

Научно-практический медицинский журнал



Департамент охраны здоровья населения Кемеровской области
Кемеровский областной перинатальный центр

Учредитель и издатель:
МУЗ МДКБ

Адрес редакции:
г. Кемерово, 650056,
ул. Ворошилова, 21
тел./факс: (384-2) 73-52-43
<http://www.m-i-d.info.kuzbass.net>
e-mail: m-i-d@mail.ru

Банковские реквизиты редакции:
НП Издательский Дом
«Медицина в Кузбассе»
ИНН 4205043059
р/с 40703810200070001989
БИК 043207739
к/с 301018104000000000739
КБ ГУТА-БАНК
ЗАО филиал "Кузбасский"

Главный редактор:
А.А. Коваленко

Научный редактор:
Н.С. Черных

Макетирование:
А.А. Черных

Руководитель компьютерной группы:
И.А. Коваленко

Художник:
Т.С. Ахметгалиева

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

Отпечатано:
ЗАО «АНТОМ», 650004, г. Кемерово,
ул. Сарыгина, 29.

Тираж: 1500 экз.

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

Шелепанов Виктор Михайлович
председатель

Сутулина Ирина Михайловна
зам. председателя

Артамонова Галина Владимировна
Горин Виктор Сергеевич
Давыдов Борис Иванович
Казакова Любовь Михайловна
Копылова Инна Федоровна
Коськина Елена Владимировна
Манеров Фарук Каримович
Михайлуц Анатолий Павлович
Перевощикова Нина Константиновна
Прокопенко Юрий Демьянович
Ровда Юрий Иванович
Устюжанина Тамара Васильевна
Ушакова Галина Александровна
Ходакова Наталья Игнатьевна
Шраер Ольга Теодоровна
Щепетков Сергей Павлович

НАД ВЫПУСКОМ РАБОТАЛИ:

Г.П. Торочкина
Ю.И. Ровда
В.П. Строева
И.М. Сутулина

№1 (12) 2003

ОГЛАВЛЕНИЕ:

Ю.И. Ровда
СЛОВО ОБ УЧИТЕЛЕ3

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Л.М. Казакова
ДЕФИЦИТ ЖЕЛЕЗА И ЗДОРОВЬЕ РЕБЕНКА5

Я.В. Гирш
ОСОБЕННОСТИ ФОСФОРНО-КАЛЬЦИЕВОГО
ОБМЕНА ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ У ДЕТЕЙ7

**Е.В. Борисова, Л.М. Казакова,
Н.С. Каркашина, Л.В. Петрянина**
ЛЕЧЕНИЕ ЙОДАНТИПИРИНОМ ДЕТЕЙ,
БОЛЬНЫХ ГЕМОМРАГИЧЕСКИМ ВАСКУЛИТОМ9

Л.Ф. Десяткова, И.И. Балашева, Н.А. Корнетов
ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ ХИМИОТЕРАПИИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ
ОСТРОГО ЛИМФОБЛАСТНОГО ЛЕЙКОЗА У ДЕТЕЙ11

Г.Е. Зайденов
ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ГЕМАТУРИЙ
У ДЕТЕЙ С ПОМОЩЬЮ ФАЗОВО-КОНТРАСТНОЙ
МИКРОСКОПИИ, PH, ОСМОЛЯЛЬНОСТИ МОЧИ14

В.В. Мещеряков, Е.Б. Павлинова, Л.А. Кривцова
БАКТЕРИОЛОГИЧЕСКИЙ МОНИТОРИНГ
БРОНХИАЛЬНОГО СЕКРЕТА
У БОЛЬНЫХ МУКОВИСКАЦИДОЗУ17

**И.М. Макрушин, Е.С. Никитин, М.В. Затевакина,
Ю.В. Веселова, Н.Ю. Светлова**
КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ
ДЛЯ ЭКСТУБАЦИИ БОЛЬНЫХ ПОСЛЕ
КАРДИОХИРУРГИЧЕСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ20

**А.В. Шабалдин, М.Л. Филипенко, А.Н. Глушков,
Т.А. Симонова, Н.К. Жилинская, Л.А. Гордеева,
А.В. Остапцева, Е.Н. Воронина**
НОВЫЕ МАРКЕРЫ РЕПРОДУКТИВНЫХ
НАРУШЕНИЙ, НАХОДЯЩИЕСЯ
В ОБЛАСТИ ГЕНОВ ИНТЕРЛЕЙКИНОВ23

Е.Г. Цой, Н.А. Волынкин
ОСОБЕННОСТИ ПОСТНАТАЛЬНОЙ
АДАПТАЦИИ У ДЕТЕЙ, РОДИВШИХСЯ
ПУТЕМ ОПЕРАЦИИ КЕСАРЕВО СЕЧЕНИЕ26

**М.К. Соболева, Е.А. Веселова,
М.Е. Скоблякова, Е.Г. Соболева**
НОВАЯ ПРОБЛЕМА ДЛЯ ПЕДИАТРОВ –
ИНФЕКЦИОННЫЙ ЭНДОКАРДИТ У ДЕТЕЙ
И ПОДРОСТКОВ – ИНЪЕКЦИОННЫХ НАРКОМАНОВ ...29

В.В. Варсови
ДЕФИЦИТ ЖЕЛЕЗА У ДЕТЕЙ: РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ,
ВЗАИМОСВЯЗЬ С СИСТЕМОЙ HLA, ВЛИЯНИЕ
НА ПОСТВАКЦИНАЛЬНЫЙ ИММУННЫЙ ОТВЕТ32

Е.В. Скударнов, Г.И. Выходцева, Е.Ю. Шкурина
ВЛИЯНИЕ ПОЛИКОМПОНЕНТНОЙ ТЕРАПИИ
РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА НА РАЗЛИЧНЫЕ
ЗВЕНЬЯ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА У ДЕТЕЙ34

М.С. Басалаева
ВЛИЯНИЕ НЕКОТОРЫХ ИНФЕКЦИЙ НА
ПРОГРЕССИРОВАНИЕ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТА У ДЕТЕЙ ...36

А.А. Тепляков, Л.А. Кривцова
ЭРОЗИИ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ЖЕЛУДКА
ПРИ ГЕЛИКОБАКТЕРНОМ ГАСТРИТЕ У ДЕТЕЙ:
КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ...38

Е.Н. Лукашова
ВЫЯВЛЕНИЕ И ДИАГНОСТИКА ТУБЕРКУЛЕЗА ОРГАНОВ
ДЫХАНИЯ У ПОДРОСТКОВ В СОВРЕМЕННЫХ
УСЛОВИЯХ В КЕМЕРОВСКОЙ ОБЛАСТИ40

**Е.И. Лютина, Т.Н. Курилова, Ф.К. Манеров,
И.А. Федосова, С.С. Каравашкина**
К ВОПРОСУ О РАСПРОСТРАНЕННОСТИ
БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ ЮГА КУЗБАССА42

Ю.Ф. Лобанов, Д.С. Фуголь, Н.В. Шахова
ПРОТИВОРЕЦИДИВНОЕ ЛЕЧЕНИЕ
ЭРОЗИВНЫХ ГАСТРОДУОДЕНИТОВ У ДЕТЕЙ45

Л.Н. Игишева, А.Р. Галеев
ВЛИЯНИЕ ОЗДОРОВИТЕЛЬНОГО БЕГА НА СОСТОЯНИЕ
ЗДОРОВЬЯ ДЕТЕЙ ШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА48

О.Ю. Синевич, М.И. Степнов, Л.А. Кривцова
МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ КОРРЕКЦИЯ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ
НАРУШЕНИЙ ПРИ ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНОЙ
АНЕМИИ У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА50

ЛЕКЦИИ

Ю.И. Ровда, В.П. Строева
К ВОПРОСУ ОБ УРАТНОЙ НЕФРОПАТИИ У ДЕТЕЙ53

А.В. Чупрова, С.А. Лоскутова, Т.Ю. Анохина
АНТИКОАГУЛЯНТНАЯ ТЕРАПИЯ В ПЕДИАТРИИ56

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Т.В. Саприна, Е.Б. Кравец
МНОГОУРОВНЕВАЯ СИСТЕМА
РЕГУЛЯЦИИ РОСТА У ДЕТЕЙ59

ИЗ ОПЫТА РАБОТЫ

Ю.Г. Самойлова, Е.Б. Кравец, Е.С. Киселева
ПСИХОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ В ОЦЕНКЕ КАЧЕСТВА
ЖИЗНИ У ДЕТЕЙ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ I ТИПА
И ИХ СЕМЕЙ И МЕТОДЫ ИХ КОРРЕКЦИИ62

С.А. Булахова, Д.В. Микко
ВОСЬМИЛЕТНИЙ ОПЫТ РАБОТЫ
ДНЕВНОГО СТАЦИОНАРА
ПСИХО-НЕВРОЛОГИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ64

СЛОВО ОБ УЧИТЕЛЕ

Ю.И. Ровда

*доктор медицинских наук, профессор,
заведующий кафедрой госпитальной педиатрии КГМА*

Любовь Михайловна КАЗАКОВА родилась в Омской области в семье служащего. В 1947 году поступила в Омский государственный медицинский институт. Будучи студенткой, стала заниматься научной работой под руководством академиков О.Д.Соколовой-Пономаревой и В. П. Бисяриной.

В 1953 году после окончания института Любовь Михайловна начала свою трудовую деятельность в качестве участкового врача в г. Кемерово. С 1955 по 1957 годы - зав. детской поликлиникой города. А с 1959 по 1964 работала в должности главного городского педиатра. Дважды избиралась депутатом Городского Совета. Решала вопросы по развитию санаторных детских учреждений для больных полиомиелитом, ревматизмом; туберкулезом. При ее активном участии построен детский кардиологический санаторий «Журавлик», разрабатывался проект детской многопрофильной больницы, планировался цех детского питания.

Значительный период научной и практической деятельности профессора Л.М. Казаковой связан с Кемеровским государственным медицинским институтом (в настоящее время - медицинская академия), в котором она работает более 30 лет. Прошла путь от ассистента до заведующей кафедрой педиатрии, руководителем которой была с 1982 по 2003 год. Данная кафедра открылась в 1970 году на базе областной больницы № 1 и первоначально была кафедрой факультетской педиатрии. Казакова Любовь Михайловна и Вайман И.В. были ее первыми ассистентами.

Незаурядные организаторские способности Л.М. Казаковой и богатый клинический опыт позволили создать творческий коллектив и внедрить новые технологии в крупной педиатрической клинике области. В 1968 г состоялась защита ее кандидатской, а в 1975 году - докторской диссертации. Научные исследования посвящены проблемам железодефицита у детей.

Весь коллектив клиники детских болезней отмечает, что Любовь Михайловна Казакова вместе с Юрием Евгеньевичем Малаховским составляли удивительный профессиональный дуэт. Эти талантливые врачи умели профессионально дискутировать, учили других принимать верное решение во время научных споров. Главный принцип таких дискуссий был сформулирован так: «Все решают аргументы, а не монументы!».

С приходом Анатолия Александровича Лихачева, талантливого исследователя и ученого, в

клинике начинает доминировать патоморфологический метод диагностики. Самое результативное развитие он получает в отделении гематологии. Бесконечные пункции костного мозга, трепанобиопсии, пункции печени и даже пересадка костного мозга. Молодых сотрудников кафедры и клиники заботливо направляют два Учителя - Казакова Любовь Михайловна и Малаховский Юрий Евгеньевич.

Первый метод лимфографии при ЛГР у детей в области рождался также в отделении гематологии. Переливались тонны крови и ее компонентов. Этот конвейер работал непрерывно и круглосуточно. На крайне тяжелых больных, особенно, с гемобластомами, отрабатывались первые Протоколы лечения. Отделение стало уникальной, прекрасной школой мастерства.

В 1982 году Любовь Михайловна Казакова становится заведующей кафедрой факультетской педиатрии. Учебный процесс приобретает новый системный характер. В то время для коллектива был сформулирован главный девиз: «Учебный процесс и больной ребенок — все, остальное — второстепенно».

Одно за другим на кафедре развиваются новые научные направления: дефицит железа, нефрология, артериальная гипертензия с вегетологией, патология щитовидной железы, иммунитет при ЖДА, системные васкулиты, тиреопатия матери и плода, метаболический синдром и ожирение и т.д.

У Казаковой появляется уже армия учеников - в стране и за рубежом. И все беззаветно преданы своему Учителю. Собственный научный потенциал Любви Михайловны и ее кафедры обеспечил достойное международное влияние на педиатрическую науку.

Как исследователь, Любовь Михайловна широко известна своими работами по дефициту железа у детей. Результаты исследования отражены в монографии «Железодефицитные анемии у детей раннего возраста» в соавторстве с В.П. Бисяриной. Этой же патологии посвящены главы в книге «Гематология детского возраста» (1998) и в монографии «Советская педиатрия» (1986). В 1998 году Кемеровское книжное издательство выпустило в свет учебник Л.М. Казаковой «Лекции по педиатрии».

Под ее руководством защищено 15 кандидатских диссертаций и 1 докторская. Одна кандидатская диссертация находится сегодня в стадии завершения.

Л.М. Казакова написала и подготовила к публикации свыше 500 статей, из них четверть - в центральной печати. За последние 5 лет клиникой, которой она руководит, опубликовано 66 статей, из них в центральной печати - 22, в местной - 44.

Являясь научно-практическим руководителем Клиники педиатрии, Любовь Михайловна определяет приоритет внедрения новых диагностических и лечебных технологий, повышение профессионального уровня сотрудников. Например, результаты научных исследований кафедры используются не только в учебном, но и производственном процессе. Многие материалы вошли в тематические лекции для врачей по ВСД, артериальной гипертензии, аномалиям конституции, по железодефицитной анемии, по пиелонефриту, по патологии эндокринной системы (патология щитовидной железы, ожирение). Оформлены и рекомендованы предложения практическому здравоохранению по вопросам профилактики артериальной гипертензии, железодефицитной анемии, ожирения, нарушения пуринового обмена, профилактике зоба.

Руководимая Л.М. Казаковой кафедра педиатрии систематически проводит экспертную работу по оценке качества лечения больных, экспертизу историй болезней. Осуществляет выездную работу в лечебные учреждения области, где проводятся семинары и читаются лекции (Тисуль, Анжеро-Судженск, Топки, Л-Кузнецкий, Мари-

инск, поселок Кедровский и т.д.). На протяжении последних 3-х лет силами работников кафедры (при участии других сотрудников КГМА и практического здравоохранения) проводятся циклы усовершенствования для педиатров (обучено 132 врача). Проводятся еженедельные конференции совместно с врачами-педиатрами Областной больницы. Осуществляется постоянная консультативная работа в отделениях и непосредственная курация больных. Кафедра участвовала в разработке территориальных программ по профилактике и реабилитации детей с зобом, по железодефицитной анемии.

Профессор Л. М. Казакова активный организатор медицинской науки, способствующий проведению российских и региональных конференций, симпозиумов, семинаров. Многократно выступала с докладами на Всесоюзных, Российских съездах и школах гематологов и педиатров. Ее ученики в настоящее время занимают руководящие посты в органах здравоохранения, работают на кафедрах медицинских ВУЗов, руководят клиниками специализированных медицинских учреждений.

Большая организаторская, лечебная и научная работа, проводимая доктором медицинских наук, профессором Л.М. Казаковой, отмечена государственным знаком «Отличник здравоохранения». Любовь Михайловна Казакова удостоена почетного звания «Заслуженный врач Российской Федерации».

❖ ❖ ❖

Монография Л.М. Казаковой "Железодефицитные анемии у детей раннего возраста", написанная в соавторстве с В.П. Бисяриной, была издана в 1979 году, тиражом 8000 экз.

В основу книги положены данные литературы и собственный материал по многолетнему наблюдению за детьми, страдающими железодефицитными анемиями.

Подробно представлены данные о нормальных показателях периферической крови и костного мозга у доношенных и недоношенных детей в возрастном аспекте.

Большое внимание уделено статистическим данным, причинам развития анемий, патогенезу дефицита железа.

Подробно освещены клинические аспекты железодефицитной анемии и дефицита железа в целом.

Дана оценка эффективности лечения отдельными препаратами, предложены дифференцированные методы лечения различных вариантов железодефицитных анемий.

Книга до настоящего времени является основным фундаментальным изданием по проблемам дефицита железа и железодефицитных анемий у детей.

Л.М. Казакова

Кемеровская государственная медицинская академия,
Кафедра госпитальной педиатрии, г. Кемерово

ДЕФИЦИТ ЖЕЛЕЗА И ЗДОРОВЬЕ РЕБЕНКА

Несмотря на простоту и общедоступность профилактики, диагностики и лечения дефицита железа (ДЖ), эта проблема остается чрезвычайно актуальной во многих странах мира, в том числе и в России. Значимость ДЖ в здравоохранении диктуется двумя моментами: широкой распространенностью и колоссальным ущербом здоровью ребенка.

За последнее десятилетие отмечен рост железодефицитной анемии (ЖДА) во всех регионах России, в 1996 г. она регистрировалась у 41 % детей [1]. В Кемерове в 80-е годы отмечен самый низкий уровень заболеваемости ЖДА у детей раннего возраста — 12 %. В 1999 г. частота ЖДА возросла до 30 %, латентный дефицит железа (ЛДЖ) был диагностирован у 41 % детей. Таким образом, 71 % детей раннего возраста страдают гипосидерозом [2]. Среди школьников 7-13 лет частота ЖДА составила 12 %, ЛДЖ — 23 %, в целом — 35 % [3].

Индекс здоровья грудных детей с ДЖ был равен 17 % (в контроле 56 %) (табл. 1). При сидеропении часто болеющие дети составили 31 %, в контрольной группе — 7 %. Пищевая аллергия среди детей раннего возраста с ДЖ диагностировалась в 2 раза чаще и достигала 20 %.

Таблица 1
Заболеваемость детей раннего возраста (%)

	Дети без ДЖ	Дети с ДЖ
Индекс здоровья	56	17
Часто болеющие	7	31
Пищевая аллергия	10	20
Рахит	27	76
Очаги хронической инфекции	0	16
Перенесли кишечную инфекцию	1,5	12

Очаги хронической инфекции (гайморит, аденоидит, отит) формировались у 16 % детей раннего возраста с ДЖ, среди школьников с ДЖ — у 67 %, что в четыре раза превышает аналогичный показатель в группе контроля (табл. 2). С хронизацией сидеропении росло число часто болеющих детей — с 31 % в раннем возрасте до 57 % в школьном. Возрастала частота пищевой и лекарственной аллергии, пневмонии, кишечной инфекции [3, 4].

Закономерно возникает вопрос: с чем связан рост заболеваемости при ДЖ?

Наши исследования и работы зарубежных авторов свидетельствуют о развитии при ДЖ вторичного иммунодефицитного состояния (ВИД), что связано с участием железа во всех жизнеобеспечивающих процессах всех органов и тканей, включая иммунную сис-

Таблица 2
Заболеваемость школьников (%)

	Дети без ДЖ	Дети с ДЖ
Очаги хронической инфекции	17	67
Перенесли пневмонию	2	15
Перенесли кишечную инфекцию	6,5	13
Перенесли гепатит	6	12
Часто болевшие ОРВИ	17	57
Пищевая и лекарственная аллергия	12	42

тему [3, 5, 6, 7]. Железо — эссенциальный нутриент, и жизнь без него невозможна. Железо является составной частью более 70 ферментов, принимающих участие в окислительном фосфорилировании, митохондриальной дыхательной цепи, дифференцировке органов и тканей, синтезе ДНК, пластических процессах структур головного мозга, в том числе, в построении допаминовых структур и рецепторов головного мозга, определяющих оптическую память человека, регулирующих процесс обучения и интеллект [8, 9].

Проведенные исследования показали, что у «сидеропенических» детей содержание лизоцима в слюне снижается наполовину, в сыворотке крови — в три раза (табл. 3). Фагоцитоз и его завершенность редуцируются с нарастанием стажа и тяжести ДЖ. В гранулоцитах снижается активность железосодержащего фермента миелопероксидазы (МП) и неферментных катионных белков (КБ), осуществляющих киллинг захваченных микробов [3, 10]. Установлена обратная зависимость между активностью фагоцитоза, уровнем лизоцима и частотой формирования очагов хронической инфекции.

Клеточный иммунитет в исследуемых группах достоверно различался (табл. 3). Так, при ДЖ отмечено значительное снижение числа Т-лимфоцитов и их способности к бласттрансформации (РБТЛ), что связано с нарушением в них синтеза ДНК [9]. Таким образом, при ДЖ страдает клеточный иммунитет, чем и объясняется высокая заболеваемость вирусными инфекциями (ОРВИ, гепатит). Кроме того, редуцируется уровень лизоцима слюны, сыворотки крови и фагоцитоз.

В связи с этим, представляло интерес изучение поствакцинального иммунитета у «сидеропенических» детей. Изучался уровень антител на вакцинацию живой коревой вакциной, противодифтерийным и столбнячным анатоксинами [2]. Полученные результаты свидетельствовали о преобладании при ДЖ слабого иммунного ответа (табл. 4).

Наиболее часто слабый иммунный ответ отмечен при вакцинации живой коревой вакциной, возможно,

Таблица 3
Показатели иммунитета и неспецифических факторов защиты

	Здоровые дети М ± m	Дети с ЛДЖ М ± m	Дети с ЖДА М ± m
Лизоцим слюны (титр. ед.)	748 ± 66	413 ± 40	394 ± 51
Лизоцим сыворотки крови (титр. ед.)	397 ± 32	144 ± 42	138 ± 96
Фагоцитоз (%)	78,4 ± 2,4	63,7 ± 2,8	59,1 ± 2,4
Показатель завершенности фагоцитоза (%)	74,3 ± 3,7	60,7 ± 3,1	57,1 ± 1,3
Активность МП (ОЦК)	2,78 ± 0,03	2,58 ± 0,06	2,54 ± 0,05
Активность КБ (ОЦК)	1,68 ± 0,03	1,58 ± 0,01	1,56 ± 0,05
Количество Т-лимфоцитов (%)	43,4 ± 3,1	27,4 ± 2,6	26,4 ± 2,1
РБТЛ (%)	32,2 ± 1,3	23,1 ± 1,2	16,6 ± 1,1

Таблица 4
Иммунный ответ на вакцинацию (%)

	Здоровые	ЛДЖ	ЖДА
Слабый иммунный ответ на коревую вакцину (1:10)	25	45	50
Средний иммунный ответ на коревую вакцину (1:20; 1:30)	50	35	32
Слабый иммунный ответ на дифтерийную вакцину (0,078 ме/мл)	20	47	35
Средний иммунный ответ на дифтерийную вакцину (0,156-0,625 ме/мл)	50	30	32
Слабый иммунный ответ на столбнячную вакцинацию (1:80)	25	37	35
Средний иммунный ответ на столбнячную вакцинацию (1:160; 1:128)	35	35	37

потому, что защита от вирусных инфекций лежит на плечах клеточного иммунитета, скомпрометированного при ДЖ. Наряду с этим, у 3 % «сидеропенических» детей иммунный ответ на вакцинацию отсутствовал, чего не было в группе здоровых детей. В то же время, даже слабый ответ на вакцинацию обладал защитными свойствами, поэтому ЛДЖ и легкая ЖДА не могут быть противопоказанием для проведения профилактических прививок.

Возможно, для получения более высокого уровня антител, целесообразно проведение курса ферротерапии. Наше исследование показало, что двухмесячный прием препаратов железа заметно повышает показатели клеточного иммунитета, но не нормализует их [3]. Поэтому лечение сидеропении в случаях ЛДЖ и легкой ЖДА должно проводиться не менее трех месяцев. Это позволит нормализовать уровень гемоглобина и обеспечить потребности тканей в железе.

Более эффективный метод борьбы с ДЖ — его профилактика, которая должна начинаться в антенатальном периоде, так как основной причиной гипосидероза у детей раннего возраста служит недостаточное его поступление от матери плоду, в связи с сидеропенией беременных. Согласно рекомендациям экспертов ВОЗ, беременные должны получать препараты железа на протяжении всего периода беременности.

Наш опыт свидетельствует о высокой эффективности приема препаратов железа с 30-й недели бере-

менности [4], когда железо интенсивно переходит к плоду. Под нашим наблюдением находились 80 беременных женщин, которые принимали препараты железа с 30-й недели беременности и весь период лактации. Все родоразрешились самостоятельно доношенными детьми, которых мы наблюдали три года. За это время ЖДА не была диагностирована ни в одном случае. Индекс здоровья в год составил 70 %, часто болеющих детей не было.

В тех случаях, когда беременная не принимала препараты железа, их следует назначать детям из группы риска по ДЖ. Последнюю составляют недоношенные дети; рожденные от многоплодной беременности; дети от сидеропенической матери; в случаях осложненного течения второй половины беременности; дети, находящиеся на искусственном и смешанном вскармливании, страдающие первичным и вторичным синдромом мальабсорбции, растущие с опережением общепринятых стандартов.

Таким образом, ДЖ приводит к развитию синдрома вторичного иммунодефицита, в пользу чего свидетельствуют высокая инфекционная заболеваемость «сидеропенических» детей и частое формирование у них очагов хронической инфекции. У детей с ДЖ, при вакцинации против кори, дифтерии и столбняка, чаще регистрируется слабый иммунный ответ, защищающий от инфекции. Антенатальная профилактика предупреждает развитие ДЖ, повышает индекс здоровья детей и резко снижает инфекционную заболеваемость.

