONOVA Marina Yurievna, doctor of medical sciences, docent, head of department of pediatrics and outpatient propaedeutics childhood diseases, Krasnoyarsk State Medical University by V.F. Voyno-Yasenetsky, Krasnoyarsk, Russia. E-mail: myugal@mail.ru

(13,08 %, $p < 0,05$). Частота встречаемости изолированных форм МАРС у детей с нарушениями проводимости составила 31,03 %, что оказалось достоверно выше в сравнении с номотопными аритмиями ($p < 0,05$). Наименьший процент малых аномалий развития сердца был характерен для детей с комбинированными аритмиями (25,81 %).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в большинстве случаев в клиническом статусе детей с нарушениями ритма и проводимости сердца определяются признаки вегетативной дисфункции, аускультативная картина характеризуется высокой частотой встречаемости систолического шума функционального генеза и систолических «щелчков», у 1/3 пациентов прослеживается неврологическая микросимптоматика.

Результаты клинического осмотра показали, что определяющее значение в формировании фенотипа детей с различными нарушениями ритмической деятельности сердца имеют микроаномалии конечностей, деформации грудной клетки и позвоночника, аномалии кожи, аномалии развития ушных раковин. Наибольшая частота встречаемости фенотипических мар-

Таблица 4
Частота встречаемости малых врожденных аномалий развития сердца у обследованных детей ($P \pm m$, %)

Малые аномалии развития сердца	I группа (n = 743)	II группа (n = 312)	P
Пролапс митрального клапана (ПМК)	15,86 ± 1,40	3,21 ± 0,91	< 0,001
Пролапс трикуспидального клапана (ПТК)	2,20 ± 0,56	0,53 ± 0,38	< 0,040
Дисфункция хордального аппарата (ДХА)	14,98 ± 1,37	5,35 ± 1,16	< 0,001
Дополнительные хорды левого желудочка (ДХЛЖ)	14,54 ± 1,35	5,35 ± 1,16	< 0,001
ПМК + ДХЛЖ	9,25 ± 1,11	2,67 ± 0,83	< 0,001
ПМК + ПТК	0,88 ± 0,36	-	
ПМК + ПТК + ДХЛЖ	0,44 ± 0,25	-	
Всего:	58,15 ± 1,89	17,11 ± 1,95	< 0,001

керов соединительнотканной дисплазии была характерна для детей с гетеротопными нарушениями сердечного ритма.

У 43,6 % детей с различными нарушениями сердечного ритма и проводимости выявлены малые аномалии развития сердца. К группе высокого риска по развитию аритмий необходимо относить детей с изолированными аномально расположенными хордами левого желудочка, с изолированным пролапсом митрального клапана, а также с их сочетанием.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Белозеров, Ю.М. Детская кардиология /Ю.М. Белозеров. – М., 2004. – 628 с.
2. Детская кардиология /под ред. Дж. Хоффмана. – М., 2006. – 543 с.
3. Костоусова, Е.В. Холтеровское мониторирование у новорожденных с врожденными пороками сердца /Е.В. Костоусова, В.В. Ковалев //Уральский мед. журн. – 2010. – № 5. – С. 96-100.
4. Чудновская, Е.А. Нарушения сердечного ритма: этиология, патогенез, клиника, диагностика, лечение /Е.А. Чудновская //Рус. мед. журн. – 2003. – Т. 11, № 19. – С. 1064.
5. Arrhythmic profile, ventricular function, and histomorphometric findings in patients with idiopathic ventricular tachycardia and mitral valve prolapse: clinical and prognostic evaluation /L. La Vecchia et al. //Clin. Cardiol. – 1998. – N 21(10). – P. 731-735.
6. Бокерия, Е.Л. Эктопическая предсердная тахикардия у детей: клиника, диагностика и лечение /Е.Л. Бокерия //Анналы аритмологии. – 2006. – № 3. – С. 16-19.
7. Ковалев, И.А. Нарушения ритма сердца у детей: основные принципы диагностики и лечения /под ред. И.А. Ковалева, С.В. Попова. – Томск, 2006. – 272 с.
8. Арсентьев, В.Г. Дисплазия соединительной ткани у детей, как конституциональная основа полиорганных нарушений /В.Г. Арсентьев, Н.П. Шабалов //Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии: матер. IX Рос. конгр. – М., 2010. – С. 295.
9. Бордюгова, Е.В. Взаимосвязь нарушений ритма сердца и проводимости с синдромом дисплазии соединительной ткани сердца у детей /Е.В. Бордюгова, О.С. Карташова, А.В. Дубовая //Современные технологии в педиатрии и детской хирургии: матер. V Рос. конгр. – М., 2006. – С. 124.
10. Галактионова, М.Ю. Значимость малых аномалий развития сердца в развитии аритмий у детей /М.Ю. Галактионова, Е.А. Кобелева //Вестник аритмологии. – 2005. – № 39. – С. 52-53.
11. Миклашевич, И.М. Длительное катamnестическое наблюдение естественного клинического течения и отдаленный прогноз непароксизмальных (хронических) суправентрикулярных тахикардий, манифестировавших в детском возрасте /И.М. Миклашевич, М.А. Школьникова, А.Л. Сыркин //Вест. аритмол. – 2005. – № 39. – С. 10-17.
12. Bonnemeier, H. Circadian profile of cardiac autonomic nervous modulation in healthy subjects: differing effects of aging and gender on heart rate variability /H. Bonnemeier //J. Cardiovasc. Electrophysiol. – 2003. – V. 14, N 8. – P. 791-799.





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

КНИГИ

1. Внутриматочная патология: клиника, гистероскопическая диагностика и лечение: учеб.-метод. пособие /Е.Б. Рудакова, Т.Ю. Куриленко, В.В. Давыдов, П.В. Давыдов; под ред. Е.Б. Рудаковой. – М.: МЕДпресс-информ, 2011. – 80 с. (Шифр ОНМБ 618.14-07/08 В60).
2. Князев, С.А. Беременность: руководство для врачей /С.А. Князев, М.Б. Хамошина. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 128 с. + 1 эл. опт. диск (CD-ROM). – (Школа здоровья). – Приложение: Беременность: материалы для беременных. – М.: ГЭОТАР-Медиа, М, 2011. – 80 с. (Шифр ОНМБ 618.2(035) К54).
3. Пробиотики и здоровье ребенка. Информация только для медработников = Nestle Nutrition. – М., [2011]. – 69 с. (Шифр ОНМБ 615.37 П78).
4. Рооз, Р. Неонатология. Практические рекомендации: карманный справочник /Р. Рооз, О. Генцель-Боровичени, Г. Проките. – М.: Мед. лит., 2011. – 592 с. (Шифр ОНМБ 616-053.31(035) Р72).
5. Сидорова, И.С. Внутриутробная инфекция: ведение беременности, родов и послеродового периода: учеб. пособие /И.С. Сидорова, И.О. Макаров, Н.А. Матвиенко. – 2-е изд. – М.: МЕДпресс-информ, 2011. – 160 с. (Шифр ОНМБ 618.3-06:616.9 С34).