ЛИТЕРАТУРА

1. Здоровье детей России / Под ред. Баранова А.А. – М., 1999. – С. 69-92.
2. Устюжанина, В.В. Поствакцинальный ответ у детей раннего возраста, страдающих дефицитом железа: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. / Устюжанина В.В. – Новосибирск, 2001. – 24 с.
3. Гараничев, В.С. Причины инфекционной заболеваемости у детей с дефицитом железа: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. / Гараничев В.С. – Иваново, 1988. – 20 с.
4. Казакова, Л.М. // Педиатрия. – 1987. – № 4. – С. 72-73.
5. Creswel, P. // J. Cell Biochem. – 1993. – Suppl. 170. – P. 96.
6. Hershko, Ch. // British. Med. J. – 1988. – Vol. 296. – P. 660-664.
7. Krantman, L. // Am. J. Dis. Child. – 1982. – Vol. 136. – P. 840-844.
8. Воронцов, И.М. Дефицит железа и железодефицитная анемия у детей / Воронцов И.М. – М., 2001. – С. 36-58.
9. Hershko, Ch. // Blool. – 1970. – Vol. 36. – P. 321
10. Казакова, Л.М. // Тез. II Всерос. съезда гематологов и трансфузиологов. – Челябинск, 1986. – С. 265-267.

* * *

ОСОБЕННОСТИ ФОСФОРНО-КАЛЬЦИЕВОГО ОБМЕНА ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ У ДЕТЕЙ

Потеря минеральных компонентов и дальнейшее изменение костной ткани признано хроническим осложнением сахарного диабета. Проведена оценка фосфорно-кальциевого обмена и кальций-регулирующих механизмов у детей с сахарным диабетом 1 типа. У больных диабетом отмечена тенденция к снижению показателей общего и ионизированного кальция сыворотки крови, при нормальном среднем уровне неорганического фосфора. В начальном периоде заболевания несколько возрастает скорость ремоделирования кости. В дальнейшем снижается активность щелочной фосфатазы, являющейся маркером образования костной ткани, что косвенно служит показателем снижения интенсивности костного формирования и преобладания процессов костной резорбции в организме. На начальных этапах развития болезни гормональная регуляция фосфорно-кальциевого обмена остается относительно сохранной. Тем не менее, при длительно текущем сахарном диабете наступает депрессия костного метаболизма.

Ключевые слова: диабет, дети, фосфорно-кальцевый обмен, кальций-регулирующие гормоны.

Потеря минеральных компонентов и изменения костной ткани признаны хроническим осложнением сахарного диабета (СД). Патогенетические механизмы развития диабетической остеопении до конца не выяснены. Недостаточно изучена связь нарушений костного метаболизма с генетическими предпосылками нарушений остеогенеза, гормональным дисбалансом и инсулинопенией. Значимую роль в формировании патологии костной ткани при диабете играют нарушения фосфорно-кальциевого обмена. Наиболее интересной является проблема гормональной регуляции уровня минеральных компонентов. Литературные данные о состоянии фосфорно-кальциевого обмена и кальций-регулирующих гормонов в организме при СД весьма разноречивы, в отношении детей и подростков — практически отсутствуют.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследования проведены на базе кардио-эндокринологического отделения Областной детской клинической больницы г. Омска. Обследованы 55 детей с СД 1 типа, в возрасте $12 \pm 2,5$ года. В I-ю группу вошли 32 ребенка с продолжительностью диабета $5 \pm 1,8$ лет, с клиническими признаками начинающейся или текущей остеоартропатии и другими осложнениями сахарного диабета. II-ю группу составили 23 ребенка с длительностью заболевания $1 \pm 1,5$ года или впервые выявленным

СД, без осложнений. Во всех случаях СД протекал тяжело, дети находились в стадии компенсации или субкомпенсации. Степень компенсации болезни оценивали по уровню гликированного гемоглобина (HbA_{1c}) в сыворотке крови, с помощью биохимического анализатора «Humalyzer, 2000». Все больные получали инсулин в режиме интенсифицированной терапии, в средней дозе $0,75 \pm 0,25$ ЕД/кг массы в сутки. Контрольную группу составили 25 детей того же возраста и пола, без эндокринной патологии.

У всех пациентов в сыворотке крови определяли уровни щелочной фосфатазы (ЩФ), концентрированного кальция и фосфора, ионизированного кальция, паратгормона (ПТГ) и кальцитонина (КТ). Уровни паратгормона и кальцитонина исследовали иммуноферментным методом. Общий кальций (Ca²⁺) и неорганический фосфор (P⁺) определяли на биохимическом анализаторе «Humalyzer, 2000», ионизированный Ca — на анализаторе газов крови «CIBA-CORNING». Активность ЩФ фиксировали наборами «Diasom».

Полученные результаты были обработаны с помощью пакета прикладных статистических программ SPSS для Windows.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Исследование биохимических параметров проводилось в зависимости от длительности заболе-

вания. В 1-ой группе детей уровень HbA1c был повышен ($10,2 \pm 1,3 \%$), что свидетельствовало о неудовлетворительной компенсации диабета. Во 2-й группе HbA1c находился в пределах нормы ($6,2 \pm 0,5 \%$).

У всех больных СД отмечено снижение показателей общего и ионизированного Са сыворотки крови, при нормальном среднем уровне неорганического Р (таблица). В I-й группе детей с СД в процессе обследования были выделены 2 подгруппы. У 24 детей (1-я подгруппа) уровень кальция был снижен ($2,03 \pm 0,034$ ммоль/л) и достоверно отличался от контрольных значений ($2,4 \pm 0,02$ ммоль/л). У 8 пациентов (2-я подгруппа) содержание Са находилось в пределах нижней границы нормы ($2,20 \pm 0,018$ ммоль/л). Уровень Са у детей II-й группы был в пределах нормы ($2,29 \pm 0,044$ ммоль/л). Уровень ионизированного кальция у пациентов I-й группы был достоверно снижен и составил $0,97 \pm 0,016$ ммоль/л и $1,05 \pm 0,011$ ммоль/л, в 1-й и 2-й подгруппах, соответственно. У детей II-й группы этот показатель находился в пределах нормы ($1,16 \pm 0,014$ ммоль/л).

Активность ЩФ у больных СД 1-й группы находилась в пределах нормы. У детей 2-й группы значение ЩФ было несколько выше, по сравнению с другими группами, но за пределы нормативных показателей не выходило. Очевидно, в начальном периоде заболевания скорость ремоделирования костей несколько возрастает. Снижение активности ЩФ, являющейся маркером образования костной ткани, в дальнейшем, косвенно может служить показателем снижения интенсивности костного формирования и постепенного преобладания процессов костной резорбции в организме.

Регуляция костного ремоделирования является сложным процессом, на который влияет множество факторов, среди которых наиболее важное значение имеют паратиреоидный гормон и кальцитонин. Уровни ПТГ и КТ во II-й группе детей не отличались от контрольных, что свидетельствует о сохранности гормональной регуляции на начальных этапах развития болезни (таблица).

У детей 2-й подгруппы (1-я группа), имеющих значения кальция в пределах возрастной нормы, уровень ПТГ был достаточно высоким ($68,13 \pm$

$2,78$ пг/мл), что можно рассматривать, как компенсаторный гиперпаратиреоз. Высокий уровень ПТГ способствует поддержанию нормального уровня кальция в крови, за счет стимуляции активности остеокластов и торможения экскреции кальция с мочой. Содержание КТ, который считается функциональным антагонистом ПТГ, составило $3,31 \pm 0,53$ пг/мл, что приближалось к нижней границе нормы. Низкий уровень КТ не оказывает достаточного тормозящего действия на костную резорбцию, оставляя остеокласты достаточно активными.

У детей 1-й подгруппы показатели гормонов имели противоположные значения. Концентрация ПТГ составила $17,56 \pm 0,21$ пг/мл, что не отличалось от контрольных значений, и было достоверно ниже, чем во 2-й подгруппе ($68,13 \pm 2,78$ пг/мл). Можно говорить о недостаточной ответной реакции ПТГ на гипокальциемию, зарегистрированную в этой подгруппе детей.

На настоящий момент однозначно объяснить полученные данные не представляется возможным, так как уровни кальция и кальций-регулирующих гормонов в организме определяются также содержанием других биологически активных веществ, функциональным состоянием почек и многими другими факторами, комплексное влияние которых требует дополнительных исследований. Тем не менее, депрессия костного метаболизма при длительно текущем сахарном диабете сомнений не вызывает.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Настоящее исследование подтверждает, что СД 1 типа сопровождается нарушением кальций-фосфорного обмена. При этом все дети с диабетическим поражением костной ткани имеют неудовлетворительные показатели компенсации диабета (HbA1c — $10,2 \pm 1,3 \%$). В начальном периоде развития сахарного диабета возрастает скорость ремоделирования костной ткани. В дальнейшем интенсивность костного формирования снижается, и в организме начинают преобладать процессы костной резорбции. Тем не менее, изменения кальций-регулирующих гормонов при сахарном диабете не однозначны, и это требует проведения дальнейших комплексных исследований.

Показатели кальций-фосфорного обмена и уровни кальций-регулирующих гормонов у детей с СД ($M \pm m$)

Группы наблюдения	Са общий, ммоль/л	Са ионизир., ммоль/л	Р неорг., ммоль/л	Общая ЩФ, ЕД/л	Паратгормон, N - 11-62 пг/мл	Кальцитонин, N - 0-10 пг/мл
СД, 1 группа						
1 подгруппа	$2,03 \pm 0,034^*$	$0,97 \pm 0,016^*$	$1,9 \pm 0,051$	$181 \pm 19,51^*$	$17,56 \pm 0,21$	$21,9 \pm 2,04^*$
2 подгруппа	$2,20 \pm 0,018^*$	$1,05 \pm 0,011^*$	$1,6 \pm 0,044$	$292 \pm 17,7$	$68,13 \pm 2,78^*$	$3,31 \pm 0,53$
СД, 2 группа	$2,29 \pm 0,044$	$1,16 \pm 0,014$	$1,7 \pm 0,037$	$548 \pm 21,06^*$	$38,6 \pm 1,02$	$6,8 \pm 0,36$
Контрольная	$2,40 \pm 0,026$	$1,21 \pm 0,026$	$1,8 \pm 0,042$	$378 \pm 11,3$	$26,1 \pm 3,30$	$4,8 \pm 0,74$

* * *

Е.В. Борисова, Л.М. Казакова, Н.С. Каркашина, Л.В. Петрянина

Кемеровская государственная медицинская академия,

Кафедра госпитальной педиатрии,

Областная клиническая больница, г. Кемерово

ЛЕЧЕНИЕ ЙОДАНТИПИРИНОМ ДЕТЕЙ, БОЛЬНЫХ ГЕМОМРАГИЧЕСКИМ ВАСКУЛИТОМ

Проведено исследование показателей клеточного иммунитета у детей с геморрагическим васкулитом (ГВ), получавших только базисную терапию (70 чел.) и получавших дополнительно йодантипирин (10 чел.). Выявлено, что у больных, получавших йодантипирин, нормализация показателей клеточного иммунитета происходит сразу по окончании курса лечения (на 10-й день), сохраняется стойко, заболевание при этом носит безрецидивный характер.

Ключевые слова: геморрагический васкулит, клеточный иммунитет, йодантипирин.

Геморрагический васкулит (ГВ) — иммунокомплексное заболевание, протекает тяжело, нередко принимает рецидивирующее течение, с вовлечением в патологический процесс почек, с исходом в хроническую почечную недостаточность. Дети с ГВ имеют недостаточность клеточного звена иммунитета, в пользу чего свидетельствует их инфицированность длительно персистирующими вирусными инфекциями и хламидиозом. Кроме того, имеется дисбаланс других звеньев иммунитета: гуморального, фагоцитоза микро- и макрофагов, системы комплемента. В итоге, образуется избыток циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК), что усугубляет макрофагальную недостаточность. ЦИК оседают на эндотелии микроциркуляторного русла, приводя к возникновению ГВ. При этом, чем значительнее депрессия клеточного звена иммунитета и фагоцитоза, тем тяжелее клиника ГВ, с присоединением поражения почек и рецидивирующим течением.

Целью работы являлась коррекция выявленных нарушений в клеточном звене иммунитета у детей, больных ГВ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследованы 110 детей в возрасте 3-15 лет, из них 80 были больны различными формами ГВ, а 30 составили контрольную группу.

Наблюдаемые больные были разделены на две группы. Первую группу составили 70 детей, получавших базисную терапию ГВ (дезагреганты, антикоагулянты, активаторы фибринолиза, хинолиновые препараты). Во вторую группу вошли 10 детей, получавших, дополнительно к базисной терапии, йодантипирин. Йодантипирин относится к группе противовоспалительных, иммуномодулирующих препаратов с

противовирусным эффектом, который проявляется в значительной стимуляции а- и b- интерферонов. Препарат назначался с первого дня госпитализации (в среднем, 3-16 суток болезни) и принимался в течение 9 дней; доза рассчитывалась в частях от среднетерапевтической дозы взрослых.

Клинически у всех детей, больных ГВ, в остром периоде имелся характерный кожно-геморрагический синдром по васкулитно-пурпурному типу кровоточивости и различные его комбинации с суставным, абдоминальным и почечным синдромами. У большинства больных основной группы (86,9 %) поражение почек характеризовалось изолированным мочевым синдромом в виде микрогематурии, канальцевой микропротеинурии, гиалиновой цилиндрурии (52 %). У двух больных имелись: экстраренальная симптоматика (локальные отеки лица и конечностей), нарушение белкового обмена (снижение общего белка, альбумина, диспротеинемия), макрогематурия, нарушение тубулярной функции почек и снижение клубочковой фильтрации. У одного больного отмечалась клиника развернутого нефротического синдрома.

Группу больных, получивших йодантипирин, составляли, в основном, дети с поражением почек (80 %), которое проявлялось типичным изолированным мочевым синдромом.

Кроме клинического наблюдения, всем больным проводилась развернутая иммунограмма, с контролем после окончания курса лечения йодантипирином и через два месяца.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Достоверных различий в сроках купирования клинических проявлений ГВ среди больных, получавших и не получавших йодантипирин, выявлено

не было. У больных, находившихся только на базисной терапии, достоверно чаще наблюдались рецидивы кожно-геморрагического синдрома. У больных, получавших йодантипирин, заболевание носило безрецидивный характер. Возможно, это было связано с противовирусным действием препарата, так как он способствовал элиминации из организма возбудителей медленнотекущих вирусных и бактериальных инфекций, которыми в 87,1 % случаев инфицированы дети, больные ГВ, и, тем самым, предотвращал рецидивы заболевания. Кроме того, у двух детей с простой формой ГВ, на фоне приема йодантипирина, случаев поражения почек не было (различия недостоверны).

У больных, находящихся на базисной терапии, в период разгара заболевания отмечалось снижение относительного и абсолютного числа Т-лимфоцитов (Т-л) (достоверность выявлена только для абсолютного содержания Т-л, $P < 0,05$), наблюдалось повышение Т-хелперов (Т-h) и Т-супрессоров (Т-s) ($P < 0,05$), иммунорегуляторный индекс (ИРИ) был снижен, что свидетельствовало об иммуносупрессии.

В период стихания клинических проявлений отмечалось достоверное увеличение относительного и абсолютного количества Т-л ($P < 0,05$ и $P < 0,001$, соответственно), нормализация уровня Т-h ($P < 0,05$) и тенденция к нормализации Т-s ($P > 0,05$); ИРИ не изменялся. Выявленные изменения характерны для иммунокомплексной патологии: снижение количества Т-л в разгаре клинических проявлений и нормализация их в периоде выздоровления. Возможно, это фон, отражающий скрытое иммунодефицитное состояние, следствием которого является развитие клиники ГВ. Если признавать роль выраженной антигенемии в формировании иммунокомплексной патологии, такие изменения можно объяснить истощением пула Т-л в реакциях иммунного ответа, связанных с поступлением антигена (АГ). Увеличение Т-h происходило, очевидно, вследствие развивающегося иммунного ответа на АГ, а увеличение Т-s — для подавления этого ответа, о чем свидетельствовало изменение ИРИ, сохранявшейся в ремиссии как «следовая» реакция.

У больных, получавших йодантипирин, сразу после окончания курса лечения (10-е сутки), при еще сохранявшейся клинике ГВ, отмечалось увеличение относительного и абсолютного количества Т-л ($P < 0,05$), понижение Т-h и повышение Т-s ($P < 0,05$), ИРИ сохранялся сниженным (таблица). Следовательно, усиливалась иммуносупрессия, направленная на прерывание патологически текущего иммунного ответа.

Таблица
Показатели клеточного иммунитета у детей, больных геморрагическим васкулитом, получивших и не получивших йодантипирин

Показатели	1-я группа		2-я группа	
	Период разгара	Период ремиссии	Сразу после лечения	Через два месяца после лечения
	M ± m	M ± m	M ± m	M ± m
Т-лимфоциты:				
отн. количество	38,8 ± 1,2	48 ± 1,6	42±1,05*	49,2 ± 1,1
абс. количество	342,2 ± 105	1138 ± 133,7	641,1±74,5*	<u>1464 ± 101,2*</u>
Т-h (%)	29,5 ± 0,7	26,8 ± 0,6	26,1±0,5	<u>28,4 ± 0,1**</u>
Т-s (%)	20,9 ± 0,7	19,3 ± 0,2	22,8±0,4*	18,1 ± 0,1
ИРИ	1,4	1,39	1,2	1,5

Достоверность различий с группой больных, находящихся на базисной терапии: * - $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$.
Выделенные показатели - отличия от группы больных, находящихся на базисной терапии в период разгара; подчеркнутые - отличия от показателей в период ремиссии

Через два месяца после лечения йодантипирином рецидивы заболевания и поражение почек не отмечались. Показатели клеточного иммунитета практически нормализовались — еще больше увеличилось относительное и абсолютное количество Т-л, увеличились Т-h и снизились Т-s, ИРИ — в норме, то есть иммунокомплексная реакция была подавлена, что соответствовало клиническим проявлениям. За больными продолжается наблюдение, результаты будут представлены в следующих работах.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, у детей с геморрагическим васкулитом, получавших, помимо базисной терапии, йодантипирин, наблюдалось безрецидивное течение заболевания без поражения почек. Со стороны клеточного иммунитета наблюдалась постепенная, достоверная, стойкая нормализация всех показателей. В связи с этим, в базисную терапию ГВ следует включать йодантипирин.

* * *

БОРИСОВА Елена Васильевна - кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной педиатрии Кемеровской государственной медицинской академии.
Защитила кандидатскую диссертацию по теме "Этиология геморрагических васкулитов у детей" в 1998 г. Научный руководитель - Л.М. Казакова.

Л.Ф. Десятова, И.И. Балашева, Н.А. Корнетов
Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск

ПОБОЧНЫЕ ЭФФЕКТЫ ХИМИОТЕРАПИИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ ОСТРОГО ЛИМФОБЛАСТНОГО ЛЕЙКОЗА У ДЕТЕЙ

Проведен анализ частоты и особенностей течения осложнений полихимиотерапии по программе ALL-BFM-90m у детей с острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ), с учетом их соматотипа. Чаще всего наблюдалось развитие осложнений со стороны органов кроветворения, желудочно-кишечного тракта и кожи. Наиболее частыми их проявлениями являлись: анемия, лейкопения, тромбоцитопения, возникновение рвоты, мукозитов, гиперферментемии, алопеции. Указанные осложнения наблюдались преимущественно у детей с дистивным типом телосложения.

Ключевые слова: дети, острый лимфобластный лейкоз, осложнения полихимиотерапии, соматотип.

The analysis of frequency and features of complications of polychemotherapy under program ALL-BFM-90m in children with acute lymphoblastic leukemia (ALL) has been carried out in view of their somatotype. Development of complications more often is observed on the part of organs haemopoiesis, a gastroenteric path and a skin. More often among complications an anemia, leukopenia, trombocytopenia, occurrence of vomiting and lesion of a mucous cavity of a mouth, hyperfermentemia and alopecia were marked. The specified complications were observed mainly in children with hyperstenic type of a constitution.

Key words: children, acute lymphoblastic leukemia, complications of polychemotherapy, somatotype.

Успехи, достигнутые в гематологии в последнее десятилетие, позволили изменить исходные острых лейкозов, еще недавно считавшихся фатальными заболеваниями [1]. У 70-75 % детей, больных ОЛЛ, удается получить столь длительные ремиссии, что они могут считаться излеченными [2, 3, 4, 5]. Такие результаты стали возможны благодаря интенсификации химиотерапии, осуществлению программного лечения с целью тотального подавления клональной пролиферации бластных клеток [1, 2, 6, 7, 8]. Однако длительное применение высокодозной терапии у ряда больных, несмотря на проводимую сопроводительную терапию, вызывает развитие тяжелых осложнений.

Цель работы: установить частоту и особенности течения осложнений химиотерапии (ХТ) у детей, больных ОЛЛ, с учетом их соматотипа. Задачами исследования было изучение характера осложнений ХТ при проведении лечения ОЛЛ у детей; определение степени токсичности цитостатических препаратов при различных типах конституции.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Под наблюдением находились 50 больных ОЛЛ в возрасте 3-14 лет (мальчиков 31, девочек 19).

На основании морфологических, цитохимических и иммунологических методов уточнялся вариант лейкоза. Иммунофенотип ОЛЛ устанавливался по наличию соответствующих маркеров дифференцировки (Clusters of differentiation – CD) с помощью моноклональных антител методом проточной цитометрии клеток пунктата костного мозга. При цитогенетическом исследовании у ряда больных обнаруживались хромосомные aberrации. Диагноз нейрорлейкемии ставился при наличии клинической симптоматики поражения ЦНС, подтвержденной обнаружением бластных клеток в ликворе при цитозе более 10 клеток в 1 мм³. Наиболее часто среди больных наблюдался L1 морфологический вариант и пре-B Common иммунофенотип ОЛЛ.

Все больные получали лечение по программе ALL-BFM-90m, включающей проведение 3 протоколов (I, M, II) интенсивной ХТ общей продолжительностью до 6 месяцев и поддерживающую ХТ сроком до 2 лет [9, 10].

При антропометрии использовалась схема Штефко В.Г. и Островского А.Д. в модификации Дарской С.С. [11]. Все больные были разделены на 3 группы, соответственно принадлежности к определенному типу конституции: астеноидный, торакально-мышечный и дистивный соматотипы.

В 1-ю группу вошли 5 детей с астеноидным типом конституции; во 2-ю — 30 детей с торакально-мышечным; в 3-ю — 15 детей с дигестивным.

Учет токсического действия противоопухолевых препаратов проводился согласно рекомендации ВОЗ [12]. Учитывались пять степеней токсического действия цитостатических препаратов: 0-я степень — без изменения самочувствия больного и лабораторных данных; 1-я степень — минимальные изменения, не влияющие на общую активность больного, лабораторные показатели изменены незначительно и не требовали коррекции; 2-я степень — умеренные изменения, нарушающие нормальную активность и жизнедеятельность больного и вызывающие заметные изменения лабораторных данных, требующие коррекции; 3-я степень — резкие нарушения, требующие активного симптоматического лечения, отсрочки или прекращения химиотерапии; 4-я степень — опасная для жизни, требующая немедленной отмены химиотерапии.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенный анализ показал, что при лечении ОЛЛ противоопухолевые препараты часто вызывают осложнения со стороны многих систем жизнеобеспечения. Это связано с массивным распадом опухолевых клеток в период цитостатического удара, что приводит к накоплению в организме избыточного количества промежуточных продуктов обмена, оказывающих токсическое воздействие на функционирование некоторых систем организма, усугубляя эндогенную интоксикацию.

Наиболее частым побочным эффектом химиопрепаратов было их токсическое действие на гемопоэз. У всех наблюдаемых детей на фоне ХТ отмечалось снижение показателей красного ростка периферической крови, тромбоцитопоза (таблица). Выраженность лейкопении и гранулоцитопении соответствовала наиболее тяжелой степени токсичности, средние показатели их уровней составили $0,6 \times 10^9/\text{л}$ и $0,16 \times 10^9/\text{л}$, соответственно. Следовательно, 84 % больных находились в состоянии агранулоцитоза, требующего временного прекращения ХТ и назначения колониестимулирующих препаратов (лейкомакса, граноцита, нейпогена), антибактериальной, противогрибковой и инфузионной терапии.

Снижение гемоглобина также отмечено у всех больных, уровень этих показателей соответствовал 3-й (44 %) и 4-й (38 %) степеням токсичности. Однако, уровень

гемоглобина не снижался ниже 54 г/л, поддавался коррекции при проведении заместительной терапии (эритромакса) и не требовал перерыва в лечении.

Развитие тромбоцитопении отмечено у всех больных, у 56 % детей имелось угнетение тромбоцитарного роста 4-й степени, причем у большинства из них тромбоциты в периферической крови определялись в единичных количествах, что диктовало необходимость проведения заместительной терапии.

Частым осложнением химиотерапии были симптомы поражения органов желудочно-кишечного тракта (тошнота, рвота, стоматиты). Выраженность рвоты в половине случаев соответствовала 3-й степени токсичности, что требовало активного назначения антиэметиков, однако не вызывало необходимости отмены лечения. Поражение полости рта 3-й и 4-й степени тяжести было у 26 % детей, что вызывало необходимость перевода больных на парентеральное питание.

У 84 % больных наблюдались отклонения со стороны показателей активности ферментов печени (АЛТ, АСТ). В 20 % случаев уровни аминотрансфераз были увеличены более чем в 5 раз (3-я степень), что требовало прекращения цитостатического лечения и назначения инфузионной терапии в комплексе с гепатотропными средствами и мембраностабилизаторами.