СТАТЬИ ИЗ ЖУРНАЛОВ

1. Болотских, В.М. Современные методы ведения беременности и родов, осложненных преждевременным излитием околоплодных вод при доношенном сроке /Болотских В.М. //Журн. акушерства и жен. болезней. – 2011. – Вып. 2. – С. 30-41.
2. Болотских, В.М. Современные представления об этиологии и патогенезе преждевременного излития околоплодных вод /В.М. Болотских //Журн. акушерства и жен. болезней. – 2011. – Вып. 2. – С. 3-13.
3. Ваганов, П.Д. Физическое и нервно-психическое развитие детей первого года жизни /П.Д. Ваганов //Рос. мед. журн. – 2011. – № 3. – С. 26-31.
4. Каганова, Т.И. Лечение при пролонгированной неонатальной желтухе /Т.И. Каганова, А.А. Логинова //Вопр. соврем. педиатрии. – 2011. – № 3. – С. 137-140.
5. Кучеренко, М.А. Принципы терапии симфизиопатии у женщин в III триместре беременности /М.А. Кучеренко, Е.В. Мозговая, А.М. Гзгзян //Акушерство и гинекология. – 2011. – № 4. – С. 95-99.
6. Лечение хронических цирвитов, ассоциированных с вирусом папилломы человека у беременных /Н.Л. Рева, В.А. Кучеров, С.В. Стовбун, Д.Ю. Сафронов //Журн. акушерства и жен. болезней. – 2011. – Вып. 2. – С. 126-130.
7. Нефедова, Ж.В. Состояние эндотелиально-тромбоцитарного звена системы гемостаза при артериальной гипертензии различного генеза у детей и подростков /Ж.В. Нефедова, В.Г. Стуров, М.К. Соболева //Тромбоз, гемостаз и реология. – 2011. – № 2. – С. 45-52.
8. Оценка клинической эффективности витаминно-минерального комплекса для профилактики осложнений беременности /Е.В. Мозговая, В.М. Прокопенко, Т.И. Опарина, Т.Д. Новикова //Акушерство и гинекология. – 2011. – № 4. – С. 89-94.
9. Патологические механизмы развития неврологических осложнений эклампсии: систематический обзор /Е.М. Шифман, С.Е. Флока, Г.П. Тихова, Н.В. Храменко //Акушерство и гинекология. – 2011. – № 5. – С. 10-15.
10. Применение жаропонижающих и обезболивающих лекарственных средств при беременности: результаты первого Всероссийского фармакоэпидемиологического исследования "Эпидемиология использования лекарственных средств у беременных" /О.Н. Ткачева, А.Ю. Бевз, Е.А. Ушкалова, Н.А. Чухарева //Акушерство и гинекология. – 2011. – № 5. – С. 82-87.
11. Путилова, Н.В. Тромбофилии и беременность. Прогнозирование перинатальных осложнений и оптимизация тактики ведения /Н.В. Путилова //Акушерство и гинекология. – 2011. – № 4. – С. 31-35.
12. Серов, В.Н. Применение препаратов магния в акушерской практике /В.Н. Серов, В.Л. Тютюнник, М.А. Твердикова //Рус. мед. журн. – 2011. – № 5. – С. 352-355.
13. Современные возможности повышения эффективности вакцинации против гриппа у детей высокого риска заболеваемости /Т.А. Чеботарева, С.К. Каряева, В.В. Малиновская и др. //Иммунология. – 2011. – № 3. – С. 146-150.
14. Хилькевич, Е. Г. Возможности фитотерапии при инфекции мочевых путей в акушерской практике /Е.Г. Хилькевич //Акушерство и гинекология. – 2011. – № 5. – С. 115-119.
15. Цветкова, Т.П. Рациональная терапия кандидозного вульвовагинита у беременных /Т.П. Цветкова //Акушерство и гинекология. – 2011. – № 4. – С. 130-133.
16. Эффективность применения препарата Кипферон в лечении перинатальных инфекций у новорожденных детей /А.М. Ожегов, Т.Ю. Тарасова, И.Н. Петрова и др. //Рус. мед. журн. – 2011. – № 5. – С. 364-367.

КЕМЕРОВСКАЯ ОБЛАСТНАЯ НАУЧНАЯ МЕДИЦИНСКАЯ БИБЛИОТЕКА

✉ 650066 г. Кемерово, пр. Октябрьский, 22;
☎ (8-3842) 72-19-91 (директор), 72-71-91 (информ.-библиогр. отд);
Факс (8-3842) 72-19-91

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