У 8 детей (16 %) отмечалось инфицирование вирусами парентеральных гепатитов и у них имелись гепатомегалия, гипербилирубинемия, увеличение активности аминотрансфераз. Гипербилирубинемия за счет прямого билирубина отмечена у 18 детей (36 %), чаще соответствовала 1-й степени тяжести, в 5 случаях было увеличение до 2-й степени, у одного ребенка — 3-й степени.

Развитие диареи отмечено более чем у половины больных (54 %), у 7 детей (14 %) она приобрела тяжелое течение, что потребовало временной отмены

Таблица
Частота и степень тяжести осложнений у детей с ОЛЛ при лечении по программе ALL-BFM-90m

Побочные проявления	Степень0	Степень1	Степень2	Степень3	Степень4
Гематологические осложнения					
Гемоглобин	0%	1 (2%)	8 (16%)	22 (44%)	19 (38%)
Лейкоциты $\times 10^9/\text{л}$	0%	0%	2 (4%)	15 (30%)	33 (66%)
Гранулоциты $\times 10^9/\text{л}$	0%	0%	0%	8 (16%)	42 (84%)
Тромбоциты $\times 10^{10}/\text{л}$	3 (6%)	4 (8%)	4 (8%)	11 (22%)	28 (56%)
Кровотечение	26 (52%)	15 (30%)	5 (10%)	3 (6%)	1 (2%)
Желудочно-кишечные осложнения					
Билирубин	32 (64%)	12 (24%)	5 (10%)	1 (2%)	0%
Аминотрансферазы (АЛТ, АСТ)	8 (16%)	11 (22%)	21 (42%)	10 (20%)	0%
Тошнота/рвота	4 (8%)	2 (4%)	18 (36%)	25 (50%)	1 (2%)
Диарея	23 (46%)	9 (18%)	11 (22%)	7 (14%)	0%
Состояние полости рта	4 (8%)	8 (16%)	25 (50%)	11 (22%)	2 (4%)
Прочие осложнения					
Почечные	47 (94%)	2 (4%)	1 (2%)	0%	0%
Сердечно-сосудистые	43 (86%)	7 (14%)	0%	0%	0%
Гипертермия	0%	7 (14%)	37 (74%)	5 (10%)	1 (2%)
Аллергические	30 (60%)	16 (32%)	0%	4 (8%)	0%
Волосы	1 (2%)	3 (6%)	11 (22%)	35 (70%)	0%
Периферические нейропатии	48 (96%)	0%	2 (4%)	0%	0%

химиопрепаратов и проведения интенсивной инфузионной терапии. У 3 больных наблюдалось развитие тяжелой диареи на введение L-аспарагиназы.

Проявления кардиотоксичности 1-й степени в виде синусовой тахикардии, аритмии, снижения давления отмечены у 7 детей (14 %). Кардиотоксичность чаще возникала при лечении антрациклинами и ее редкое развитие у наших больных объясняется тем, что соблюдались предельные суммарные дозы препаратов.

Поражение мочевыводящей системы отмечено в 3-х случаях (6 %), в виде макрогематурии и протеинурии, возникших после введения циклофосфана. Для предупреждения химических циститов, назначение всем больным высоких доз циклофосфана проводилось с одновременной инфузионной терапией в объеме 3 л/м²/сутки и введением уроторектора уромитексана.

Нейротоксичность в виде периферической нейропатии 2-й степени тяжести отмечена у двух детей (4 %), что проявлялось выраженной слабостью, адинамией, снижением сухожильных рефлексов.

Аллергические проявления выявлены у 20 человек (40 %), чаще соответствовали 1-й степени токсичности в виде дерматита. У 4-х детей отмечена тяжелая аллергическая реакция с развитием бронхоспазма на фоне введения L-аспарагиназы.

Алоpecia развилась почти у всех детей (98 %), чаще соответствовала 3-й степени токсичности, носила обратимый характер. В то же время, она являлась тяжелой психической травмой для детей.

Сравнительный анализ частоты и степени тяжести осложнений полихимиотерапии проведен у больных с различными типами конституции (торакально-мышечным и дигестивным). Анализ осложнений при астеноидном типе телосложения не проводился, ввиду малочисленности группы. Частота и степень тяжести основных осложнений была более выражена у больных с дигестивным типом телосложения. Так, гематологическая токсичность в виде лейкопении, тромбоцитопении и снижения гемоглобина до 4-й степени тяжести чаще регистрировалась у детей с дигестивным типом конституции. Кроме того, больные этой группы давали более высокую гипертермическую реакцию. Проявления тошноты и рвоты на фоне проводимой терапии были более тяжелыми у детей с дигестивным соматотипом и соответствовали 3-й степени токсичности. Признаки гепатотоксичности в виде гипербилирубинемии, за счет связанной фракции и повышения активности аминотрансфераз, также чаще и значительнее отмечались у детей с дигестивным типом телосложения. Развитие непереносимой диареи достоверно чаще встречалось у больных с этим же типом конституции. Проявления токсического действия ХТ на кожу в виде алопеции соответствовало 3-й степени токсичности у всех больных с дигестивным соматотипом, в то время как у больных с торакально-мышечным типом конституции дан-

ная степень токсичности отмечалась лишь в половине случаев. Поражение полости рта и развитие аллергических реакций в виде дерматита с одинаковой частотой и выраженностью наблюдались в обеих группах.

ВЫВОДЫ

1. При проведении интенсивной ХТ по программе ALL-BFM-90m наблюдается развитие осложнений со стороны органов кроветворения, желудочно-кишечного тракта и кожи. Наиболее частыми проявлениями являются анемия, лейкопения, тромбоцитопения, рвота, мукозиты, гиперферментемия, алопеция.
2. Указанные осложнения чаще возникают у больных с дигестивным типом конституции, что диктует необходимость своевременной организации лечебно-профилактических мероприятий у детей с данным соматотипом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Коленкова, Г.В. Маркеры острого лейкоза в диагностике и прогнозе заболевания у детей / Коленкова Г.В. // Гематология и трансфузиология. – 2002. – № 2. – С. 28-35.
2. Алейникова, О.В. Современные технологии диагностики и лечения острых лейкозов у детей: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. / Алейникова О.В. – М., 1999. – 32 с.
3. Румянцев, А.Г. Биологические основы терапии острых лейкозов / Румянцев А.Г., Владимирская Е.Б. // Вестник АМН. – 1990. – № 9. – С. 16-21.
4. Результаты лечения острых лейкозов у детей с использованием программы интенсивной терапии / Румянцев А.Г., Самочатова Е.В., Жесткова Н.М. и др. // Гематология и трансфузиология. – 1994. – № 2. – С. 21-25.
5. Breiteld, P.P. Acute lymphoblastic leukemia / Breiteld P.P. // Blood Disease of Infancy and Childhood. – Baltimore, 1990. – P. 175-185.
6. Карачунский, А.И. Стратегия терапии острого лимфобластного лейкоза у детей: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. / Карачунский А.И. – М., 1999. – 26 с.
7. Лечение острого лимфобластного лейкоза у детей: 6-летние результаты нерандомизированного моноцентрового исследования с минимальным сроком наблюдения 2 года / Карачунский А.И., Кравченко Е.Г., Штакельберг А. и др. // Гематология и трансфузиология. – 1997. – № 5. – С. 14-19.
8. Chemotherapy in 1998 unselected childhood acute lymphoblastic leukemia patients. Results and conclusions of multicenter trial ALL-BFM-86. // Ibid. – 1994. – Vol. 84, N 9. – P. 3122-3133.
9. Алейникова, О.В. // Гематологические болезни у детей / Под ред. М.П. Павловой. – Минск, 1996. – С. 283-292.
10. Румянцев, А.Г. Лечение острого лимфобластного лейкоза у детей по программе BFM / Румянцев А.Г., Самочатова Е.В., Табет Хамдан. // Педиатрия. – 1991. – № 11. – С. 58-63.
11. Дарская, Г.С. Техника определения типов конституции у детей и подростков. Оценка типов конституции у детей и подростков / Дарская Г.С. – М., 1977. – 162 с.
12. Противоопухолевая терапия. Справочник. / Под ред. И.И. Перводчиковой. – М., 1996. – с. 198.

* * *

ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ГЕМАТУРИЙ У ДЕТЕЙ С ПОМОЩЬЮ ФАЗОВО-КОНТРАСТНОЙ МИКРОСКОПИИ, PH, ОСМОЛЯЛЬНОСТИ МОЧИ

Актуальность проблемы гематурии в детском возрасте обусловлена многообразием причин ее развития при врожденных, наследственных и приобретенных заболеваниях почек и мочевых путей, трудностями диагностики и дифференциальной диагностики.

Термин «гематурия» указывает на присутствие в моче более одного эритроцита в поле зрения микроскопа при исследовании утренней порции мочи, или более пяти эритроцитов. В педиатрической клинической практике нет единого мнения для определения числа эритроцитов в моче при гематурии.

Этиологические классификации гематурии предлагались многими авторами [1, 2, 3]. Традиционно гематурию разделяют на:

- гломерулярную и негломерулярную;
- микро, макро, умеренную;
- изолированную, бессимптомную;
- сочетанную с протеинурией, лейкоцитурией, цилиндрурией;
- сочетанную с экстраренальными симптомами (отеками, артериальной гипертензией и другими);
- безболевою и болевою;
- инициальную (в начале), терминальную (в конце), тотальную (на протяжении всего акта мочеиспускания);
- постоянную (стойкую) и рецидивирующую (возвратную).

Различают также «нефрологическую» гематурию и урологическую (из мочевых путей).

С клинических позиций наиболее значимым является разделение гематурии на гломерулярную и негломерулярную, смешанную.

Решение нефрологических и урологических проблем гематурии у детей сводится к установлению причины и источника гематурии различными методами.

Морфологические особенности эритроцитов мочи изучают при обычной световой микроскопии, фазово-контрастной микроскопии (ФКМ), сканирующей и трансмиссионной электронной микроскопии, считая эти методы доступными и неинвазивными. Для обозначения морфологических изменений эритроцитов, выявляемых при микроскопии, введен термин

«дисморфизм». Важная роль в механизме дисморфии эритроцитов отводится повреждению механическому (при прохождении через клубочковый фильтр), осмотическому и ферментативному (при прохождении через канальцевую систему) [4, 5, 6, 7]. При клубочковой гематурии дисморфичные эритроциты различаются по форме (пойкилоцитоз) и размеру (анизоцитоз) [8]. Дисморфизм эритроцитов наблюдается и при тубулоинтерстициальных повреждениях почек. Установлено, что негломерулярная гематурия сопровождается двумя морфологическими типами эритроцитов: неизмененные (эуморфичные, или изоморфичные), одинаковые по размеру, с нормальным содержанием гемоглобина и измененные «клетки-тени» со сниженным содержанием гемоглобина [9, 10].

При фазово-контрастной микроскопии осадка мочи определяют объем, форму и размер эритроцитов. Добавление фиксатора к осадку мочи предотвращает изменения эритроцитов, обусловленные хранением. В качестве консерванта используют тимерозол, что позволяет сохранять эритроциты без изменения в течение 3-7 дней [11]. Для определения морфологических изменений эритроцитов при ФКМ выбраны единые критерии, одним из которых считают использование свежевывущенной утренней концентрированной порции мочи [6].

Методика диагностики гематурии с помощью ФКМ мочи по морфологии эритроцитов, окрашенных флоксином в буферном растворе [12], имеет, по сравнению с окраской по Райту, преимущества. Эритроциты окрашиваются в розовый цвет, краситель позволяет четко видеть оболочку клетки. Диагностику проводят путем сравнения формы, размеров и окраски эритроцитов. При гломерулярной гематурии эритроциты полиморфные, с неровными нечеткими контурами, окрашиваются менее интенсивно. Выявление менее 5 % дисморфных эритроцитов указывает на негломерулярную гематурию, 5-75 % — на смешанную, более 80 % — на гломерулярную [5, 13].

В 1992 году Tomita M. et al. [14] разработали морфологическую классификацию эритроцитов по результатам фазово-контрастной микроскопии, разделив эритроциты на 5 «гломерулярных» форм (G₁-G₅), 5 «негломерулярных» форм (N₁-N₅) и неklas-

сифицируемые формы. G₁ форма — клетки «пышки» с одним или несколькими отростками или без них (G₃ форма); G₂ форма — сферические клетки с выростами; G₄ форма — дрожжеподобные клетки; G₅ форма — мелкие клетки.

Эта классификация широко используется в практике, однако многие исследователи считают необходимым определять один специфический тип морфологических изменений. Kitamoto Y. et al. [15] предложили в качестве нового, более точного, критерия определения гломерулярного источника гематурии, обнаружение G₁ клеток. Эти клетки, похожие на пышки, имеющие несколько выростов цитоплазматической мембраны, высокоспецифичны для гломерулярной гематурии. Обнаружение более 5 % этих клеток и их «теней» в кислой, концентрированной моче рассматривается индикатором клубочковой патологии. Специфичность и чувствительность этого метода составляет 100 % и 73 %, соответственно.

В качестве первого информативного диагностического теста гломерулярной и негломерулярной гематурии у детей предлагается ФКМ мочи. Результаты исследования свидетельствуют о влиянии pH, осмоляльности мочи на формирование морфологических изменений эритроцитов, определяемых при ФКМ, и показывают важную роль ренального канальцевого звена патогенеза дисморфии.

Метод ФКМ мочи и оценка дисморфии эритроцитов по классификации Tomita M. [14], Kitamoto Y. [15], с определением G₁ гломерулярных клеток, высоко информативны в качестве первого предварительного диагностического теста гломерулярной и негломерулярной гематурии у детей. В патогенезе дисморфии эритроцитов при гломерулярной гематурии важное значение имеет реальный канальцевый процесс ацидификации и концентрирования мочи.

Целью исследования явилось изучение морфологических изменений эритроцитов в моче с помощью ФКМ, pH, осмоляльности мочи у детей с гематурией различного генеза. Исследовался мочевой осадок центрифугированной утренней порции мочи. Изучение препарата для общего обзора проводилось при обычной световой микроскопии микроскопом с малым увеличением (8 x 10), более детальное изучение, с количественной оценкой структур, — при большом увеличении (8 x 40). Затем,

с помощью ФКМ, проводилось исследование мочевого осадка.

В центрифужную пробирку помещали 10 мл утренней порции мочи (не позднее 1 часа) после тщательного ее перемешивания. Центрифугировали 5 минут (2000 об/мин). Исследовалось не менее 100 эритроцитов в каждом препарате мочи. Результаты исследования мочи с помощью ФКМ оценивались по морфологической классификации эритроцитов, предложенной Kitamoto Y. et al. [15]. Обнаружение более 5-10 % G₁ гломерулярных клеток являлось маркером клубочковой гематурии.

Исследование проводилось под микроскопом «Биолам МБИ-1» с фазово-контрастной приставкой КФ-4. pH мочи определялась индикаторной диагностической тест-полоской «Feindchemie Sebnitz GmbH.G.» (нитрозиновая желтая бумага). Осморегулирующая функция почки оценивалась методом криоскопии на термоэлектрическом миллиосмометре МТ-2, предназначенном для измерения осмоляльности биологических жидкостей.

Исследованы 220 образцов мочи у 180 пациентов 1-15 лет, с гематурией различного генеза. Пациенты были разделены на 4 группы: 1-я группа — 62 ребенка с гломерулярной гематурией, 2-я группа — 81 человек с негломерулярной гематурией, 3-я группа — 17 детей со смешанной гематурией, 4-я группа — 20 пациентов с гематурией неясной этиологии.

Высокий процент дисморфных эритроцитов у пациентов с гломерулярной гематурией (1-я группа) коррелировал положительно с повышенной осмоляльностью мочи и обратно — с пониженной pH. Таким образом, ренальный канальцевый процесс ацидификации и концентрирования мочи является одним из звеньев патогенеза дисморфии эритроцитов.

У детей с негломерулярной гематурией (2-я группа) низкий процент G₁ гломерулярных клеток обрат-

Рисунок
Пропорции G₁ гломерулярных клеток у детей с различными видами гематурии (%)



но коррелировал с повышенной pH мочи ($r = -0,25$, $P < 0,05$). Корреляционная связь между дисморфией эритроцитов и осмоляльностью мочи не обнаружена.

В группе детей с гематурией смешанного типа (3-я группа) корреляционная связь между процентом G_1 гломерулярных клеток и pH мочи не обнаружена. Выявлена умеренная прямая корреляционная связь между пропорциями G_1 гломерулярных клеток и осмоляльностью мочи ($r = +0,58$, $P < 0,05$), т.е. средний процент выявляемых G_1 гломерулярных клеток положительно коррелировал со средними значениями осмоляльности мочи.

Также отмечено, что у 40-50 % детей с интерстициальным нефритом доминировали эритроциты неизмененные (изоморфные) и мало измененные, наряду с эритроцитами с гломерулярной морфологией (G_1 гломерулярные клетки). На возможность смешанной картины морфологических изменений при интерстициальном нефрите указывают Rath B. et al. [6].

Вопрос о целесообразности использования ФКМ в диагностике гематурии у детей остается актуальным, поэтому в ходе исследования определялась диагностическая и дифференциально-диагностическая значимость ФКМ при гематурии неясной этиологии. В группе пациентов с гематурией неясной этиологии (4-я группа), по данным ФКМ, выявление G_1 гломерулярных клеток варьировало от 0 до 80 %. Гломерулярный тип гематурии был выявлен у 3 детей (15 %), негломерулярный — у 17 (85 %). В 90 % случаев клинические диагнозы гломерулярной и негломерулярной гематурии совпали с предполагаемыми по ФКМ. Подобные результаты отмечены и другими авторами [6, 16, 17, 18].

Таким образом, метод ФКМ мочи с определением пропорций G_1 гломерулярных клеток по классификации Y. Kitamoto [15] может быть широко использован в детских нефрологических диагностических центрах и отделениях в качестве первого информативного, доступного, надежного скринингового метода, что позволит поставить предварительный диагноз и определить тактику дальнейшего обследования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бурцев, В.И. Гематурия / Бурцев В.И., Турчина Л.П. // Клиническая медицина. — 1997. — № 6. — С. 66-69.
2. Игнатова, М.С. Диагноз и дифференциальный диагноз в детской нефрологии / Игнатова М.С., Маковецкая Г.А. — Самара, 1993. — 162 с.
3. Ahmed, Z. Asymptomatic urinary abnormalities / Ahmed Z., Lee J. // Med. Clin. of North America. — 1997. — Vol. 81, № 3 — P. 641-651.
4. Birch, D.F. Haematuria — Glomerular or nonglomerular? / Birch D.F., Fairley K.F. // Lancet. — 1979. — N 2 — H. 845-846.
5. Fassett, R.G. Detection of glomerular bleeding by phase-contrast microscopy in hematuria / Fassett R.G., Horgan B.A., Mathew T.H. // Lancet. — 1982. — June 26. — P. 1432-1434.
6. What makes red cells dysmorphic in glomerular haematuria? / Rath B., Turner C., Hartley B., Chantler C. // Pediatr. Nephrol. — 1992. — N 6. — P. 424-427.
7. Lettgen, B. Validity of G_1 -cells in the differentiation between glomerular and non-glomerular haematuria in children / Lettgen B., Wohlmuth A. // Pediatr. Nephrol. — 1995. — N 9. — P. 435-437.
8. Comparison of dysmorphic erythrocytes with other urinary sediment parameters of renal bleeding / Thal S.M., DeBellis C.C., Iverson S.A., Schumann G.B. // Am. J. Clin. Pathol. — 1986. — Vol. 86, N 6. — P. 784-787.
9. Keys, A. Haematuria: glomerular or non-glomerular? / Keys A. // Lancet. — 1979. — Oct. 20. — P. 845-846.
10. Crompton, C.H. Usage of urine red cell morphology to define the source of hematuria in children / Crompton C.H., Palata P.B., Hewitt I.K. // Clin. Nephrol. — 1993. — Vol. 39, N 1. — P. 44-49.
11. Roth, S. Microscopic hematuria: advances in identification of glomerular dysmorphic erythrocytes / Roth S., Renner E. // J. Urol. — 1991. — Vol. 146, N 3. — P. 680-684.
12. Шутов, А.М. Дифференциальная диагностика гематурии по морфологии окрашенных эритроцитов / Шутов А.М., Шутова Л.А. // Клиническая лабораторная диагностика. — 1998. — № 5 — С. 17-18.
13. Urinary erythrocyte morphology in the diagnosis of glomerular haematuria / Birch D.F., Fairley K.F., Whitworth J.A. et al. // Clin. Nephrol. — 1983. — N 20. — P. 78-84.
14. A new morphological classification of urinary erythrocytes for differential diagnosis of glomerular haematuria / Tomita M., Kitamoto Y., Nakayama M., Sato T. // Clin. Nephrol. — 1992. — N 37. — P. 84-89.
15. The mechanism of glomerular dysmorphic red cell formation in the kidney / Kitamoto Y., Yide C., Tomita M., Sato T. // Tohoku J. Exp. Med. — 1992. — N 167. — P. 93-105.
16. Stapelton, F.B. Morphology of urinary red blood cells: a simple guide in localizing the site of haematuria / Stapelton F.B. // Pediatr. Clin. North Am. — 1987. — Vol. 34, N 3. — P. 561-569.
17. Linshaw, M.A. Urinary dysmorphic red blood cells (DRBC) in children are pathognomonic of renal bleeding / Linshaw M.A., Milner L.S. // Pediatr. Nephrol. — 1998. — Vol. 12. — N 7. — P. 175.
18. Belangero, V.M.S. Values of urinary erythrocyte morphology (UEM) as screening in haematuria / Belangero V.M.S., Corvalho N.P.L. // Pediatr. Nephrol. — 1998. — Sept. — P. 176.

* * *

ЗАЙДЕНВАРГ Галина Евгеньевна - кандидат медицинских наук, ассистент кафедры педиатрии Российской медицинской академии последипломного образования, г. Москва.
Закончила клиническую ординатуру на кафедре педиатрии Кемеровской государственной медицинской академии под руководством Л.М. Казаковой.

В.В. Мещеряков, Е.Б. Павлинова, Л.А. Кривцова

*Омская государственная медицинская академия,
Областная детская клиническая больница, г. Омск*

БАКТЕРИОЛОГИЧЕСКИЙ МОНИТОРИНГ БРОНХИАЛЬНОГО СЕКРЕТА У БОЛЬНЫХ МУКОВИСЦИДОЗОМ

Проблема рациональной антибиотикотерапии больных муковисцидозом относится к числу весьма актуальных в современной пульмонологии. В последние годы увеличилось количество антибиотикорезистентных штаммов микроорганизмов, что способствует прогрессированию поражения легочной ткани и ухудшает прогноз заболевания. Показатели бактериограммы у больных муковисцидозом являются одним из критериев тяжести патологического процесса и помогают выбрать рациональный режим антибактериальной терапии.

Ключевые слова: муковисцидоз, дети, микрофлора, антибиотикорезистентность.

Муковисцидоз (МВ) — наследственное, аутосомно-рецессивное заболевание с высокой частотой в популяции (по России 1 на 3860 новорожденных). Ежегодно в России рождаются 600 больных муковисцидозом. В основе патогенеза лежит нарушение синтеза белка, формирующего хлорный канал в мембранах эпителиальных клеток. Вследствие этого, секрет экзокринных желез становится вязким, что объясняет большинство патологических процессов при МВ. Наиболее часто встречается смешанная форма (75-80 %), с поражением желудочно-кишечного тракта и бронхо-легочной системы. В патогенезе ХНЗЛ при МВ ведущее значение имеет формирование порочного круга: продукция вязкой слизи — обструкция — инфекционное воспаление — продукция вязкой слизи. По мере нарастания тяжести заболевания разрушаются опорные структуры бронхиальной стенки, выявляются распространенные бронхоэктатические изменения и признаки разрушения паренхимы легких, нарастает гипоксия, развивается легочная гипертензия и легочное сердце. Поэтому продолжительность жизни при МВ определяется, в первую очередь, состоянием бронхолегочной системы [1].

По данным ряда авторов [1, 2], в последние годы возросло количество антибиотикоустойчивых штаммов микроорганизмов, что объясняется длительным применением антимикробных препаратов в высоких дозах. В связи с этим большое значение имеет определение состава высеваемой микрофлоры и ее чувствительности к антибактериальным препаратам.

Целью работы явилось изучение состава и антибиотикорезистентности микрофлоры бронхи-

ального секрета у детей г. Омска, больных МВ, а также индивидуальная клиничко-функциональная характеристика заболевания, в зависимости от типа микробной колонизации.

В работе представлены результаты 124-х бактериологических исследований мокроты у 20-ти пациентов 0-18 лет, с легочно-кишечной формой МВ, в течение 1998-2000 гг. Чувствительность микроорганизмов к антибиотикам определялась методом диффузии в агар, с использованием дисков [3]. Статистическая обработка полученных результатов проводилась методом углового преобразования Фишера.

В большинстве исследованных проб у детей 0-7 лет преобладала грамположительная кокковая флора. У детей 8-18 лет чаще наблюдалась колонизация синегнойной палочкой, что способствовало частым обострениям бронхолегочного процесса и применению антибиотиков широкого спектра действия в высоких дозах.

Состав микрофлоры бронхиального дерева распределился следующим образом: наиболее часто идентифицировалась *Ps. aeruginosa* (24 %), что объясняется тропностью данного возбудителя к измененным полисахаридам эпителия дыхательных путей. Далее, в порядке убывания, высеивались *Str. pyogenes* (22 %), *Staph. aureus* (20 %), *Candida albicans* (19 %), *Str. viridans* (9 %). *E. coli* и *Klebsiella pneumonia* встречались редко.

В течение трех лет микробный пейзаж нижних дыхательных путей достоверно не изменился. Однако в бактериологических посевах 2000-го года были выявлены новые микроорганизмы: *Acinetobacter*, *Clostridia pneumonia* и грамположительные споровые палочки. Этот факт под-

тверждает большое разнообразие циркулирующих патогенных штаммов и совершенствование бактериологических методов исследования. По данным антибиотикограмм, в 2000 году достоверно возросла резистентность *Str. pyogenes* ($P_f < 0,01$), а частота выделения устойчивых штаммов среди других микроорганизмов, в целом, не изменилась, что свидетельствует о рациональной антибиотикотерапии у таких детей (таблица 1).

Таблица 1
Частота выделения антибиотикоустойчивых штаммов микроорганизмов из бронхиального секрета у пациентов с муковисцидозом (%)

Препарат	St. Aureus			Str. Pyogenes			Ps. Aeruginosa		
	1998 г.	1999 г.	2000 г.	1998 г.	1999 г.	2000 г.	1998 г.	1999 г.	2000 г.
Гентамицин	0	0	7,4	50	33,3	42,1	35,3	31,2	55,6
Амикацин	0	0	3,2	100	-	87,5	64,3	9,0	23,1
Офлоксацин	0	0	0	-	-	0	-	0	61,5
Ампициллин	81,8	100	-	28,6	50	0	93,8	100	100
Пенициллин	100	100	96,4	85,7	66,7	72,7	100	-	100
Оксациллин	100	100	90,5	66,7	75	100	-	-	100
Линкомицин	0	0	3,2	0	7,1	18,5	-	-	100
Цефотаксим	100	-	80	28,6	-	37,5	50	55,6	30,8
Клафоран	-	-	-	11,1	-	-	86,5	100	88,9

Количество резистентных штаммов синегнойной палочки составило, в среднем, 56 %, число устойчивых к антибиотикам кокков — 30 %. В 2000 году возросла устойчивость синегнойной палочки к гентамицину (на 20 %), офлоксацину и полимиксину (на 40 %). Чувствителен данный возбудитель к амикацину и фортуму. На протяжении трех лет *Str. pyogenes* и *Staph. aureus* оставались высокочувствительными к офлоксацину, *Str. viridans* — к линкомицину. В 2000 году появились штаммы *Staph. aureus*, резистентные к аминогликозидам и линкозамидам, повысилась устойчивость *Str. pyogenes* к оксациллину, линкомицину и фортуму. *Str. viridans* малочувствителен к аминогликозидам, полусинтетическим пенициллинам и цефалоспорином. Высокая резистентность микрофлоры к данным препаратам объясняется их преимущественным использованием в отделении в течение трех лет.

Таким образом, рост резистентности бактериальной флоры диктует необходимость ежегодной смены базисных препаратов у пациентов с МВ. Полученные нами результаты убедительно показали, что только постоянный бактериологический мониторинг позволяет разрабатывать рациональные схемы антибиотикотерапии у больных МВ.

В ходе исследования были разработаны индивидуальные карты наблюдения, которые включали дневник мониторинга микрофлоры у больных МВ. В дневнике каждого пациента отражалась динамика микрофлоры, ее чувствительность к антибактериальным препаратам, курсы антибактериальной терапии. Карты наблюдения включали данные клинического, функционального (ФВД) и

инструментального обследования. Анализ этих параметров позволял назначать рациональную антибактериальную терапию.

Динамическое наблюдение за детьми помогло сформировать 3 группы больных с МВ. В 1-ю группу вошли 5 детей, средний возраст 4 года (1-15 лет), у которых микробный спектр не включал *Ps. aeruginosa*. У них отмечался хороший эффект от антибактериальной терапии, показатели ФВД были в пределах нормы (ЖЕЛ — 82 %, ОФВ1 — 73 %). Значения массы тела и роста находились в пределах 4-го коридора, коэффициент Швахмана составил, в среднем, 83 балла. Такие дети не нуждались в постоянном приеме антибиотиков, им была показана стандартная противорецидивная антибактериальная терапия 3-4 раза в год.

Во 2-ю группу вошли 7 детей, средний возраст 8 лет (3-18 лет), с периодической колонизацией *Ps. aeruginosa*, которая чаще ассоциировалась со *Staph. aureus* и *Streptococcus*. В период обострения бронхолегочного процесса у этих детей отмечались нарушения ФВД по обструктивному типу (ЖЕЛ — 82 %, ОФВ1 — 58 %). Длительная антибактериальная терапия приводила к стабилизации процесса и отсутствию синегнойной палочки в мокроте, что сопровождалось улучшением клинической картины. Массо-ростовые показатели обследуемых детей были в пределах возрастной нормы, коэффициент Швахмана был равен, в среднем, 57 баллам.

В 3-ю группу вошли 8 детей, средний возраст 9 лет (5-16 лет), с хронической колонизацией *Ps. aeruginosa*, в ассоциации со *Staph. aureus*, *Streptococcus*, в 8 случаях — с грибами рода *Candida*. У таких больных, несмотря на длительные курсы антибактериальной терапии, сохранялась устойчивая колонизация *Ps. aeruginosa*, с полирезистентностью к антибактериальным препаратам. Пациенты имели более тяжелое течение болезни: вентиляционная недостаточность по смешанному типу (ЖЕЛ — 54 %, ОФВ1 — 41 %), масса тела — 1-2 коридор, рост — 3-4 коридор, коэффициент Швахмана, в среднем, 43 балла.

Общая характеристика больных МВ представлена в таблице 2.

Достоверность полученных данных оценивалась по критерию Вилкоксона. Из таблицы следует, что у детей 3-й группы показатели ФВД и физического развития достоверно ниже, чем у детей 1-й и 2-й групп. Это доказывает, что у детей с хронической колонизацией респираторного тракта синегнойной палочкой патологический процесс протекает намного тяжелее.

Таблица 2
Клинико-функциональная характеристика заболевания,
в зависимости от типа микробиологической колонизации при муковисцидозе

Группы	1 группа	2 группа	3 группа
Количество человек	5	7	8
Средний возраст [Мо (min-max)]	4 (1-15) ^	8 (3-18)	9 (5-16)
Бронхоэктазы	0	3	3
Эмфизема	2	7	8
ЖЕЛ, в % от N [Мо (min-max)]	82 (81-97) ^	82 (61-96)*	54 (31-86)
ОФВ1, в % от N [Мо (min-max)]	73(73-91)^	58 (39-77)*	41 (20-68)
К. Швахмана [Мо (min-max)]	83 (74-91)^ #	57 (52-70)*	43 (35-50)
Грибы	1	4	6
Масса тела, № коридора [Мо (min-max)]	4 (1-6)^	4 (3-6)	1-2 (1-4)
Рост, № коридора [Мо (min-max)]	4 (3-5)^	5 (4-6)	3-4 (1-5)
Массо-ростовой коэффициент [Мо (min-max)]	31,3 (10,8-38,3)^ #	23,6 (13,1-35,4)	19,3 (13,2-21,4)

Примечание: 1 группа - дети, у которых микробиологический спектр не включает Ps. aeruginosae;
2 группа - дети с периодической колонизацией Ps. aeruginosae;
3 группа - дети с хронической колонизацией Ps. aeruginosae.

^ - достоверно значимые различия между 1 и 3 группами,
- достоверно значимые различия между 1 и 2 группами,
*- достоверно значимые различия между 2 и 3 группами

ВЫВОДЫ

В бронхиальном секрете больных МВ 0-7 лет преобладает грамположительная кокковая флора, а у пациентов 8-18 лет чаще наблюдается колонизация синегнойной палочкой.

Рост количества антибиотикорезистентной микрофлоры диктует необходимость ежегодной смены базисных препаратов у пациентов с МВ.

Показатели бактериограммы у больных МВ могут служить одним из критериев оценки тяжести патологического процесса.

Наиболее тяжелое течение заболевания сопряжено с хронической колонизацией респираторного

с учетом чувствительности к антимикробным препаратам.

ЛИТЕРАТУРА

1. Капранов, Н.И. Муковисцидоз (современные достижения и проблемы). Методические рекомендации. / Капранов Н.И., Шабалова Л.А., Каширская Н.Ю. – М., 2001. – 76 с.

2. Ericsson, H.M. Antibiotic Sensiviti Testing. Report of an International Collaborative Stady. / Ericsson H.M., Sherris J.C. // Acta Path. Microbiol. Scand. – 1996. – P. 217.

3. Neu, H.C. Bacterial resistsens to other agents. / Neu H.C. In: Antibiotics in Laboratori Medicine. Lorian V/ (Ed.). 3 rd ed. Baltimor ets., 1991. – P. 714-722.

* * *

Как исследователь, Л.М. Казакова известна своими работами по дефициту железа у детей. Результаты исследований отражены в монографии "Железодефицитные анемии у детей раннего возраста", в соавторстве с В.П. Бисяриной. Этой же патологии посвящены главы в книге "Гематология детского возраста" (1998) и в монографии серии "Советская педиатрия" (1986). В 1998 году издан учебник "Лекции по педиатрии". Л.М. Казакова написала и подготовила к публикации свыше 500 статей, из них четверть - в центральной печати. Под руководством Л.М. Казаковой защищено 15 кандидатских диссертаций и одна докторская.

тракта синегнойной палочкой. Несмотря на агрессивную антибактериальную терапию, у таких больных регистрируются низкие показатели физического развития и функции внешнего дыхания, на фоне прогрессирующего бронхолегочного процесса.

Для выбора адекватного режима антибактериальной терапии при МВ, необходим мониторинг бактериограммы,

И.М. Макрушин, Е.С. Никитин, М.В. Затевахина, Ю.В. Веселова, Н.Ю. Светлова
НЦ ССХ им. А.Н. Бакулева РАМН, г. Москва

КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ ДЛЯ ЭКСТУБАЦИИ БОЛЬНЫХ ПОСЛЕ КАРДИОХИРУРГИЧЕСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ

Статья посвящена вопросам определения оптимального момента отключения вентиляционной поддержки и перевода пациентов на самостоятельное дыхание с дальнейшей экстубацией после кардиохирургических вмешательств. Высокая степень достоверности прогноза возможна при использовании интегративных индексов – RSBI (Rapid Shallow Breathing Index) и CROP (Compliance–Rate–Oxygenation–Pressure index) – в качестве критериев результата попытки перевода на спонтанное дыхание.

Ключевые слова: интегративные индексы, ИВЛ, RSBI, CROP, дети.

This Article is dedicated to the problems of determination of the optimal time for liberation support of patients after cardiosurgery procedures. The Rapid Shallow Breathing Index (RSBI) and Compliance–Rate–Oxygenation–Pressure index (CROP) are the best indicises for predicting success or failure of liberation from mechanical ventilation and extubation.

Key words: weaning index, mechanical ventilation, RSBI, CROP, children.

Механическая вентиляция легких – наиболее частый метод лечения нарушений функции дыхания и других патологических синдромов послеоперационного периода, сопутствующих хирургии и кардиохирургии. Не менее важная и ответственная задача – отключение пациентов от ИВЛ [1].

От времени отключения от ИВЛ зависят продолжительность пребывания пациента в отделении интенсивной терапии и частота осложнений, связанных с ИВЛ. И хотя большинство пациентов, находящихся на ИВЛ, могут быть быстро переведены на спонтанное дыхание [2], часть из них имеют трудности в процессе активизации самостоятельно-го дыхания.

Раннее отключение вентилятора и экстубация повышают заболеваемость и смертность пациентов. Следовательно, для каждого пациента необходимо определять идеальное время снятия с ИВЛ [3, 4, 5]. Выгоды ранней экстубации включают снижение риска повреждения дыхательных путей и легких, увеличение сердечного выброса и почечной перфузии на спонтанном дыхании, экономию затрат, меньшую зависимость от сестринского ухода [6].

Длительная вентиляция сопряжена с увеличением риска баротравмы, волумтравмы, ателектотравмы и биотравмы легких и развитием полиорганной недостаточности [7]. Риск развития пневмонии, связанной с вентиляцией легких, составляет 24 %, а при вентиляции свыше 48 часов возрастает вдвое [8].

Исследования Yang K.L., Tobin M.J. [8] позволили разработать и рекомендовать использование у взрослых пациентов двух новых индексов, с максимальной точностью прогнозирующих последствия попытки отключения пациента от ИВЛ – индекс частоты/объема Rapid Shallow Breathing Index (RSBI) и интегративный индекс Compliance–Rate–Oxygenation–Pressure index (CROP).

Baumeister B.L. et al. [9] и Thiagarajan R.R. et al. [10] адаптировали оба индекса для детей и рекомендовали их использование, как наиболее корректных, для прогноза активизации самостоятельного дыхания и экстубации.

В таблице 1 приведены пороговые значения индексов, прогнозирующих адекватность самостоятельного дыхания после экстубации.

Таблица 1
Пороговые значения индексов, прогнозирующих адекватность самостоятельного дыхания после экстубации

Индекс	Возрастная группа	
	Дети	Взрослые
RSBI	≤ 11 дых. в мин/мл/кг*	≤ 105 дых. в мин/л**
CROP	≥ 0,1 мл/кг/дых. в мин.*	≥ 13 мл/дых. в мин.**

Примечание: * - B.L. Baumeister et al.;
** - K.L. Yang & M.J. Tobin

В доступной литературе мы не нашли работ о применении этих или каких-либо других индексов при принятии решения об экстубации у детей после кардиохирургических вмешательств.

Целью исследования было: прогнозирование оптимального момента для экстубации детей после операций на сердце и сосудах; идентификация пациентов, у которых попытка отключения от ИВЛ окажется неудачной; оценка клинико-диагностического значения индексов у пациентов после хирургической коррекции врожденных пороков сердца.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследованы 65 детей в возрасте 3-15 лет, с массой тела от 12 до 63 кг, поступивших в отделение реанимации после различных операций на сердце.

После пробуждения, при наличии ясного сознания и стабильной гемодинамики, у пациентов, находящихся на полной вентиляции, измеряли показатели механики дыхания на дыхательном аппарате Puritan Bennett серии 7200, анализировали газовый состав артериальной крови.

При удовлетворительных показателях пациенты переводились в режим СРАР с уровнем PS 6 см вод. ст. и в первые минуты после перевода рассчитывался RSBI. Расчеты повторяли через 30 мин. и непосредственно перед экстубацией. Все показатели, необходимые для расчета CROP, измеряли перед экстубацией, т.е. через 1 час после перевода пациента на самостоятельное дыхание. Дыхательный объем и динамический комплайнс для детей пересчитывали в зависимости от массы тела и выражали, соответственно, в мл/кг и мл/кг/смH₂O. Всех пациентов экстубировали при CROP ≥ 0,1 мл/кг/дых. в мин. и RSBI ≤ 11 дых. в мин/мл/кг.

Интегративный индекс (CROP) рассчитывался исходя из того, что инспираторный резерв характеризуется по соотношению $P_1 / P_1 \text{ max}$. Для определенного дыхательного объема (V_t), P_1 — является величиной, обратно пропорциональной динамическому комплайнсу (C_{dyn}). Отсюда, инспираторный резерв одного дыхания можно выразить так:

$$(1 / C_{\text{dyn}}) / P_1 \text{ max}$$

Расход энергии в минуту можно рассчитать умножением представленного выражения на частоту дыханий в минуту (R):

$$R / (C_{\text{dyn}} \times P_1 \text{ max})$$

Состояние легочного газообмена характеризуется по артериально-альвеолярному градиенту (индексу оксигенации) и учитывается при подсчете интегративного индекса (ИИ). В конечном виде расчет ИИ выглядит так:

$$\text{ИИ} = (C_{\text{dyn}} \times P_1 \text{ max} \times [P_{\text{aO}_2} / P_{\text{AO}_2}]) / R;$$

Для расчета **индекса частота/объем (RSBI)** регистрируемая частота дыханий за первую минуту самостоятельного дыхания делится на средний спонтанный дыхательный объем. Рекомендуются повторный подсчет индекса через 30 минут спонтанного дыхания.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Результаты расчетов индексов, предшествующих экстубации, представлены в таблице 2.

Таблица 2
Показатели CROP и RSBI
у успешно экстубированных пациентов

Индекс	Величина индекса, $M \pm m$ (Min - Max)
CROP	$0,58 \pm 0,12$ (0,39 - 0,98) мл/кг/дых. в мин.
RSBI	$2,03 \pm 0,09$ (1,1 - 2,8) дых. в мин/мл/кг

У 63 из 65 детей экстубация прошла успешно, без развития каких либо осложнений. Двум пациентам сразу после экстубации потребовалась повторная интубация. Первому ребенку 3 лет, с АЛА первого типа (радикальная коррекция порока с пластикой выводного отдела правого желудочка и легочной артерии ксеноперикардальной заплатой с моностворкой 14 из глиссоновой капсулы и устранение системно-легочных анастомозов), после 10 суток ИВЛ, реинтубация потребовалась из-за острой дыхательной недостаточности, развившейся вследствие формирующегося рубцового стеноза гортани (травматичная интубация). У второго ребенка 6 лет, с АЛА первого типа, ДМЖП, с наличием больших аорто-легочных коллатералей (операция реконструкция путей оттока ПЖ с пластикой выводного отдела правого желудочка, легочного ствола ксеноперикардальной заплатой в условиях ИК, гипотермии), после ИВЛ в течение 13 часов, реинтубация проведена из-за развившегося отека легких.

Показатели индексов у этих пациентов находились за пределами колебаний минимального и максимального значений, рассчитанных для группы успешно экстубированных пациентов, хотя за пределы пограничной нормы не выходили [9, 10].

Чувствительность индексов составила 1,0; позитивная предсказательная сила — 96 %.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Причины неадекватной спонтанной вентиляции после экстубации весьма разнообразны, но их следствием чаще является дисбаланс между респираторными потребностями организма и возможностью дыхательной системы обеспечить эту потребность.

Этот дисбаланс может быть обусловлен повышением нагрузки на дыхательные мышцы, вызванной необходимостью преодоления эластического сопротивления легких или сопротивления дыхательных путей, при увеличении минутного объема вентиляции. Работоспособность дыхательных мышц снижается при дисфункции нервной системы и дисфункции самих мышц. Еще одной причиной неудачной попытки перевода пациента на самостоятельное дыхание может быть дисфункция левого желудочка сердца.

Поэтому наиболее точными прогностическими показателями могут оказаться индексы, интегрирующие количественные характеристики многих или нескольких физиологических функций, ответственных за восстановление адекватного самостоятельного дыхания. Такими являются CROP-индекс, учитывающий функцию легочного газообмена и ба-

ланс между респираторными потребностями организма и нейромускулярным резервом, и RSBI-индекс, учитывающий функциональное состояние дыхательных мышц.

Адаптированные для детей, индексы CROP и RSBI были успешно применены в педиатрической практике [9, 10], но не подвергались проверке на клинико-диагностическую корректность в кардиореаниматологии. Учитывая особенности послеоперационной гемодинамики, механических свойств легких у этой категории больных [11, 12], можно было ожидать расширение диапазона стресс-значений изучаемых показателей. Однако, индексы, рассчитанные для педиатрической практики, оказались корректными и приемлемыми для большинства обследованных нами кардиохирургических пациентов. Суть этого кроется в интегрировании в представленных индексах индивидуализированной для каждого больного информации о состоянии гемодинамики, газообмена, механических свойств легких и т.д., вполне достаточной для прогнозирования.

Случаи повторной интубации у двух детей служат исключением, подтверждающим правило — при отсутствии интубационной трубки в трахее выявлялись обстоятельства, препятствовавшие адекватной вентиляции и правильному расчету индексов — наличие рубцовых изменений голосовых связок и спаек, перекрывающих трахею у одного больного; увеличение притока крови по большим аорто-легочным коллатералям и развитие отека легких из-за исчезновения положительного давления в дыхательных путях к концу выдоха у другого.

ВЫВОДЫ

1. Модифицированные индексы обладают высокой чувствительностью, равной 1,0 и позитивной предсказательной силой (96 %).
2. Индексы CROP и RSBI позволяют определить момент для активизации самостоятельного дыхания и экстубации у детей, перенесших операцию на сердце и магистральных сосудах.
3. Неудачная экстубация в случае позитивного прогноза, основанного на расчете индексов, является косвенным диагностическим признаком скрытых патологий и аномалий, нивелируемых наличием трубки в трахее.
4. Средние значения CROP и RSBI к моменту экстубации у детей, перенесших операцию на сер-

дце, равны $0,58 \pm 0,12$ мл/кг/дых. в мин. и $2,03 \pm 0,09$ дых. в мин/мл/кг, соответственно; пограничные значения индексов, рекомендованные в педиатрии, приемлемы и в работе с пациентами кардиохирургического профиля.

ЛИТЕРАТУРА

1. Reducing the duration of mechanical ventilation: three examples of change in the intensive care unit. / Kollef M.H., Horst H.M., Prang L., Brock W.A. // New Horiz. — 1998. — Vol. 6, N 1. — P. 52-60.
2. Manthous, C.A. Liberation from mechanical ventilation: a decade of progress. / Manthous C.A., Schmidt G.A., Hall J.B. // Chest. — 1998. — Vol. 114, N 3. — P. 886-901.
3. Weaning criteria from mechanical ventilation. / Girault C., Defouilloy C., Richard J.C., Muir J.F. // Monaldi Arch. Chest Dis. — 1994. — Vol. 49, N 2. — P. 118-124.
4. A volunteers in participatory sampling survey of weaning practices. The Third National Study Group on Weaning from Mechanical Ventilation. / Clochesy J.M., Burns S.M., Shekleton M.E. et al. // Crit Care Nurse. — 1997. — Vol. 17, N 2. — P. 72-78.
5. Ely, E.W. Delirium in the Intensive Care Unit: An Under-Recognized Syndrome of Organ Dysfunction. / Ely E.W., Siegel M.D., Inouye S.K. // Sem. Resp. Crit. Care Med. — 2001. — Vol. 22, N 2. — P. 115-126.
6. Colin, F. Royse Routine immediate extubation after cardiac operation: a review of our first 100 patients. / Colin F. Royse, Alistair G. Royse, Paul F. Soeding. // Ann. Thorac. Surg. — 1999. — Vol. 68. — P. 1326-1329.
7. Slutsky, A.S. Lung injury caused by mechanical ventilation. / Slutsky A.S. // Chest. — 1999. — Vol. 116. — P. 9-15.
8. Yang, K.L. // The New England Journal of Medicine. — 1991. — Vol. 324, N 21. — P. 1445-1450.
9. Evaluation of predictors of weaning from mechanical ventilation in pediatric patients / Baumeister B.L., El-Khatib M., Smith P.G., Blumer J.L. // Pediatr. Pulmonol. — 1997. — Vol. 24, N 5. — P. 344-352.
10. Predictors of Successful Extubation in Children / Thiagarajan R.R., Bratton S.L., Martin L.D. et al. // Am. J. Crit. Care Med. — 1999. — Vol. 160, N 5. — P. 1562-1566.
11. Механические свойства легких у больных с врожденными пороками сердца в ближайшем послеоперационном периоде / М.В. Затевахина, Е.С. Никитин, С.В. Цховребов и др. // Анестезиология и реаниматология. — 1998. — № 4. — С. 6-10.
12. Связь между механическими свойствами легких и гемодинамикой у больных с атрезией легочной артерии с дефектом межжелудочковой перегородки после операции — реконструкция путей оттока правого желудочка без закрытия дефекта межжелудочковой перегородки. / Е.С. Никитин, Г.Ю. Суворова, И.М. Макрушин и др. // Груд. и сер.-сосуд. хирургия. — 1998. — № 2. — С. 37-41.

* * *

МАКРУШИН Игорь Михайлович - врач-реаниматолог Научного Центра сердечно-сосудистой хирургии им. А.Н. Бакулева РАМН, г. Москва.
Работал ассистентом кафедры педиатрии Кемеровской государственной медицинской академии под руководством Л.М. Казаковой.

А.В. Шабалдин, М.Л. Филипенко, А.Н. Глушков, Т.А. Симонова,
Н.К. Жилинская, Л.А. Гордеева, А.В. Остапцева, Е.Н. Воронина

Научный центр СО РАН,

Областной перинатальный центр, г. Кемерово

Институт биоорганической химии СО РАН, г. Новосибирск

НОВЫЕ МАРКЕРЫ РЕПРОДУКТИВНЫХ НАРУШЕНИЙ, НАХОДЯЩИЕСЯ В ОБЛАСТИ ГЕНОВ ИНТЕРЛЕЙКИНОВ

Интенсивные исследования на протяжении последних нескольких лет показали, что интерлейкин1 рецептор антагонист (ИЛ1) и интерлейкин4 (ИЛ4) являются молекулами, участвующими в иммунной толерантности и репрезентированными на фетоплацентарной поверхности. Исходя из этого, мы исследовали частоту полиморфизма генов, кодирующих ИЛ1 и ИЛ4 у женщин с репродуктивными нарушениями. Высокая частота встречаемости гомозигот по аллелю 2R антагониста рецептора ИЛ1 при привычном невынашивании беременности дает основание считать данный генотип генетическим маркером этого заболевания.

Ключевые слова: ИЛ1, ИЛ4, полиморфизм генов, привычное невынашивание беременности, репродуктивные нарушения.

Extensive studies over the past few years have identified interleukin1 receptor antagonist (IL1) and interleukin4 (IL4) as molecules involved in immune tolerance and represented at the fetal-maternal interface. Therefore we investigated the frequency of polymorphism in genes encoding interleukin 1 RA and interleukin 4 in women with reproductive disorders. The frequency of genotypes homozygous for allele 2R (receptor antagonist IL1) was found to be significantly increased in women with idiopathic recurrent miscarriage. These findings give us the reasons to believe this genotype as genetic marker associated with fetal loss.

Key words: IL1, IL4, gene polymorphism, idiopathic recurrent miscarriage, reproductive disorders, fetal loss.

Нормальное вынашивание беременности связано с иммунным распознаванием антигенов полуаллогенных плода и плаценты иммунокомпетентными клетками матери [2, 5, 13]. Основным следствием иммунных процессов, происходящих в эндометрии, является выработка цитокинов, обладающих ростостимулирующим и трофическим эффектами в отношении фетоплацентарных тканей [3]. Соответственно, любые репродуктивные потери могут быть связаны с нарушением иммунного распознавания в системе мать-плод [2, 12], а также с нарушениями экспрессии фетотрофических интерлейкинов, таких как интерлейкина 1 и антагониста его рецептора, интерлейкинов 4, 6, 8 [3]. В генах, кодирующих эти интерлейкины, выявлен полиморфизм за счет микро- и макросателлитов [1, 14]. Исследования в австрийской популяции показали, что некоторые из этих аллелей могут быть генетическими маркерами таких нарушений, как привычное невынашивание беременности (ПНБ) и тяжелые формы преэклампсии [11]. Эти данные требуют подтверждения для других популяций мира, в

том числе, проживающих в экологически неблагоприятных условиях.

Целью работы явилось исследование полиморфизма генов антагониста рецептора интерлейкина 1 (IL1-aR) и интерлейкина 4 (IL4) у женщин с ПНБ и врожденными пороками развития плода (ВПП), проживающих в Кемеровской области.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследованы 76 женщин с ПНБ, имевших в анамнезе 2 или 3 выкидыша в ранние сроки беременности, до 15 недель (1-я группа), и 56 беременных женщин, у которых по данным УЗИ были выявлены ВПП: анэнцефалия, гидроцефалия, менингомиелоцеле, синдром Арнольда-Киари II, экзэнцефалия, spina bifida, гидронефроз II-III степени, множественные пороки развития, гастрошизис (2-я группа). Контрольную группу составили 76 женщин, с физиологическим течением беременности.

Во всех группах проводился забор венозной крови на антикоагулянте, с последующим получе-

нием лейкозвеси, из которой выделяли ДНК методом перхлоратной экстракции с последующим этанольным осаждением [15].

Исследование полиморфизма IL1-aR проводили с помощью полимеразной-цепной реакции (ПЦР) с праймерами фланкирующими полиморфный регион в пределах второго интрона, в котором находятся переменное количество тандемных повторов — 86 н.п. (VNTR). Для амплификации использовали олигонуклеотидные праймеры IRA1 CCCACTCATGGCCTTGTTC и IRA2 GGCTCAATGGGTACCACATC, выбранные с помощью программы GENERUNNER на основании нуклеотидной последовательности гена IL1-aR (GENEBANK, U65590). В результате амплификации мы детектировали фрагменты ДНК размером 438, 524, 610, и 696 н.п. с 2, 3, 4 или 5 тандемными повторами, соответственно. Эти аллели были обозначены как 2R, 3R, 4R и 5R, и соответствовали аллелям IL1-aR 2, 3, 1, 4 [9] и IL1RN* 2, 4, 1, 3 [12].

Для VNTR IL-4 использовался метод ПЦР с праймерами, фланкирующими полиморфный регион в пределах второго интрона, в котором находится переменное количество тандемных повторов — 70 н.п. (VNTR): 5, GG C TAC TGT GTG GTA AAT AG 3, и 5, CCT ACA ACC GAT CTG TCA GG 3,. В результате амплификации детектировали фрагменты ДНК размером 255 и 325 н.п. с 2 и 3 тандемными повторами, соответственно. Эти аллели были обозначены как 2R и 3R [9].

Для обнаружения ассоциаций между аллелями, генотипами IL1-aR, IL4 и ВПРП, ПНБ применяли стандартные статистические методы. Парное сравнение контрольных и опытных частот производили с помощью Т-критерия Фишера для долей.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Исследование распределения VNTR аллелей IL1-aR в группах женщин с ПНБ и ВПРП выявило высокую частоту аллеля 4R IL1-aR и низкую частоту аллеля 3R IL1-aR, что характерно для европеоидных популяций [11] (табл. 1). Достоверных различий по отдельным аллелям между группами не обнаружено. Это указывает на отсутствие среди них маркеров данных заболеваний. Наиболее высокая частота во всех группах была у 4R/4R IL1-aR, наиболее низкая — у 2R/3R и 4R/5R IL1-aR, но в целом частоты этих генотипов во всех группах были сопоставимы. Достоверность была достигнута лишь для 2R/2R IL1-aR, частота которого в группе с ПНБ была почти на порядок выше, чем в контрольной группе. Это указывает на то, что хотя частота аллеля 2R IL1-aR была выше при ПНБ, но только гомозиготный генотип (межаллельное взаимодействие) может претендовать на маркер ПНБ.

Для IL4 мы обнаружили более высокую встречаемость 3R аллеля и низкую 2R в группе с ВПРП (табл. 2). Но наибольшее значение имеет тот факт, что 2R/2R вообще не встречался в группе женщин

Таблица 1
Частота встречаемости VNTR аллелей
и генотипов IL1-Ra (%)

Аллели	Контроль	ПНБ	ВПРП	P
2R	18,4	21,0	17,5	
3R	0,6	0	0	
4R	54,6	55,2	70,0	
5R	1,9	1,3	0	
Генотипы	Контроль	ПНБ	ВПРП	P
2R/2R	1,3	9,2**	2,5	* < 0,05
2R/3R	1,3	0	0	
2R/4R	30,2	22,3	30,0	
2R/5R	3,9	1,3	0	
4R/4R	39,4	43,4	55,0	
4R/5R	0	1,3	0	

Таблица 2
Частота встречаемости VNTR аллелей
и генотипов IL4 (%)

Аллели	Контроль (n = 45)	ПНБ (n = 65)	ВПРП (n = 36)	P
2R	24,4	17,6	5,5*	* < 0,01
3R	61,1	77,6	80,5**	* < 0,01
Генотипы	Контроль (n = 76)	ПНБ (n = 76)	ВПРП (n = 56)	P
2R/2R	11,1	3,1*	0*	* < 0,05, * < 0,05
2R/3R	24,4	29,3	11,1*	* < 0,05
3R/3R	48,9	63,0	75,0	

с ВПРП и редко определялся в группе с ПНБ. По-видимому, 2R/2R IL4 является протектором ПНБ и ВПРП, в противовес 2R/2R IL1-aR, который является индуктором этих заболеваний.

Следующим этапом была оценка влияния межгенных (IL1-aR, IL4) взаимодействий на развитие выше указанной патологии (табл. 3). Как видно из таблицы, достоверность была достигнута для сочетания генотипов 4R/4R IL1-aR, 2R/2R IL4, которые встречались в контроле у 13,3 % обследованных и не встречались при ПНБ и ВПРП. Причем, при ВПРП статистическая разница с контролем была недостоверна.

Таблица 3
Частота встречаемости VNTR генотипов IL1-aR, IL4 (%)

Генотипы IL1-aR, IL4	Контроль (n = 30)	ПНБ (n = 52)	ВПРП (n = 22)	P
2R/2R,2R/2R	0	3,8	0	
2R/2R,2R/3R	0	3,8	9,0	
2R/2R,3R/3R	3,3	1,9	0	
2R/4R,2R/2R	0	1,9	0	
2R/4R,2R/3R	13,3	5,7	4,5	
2R/4R,3R/3R	23,3	25,0	40,9	
2R/5R,3R/3R	3,3	0	0	
4R/4R,2R/2R	13,3	0*	0	* < 0,05
4R/4R,2R/3R	6,6	17,3	4,5	
4R/4R,3R/3R	33,6	38,4	45,4	
4R/5R,3R/3R	0	1,9	0	

ЛИТЕРАТУРА

Полученные результаты подтверждают основные положения теории плацентарной иммунотрофики, так как именно в генах интерлейкинов обнаружены молекулярно-генетические маркеры чувствительности и устойчивости к основным репродуктивным нарушениям. Прежде всего, это касается ПНБ, для которого обнаружены маркеры, находящиеся в обеих генетических областях (IL1-aR, IL4).

Возможно, 2R аллель ассоциирован или неравновесно сцеплен с функционально сильным лигандом, который в гомозиготности вызывает резкое торможение чувствительности клеток мишеней к действию IL1, который в первую половину беременности выполняет роль ростового фактора фетоплацентарного комплекса [3]. Как следствие, происходит нарушение трофики плаценты, что влечет проникновение к плоду различных ксенобиотиков, и беременность прерывается. Косвенным подтверждением высокой активности лиганда у лиц 2R/2R IL1-aR могут быть литературные данные о связи этого генотипа с различными иммуноопосредованными заболеваниями с проградийным течением: рассеянный склероз, системная красная волчанка, болезнь Крона и бульбарный веитис [4, 7, 8, 10], а также с низким уровнем IL1-aR в крови [6], возможно, за счет высокой тканевой специфичности.

Проведенное исследование показало очевидность того, что поиск генетических маркеров ВПРП и ПНБ необходимо проводить в локусах, ответственных за иммунное распознавание в системе мать-плод и иммунотрофику фетоплацентарных тканей: HLA, Т-клеточный рецептор, цитокины, колы скоро продукты этих генов создают эффективный фетоплацентарный барьер для ксенобиотиков. Особое значение приобретают исследования влияний межаллельных и межгенных взаимодействий, как внутри одного локуса, так и генома в целом.

Вместе с тем, полученные данные могут быть полезными практическому врачу для прогнозирования и предупреждения ВПРП и ПНБ. Используя типирование выше указанных генетических областей, можно не только контролировать, но и регулировать планирование семьи. Предлагаемый нами методический подход может быть применен и при наступившей беременности, в качестве дополнительного критерия ранней диагностики этой группы заболеваний.

* * *

ШАБАЛДИН Андрей Владимирович - кандидат медицинских наук, научный сотрудник Кемеровского научного центра СО РАН.

Защитил кандидатскую диссертацию по теме "Генетические аспекты формирования иммунной системы у детей раннего возраста" в 1997 г. Научный руководитель - Л.М. Казакова.

1. Анализ распределения аллелей четырех гипервариабельных тандемных повторов среди неродственных представителей русской нации, проживающих в Москве, с помощью полимеразной цепной реакции / Чистяков Д.А., Гаврилов Д.К., Овчинников И.В., Носиков В.В. // Молекуляр. биология. - 1993. - Т. 27, N 6. - С. 26-37.
2. Влияние иммунных взаимодействий по АГ HLA в системе мать-плод на развитие беременности / Шабалдин А.В., Казакова Л.М., Глушков А.Н. и др. // Педиатрия. - 1998. - N 5. - С. 4-7.
3. Ширшев, С.В. Цитокины плаценты в регуляции иммуноэндокринных процессов при беременности / Ширшев С.В. // Успехи современной биологии. - 1994. - Т. 114, вып. 2. - С. 223-239.
4. Association of the interleukin 1 receptor antagonist gene with ulcerative colitis in Northern European Caucasians / Carter M.J., di Giovine F.S., Jones S. et al. // Gut. - 2001. - N 4. - P. 461-467.
5. Bidirectional cytokine interactions in the maternal-fetal relationship / Wegman T.G., Lin Hui, Guilbert L., Mosmann T.R. // Immunol. Today. - 1993. - Vol. 14, N 17. - P. 353-356.
6. Imbalance production between interleukin-1beta (IL-1beta) and IL-1 receptor antagonist (IL-1Ra) in bronchial asthma / Mao X.Q., Kawai M., Yamashita T. et al. // Biochem. Biophys. Res. Commun. - 2000. - Vol. 276, N 2. - P. 607-612.
7. Interleukin-1 receptor antagonist gene polymorphism as a disease severity factor in systemic lupus erythematosus / Blakemore A.I., Tarlow J.K., Cork M.J. et al. // Arthritis Rheum. - 1994. - N 9. - P. 1380.
8. Jeremias, J. Interleukin 1 receptor antagonist gene polymorphism in women with vulvar vestibulitis / Jeremias J., Ledger W.J., Witkin S.S. // Am. J. Obstet. Gynecol. - 2000. - Vol. 182, N 2. - P. 283-285.
9. Mout, R. Repeat polymorphisms in the interleukin-4 gene (IL4) / Mout R., Willemze R., Landegent J.E. // Nucleic. Acids. Res. - 1991. - Vol. 19, N 13. - P. 3763.
10. Novel genetic association between ulcerative colitis and the anti-inflammatory cytokine interleukin-1 receptor antagonist / Mansfield J.C., Holden H., Tarlow J.K. et al. // Gastroenterology. - 1994. - Vol. 106, N 3. - P. 637-642.
11. Piccinni, M.-P. T-cell cytokines in pregnancy / Piccinni M.-P. // Am. J. of Reprod. Immunol. - 2002. - Vol. 47. - P. 1-6.
12. Shabaldin, A.V. Genetic aspect of immunopathology in prenatal and postnatal period / Shabaldin A.V., Glushkov A.N. // Rus. J. Immunol. - 1999. - Vol. 4, N 1. - P. 9-18.
13. Shigeru, S. Cytokine network at the feto-maternal interface / Shigeru S. // J. of Reprod. Immunol. - 2000. - Vol. 47. - P. 87-103.
14. Tarlow, J.K. Polimorphism in human IL-1 receptor antagonist gene intron 2 is caused by variable numbers of an 86-bp tandem repeat / Tarlow J.K. Blakemore A.I.F., Lennard A. // Human Genetics. - 1991. - P. 403-404.
15. Unfried, G. Interleukin 1 receptor antagonist polymorphism in women with idiopathic recurrent miscarriage / Unfried G., Tempfer C., Schneeberger C. // Fertil. Steril. - 2001. - Vol. 75, N 4. - P. 683.

ОСОБЕННОСТИ ПОСТНАТАЛЬНОЙ АДАПТАЦИИ У ДЕТЕЙ, РОДИВШИХСЯ ПУТЕМ ОПЕРАЦИИ КЕСАРЕВО СЕЧЕНИЕ

Целью настоящей работы явилось изучение особенностей адаптации у детей, рожденных путем операции кесарево сечение, в раннем неонатальном периоде.

Ключевые слова: новорожденный, адаптация в раннем неонатальном периоде, кесарево сечение, сердечный ритм.

The goal of this researching was a studying of adaptation characteristics of children born by cesarean section operation in early neonatal period.

Key words: newborn, adaptation in early neonatal period, cesaren section operation, heart rate variability.

В последние десятилетия отмечается тенденция к расширению показаний для операции кесарево сечение. При кесаревом сечении подготовительное действие родов отсутствует и для ребенка операция не проходит бесследно. Адаптационно-компенсаторные реакции у детей, рожденных путем операции кесарево сечение, отстают во времени и осуществляются только за счет ресурсов собственного организма, без поддержки материнского, что проявляется склонностью к нарушениям механизмов приспособления [1]. Для своевременного выявления отклонений в течении адаптации новорожденного, целенаправленного проведения лечебно-профилактических мероприятий важна объективная оценка состояния ребенка в раннем неонатальном периоде. Среди методов, получивших широкое распространение для прогнозирования адаптации, наиболее адекватным для новорожденных является кардиоинтервалография (КИГ), которая обеспечивает высокую информативность и надежность результатов исследования [2, 3, 4].

Целью работы явилось изучение особенностей адаптации у детей, рожденных путем операции кесарево сечение, в раннем неонатальном периоде, с применением КИГ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Были обследованы 34 ребенка, родившихся в родильном доме Кемеровского областного перинатального центра. Рождение 17 детей произошло через естественные родовые пути (1-я группа), 17 детей — путем операции кесарево сечение (2-я группа). Все дети родились доношенными. По

антропометрическим данным, оценке по шкале Аргар, возрасту матерей, кратности беременности, сроку гестации сравниваемые группы были идентичны. Всем детям проводилось общепринятое соматоневрологическое и лабораторное обследование. Кардиоритмограммы записывали ежедневно, в первой половине дня, между кормлениями детей, в состоянии сна или спокойного бодрствования. Анализировались 420 кардиоциклов (интервалов R-R): 210 — в горизонтальном положении ребенка и 210 — в положении с поднятой на 30° головой (тилт-тест) [5]. Для оценки ВСР использовалась автоматизированная кардиоритмографическая программа ORTO [6]. Анализировались параметры, рекомендуемые кардиоритмологическими стандартами [6, 7, 8]. Применялись статистический метод (индексы Баевского), автокорреляционный и спектральный анализ [2, 6, 8].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

У детей, родившихся естественным путем (1-я группа), в первые двое суток отмечалось активное выполнение большинства врожденных автоматизмов, лишь рефлекс автоматической походки отсроченно выполняли 60 % младенцев. На 3-4-е сутки жизни были выявлены снижение мышечного тонуса, спад активности врожденных автоматизмов (хватательного и опоры), с последующим восстановлением на 5-е сутки. После 4-х суток определялось постепенное уменьшение симптомов дизадаптации нервной системы. Наиболее выраженные признаки дизадаптации сердечно-сосудистой системы (приглушенность сердечных тонов, акроцианоз) зарегистрированы на 4-е сутки, к 5-6-м суткам отмечено их значительное уменьшение.

Анализ клинических данных позволил предположить волнообразное течение постнатальной адаптации, с активизацией процессов жизнедеятельности в первые и вторые сутки жизни, спадом на 3-4-е сутки и постепенным восстановлением активности к 5-м суткам. В качестве объективной оценки адаптационных процессов у новорожденных мы использовали кардиоинтервалографию (КИГ).

У детей 1-й группы в первые сутки жизни показатель высокочастотной спектральной компоненты сердечного ритма (СР) имел минимальное значение, с последующим нарастанием до 4-х суток, уменьшением на 5-е сутки и увеличением на 6-е сутки. Эти изменения свидетельствовали о сниженном влиянии вагуса в первые сутки с последующим нарастанием до 4-х суток, ослаблении на 5-е сутки и активизацией на 6-е сутки.

Преобладание холинэргической активности, прогрессивно нарастающей в постнатальной регуляции функций, имеет высокую биологическую целесообразность, поскольку именно централизация управления кровообращением обеспечивает максимальный уровень оперативной защиты (мобилизацию функциональных реакций и метаболическую адаптацию с высоким уровнем катаболизма). После выхода из стресса доминирующую роль приобретают механизмы саморегуляции и холинэргические реакции, обеспечивающие оптимальное течение восстановительных и анаболических процессов.

Учитывая, что нарастание парасимпатических влияний связывают с нарастанием адаптационных возможностей, то первые 4 суток можно охарактеризовать, как фазу компенсации. Снижение холинэргической активности на 5-е сутки можно определить как спад функциональной активности. Возрастание парасимпатической активности на 6-е сутки свидетельствовало об активизации жизнедеятельности. Динамика изменений параметров variability СР, отражающих активность парасимпатической вегетативной нервной системы, была сопряжена с клиническими изменениями и подтвердила волнообразное течение периода адаптации.

Клиническая характеристика постнатальной адаптации у детей, родившихся путем операции кесарево сечение (2-я группа), характеризовалась нарастанием мышечного тонуса в нижних конечностях, начиная со 2-х суток жизни, и уменьшением в верхних конечностях до 3-4-х суток. Выраженность рефлексов хватательного, автоматической походки, опоры была снижена на 3-и сутки, с последующим восстановлением на 4-5-е сутки. Активность рефлекса ползания постепенно нарастала с 1-х по 8-е сутки. На 3-4-е сутки отмечалось постепенное уменьшение выраженности симптомов дизадаптации нервной системы, с нарастанием на 5-8-е сутки.

Приглушение сердечных тонов отмечали в течение всего раннего неонатального периода, с

максимальной выраженностью на 3-и сутки и минимальной — на 4-е сутки. Акроцианоз выявлялся на протяжении всего раннего неонатального периода, с максимальной выраженностью на 1-е и 3-и сутки и минимальной — на 4-е и 7-е сутки. Частота выявления систолического шума в сердце постепенно нарастала к 8-м суткам.

Таким образом, динамика клинических проявлений адаптации у детей, рожденных путем операции кесарево сечение, не была закономерной и отличалась нарастанием признаков дизадаптации нервной и сердечно-сосудистой систем к концу раннего неонатального периода.

Достоверные изменения 10 показателей КИГ у детей 2-й группы свидетельствовали о снижении парасимпатических и преобладании гуморальных влияний в регуляции сердечно-сосудистой системы в первые трое-четверо суток. На 4-6-е сутки отмечалось ослабление гуморальных влияний и нарастание симпатических и парасимпатических. На 7-8-е сутки выявлялось снижение парасимпатической активности и увеличение гуморального канала регуляции сердечной деятельности. Как и клинические данные, динамика параметров variability СР свидетельствовала о нарушении адаптационных механизмов.

Сравнивая клиническую картину периода ранней адаптации у детей с различными видами родоразрешения, мы выявили, что у детей, родившихся путем операции кесарево сечение, в первые трое суток чаще наблюдались признаки дизадаптации сердечно-сосудистой системы. Признаки дизадаптации нервной системы в виде повышенной нервно-рефлекторной возбудимости у детей 2-й группы чаще выявлялись на 5-6 сутки. К выписке из роддома у детей, родившихся путем операции кесарево сечение, достоверно чаще сохранялись признаки дизадаптации со стороны сердечно-сосудистой и нервной систем.

Отличия по variability сердечного ритма у детей, рожденных путем операции кесарево сечение, выявлялись в пассивной ортопробе по 11 параметрам с первых суток. На вторые сутки дети различались и в покое, причем отличия в покое были максимальными, по сравнению с последующими днями. В течение всего раннего неонатального периода у детей 2-й группы отмечалось повышение симпатического и снижение парасимпатического влияний на сердечный ритм. Также чаще отмечалось высокое прессорно-гуморальное влияние, хотя выброс адаптивных гормонов в процессе родов был снижен, и отмечалась наркотическая депрессия в родах, что говорило о некоторой пароксизмальности реакции. Вероятно, гуморальный канал регуляции играет роль корректирующего звена в адаптации ребенка к внеутробной жизни.

Анализ волновой структуры сердечного ритма позволил выявить наибольшие отличия по показателю HF. Оказалось, что у детей, рожденных путем операции кесарево сечение, наблюдалось

совершенно иное становление волновой структуры variability CP, характеризующееся депрессией в первые четверо суток, что является прогностически неблагоприятным. На 5-6-е сутки происходило нарастание HF, с последующим снижением до 8-х суток.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Учитывая выше изложенное, мы пришли к выводу, что у детей, рожденных путем операции кесарево сечение, чаще наблюдались признаки дизадаптации сердечно-сосудистой и нервной систем. Анализ ВСР позволил выявить снижение парасимпатического, увеличение симпатического и гуморального влияния на сердечный ритм, выраженную централизацию управления сердечным ритмом в первые четверо суток жизни, что свидетельствовало о напряженном уровне регуляции и о сниженном функциональном резерве организма. У детей, рожденных путем операции кесарево сечение, наблюдалось изменение становления волновой структуры сердечного ритма, предрасполагающее к срыву механизмов адаптации.

Таким образом, выявленные изменения свидетельствуют о напряженной адаптации и высоком риске ее срыва у детей после оперативного родоразрешения. Кардиоинтервалография позволяет с первых суток жизни выявлять отклонения в адаптационном процессе.

Кардиоинтервалографическое исследование оптимально проводить на 2-е сутки жизни, когда снижение мощностей составляющих волновой структуры сердечного ритма, высокие значения индекса напряжения и прессорно-гуморальных влияний на variability CP свидетельствуют о напряженной адаптации. При отсутствии нарастания мощности высокочастотной составляющей CP (HF) на 5-е сутки, можно предположить срыв механизмов адаптации.

Таким образом, отсутствие подготовительного этапа при оперативном родоразрешении способствует напряженному течению постнатальной адаптации у новорожденных. Кардиоинтервалография позволяет объективно оценить происходящие изменения, с первых суток выделять детей, угрожаемых по развитию дизадаптационных сдвигов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Батлук, С.Г. Особенности регуляции сердечного ритма у новорожденных детей малой массы / С.Г. Батлук, П.Б. Цывьян. // Вопросы охраны материнства и детства. – 1991. – № 3. – С. 20-23.
2. Жемайтис, Д.-М.И. Возможности клинического применения и автоматизированного анализа ритмограммы: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук / Д.-М.И. Жемайтис. – Каунас, 1972. – 51 с.
3. Игешева, Л.Н. Особенности регуляции сердечного ритма у подростков с повышенным артериальным давлением / Л.Н. Игешева, С.В. Ботин, А.Р. Галеев // Педиатрия. – 1995. – № 5. – С. 17-21.
4. Баевский, Р.М. Математический анализ изменений сердечного ритма при стрессе / Р.М. Баевский, О.И. Кириллов, С.З. Клецкин. – М.: Медицина, 1984. – 287 с.
5. Галеев, А.Р. Использование показателей сердечного ритма для оценки функционального состояния школьников с учетом их возрастных особенностей и уровня двигательной активности: Автореф. дис. ... канд. биол. наук / А.Р. Галеев – Новосибирск, 1999. – 20 с.
6. Heart rate variability: Standards of measurement, psychological interpretation and clinical use // Eur. Heart J. – 1996. – Vol. 17. – P. 334-381.
7. Кравцов, Ю.И. Вегетативное обеспечение по данным кардиоинтервалографии / Ю.И. Кравцов, В.Х. Аминов // Педиатрия. – 1990. – № 4. – С. 41-45.
8. Дементьева, Г.М. Профилактика нарушений адаптации и болезней новорожденных / Г.М. Дементьева, Ю.Е. Вельтищев. – М., 1998. – 39 с.

* * *

ЦОЙ Елена Глебовна - кандидат медицинских наук, ассистент кафедры факультетской педиатрии Кемеровской государственной медицинской академии.

Защитила кандидатскую диссертацию по теме "Вариабельность сердечного ритма в оценке и коррекции дизадаптационных сдвигов у доношенных новорожденных, перенесших хроническую внутриутробную гипоксию" в 2002 г. Научный руководитель - Л.М. Казакова.

М.К. Соболева, Е.А. Веселова, М.Е. Скоблякова, Е.Г. Соболева

*Новосибирская государственная медицинская академия,
Кафедра детских болезней лечебного факультета, г. Новосибирск*

НОВАЯ ПРОБЛЕМА ДЛЯ ПЕДИАТРОВ – ИНФЕКЦИОННЫЙ ЭНДОКАРДИТ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ – ИНЪЕКЦИОННЫХ НАРКОМАНОВ

Наркоманы представляют особую группу риска по развитию инфекционного эндокардита. Первое описание ИЭ у инъекционных наркоманов принадлежит Hussay с соавторами [1], которые впервые обратили внимание на значительные трудности в диагностике ИЭ у этой категории больных.

Риск развития ИЭ возрастает со стажем «пристрастия к наркотику» [2]. После единичной инъекции развитие ИЭ маловероятно [3], но повторные внутривенные инъекции повреждают эндокардиальную поверхность твердыми частицами наркотика и мельчайшими пузырьками воздуха. В очагах травмированного клапанного эндотелия происходит формирование асептических вегетаций, состоящих из тромбоцитов и фибрина и являющихся благоприятным «ложом» для оседания микроорганизмов. Последние, попадая в кровоток, оседают на поврежденных участках эндокарда [4, 5]. Усиленная агрегация тромбоцитов при bacteriemia ведет к образованию микротромбов и формированию вегетаций, содержащих бактерии.

Микробиология ИЭ у наркоманов имеет отличия от классического ИЭ. Чаще возбудителем болезни являются *S. aureus* [6, 7], комбинации *S. aureus* + *S. viridans*, *S. aureus* + *Str. pneumoniae*, *S. aureus* + *P. aeruginosa* [8, 9], также их могут составлять группы НАСЕК, анаэробы, энтерококки, *Candida* [8].

ИЭ у наркоманов протекает остро, с доминирующим поражением правосторонних клапанных структур, нередко вовлекаются левые отделы сердца [10]. Наиболее характерным является появление многочисленных инфекционных очагов в легких [11]. В некоторых случаях единственным проявлением ИЭ у наркоманов может быть тромбоэмболический синдром, поскольку шумы в проекции трикуспидального клапана появляются позднее [3]. Легочные септические эмболы осложняются инфаркт-пневмонией и абсцессами легких [12]. Иногда тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) может манифестировать двусторонним пневмотораксом [13].

Сердечные шумы при ИЭ правых отделов сердца впервые появляются через 2-3 недели от нача-

ла терапии, что связано с анатомическими особенностями трикуспидального клапана [14]. Сердечная недостаточность чаще является поздним осложнением ИЭ правых отделов сердца, ей способствует гипертензия в малом круге кровообращения, развивающаяся вследствие рецидивирующих тромбоэмболий легочной артерии и левожелудочковой недостаточности [3].

При ИЭ у наркоманов с поражением левых отделов сердца чаще отмечаются признаки сердечной недостаточности, тромбоэмболические осложнения со стороны ЦНС и других внутренних органов [15]. При подостром течении наблюдаются осложнения иммунного характера: васкулит, миокардит, нефрит.

Особенностью ИЭ у наркоманов является их почти облигатное сочетание с вирусными гепатитами В, С, В+С, что вносит свою лепту в клиническую картину – вторичный иммунодефицит и хроническое токсическое поражение печени способствуют изменению характера течения инфекционного процесса.

Целью нашего исследования явилось изучение клинической картины и лабораторных феноменов первичного ИЭ у детей и подростков – инъекционных наркоманов. В 1998-2002 гг. под нашим наблюдением находились 10 детей и подростков – инъекционных наркоманов с ИЭ (9 мальчиков и 1 девочка), в возрасте 13-16 лет. Летальность составила 20 %, обусловлена кровоизлияниями в мозг.

Для верификации ИЭ использовались критерии Duke, общеклиническое, лабораторно-инструментальное обследование, ЭХО-ЭГ и чреспищеводная ЭХО-КГ, бактериологическое исследование крови (посевы на стерильность, с определением чувствительности микробов к антибиотикам).

У всех больных ИЭ развивался на поврежденных клапанах и, по характеру течения, его можно было классифицировать как первичный острый – отмечалась лихорадка с выраженными ознобами, профузными потами, слабостью. Кожные покровы были бледными (7 чел.), с легкой желтушностью (4 чел.), иктеричностью склер (3 чел.), выраженной желтухой (1 чел.). Петехии и геморрагические высыпания на коже, в основном, нижних конечностей, пятна Либмана-Лукина выявлены у 2-х больных, носовые кро-

вотечения — у одного, подногтевые линейные геморагии — у одного. Отеки голеней отмечены у 4-х больных, стоп — у 3-х. Боли в суставах были у одного пациента. Периферический абсцесс кожи и подкожно-жировой клетчатки в области тыла кисти сформировался у одного больного.

Болевые ощущения в области сердца в начале болезни отмечались у 2-х больных, неинтенсивные, не связанные с физической нагрузкой, ноющего характера. У 1/3 больных в начале заболевания сердечный шум не выслушивался. Приглушенность тонов наблюдалась у 6 больных, диастолический шум на верхушке и в точке Боткина — у одного, систолический шум разной локализации — у 5. Следует заметить, что у всех больных происходило быстрое формирование клапанных пороков, что соответствует данным литературы [16, 17].

При проведении транслочальной эхокардиографии, у всех больных выявлены вегетации. Изолированное поражение трикуспидального клапана было у 2-х больных. У остальных пациентов отмечено комбинированное поражение: трикуспидального и митрального клапанов (3 чел.); трикуспидального, аортального и митрального (1 чел.); легочной артерии и трикуспидального (1 чел.); трикуспидального и аортального (3 чел.). Таким образом, трикуспидальный клапан был «Locus minoris». Помимо вегетаций на клапанах, отмечались признаки легочной гипертензии (1 чел.), вегетации на эндокарде правого желудочка (1 чел.), надрыв хорд трикуспидального клапана (2 чел.). В динамике на Эхо-КГ отмечалось уплотнение вегетаций и уменьшение их размеров, что, в совокупности с купированием лихорадки и интоксикации, рассматривалось как положительная динамика процесса.

Пороки сердца выявлены у 9 пациентов: трикуспидального клапана (4 чел.), аортального (3 чел.), митрального (2 чел.). Дилатация правых отделов определена у 3-х больных, левых — у одного. У 2-х больных наблюдался перикардит. В 4-х случаях диагностирован миокардит. В диагностике миокардита учитывались изменения ЭКГ: желудочковая экстрасистолия, стойкая тахикардия, нарушения атриовентрикулярной проводимости различной степени, блокады ножек пучка Гиса.

Нарушения ритма были у 5 больных, в виде различных нарушений проводимости. Полная и неполная блокада правой ножки пучка Гиса регистрировалась у 4-х пациентов, что являлось косвенным признаком перегрузки правого желудочка, развивающейся при тромбоэмболии малых ветвей легочной артерии. Атриовентрикулярная блокада II-й степени отмечена у одного больного, признаки нагрузки миокарда правого предсердия — у одного, желудочковая экстрасистолия по типу бигеминии — у одного. Метаболические изменения миокарда обнаружены у 5 больных, нарушения процессов реполяризации — у 2-х.

Сердечная недостаточность (СН) I-й степени была у 2-х больных, II А — у 3-х, II Б — у 2-х. При правостороннем ИЭ, СН, очевидно, была связана с

присоединением постэмболической легочной гипертензии.

Инфаркт-пневмония была выявлена у всех больных. В половине случаев отмечалась двусторонняя локализация. У 3-х больных развились деструктивные изменения в легких. В дебюте ИЭ на первый план выступала клиническая картина пневмонии, плохо поддающейся лечению. На фоне лечения кратковременное улучшение сменялось новыми вспышками септического процесса в легких, что обусловлено повторными микротромбоэмболиями с поражением трикуспидального клапана. Симптомы поражения легких включали: одышку (7 чел.), кашель (5 чел.), боли в грудной клетке (2 чел.), гемофтиз (1 чел.). В дальнейшем у 2-х больных произошло развитие легочно-плевральных осложнений: плеврита и пневмоторакса.

У всех больных ИЭ протекал с поражением других внутренних органов. Осложнения носили тромбоэмболический, инфекционно-токсический и иммунный характер. Поражение почек отмечено у 6 больных, признаки нефрита — у 4-х, изменения мочевого осадка в виде микрогематурии — у 3-х, значительной протеинурии — у 4-х, повышение артериального давления — у одного, пиелонефрит — у 2-х. При проведении бактериологического исследования мочи выделяли *S. epidermidis* и *E. coli*. Острая почечная недостаточность (ОПН) развилась у 2-х больных, носила обратимый характер.

Поражение центральной нервной системы (ЦНС) отмечено у 3-х больных, и включало острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) в системе средней мозговой артерии (МА) (1 чел.), геморрагический инсульт в бассейне левой МА (2 чел.). Поражение ЦНС наблюдалось при вовлечении в процесс левых отделов сердца. Морфологическое исследование головного мозга, по данным 2-х аутопсий, выявило диффузные изменения воспалительного характера, инфильтраты по ходу сосудов, деструктивный васкулит. В мягких мозговых оболочках отмечались выраженное полнокровие сосудов, периваскулярная инфильтрация и очаги кровоизлияний.

Поражение печени в виде гепатомегалии, повышения уровня аминотрансфераз отмечено у 9 больных. Вирусный гепатит В диагностирован у одного больного, С — у 5, В+С — у 3-х. При морфологическом исследовании ткани печени найдены расширение портальных трактов, склероз, явления воспалительного характера. Спленомегалия наблюдалась в 7 случаях.

У 1/2 больных отмечена анемия легкой и средней степени тяжести. У всех больных выявлено снижение уровня тромбоцитов, нейтрофильный лейкоцитоз со сдвигом влево, высокая гуморальная активность, из крови высевались *S. aureus* (3 чел.), *S. haemolyticus* (1 чел.), *S. intermedius* (1 чел.). Гипокоагуляция выявлена у 5 больных, гиперкоагуляция — у 3-х.

Для эффективности эрадикации микроорганизмов, в ходе лечения ИЭ использовались антибиотики бактерицидного действия, активные в отноше-

нии потенциальных и установленных возбудителей; использовались комбинации антибиотиков; для достижения высоких концентраций в сыворотке крови, антибактериальные препараты вводились парентерально; антибиотики применялись длительно, сроком до 6-8 недель.

При ИЭ, вызванном золотистым стафилококком, наиболее эффективными оказались имипинем и комбинация цефтриаксона с амикацином. В лечении ИЭ с отрицательной гемокультурой успешно применялись цефтриаксон с амикацином. Антибактериальная терапия ИЭ была эффективна у 8 больных. Улучшение наступало уже на первой неделе лечения. Симптоматическая терапия включала коррекцию сердечной недостаточности, нарушений гемостаза, дезинтоксикационную терапию, гепатопротекторы и нестероидные противовоспалительные препараты.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наркомания среди детей и подростков заставила педиатров столкнуться с серьезной проблемой ИЭ у инъекционных наркоманов. Выявлен ряд особенностей заболевания. Среди больных преобладали мальчики. Во всех случаях ИЭ развивался на неповрежденных клапанах. Основным возбудителем заболевания являлся золотистый стафилококк, что было одной из причин острого течения и высокой активности ИЭ.

В дебюте заболевание характеризовалось острым течением, с лихорадкой, ознобами, профузными потами и слабостью. Симптомы со стороны сердца, как правило, появлялись позднее, а на первый план выступала картина поражения легких, в виде инфаркт-пневмонии. Так как трикуспидальный клапан заинтересован всегда, пневмония диагностировалась у всех больных. Часто отмечался двусторонний характер поражения легких и возникновение новых септических очагов, обусловленных повторными микроэмболиями с пораженного трикуспидального клапана.

ИЭ характеризовался мультиклапанностью поражения сердца и полиорганностью патологии. Выявлены изменения со стороны печени, почек, селезенки, ЦНС, сосудов. Тромбоэмболические осложнения со стороны ЦНС определяли неблагоприятный прогноз ИЭ и служили причиной смерти больных. В качестве сопутствующей патологии у большинства больных находили вирусные гепатиты В, С, В+С.

Ранняя диагностика и начало антибактериальной терапии явились главными факторами, благоприятно влияющими на прогноз заболевания. При лечении решающую роль играла этиотропная терапия, с длительным применением антибиотиков новых поколений и использованием комбинации препаратов.

Суммируя представленные данные хотелось бы отметить, что первичный ИЭ у детей и подростков — инъекционных наркоманов имеет острое течение, преимущественно стафилококковую этиологию и высокую летальность. Заболевание характеризуется

мультиклапанным поражением сердца, всегда заинтересован трикуспидальный клапан. В клинической картине тромбоэмболических осложнений на первый план выступает инфаркт-пневмония, что обуславливает трудности диагностики на ранних этапах. Весьма часто (в 90 %) спутниками ИЭ у наркоманов являются вирусные гепатиты. Даже своевременная направленная антибактериальная терапия не спасает от порока сердца, который формируется в 80 % случаев.

ЛИТЕРАТУРА

1. Septicemia and bacterial endocarditis resulting from heroin addiction / Hussey H.H., Keliher T.F., Shaefer B.F. et al. // JAMA. — 1994. — Vol. 126. — P. 535-538.
2. Cocaine use and risk for endocarditis in intravenous drug users / Chambers H.F., Morris D.L., Tauber M.G. et al. // Ann. Inter. Med. — 1987. — N 106. — P. 83.
3. Chambers, H. Endocarditis associated with intravenous drug abuse / Chambers H., Mills J. // In: Endocarditis. — 1984.
4. Шевченко, Ю.Л. Инфекционный эндокардит правых камер сердца / Шевченко Ю.Л., Хабулаева Г.Г. — С-Пб., 1996.
5. Frontera, J.A. Right — side endocarditis in injection drug users: review of proposed mechanism of pathogenesis / Frontera J.A., Gradon J.D. // Clin. Infect. Dis. — 2000. — Vol. 30. — P. 374-383.
6. Durack, D.T. Infective and noninfective endocarditis / Durack D.T. // In: Shlant R.C. et al.: The Heart, 8-th ed., New-York. — 1994. — P. 1681-1709.
7. Levine, D.P. Bacteremia in narcotic addict at the Detroit Medical Center / Levine D.P., Crane L.P., Zveros M.J. // Rev. Infect. Dis. — 1986. — N 13. — P. 43-48.
8. Baddour, L. Polymicrobial infective endocarditis in the 1980 s / Baddour L., Meyer J., Henry B. // Rev. Infect. Dis. — 1991. — N 13. — P. 963-970.
9. Ortega, V. Polymicrobial endocarditis: a clinical and evolutive study of 12 cases diagnosed during a 10-year period / Ortega V., Credo E., Esguendo G. // Rev. Clin. Esp. — 1997. — Vol. 197. — P. 245-247.
10. Ganl, K. Infektiöse Endocarditis: Klinik, Diagnostik, Therapie / Ganl K. — Steinkopff, 1994.
11. Bayer, A.S. Valve-specific pathogenetic differences between right-sided and left-sided bacterial endocarditis / Bayer A.S., Norman D.C. // Chest. — 1990. — Vol. 5. — P. 200-205.
12. Profile of right-sided endocarditis: an Indian experience / Grover A., Anand I., Varma I. et al. // Intern. J. Cardiol. — 1991. — Vol. 33. — P. 83-88.
13. Septic pulmonary emboli: a rare cause of bilateral pneumothorax in drug abusers / Aquado J. et al. // Chest. — 1990. — Vol. 95. — P. 1302-1306.
14. Rementz, M. Endovascular infection arising from right-sided heart structures / Rementz M., Quadriarello V. // Cardion. Clin. — 1992. — Vol. 10. — P. 137-149.
15. Graves, M. Left-sided endocarditis in parenteral drug adusers: recent experience at a large community hospital / Graves M., Sofo L. // South Med. J. — 1992. — Vol. 85. — P. 378-380.
16. Букевич, О.М. Основные особенности течения и лечения инфекционного эндокардита (анализ 135 случаев в 1990-99 гг.) / Букевич О.М., Виноградова Т.Л. // ПМЖ. — 2001. — № 10.
17. Gonska, B. Bedeutung des echocardiographischen Vegetations nach weises fur den klinischen Verlauf und die Prognose bei infectionen Endocarditis / Gonska B., Sold G., Kreuzer H. // Ztschr. Kardiologie. — 1984. — Bd. 73, H. 7. — S. 455-459.

* * *

ДЕФИЦИТ ЖЕЛЕЗА У ДЕТЕЙ: РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ, ВЗАИМОСВЯЗЬ С СИСТЕМОЙ HLA, ВЛИЯНИЕ НА ПОСТВАКЦИНАЛЬНЫЙ ИММУННЫЙ ОТВЕТ

Автором приводятся результаты исследований, основанные на современных представлениях о зависимости силы иммунного ответа на вакцинальные антигены у детей раннего возраста от наличия у них дефицита железа и их HLA генотипа, а также направленные на выявление генов устойчивости и предрасположенности к развитию дефицита железа.

Ключевые слова: дефицит железа, сидеропения, вакцинация, иммунитет поствакцинальный, антигены HLA.

Проведено обследование 113 детей, жителей г. Кемерово, в возрасте первых трех лет жизни, подлежавших вакцинации против кори и имевших три прививки АКДС, воспитывавшихся дома (96 человек) и в детских дошкольных учреждениях (17 человек). Осмотр детей и исследование крови проводились в детской поликлинике и в условиях стационара областной больницы г. Кемерово. Все дети, осмотренные на поликлиническом приеме (90 человек), были здоровы. Лечились в клинике по поводу острого заболевания (ОРВИ, обструктивный бронхит, пневмония, аллергический дерматит) 23 ребенка.

Обследование включало: изучение частоты дефицита железа среди детей раннего возраста, установление причин ее развития, выявление влияния дефицита железа на эффективность проводимых прививок (противокоревой, противодифтерийной и противостолбнячной) и определение возможной связи развития сидеропении и степени ее тяжести от HLA-фенотипа и влияния последнего на силу поствакцинального иммунитета.

Всем детям были проведены клиничко-анамнестическое обследование, общий анализ периферической крови, определение содержания ферритина в сыворотке крови. Исследовали следующие иммунологические показатели: концентрацию иммуноглобулинов классов А, М, G, способность лимфоцитов к блаттрансформации, субпопуляции лимфоцитов. Иммуногенетический статус исследовали посредством HLA DR типирования В-лимфоцитов крови [1].

Дефицит железа был выявлен у 73 % обследованных (83 ребенка), из них 47 детей (41 %) име-

ли латентный дефицит железа (ЛДЖ) и 36 детей (32 %) — железодефицитную анемию, с максимальным уровнем от 1,5 до 3-х лет.

Клиничко-гематологическая характеристика детей с сидеропенией полностью соответствовала описанной в литературе [2, 3].

Содержание сывороточного ферритина у здоровых детей колебался в пределах 40-60 нг/мл, составив, в среднем, 43,2 нг/мл. При ЛДЖ он снижался почти наполовину, а при ЖДА редуцировался с тяжестью анемии, достигая 1 нг/мл.

Исследование распределения антигенов (АГ) HLA DR в опытной и контрольной группах показало, что у детей с ЖДА и ЛДЖ достоверно реже встречаются антигены HLA DR4 и HLA DR5. У детей с латентным дефицитом железа антиген HLA DR4 встречался в 6,38 % случаев, при ЖДА — в 11,1 % (в контрольной группе — у 33,3 % детей). Антиген HLA DR5 обнаружен у 13,9 % детей с латентным дефицитом железа, у 12,8 % детей с ЖДА (в контрольной группе — в 46,7 % случаев). Так как этот антиген достоверно реже, чем в контроле, встречался в группе детей с различными формами дефицита железа, мы можем утверждать, что с этим аллелем связаны гены устойчивости к формированию ЖДА.

Помимо выявления антигенов, отрицательно ассоциированных с различными формами дефицита железа, нами установлен антиген, положительно ассоциированный с латентным дефицитом железа. Этим антигеном явился HLA DR2, который встречался у 55,3 % детей опытной группы и лишь у 20,0 % — в контроле. Положительные ассоциации HLA DR с ЖДА и латентным дефицитом железа

выявлены для антигенов Blank — 34,0 % и 52,8 %, соответственно, против 3,3 % в контроле.

Таким образом, используя представленные данные, мы можем утверждать, что развитие железодефицитной анемии генетически детерминировано.

Параллельное исследование иммунного статуса у детей с различной степенью тяжести сидеропении выявило функциональную несостоятельность Т-хелперов в реакции бласттрансформации лимфоцитов ($44,2 \pm 0,9$ % у детей с тяжелой степенью тканевой сидеропении против $53,6 \pm 0,9$ % в контроле) и тенденцию к снижению функциональной активности гранулоцитов — фагоцитоза ($0,384 \pm 0,015$ усл. ед., при уровне ферритина < 5 нг/мл, в контроле — $0,424 \pm 0,013$ усл. ед.). Также отмечены снижение в кровотоке клеток-киллеров CD8 ($17,9 \pm 0,4$ %, в контроле — $19,9 \pm 0,4$ %); дефицит первичного иммунного ответа в виде снижения синтеза IgM ($0,547 \pm 0,012$ г/л, в контроле — $0,733 \pm 0,037$ г/л); подавление гранулоцитопоза ($26,6 \pm 0,9$ %, в контроле — $28,3 \pm 0,7$ %). Все это не противоречит исследованиям, проведенным ранее [4, 5].

Исследование иммунного ответа к коревому, дифтерийному и столбнячному антигенам показало, что при дефиците железа слабый иммунный ответ на вакцинацию живой коревой вакциной имел место у 50 % детей, на вакцинацию дифтерийно-столбнячным анатоксином — у 47 % детей. Среди здоровых детей сильный иммунный ответ отмечен в 40 % случаев. Слабый иммунный ответ зарегистрирован у 27 % здоровых детей.

Анализ характера иммунного ответа на вакцинальные антигены дифтерии, кори и столбняка, в зависимости от HLA DR фенотипа, показал, что сильный иммунный ответ к основным вакцинальным антигенам у здоровых детей ассоциировался с антигенами HLA DR3 и HLA DR7. При носительстве этих антигенов у детей, страдающих дефицитом железа, отмечен слабый иммунный ответ.

Таким образом, иммунный ответ на вакцинальные антигены кори и дифтерии зависит от HLA DR антигенов, причем иммуногенетическая характе-

ристика иммунного ответа у детей с ЖДА принципиально отличается от здоровых детей. Нами выявлены генетические маркеры слабого иммунного ответа на коревой и дифтерийный антиген у детей раннего возраста с ЖДА. Для иммунного ответа на коревой антиген таким маркером явился HLA DR7, а для дифтерийного — HLA DR3.

В целом, проведенное исследование показало наличие двух уникальных феноменов, определяющих силу иммунного ответа на вакцинальные антигены у детей с ЖДА. Первый феномен — влияние тканевого дефицита железа на формирование поствакцинального иммунитета на основные вакцинальные антигены (корь, дифтерия и столбняк). Второй феномен связан с генами иммунного ответа. Так, у здоровых детей и у детей с ЖДА выявлены различия в аллелях HLA DR (возможно, и гаплотипов, сцепленных с этими аллелями), ассоциированных с силой иммунного ответа к коревому и дифтерийному антигену. Эти феномены необходимо учитывать при планировании вакцинальной работы у детей с ЖДА, что имеет большое значение на современном этапе, в связи с повышением инфекционной заболеваемости среди привитых детей [6, 7].

ЛИТЕРАТУРА

1. Фримель, Г. Иммунологические методы / Фримель Г. — М., 1987. — 286 с.
2. Бисярина, В.П. Железодефицитные анемии у детей раннего возраста / Бисярина В.П., Казакова Л.М. — М., 1979. — 176 с.
3. Дворецкий, Л.И. Железодефицитные анемии / Дворецкий Л.И. // Русский медицинский журнал. — 1997. — № 19. — С. 1234-1242.
4. Казакова, Л.М. Иммулитет при дефиците железа / Казакова Л.М., Макрушин И.М. // Педиатрия. — 1992. — № 10-12. — С. 71-72.
5. Iron deficiency, inflammatory processes and humoral immunity in children / Galan P., Davila M., Mekki N., Hercbery S. // Int. J. Vitam. Nutr. Res. — 1988. — № 58 (2). — P. 225-230.
6. Моргунова, А.А. Современные проблемы вакцинопрофилактики / Моргунова А.А. // Иммунология. — 1995. — № 1. — С. 4-6.
7. Шабалдин, А.В. Вакцинация детей первого года жизни в г. Кемерово / Шабалдин А.В., Глушков А.Н., Казакова Л.М. // Педиатрия. — 1996. — № 2. — С. 69-71.

* * *

ВАРСОВИ Валерия Валерьевна - кандидат медицинских наук, заместитель главного врача Детской клинической больницы № 1, г. Кемерово.
Защитила кандидатскую диссертацию по теме "Иммунологический ответ при железодефицитных состояниях" в 2002 г. Научный руководитель - Л.М. Казакова.

ВЛИЯНИЕ ПОЛИКОМПОНЕНТНОЙ ТЕРАПИИ РЕВМАТОИДНОГО АРТРИТА НА РАЗЛИЧНЫЕ ЗВЕНЬЯ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА У ДЕТЕЙ

Представлен анализ исследования сосудисто-тромбоцитарного, коагуляционного гемостаза и фибринолиза у 120 детей с различными формами ревматоидного артрита (РА), получавших базисные препараты. Нарушения коагуляционного звена гемостаза у детей с РА, получавших гормоны и цитостатики, характеризовались гиперкоагуляцией, тромбоинемией и угнетением фибринолиза.

Ключевые слова: гемостаз, ревматоидный артрит, дети.

The analysis of inspection vasculo-thrombocytic, coagulative haemostasis and fibrinolysis at 120 children with the various forms rheumatoid arthritis (RA) received basic preparations is submitted. The infringements coagulative of a linkhaemostasis at children with RA received hormones and cytostatics were characterized hypercoagulation, trombronemia and oppression fibrinolysis.

Keywords: hemostasis, rheumatoid arthritis, children.

Ревматоидный артрит (РА) — хроническое системное иммунокомплексное заболевание, имеющее большое социальное значение, в связи с тяжелым прогрессирующим течением, приводящим к стойкой утрате трудоспособности, требующим дорогостоящего лечения и длительной реабилитации. Терапия РА включает большой набор различных нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), глюкокортикоидов и цитостатиков. НПВП оказывают ряд побочных эффектов, в том числе влияют на сосудисто-тромбоцитарный гемостаз, оказывая дезагрегационный эффект [1]. Базисная терапия гормонами и цитостатиками, а также пульс-терапия, влияют и на коагуляционный гемостаз [2]. В то же время, тактика лечения РА должна быть направлена на опережение патологического процесса, с назначением иммуносупрессоров, что влияет на течение и прогноз заболевания. Вопросы состояния гемостаза у детей с РА на фоне лечения освещены недостаточно [2], поэтому целью работы было изучение влияния базисных препаратов на различные звенья гемостаза и фибринолиз у детей с РА.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Обследованы 120 детей с РА в возрасте 1-17 лет (в среднем, 13,6), с длительностью заболевания 0,5-14 лет (в среднем, 3,8). Основную группу составили школьники (90 детей, 75 %), преобладали девочки (73, 60,8 %). Обследование включало сбор анамнеза жизни и заболевания, общие и биохимические ана-

лизы крови и мочи, УЗИ внутренних органов, рео-вазографию, эзофагогастродуоденоскопию, определение концентрации циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) и криоглобулинов (КГ). Сосудисто-тромбоцитарный гемостаз оценивали подсчетом количества тромбоцитов, определением адгезии и агрегации тромбоцитов индуцированной АДФ, адреналином, ристомидином и коллагеном на агрегометре МАГ-3, уровня фактора Виллебранда (ФВ). О состоянии коагуляционного гемостаза судили по концентрации фибриногена, активированному парциальному тромбопластиновому времени (АПТВ), ортофенатролизированному тесту, выявляющему тромбоинемию по наличию в плазме растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК). Фибринолиз — по XII-зависимому лизису.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Диагноз РА устанавливался при наличии не менее 4-х диагностических критериев заболевания. Суставная форма диагностирована у 92 детей (76,6 %), системный вариант — у 28 (23,4 %). Серопозитивный вариант установлен у 23 больных (19,1 %), серонегативный — у 97 (80,9 %). По степени активности больные были разделены на 2 группы. В 1-ю группу вошли 36 детей с высокой степенью активности процесса, во вторую — 84 ребенка с умеренной и низкой степенью активности.

У 32 детей (27 %) с минимальной активностью и отсутствием системных проявлений проводилась терапия НПВП. У 26 больных (21,6 %) с высокой

активностью процесса проводилась пульс-терапия. Глюкокортикоиды и цитостатики (метотрексат) получали 88 детей (73,3 %) с системными проявлениями и высокой и средней степенью активности процесса.

Исследование системы гемостаза проводили при поступлении больных, на 2-й и 7-й день базисной терапии и перед выпиской. В дебюте заболевания у 86 (71,6%) детей выявлено значительное повышение концентрации ЦИК и КГ, что подтверждало иммунокомплексный характер процесса, с поражением микроциркуляторного русла. ЦИК и КГ выявлялись у всех больных с синдромом Рейно и ревматоидным васкулитом. Фактор Виллебранда в остром периоде заболевания превышал контрольные показатели в 1,5-2 раза. На фоне базисной терапии и уменьшения активности процесса уровень ФВ достоверно снижался (таблица).

Таблица
Показатели коагуляционного звена гемостаза и фибринолиза у больных ревматоидным артритом

Методы исследования	Активность			Контрольная группа (n = 30)
	III степень (n = 36)	II степень (n = 52)	I степень (n = 32)	
АПТВ, с.	29,4 ± 0,3*	33,1 ± 0,4*	35,4 ± 0,3*	37,6 ± 0,4
Фибриноген г/л.	5,4 ± 0,11*	4,6 ± 0,12*	3,3 ± 0,11	3,1 ± 0,1
РФМК мкг/мл.	148 ± 18*	72 ± 10*	42,5 ± 5,0	38,7 ± 1,0
Фактор XIIa-зависимый лизис (мин.)	35,2 ± 3,3*	22,5 ± 2,8*	8,1 ± 0,5*	6,2 ± 0,2
Фактор Виллебранда (%)	196 ± 13,3*	126 ± 8,4*	92 ± 6,3	98,1 ± 4,1

У большинства обследованных количество тромбоцитов соответствовало норме. Тромбоцитоз более $400 \times 10^9/\text{л}$ выявлен у 7 детей с высокой активностью процесса, без тромботических осложнений. Тромбоцитопения выявлена у 3-х больных, и носила иммунный характер. Повышение адгезии тромбоцитов установлено у 68 человек (56,6 %) с высокой активностью процесса и висцеральными проявлениями. Нарушения адгезии и агрегации тромбоцитов выявлены у всех детей, получавших НПВП. У 25 больных, длительно получавших НПВП, выявлены петехиальная сыпь и положительные пробы на резистентность сосудистой стенки, у 2-х из них — носовые кровотечения, что было расценено как побочное действие нестероидной терапии.

Проведенные исследования подтверждают нарушения сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза с повышенной адгезией и сниженной агрегацией у детей, находящихся на сочетанной противовоспалительной терапии.

Нарушения коагуляционного звена гемостаза характеризовались повышением фибриногена (69 больных, 57 %). Гиперфибриногенемия коррелировала с тяжестью иммуновоспалительного процесса и зависела от степени активности РА. У 76 больных (63,3%), на фоне приема преднизолона и цитостатиков, преобладала гиперкоагуляция, сочетавшаяся с гиперфибриногенемией и системными проявления-

ми заболевания. У 84 детей заболевание протекало с умеренным повышением маркеров тромбоинемии; у 14 детей, наряду с гиперкоагуляцией, выявлен высокий уровень РФМК, что явилось показанием для назначения антикоагулянтов, с последующим лабораторным контролем (таблица).

На фоне высокой активности заболевания у 11 детей уровень РФМК превышал контрольные показатели в 4-5 раз, показатели АПТВ соответствовали гипокоагуляции, однако это не сопровождалось выраженным потреблением фибриногена и тромботическими осложнениями.

Полученные данные свидетельствуют о напряженности коагуляционного звена гемостаза у больных с РА. Угнетение фибринолиза по данным ХЗФ выявлено у 76 больных (63,3 %), значительное угнетение фибринолиза установлено у больных с высокой активностью процесса. У половины детей с РА, получав-

ших гормоны и цитостатики, нарушения коагуляционного звена гемостаза характеризовались тромбоинемией и гиперкоагуляцией, с угнетением фибринолиза, без выраженных тромботических осложнений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты обследования детей с РА на фоне базисной терапии выявили нарушения различных звеньев гемостаза, с повышением ФВ в дебюте заболевания. Нарушения сосудисто-тромбоцитарного гемостаза характеризовались гиперадгезией у половины больных с высокой активностью процесса, и сниженной агрегацией у всех детей, получавших НПВП. Нарушения коагуляционного звена гемостаза у детей с РА носят стадийный характер и взаимосвязаны с тромбоинемией. Повышение уровня РФМК зависит от формы и степени активности РА, и отражает интенсивность внутрисосудистого свертывания, что может служить основанием для проведения контролируемой гепаринотерапии. У половины обследованных больных в динамике, на фоне базисной терапии, сохраняется гиперкоагуляция. Нарушения гемостаза у детей с РА характеризуются ускорением начальных этапов свертывания крови, повышением уровня фибриногена, тромбоинемией и угнетением XII-а зависимого фибринолиза.

ЛИТЕРАТУРА

- Насонов, Е.Л. Нестероидные противовоспалительные препараты / Насонов Е.Л. // РМЖ. – 2002. – Т. 10, № 22. – С. 1009-1012.
- Соловьев, О.Н. Нарушения гемостаза при некоторых ревматических болезнях у детей (диагностика и контролируемая терапия): Автореф. дис. ... канд. мед. наук / Соловьев О.Н. – Красноярск, 1994. – 26 с.

* * *

ВЛИЯНИЕ НЕКОТОРЫХ ИНФЕКЦИЙ НА ПРОГРЕССИРОВАНИЕ ГЛОМЕРУЛОНЕФРИТА У ДЕТЕЙ

Автором приводятся результаты исследований, основанных на современных представлениях о роли многочисленных механизмов прогрессирования ГН. Изучались течение и исход ГН у 92 детей, в зависимости от видов инфицирования вирусными и простейшими возбудителями.

Ключевые слова: гломерулонефрит, медленнотекущие инфекции, течение, исход.

Гломерулонефрит (ГН) занимает значительное место среди приобретенных нефропатий, как наиболее тяжелое, часто встречающееся поражение почек, протекающее с нарушением функций ряда систем и всех видов обмена и приводящее к ранней инвалидизации детей и подростков [1]. Методологически все многочисленные механизмы возникновения и прогрессирования ГН принято делить на две группы: иммуно-воспалительные и, тесно связанные с ними воспалительно-гемокоагуляционные, и неиммунные, в основном гормонально-гемодинамические [2, 3].

В литературе обсуждаются минимум 6 основных теорий прогрессирования ГН, непосредственно связанных с системой иммунитета. Прежде всего важны особенности главного комплекса гистосовместимости у конкретного пациента, как основного регулятора иммунных реакций [4, 5]; персистенция этиологического фактора и постоянное поступление антигена [6, 7]; прогрессирование ГН, как следствие нарушения взаимодействия собственных клеток клубочка и клеток, пришедших в клубочек [8]; роль мезангия [9]; теория о нарушении лимфопродукции и гипотеза о развитии автономного аутоиммунного воспаления и незавершенного фагоцитоза [10]. По мере накопления фактического материала становится очевидно, что теории эти не конкурируют, а дополняют друг друга, характеризуя различные стороны сложности гетерогенного иммунологического процесса. Существенный вклад в прогрессирование нефрита вносят также гемодинамические расстройства и нарушения метаболизма, в первую очередь, пуринов и липидов [11, 12].

Целью исследования явилось изучение роли некоторых инфекционных факторов, определяющих прогрессирование ГН.

Группа исследуемых больных, в количестве 92 детей, была гетерогенна. В группу вошли 32 пациента с манифестацией нефритического синдрома; 10 детей с «чистым» нефротическим синдромом (НС) и 50 больных, у которых НС сочетался с ге-

матурией и/или артериальной гипертензией (АГ). При обследовании пациентов были использованы стандартные общеклинические методики. Методом ИФА исследовался антимикробный и противовирусный иммунитет, как возможный фактор антигенной стимуляции патологического процесса.

Изучались течение и исход болезни. Под исходом мы понимали характеристику заболевания к концу периода наблюдения, принимая во внимание (наряду с симптомами, характеризующими активность) степень прогрессирования, которую оценивали по динамике почечных функций и АД.

У пациентов с хроническим тонзиллитом (25 % детей) в динамике продолжительное время сохранялись противострептококковые антитела (АТ), в единичных случаях даже после тонзиллэктомии. Постоянное поступление антигена из очага способствовало хронизации ОГН ($P < 0,05$).

Персистенция вирусов гепатита В и С явилась одним из факторов неблагоприятного исхода ГН. В наших исследованиях носительство HBV-инфекции наблюдалось у 13 % больных, HCV — у 5,43 %. В остром периоде, на фоне иммуносупрессивной терапии, серопозитивными были только 2 пациента (HBsAg-емия у пациента с НС, АГ и гематурией), без манифестации гепатита (явления репликации вируса и гепатоцитоллиз отсутствовали).

В других случаях HBV и HCV-инфекции были обнаружены в анамнезе, через 2-9 лет от начала заболевания. Как правило, встречались изолированные формы HBV и HCV-инфекции, реже — микст-формы (HBV + HDV — у одного больного, HBV + HCV — у 3-х). HBsAg, как классический показатель репликации вируса, был выявлен в двух случаях, при этом отсутствовали гепатомегалия и явления гепатоцитоллиза.

Сопоставляя частоту HBV-инфекции с клинической формой ГН, мы отметили ее более высокую встречаемость при НС с АГ и гематурией (16 %). Дальнейший анализ позволил выявить зависимость

исхода ГН от наличия HBV и HCV-инфекции. У 50 % носителей HBV-инфекции имели место признаки прогрессирования ГН. HCV-инфекция была выявлена только у пациентов с НС, НС с АГ и гематурией (2 и 3 случая, соответственно). Во всех пяти случаях ГН принял неблагоприятное течение.

Носительство цитомегаловирусной инфекции (ЦМВИ) отмечено у 29 % больных. Наиболее высокий уровень ЦМВИ мы наблюдали при НС с АГ и гематурией (34 %), несколько ниже — при «чистом» НС (30 %). В группе пациентов с нефротическим синдромом этот показатель составил 21 %.

Необходимо отметить, что у всех пациентов с НС, НС с АГ и гематурией, на фоне иммуносупрессивной терапии, были выявлены антитела (АТ) к цитомегаловирусу (ЦМВ) классов М и G. У пациентов последней клинической подгруппы в катанезе длительно сохранялась сероконверсия титров АТ к ЦМВ. Причем, реактивация ЦМВИ у них достоверно была маркером неблагоприятного течения. При гематурическом варианте JgM были выявлены только в одном случае.

Частота выявления ВПГ у пациентов с ГН достигала 23,92 %, с максимальным уровнем при смешанной форме (26 %) и минимальным — при НС (20 %). ВПГ II-го типа выявлен в одном случае.

Токсоплазменная инфекция была документирована у 9 % больных. В 6 из 8-ми случаев она была выявлена при НС с АГ и гематурией, причем, на фоне иммуносупрессивной терапии, определялись Jg классов М и G. Пациенты с серопозитивными результатами ИФА в катанезе имели персистирующие ренальной симптоматики заболевания.

Уровень инфицированности хламидиозом у пациентов с ГН высок и составил 35 %. Несколько выше частота ее выявления при НС с АГ и гематурией (38 %), реже — при НС (29 %). Практически во всех случаях, независимо от клинической формы и назначения ГКС и цитостатиков, были выявлены Jg классов М и G. Статистическая обработка позволила судить о достоверном влиянии хламидийной инфекции на активность ГН ($P < 0,05$). При напряженном противохламидийном иммунитете отсутствовала стойкая компенсация болезни.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование документировало высокую инфицированность детей с ГН медленно-

текущими инфекциями (HCV — 5,43 %; HBV — 13 %; ЦМВИ — 29 %; ВПГ — 23,9 %; токсоплазменная — 9 %; хламидийная — 35 %). Носительство этих инфекций способствовало рецидивированию и хронизации ГН, что позволяет обосновать целесообразность использования, наряду с базисной терапией, специфического лечения (противовирусного, противохламидийного).

ЛИТЕРАТУРА

1. Маковецкая, Г.А. Нарушение липидного обмена при гломерулонефритах у детей / Маковецкая Г.А. // Сб. I-го конгресса «Современные методы диагностики и лечения нефро-урологических заболеваний у детей». — М., 1998. — С. 89-91.
2. Жесткова, В.В. Клинико-иммунологические критерии диагностики и прогрессирования ГН у детей: Автореф. дис. ... канд. мед. наук / Жесткова В.В. — Самара, 1996. — 28 с.
3. Бреннер, Б.М. Механизмы прогрессирования болезней почек / Бреннер Б.М. // Сб. трудов III нефрол. семинара. — С-Пб., 1995. — С. 97-102.
4. Кристеашвили, А.В. HLA и раннее выявление индивидуальной генетической предрасположенности к гломерулонефриту / Кристеашвили А.В., Папаян А.В. // Иммунология. — 1986. — № 6. — С. 12-14.
5. Папаян, А.В. Клиническая нефрология детского возраста / Папаян А.В., Савенкова Н.Д. — С-Пб., 1997. — 392 с.
6. Неиммунные факторы прогрессирования ГН у детей / Сергеева Т.В., Гозалишвили Т.В., Раздолькина Т.В. и др. // Сб. трудов III нефрологического семинара. — С-Пб., 1995. — С. 252.
7. Руденко, А.В. Об инфекционной этиологии гломерулонефрита (обзор литературы) / Руденко А.В., Николаева Н.А. // Врачебное дело. — 1989. — № 12. — С. 44-49.
8. Eddy, A.A. Identification of lymphohemopoietic cells the Kidney of normal rats / Eddy A.A., Cray Y.S., Michael A.F. // Amer. J. Path. — 1986. — V. 124. — P. 335-342.
9. Kleiberg, J. Contractile properties of cultured glomerular mesangial cells / Kleiberg J., Venkatachalam M., Troyer D. // Amer. J. Physiol. — 1985. — V. 249. — P. 457-463.
10. Оценка ядерной патологии в почке при использовании индуцированной мочой LE-клеточного теста / Козловская Л.В., Тареев Е.М., Полянцева Л.Р., Кочубей Л.И. // Тер. архив. — 1976. — № 7. — С. 35-40.
11. Гиперлиппротеинемия как фактор прогрессирования гломерулонефрита с нефротическим синдромом / Смирнов А.В., Сазонцев Г.И., Ракитянская И.А., Травкина Е.С. // Тер. архив. — 1999. — № 11. — С. 45-48.
12. Тареев, И.Е. Фундаментальные механизмы прогрессирования ГН / Тареев И.Е. // Рос. медиц. вестн. — 1999. — № 3. — С. 63-64.

* * *

БАСАЛАЕВА Марина Семеновна - кандидат медицинских наук, врач-ординатор детского нефрологического отделения Кемеровской областной клинической больницы. Защитила кандидатскую диссертацию по теме "Исходы гломерулонефритов у детей" в 2002 г. Научный руководитель - Л.М. Казакова.

ЭРОЗИИ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ЖЕЛУДКА ПРИ ГЕЛИКОБАКТЕРНОМ ГАСТРИТЕ У ДЕТЕЙ: КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА

Приведены результаты клинического, эндоскопического обследования, а также морфологического изучения биоптатов слизистой оболочки тела и антрального отдела желудка детей с хроническим гастритом, ассоциированным с *Helicobacter pylori* (Hр). Выявлены клиничко-анамнестические, эндоскопические и гистопатологические особенности течения геликобактерного гастрита с эрозиями и без эрозий слизистой оболочки желудка у детей.

Ключевые слова: гастрит, дети, *Helicobacter pylori*, эрозии слизистой оболочки желудка.

В современной литературе достаточно четко представлена морфологическая характеристика геликобактерного гастрита [1, 2], но данные о клинических проявлениях Hр-ассоциированного гастрита разнородны [3]. Значительного клиничко-морфологического опыта в отношении «эрозивного гастродуоденита» не существует [1].

Цель исследования — на основании комплексной клиничко-морфологической оценки состояния слизистой оболочки желудка (СОЖ) установить особенности течения геликобактерного гастрита с эрозиями СОЖ у детей.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Были обследованы 60 детей, в возрасте 7-14 лет, с хроническим Hр-ассоциированным гастритом с эрозиями СОЖ (основная группа). Группу сравнения составили 74 ребенка того же возраста, с гастритом без эрозий СОЖ. У всех детей диагностирован поверхностный дуоденит. Проводились детальный сбор жалоб, анамнеза, объективный осмотр, общепринятое лабораторное и инструментальное обследование, эндоскопическое исследование желудка с биопсией слизистой оболочки. Количество биопсийного материала соответствовало методическим рекомендациям Российской группы по изучению *Helicobacter pylori*. Морфологические изменения в биоптатах оценивались по визуально-аналоговой шкале.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При оценке анамнестических данных выяснилось, что, среди наследственно значимых заболеваний гастродуоденальной зоны, в семьях обеих групп преобладали хронические гастриты и дуодениты, причем в долевом отношении они встречались в равном количестве. Уровень наследственной отягощенности по заболеваниям желудочно-кишечного тракта в семьях детей с эрозивным гастритом был достоверно выше, чем в семьях детей с гастритом без эрозий СОЖ ($P < 0,001$), преимущественно за счет язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки ($P < 0,01$).

С увеличением длительности течения хронического гастродуоденита, ассоциированного с Hр, стиралась выраженность проявлений болезни, и заболевание протекало малосимптомно. Очевидно, это связано с характером патогена, который оказывает регулирующее влияние на иммунную систему хозяина [1]. Длительность гастроэнтерологических жалоб у детей с эрозивным процессом была значительно короче (менее 3-х лет — у 56,7 % детей, более 4-х лет — у 5,0 %), чем у детей без эрозий СОЖ (более 3-х лет — у 58,1 % детей, из них более 4-х лет — у 17,6 %). При этом, больные с эрозивным гастритом достоверно чаще связывали начало заболевания с болевым синдромом (80 % и 51,4 %, соответственно, $P < 0,05$).

В 62 % случаев эрозивный гастрит с поверхностным дуоденитом протекал по язвенноподобному клиническому типу хронического гастродуоденита —

боли «поздние», «натошак», «ночные», разлитые, или локализующиеся в эпигастрии, частая изжога, отрыжка ($P < 0,001$). У детей с гастритом без эрозий чаще встречался гастритоподобный вариант (64% случаев) — «ранние» боли, в основном локализующиеся в эпигастрии, проходящие самостоятельно через 1-1,5 часа после еды, пониженный аппетит, тошнота, изжога, отрыжка, рвота.

Согласно данным литературы, наличие *Helicobacter pylori* при гастритах приводит к снижению концентрации соматостатина и, как следствие, к увеличению продукции гастрина, с последующей гиперсекрецией соляной кислоты и пепсиногена главными и париетальными клетками [2]. У детей с эрозивным гастритом достоверно чаще, чем у детей с гастритом без эрозий, встречалась повышенная кислотообразующая функция (75,0 % и 57,1 %, соответственно, $P < 0,05$).

При эндоскопическом обследовании у детей обеих групп выявлено преобладание сочетанного поражения тела и антрума, но у детей с эрозиями СОЖ гиперемия носила тотальный характер (пангастрит) чаще, чем у детей с гастритом без эрозий (78,3 % и 60,8 %, соответственно, $P < 0,05$). У детей с эрозивным гастритом чаще отмечались умеренная и выраженная степень гиперемии, а у детей с гастритом без эрозий — умеренная и слабая степень. Преобладание в эндоскопической картине у детей с эрозивным поражением слизистой оболочки желудка пангастрита с умеренной и выраженной степенью гиперемии соответствует прогностическим критериям эволюции хронического гастрита [1]. Это вполне объяснимо тем, что ульцерогенные штаммы *Helicobacter pylori* обладают большей патогенной активностью в отношении слизистой оболочки желудка, воздействуя и на антральный отдел, и на тело желудка.

У 40 % детей с эрозивным гастритом и у 28,4 % детей с гастритом без эрозий обнаруживался зернистый (нодулярный или фолликулярный) рельеф слизистой оболочки гастродуоденальной зоны, с преобладающей локализацией в антральном отделе. Данные различия не являются статистически значимыми ($P > 0,05$) и поэтому вышеуказанный макроскопический признак обозначает только проявление реакции местной иммунной системы у детей на Нр-инфекцию и не характерен для процесса эрозирования при геликобактериозе.

Главным эндоскопическим признаком основной группы являлось наличие эрозивного дефекта слизистой оболочки. При морфологическом исследовании биоптатов, у 51,7 % пациентов обнаружались косвенные признаки эрозирования поверхности слизистой оболочки антрального отдела желудка в пределах собственной пластинки. Гистологическое подтверждение эрозивных поражений не всегда возможно, и расхождение макроскопической и гистологической картины эрозий составляет от 15 до 100 % [1]. Таким образом, процент морфологичес-

кого подтверждения эрозивного дефекта в нашем исследовании довольно высок.

Различия в морфологической картине биоптатов слизистой оболочки тела желудка при эрозивном и неэрозивном гастритах не выявлены ($P > 0,05$). Гистопатологически слизистая оболочка тела желудка характеризовалась слабой лимфоплазмочитарной инфильтрацией собственной пластинки, с незначительным преобладанием лимфоцитов, активностью гастрита слабой степени, отсутствием атрофических изменений желез. Лимфоидные фолликулы в собственной пластинке слизистой оболочки тела желудка у детей с разными формами гастрита не обнаружены. Гистобактериоскопия биоптатов тела желудка выявила слабую степень колонизации *Helicobacter pylori*, преимущественно «неадгезивными» формами — 61,7 % и 62,2 % у детей обеих групп.

ВЫВОДЫ

1. Нр-ассоциированный гастрит с эрозиями у детей характеризуется наследственной отягощенностью по заболеваниям желудочно-кишечного тракта, болевым синдромом в начале заболевания, язвенноподобным клиническим вариантом течения, на фоне повышенной кислотообразующей функции желудка.
2. Макроскопическая (эндоскопическая) картина слизистой оболочки желудка у детей с эрозивным Нр-ассоциированным гастритом характеризуется большей частотой тотального поражения желудка (пангастрит), с преобладанием умеренной и выраженной степени гиперемии.
3. У детей с эрозивным Нр-ассоциированным гастритом при гистологическом исследовании отмечалось умеренное или выраженное воспаление в антральном отделе, преимущественно слабая степень активности, отсутствие атрофических изменений пилорических желез, наличие лимфоидных фолликулов, умеренная степень колонизации слизистой «адгезивными» формами *Helicobacter pylori*.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аруин, Л.И. Морфологическая диагностика болезней желудка и кишечника / Аруин Л.И., Капуллер Л.Л., Исаков В.А. — М., 1998. — 490 с.
2. Riddell, R.H. Pathobiology of *Helicobacter pylori* infection in children / Riddell R.H. // Can. J. Gastroenterol. — 1999. — Vol. 13. — P. 599-603.
3. Мараховский, Ю.Х. Гастродуоденальная патология, ассоциированная с *Helicobacter pylori*, в детском возрасте / Мараховский Ю.Х., Мараховский К.Ю. // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопрокт. — 1997. — № 3. — С. 62-69.
4. Корсунский, А.А. Особенности хронических болезней желудка и двенадцатиперстной кишки, ассоциированных с *Helicobacter pylori*, у детей: Автореф. дис. ... докт. мед. наук / Корсунский А.А. — Москва, 2000. — 48 с.

* * *

ВЫЯВЛЕНИЕ И ДИАГНОСТИКА ТУБЕРКУЛЕЗА ОРГАНОВ ДЫХАНИЯ У ПОДРОСТКОВ В СОВРЕМЕННЫХ УСЛОВИЯХ В КЕМЕРОВСКОЙ ОБЛАСТИ

В настоящее время в 59 % случаев туберкулез выявляется при профилактических обследованиях. Результаты анализа данных туберкулиновой чувствительности, полученных при массовой туберкулинодиагностике, свидетельствуют о наличии дефектов при проведении и оценке результатов реакции Манту. При выявлении туберкулеза в общей лечебной сети, подозрение на специфический процесс возникает только вследствие неэффективности проводимой терапии, без проведения целенаправленного обследования.

Ключевые слова: туберкулез, подростки, диагностика.

Now in 59 % the tuberculosis comes to light at preventive inspections. The results of the analysis of the data tuberculin of sensitivity received at mass tuberculin of diagnostics, testify to presence of defects at realization and estimation of results of reaction Mantu. At revealing a tuberculosis in a common medical network the suspicion on specific process arises only owing to an inefficiency of spent therapy, without realization of purposeful research.

Key words: tuberculosis, adolescents, diagnostics.

Увеличение заболеваемости и смертности от туберкулеза в России, отмечающееся с начала 90-х годов, представляет собой серьезную проблему [1]. Туберкулез в Сибири достиг масштабов эпидемии [2]. В Кузбассе темпы увеличения и уровень эпидпоказателей превышают средние по России и выше таковых в Сибири [3]. Напряженная эпидобстановка в области сказывается и на распространенности инфекции среди детей и подростков.

Целью работы явилось изучение состояния выявления и лечения туберкулеза органов дыхания у подростков в Кемеровской области.

Проведен анализ 110 случаев заболеваний туберкулезом органов дыхания у детей 12-17 лет. Отбор материала проводился сплошным методом. Всем больным проведено клинико-анамнестическое, лабораторное, рентгенологическое обследование.

Среди заболевших преобладали пациенты 15-17 лет (60 %). Наибольший удельный вес имели: инфильтративный туберкулез (41,8 %), туберкулез внутригрудных лимфатических узлов (19,1 %), экссудативный плеврит (16,4 %) и очаговый туберкулез (15,5 %). Туберкулез внутригрудных лимфатических узлов в 2/3 случаев имел осложненное течение. Частота деструктивных форм составила 36,4 %.

Бактериовыделение выявлено у 25,5 % больных, в основном, при инфильтративном туберку-

лезе и туберкулезе внутригрудных лимфатических узлов. Лекарственная устойчивость имела у 1/4 бактериовыделителей.

В 67,3 % случаев заболевшие дети были из благополучных в социальном плане семей и имели удовлетворительные материально-бытовые условия. Большинство больных (60 %) составили лица с установленным источником заражения. Проживали в очагах туберкулезной инфекции и находились в тесном контакте с родственниками, больными туберкулезом, 28,2 % детей.

Оценка качества противотуберкулезных прививок показала, что у половины детей не было эффективного поствакцинного иммунитета. У 12,4 % подростков рубчики после вакцинации отсутствовали, у 41,6 % —поствакцинные рубчики были менее 5 мм.

В течение первых пяти лет после выража заболевания туберкулезом 55,3 % детей. Состояли на учете у фтизиатра и получали химиопрофилактическое лечение по поводу инфицирования МБТ или усиления чувствительности только 24,5 % подростков. Нуждались в проведении химиопрофилактики 63 % детей. Профилактическое лечение в достаточном объеме и регулярно получали только 12,7 % пациентов.

У большинства подростков туберкулез был выявлен при проведении флюорографии (31,8 %), планового обследования по контакту (14,5 %), туберкулинодиагностики (13,6 %). Часть больных,

выявленных профилактически, предъявляли жалобы на кашель в течение месяца и более (19,1 %), снижение массы тела в последние три месяца (27,3 %), быструю утомляемость и слабость (34,5 %), повышение температуры до фебрильных цифр (8,2 %), кровохарканье (3,6 %).

Изменение туберкулиновой чувствительности чаще устанавливалось при обследовании в диспансере, чем при массовой туберкулинодиагностике. В стационаре гиперергическая чувствительность отмечалась у 21 % больных, выражена — у 14 %, нарастание туберкулиновой чувствительности на 5 мм и более — у 10 %. Несовпадение между результатами оценки туберкулиновых реакций говорит о недостаточном внимании общей сети к оценке туберкулиновых проб у подростков.

При обращении к врачу заболевание диагностировано в 40,9 % случаев. У большинства пациентов (29,1 %) диагноз установлен через 3 недели после обращения. Почти во всех случаях подозрение на туберкулез возникало из-за неэффективности проводимой терапии, без предварительного целенаправленного обследования (туберкулиновые пробы, исследование мокроты на МБТ, консультация фтизиатра). При этом, у многих детей заподозрить туберкулез можно было при первичном обращении: почти половина детей имели контакт с больными активным туберкулезом, отмечали ухудшение самочувствия, похудание, длительный кашель.

В половине случаев (49,2%) заболевание начиналось постепенно, у 32,6 % детей — остро. Бессимптомное течение отмечено в 18,2 % случаев. У 82,8 % подростков отмечались симптомы интоксикации, умеренно или слабо выраженные. Лихорадка зарегистрирована у 49 % детей. Кашель отмечался у 68,2 % больных, у половины — длительный, сухой. Боли в грудной клетке были у 31,8 % пациентов, кровохарканье — у 8,1 %.

При проведении пробы Манту с 2 ТЕ ППДЛ, у 20,9 % больных выявлена гиперергическая реакция, у 27,3 % — высокая нормергическая (папула 15-16 мм), у 36,4 % — умеренная нормергическая (папула 10-14 мм), у 14,5 % — слабо положительная (менее 10 мм), у 0,9 % — отрицательная. У половины больных (48,2 %) отмечена выраженная чувствительность к туберкулину.

Лечение больных проводилось в соответствии с рекомендациями ВОЗ. Средняя продолжительность противотуберкулезной терапии в специализированном стационаре составила 6,5 месяцев. Клинический эффект достигнут у 83,7 % детей, в 12,7 % случаев лечение было прервано через 1-4 мес., без полного клинического эффекта, из-за отказа или нарушений режима.

Полное излечение по рентгенологическим данным отмечено у 14,9 % пациентов. У 62,8 % больных сформировались малые остаточные изменения. Большие остаточные изменения сохранились у 19,1 % детей. В 80 % случаев большие остаточные изменения наблюдались у больных с поздно выявленным заболеванием. Кроме того, у каждого четвертого наблюдалось наличие лекарственной устойчивости МБТ к противотуберкулезным препаратам, у каждого шестого — плохая переносимость рифампицина.

ВЫВОДЫ

1. В 83 % случаев туберкулез органов дыхания у подростков сопровождается клиническими проявлениями (слабость, утомляемость, снижение массы тела, кашель).
2. При изучении данных туберкулиновой чувствительности, выявлены дефекты в проведении массовой туберкулинодиагностики.
3. В общей лечебной сети целенаправленные исследования, направленные на диагностику туберкулеза, не проводятся.
4. Больные долгое время не обращаются за медицинской помощью, что приводит к формированию больших остаточных изменений и увеличивает риск рецидива заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Шилова, М.В. Туберкулез в России в конце XX века / Шилова М.В. // Пробл. туберкулеза. — 2001. — № 5. — С. 8-13.
2. Туберкулез в Сибири в начале 21 века / Погожева Л.М., Мурашкина Г.С., Новикова Н.М. и др. — Новосибирск, 2002. — 83 с.
3. Копылова, И.Ф. Состояние диагностики и лечения туберкулеза органов дыхания в Кемеровской области / Копылова И.Ф. // Туберкулез — проблема общественного здравоохранения: Сб. трудов юбил. науч.-практ. конф. — Кемерово, 2002. — С. 69-71.

* * *

ЛУКАШОВА Елена Николаевна - врач-ординатор Кемеровского областного клинического противотуберкулезного диспансера.

Закончила клиническую ординатуру на кафедре педиатрии Кемеровской государственной медицинской академии под руководством Л.М. Казаковой.

Е.И. Лютина, Т.Н. Курилова, Ф.К. Манеров, И.А. Федосова, С.С. Каравашкина
Новокузнецкий государственный институт усовершенствования врачей, г. Новокузнецк

К ВОПРОСУ О РАСПРОСТРАНЕННОСТИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЫ У ДЕТЕЙ ЮГА КУЗБАССА

Эпидемиологическое исследование проводилось методом анкетирования с помощью русифицированной версии стандартизированной программы «Международное исследование астмы и аллергии у детей» («ISAAC»). Выявлены существенные различия между данными распространенности симптомов и диагнозов бронхиальной астмы, полученными посредством опросов и при клиническом обследовании тех же лиц.

Ключевые слова: распространенность, бронхиальная астма, эпидемиологическое обследование, дети.

Russian variant (russification) of standardized written questionnaires developed by an International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) was administered in our surveys of children. Significant differences between the prevalence rates of bronchial asthma symptoms and diagnoses have been detected using written questionnaires and findings of clinical examinations in children enrolled into our studies.

Key words: prevalence, bronchial asthma, epidemiologically identified, childrens.

Бронхиальная астма (БА) у детей является актуальной проблемой современной педиатрии. По данным ВОЗ, аллергические заболевания входят в число ведущих форм патологии по различным показателям (распространенность, заболеваемость, тяжесть и т.д.) [1, 2].

Распространенность астмы в детском возрасте варьирует от 0,5 % до 30 % [1]. Количество больных растет повсеместно, однако причины этого явления и противоречия в показателях распространенности в разных регионах остаются не изученными. Социальная значимость проблемы БА и материальный ущерб от заболевания диктуют необходимость проведения эпидемиологических исследований.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Основой эпидемиологического исследования явилась русифицированная версия стандартизированной программы «Международное исследование астмы и аллергии у детей («ISAAC»)» [3].

Для получения достоверных результатов использовался метод случайной выборки школ для участия в исследовании. Этим методом были отобраны 30 школ г. Новокузнецка, в которых проведено сплошное анкетирование детей 1-х и 8-х классов.

В каждой возрастной группе было запланировано анкетирование трех тысяч детей. На вопросы анкеты ответили 5592 ребенка (93,2 %). Правильно заполненных анкет оказалось 5445. Заполненные с нарушением правил анкеты (2,6 %) в исследование не

вошли. Стандартизированная программа допускает участие в исследовании не менее 90 % школьников из числа запланированных и не более 5 % неверно заполненных анкет. Репрезентативность выборки заложена в программу и план исследования «ISAAC», поэтому подтверждения не требует.

Среди 5445 анкетированных детей школьники первых классов составили 2970, восьмиклассники — 2475.

Основной целью программы «ISAAC» является выявление и изучение симптомов аллергических заболеваний путем субъективной оценки анкетированных. Для объективизации полученных данных рамки программы были расширены введением дополнительного этапа обследования лиц, имевших респираторные симптомы, с целью клинической верификации диагноза.

Дополнительное обследование включало сбор анамнеза, клинический осмотр, оценку ФВД (спирометрия, пикфлоуметрия), исследование аллергологического статуса и определение общего Ig E в сыворотке крови. Из 1242 приглашенных, 123 ребенка отказались от дальнейшего исследования.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

На вопрос анкеты о наличии «затрудненного хрипящего, свистящего дыхания и свистов в грудной клетке когда-нибудь» положительно ответили 1242 ребенка, что составило 22,8 % (табл. 1).

Только половина респондентов из ответивших (633 чел., 11,6 %) положительно отмечали аналогичные симптомы за последние 12 месяцев. Таким

Таблица 1
Данные о положительных ответах респондентов на вопросы анкеты

Результаты положительных ответов	1 кл. (n = 2970)		8 кл. (n = 2475)		Всего (n = 5445)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
О затрудненном дыхании "когда-либо"	646	21,8	596	24,1	1242	22,8
О затрудненном дыхании за последние 12 мес.	318	10,7	315	12,7	633	11,6
О сухом ночном кашле за последние 12 мес.	256	8,6	339	13,7	595	10,9
О ранее установленном диагнозе БА	82	2,8	98	4,0	180	3,3

образом, вторая половина обследованных (609 детей) имела симптомы измененного дыхания только в анамнезе.

На пункт анкеты о наличии «сухого кашля по ночам за последние 12 месяцев, кроме кашля, связанного с простудой или инфекцией дыхательных путей», утвердительных ответов было почти столько же, как и на предыдущий пункт анкеты. Вместе с тем, утвердительные ответы (несмотря на уточнение вопроса «кроме кашля, связанного с простудой») нередко были обусловлены инфекционным характером заболевания (ОРВИ, бронхиты, коклюш, ЛОР-патология), атопией, гастро-эзофагальным рефлюксом и другими причинами.

На пункт анкеты о наличии «когда-нибудь бронхиальной астмы» утвердительно ответили 180 школьников (3,3 %). Сравнение полученных результатов с базой данных о детях, состоящих на диспансерном учете по поводу БА, и с данными детских врачей-аллергологов, показало что лишь 98 человек наблюдались аллергологом и имели записи о диагнозе БА в амбулаторной карте. Ответы 84-х респондентов оказались ложноположительными, а у 2-х — ложноотрицательными (табл. 2).

Таблица 2
Данные уточненных диагнозов БА у детей

1 кл. (n = 2970)		8 кл. (n = 2475)		Всего (n = 5445)	
Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
52	1,8	46	1,9	98	1,8

Клинически верифицированный диагноз БА выставлен лишь у 28 детей из всех анкетированных (0,5 %). Все они «имели респираторные симптомы за последние 12 месяцев». Среди детей, отметивших наличие «симптомов затрудненного, хрипящего, свистящего дыхания, свистов в грудной клетке за последние 12 месяцев», 52 ребенка отказались от обследования, 82 — имели установленный ранее диагноз БА, 141 — ответили ложноположительно. У остальных детей (330 чел.) положительный ответ был связан с альтернативными диагнозами — ОРВИ (87), бронхитами (85), заболеваниями ЛОР-органов (63), физической нагрузкой (59), гастро-эзофагальным рефлюксом (25), коклюшем (7), острой пневмонией (2), врожденными пороками развития трахеобронхального дерева (2).

Из 609 детей, имевших симптомы затрудненного дыхания в анамнезе, 71 — отказались от обследо-

вания, 16 — имели ранее установленный диагноз БА, 138 — дали ложноположительные ответы. Остальные имели менее двух эпизодов бронхообструктивного синдрома в анамнезе до 1 года (37), после года (65), ОРВИ с фебрильной температурой (109), заболевания ЛОР-органов (64), бронхиты (38), острые пневмонии (18), реакцию при физической нагрузке (32), гастро-эзофагальный рефлюкс (19), врожденные пороки сердца (2).

Таким образом, клинический диагноз БА имели 126 детей (у 98 был установлен ранее, у 28 — в результате эпидемиологического исследования), что составило 2,3 %.

По данным официальной статистики, в г. Новокузнецке, несмотря на рост показателей заболеваемости с 0,73 % до 3,11 % и показателей распространенности с 0,48 % до 1,33 % в течение 1990-2001 гг., цифры распространенности незначительно отличаются от данных, полученных при эпидемиологическом исследовании. Так, при показателях статистической распространенности БА среди детей 7-8 лет и 13-14 лет 2,1 % и 1,8 %, соответственно, эпидемиологическая распространенность составила 2,5 % у первоклассников и 2,1 % у восьмиклассников.

ОБСУЖДЕНИЕ

Недостаток данных о причине роста распространенности атопических заболеваний, а также о различиях внутри и между популяциями, повлиял на создание стандартизированных программ для изучения астмы и аллергии у детей (ISAAC) [4] и взрослых (ECRHS) [1]. Достоверность сравнения распространенности БА между различными регионами остается проблематичной из-за отсутствия точных определений. Для того, чтобы проводить корректное сравнение показателей, необходимо остановиться на терминологии [1].

Клиницисты обычно имеют дело с двумя показателями частоты событий: распространенность («prevalence»), который исследователь получает в ходе эпидемиологических обследований, и частота новых случаев («incidence»). Распространенность и частота новых случаев — две разные характеристики популяции. Распространенность показывает, какая доля популяции имеет изучаемое состояние, а частота новых случаев — каков темп появления новых случаев в популяции за определенный промежуток времени.

Существует еще один показатель — болезненность, который определяется как степень влияния заболевания на качество жизни человека. По данным нашей статистики, в термин «болезненность» вкладывается «количество всех зарегистрированных случаев заболевания» или «число больных, состоящих на диспансерном учете, выраженное в

процентах от общей популяции». Термин «болезненность», являясь пассивным показателем, т.е. полученным по обращаемости населения за медицинской помощью, может приравниваться к «распространенности». Вместе с тем, существующая разница между показателями болезненности и распространенности («prevalence»), должна выявлять больных, не обратившихся за медицинской помощью. На этот вопрос и отвечают эпидемиологические исследования.

Неверное толкование терминов приводит к тем ошибкам и той неразберихе, которая существует в настоящее время в статьях, касающихся эпидемиологических исследований по программе «ISAAC». Такие несоответствия обусловлены рядом причин.

Во-первых, из-за подмены показателей распространенности признака с распространенностью установленного диагноза БА, когда астмаподобные симптомы подменяются термином «диагноз БА». Респираторные симптомы оцениваются только в контексте БА, не учитывая тот факт, что затрудненное дыхание может быть симптомом альтернативных заболеваний. В частности, свистящее дыхание или дыхание с присвистом и свисты в грудной клетке считаются одним из кардинальных симптомов БА. Клиническое обследование детей, положительно ответивших на данный пункт анкеты, показало, что подавляющая часть анкетировемых вкладывает иной смысл в это понятие. Утвердительный ответ на этот вопрос у большинства из ответивших детей (714 из 1242, 57,5 %) был связан с альтернативными диагнозами, и только у 126 (10,1 %) — с истинной БА.

Во-вторых, из-за переоценки субъективного фактора при ответе на вопросы анкеты, использующие описательные термины, что частично устранимо с помощью видеовопросников [1]. Так, по данным исследований, где применялись видеовопросники, показатели распространенности симптомов снижались в 2 и более раз [5].

В-третьих, из-за отсутствия указаний в работах на ложноположительные результаты, а также из-за несоблюдения рекомендаций, касающихся числа опрошенных.

В-четвертых, проводя выборочные наблюдения среди групп детей определенного возраста (7-8 и 13–14 лет), авторами делаются выводы о распространенности симптомов или заболеваний на всю детскую популяцию.

Полученные нами данные, характеризующие распространенность симптомов БА, существенно не отличаются от аналогичных данных в различных городах РФ и СНГ. В исследованиях зарубежных авторов распространенность свистящего дыхания за последние 12 месяцев колеблется от 2,1–4,4 % в Албании, Китае, Греции, Грузии и Индонезии, до 29,1–32,2 % в Австралии, Новой Зеландии, Ирландии и Великобритании.

Данная публикация преследует цель показать, что результаты, полученные по стандартизованным вопросам, отражают лишь распространенность симптомов заболеваний, но не нозологических форм. Чтобы поставить достоверный диагноз, необходима дополнительная клинико-аллергологическая оценка, проводимая у тех же респондентов. Неверная интерпретация данных опросника «ISAAC» может привести к тому, что, существовавшая в России незначительная гиподиагностика БА (по нашим данным), сменится неоправданной гипердиагностикой.

ВЫВОДЫ:

1. Данные эпидемиологического исследования, проведенные в г. Новокузнецке, выявили значительное расхождение между распространенностью симптомов БА (22,8 %) и распространенностью диагноза БА (2,3 %), выявленного и установленного при клиническом обследовании тех же лиц.
2. Показатели распространенности БА, установленные в ходе клинико-аллергологического обследования респондентов (2,3 %), и данные официальной статистики среди этих же возрастных групп (1,9 %) мало различаются, и не могут свидетельствовать о значительной гиподиагностике БА в регионе.
3. Анкета «ISAAC» информативна только для оценки распространенности симптомов аллергических заболеваний. Для клинической верификации диагноза необходимо проведение дополнительного этапа клинико-аллергологического обследования среди положительно ответивших респондентов.
4. Использование программы «ISAAC» требует соблюдения всех правил исследования и не позволяет, без дальнейшего клинического скрининга анкетировемых, оценивать показатели заболеваемости и распространенности, подменяя диагноз БА симптомами.

ЛИТЕРАТУРА

1. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы / Под ред. Чучалина А.Г. — М., 2002. — 160 с.
2. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактики». — М., 1997. — 93 с.
3. Стандартизированные эпидемиологические исследования аллергических заболеваний у детей. Адаптация программы «Международное исследование астмы и аллергии у детей (ISAAC)» в России. — М., 1998. — 30 с.
4. Intrnational study of asthma and allergi-es in childhood (ISAAC): rationale and methods / Asher M.I., Keil U., Anderson H.R. et al. // Eur. Respir. J. — 1993. — V. 8, № 3. — P. 483-491.
5. Asher, M.I. Wordwide variations in the prevalence of asthma symptoms: the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC) / Asher M.I. // Eur. Respir. J. — 1998. — V. 12, № 2. — P. 315-335.

* * *

Ю.Ф. Лобанов, Д.С. Фуголь, Н.В. Шахова
Алтайский государственный медицинский университет, г. Барнаул

ПРОТИВОРЕЦИДИВНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ЭРОЗИВНЫХ ГАСТРОДУОДЕНИТОВ У ДЕТЕЙ

Ежеквартальный месячный противорецидивный курс лечения эрозивных гастродуоденитов Гастроцепином, Вентером и Де-нолом значительно снижает частоту рецидивирования заболевания. Наилучшим из них в профилактике эрозивного гастродуоденита у детей является Де-нол. Выбор тактики противорецидивной терапии должен учитывать факторы риска, к которым у детей относятотягощенную наследственность, возраст в зависимости от пола, курение у подростков и стойко высокие показатели желудочной секреции.

Ключевые слова: противорецидивное лечение, эрозивный гастродуоденит, дети.

Quarterly monthly occurrence of illness the rate of treatment erosion gastroduodenitis Gastrocepinum, Venter and De-nol considerably reduces frequency occurrence again of disease. Best of them in preventive maintenance erosion gastroduodenitis at children is De-nol. The choice of tactics occurrence of illness of therapy should take into account risk factors, by which at children carry the burdened heredity, age depending on a floor, smoking at the teenagers and high parameters gastric acid.

Keywords: occurrence of illness, erosion gastroduodenum, children.

Успехи, достигнутые в последние годы в диагностике и лечении хронической гастродуоденальной патологии (ХГДП), как у взрослых, так и у детей, не решают важнейшей проблемы — рецидивирования заболевания. Вопрос о профилактическом лечении является одним из центральных в гастроэнтерологии. Тактика его продолжает активно разрабатываться и уточняться [1, 2]. Найденные подходы к решению этого вопроса во многом противоречивы [3].

Общепризнано, что в течение первого года после обострения рецидив заболевания возникает у 30-60 % больных, по данным других авторов — у 70-90 % взрослых больных, а через 2-3 года — у всех больных [4]. У детей, также как у взрослых, после успешного лечения обострения ХГДП, отмечаются рецидивы заболевания [5, 6].

Под наблюдением находились 614 детей в возрасте 4-15 лет, страдающих эрозивными гастродуоденитами (ЭГД).

У большинства больных эрозии локализовались в желудке (85,0 %), значительно реже (8,5 %) — в двенадцатиперстной кишке (ДПК) и лишь у 6,5 % больных отмечалось одновременное поражение желудка и ДПК.

При эндоскопическом исследовании были выделены два основных типа эрозий. Первый тип — «неполные» (острые, простые, плоские, геморрагические) — поверхностные дефекты слизистой оболочки (СО) различной величины и формы, покры-

тые геморрагическим или фибринозным налетом, на фоне неизменной или гиперемированной слизистой. Второй тип — «полные» — хронические эрозии, выбухания СО округлой формы, чаще более яркой окраски, чем окружающая слизистая, с втяжением в центре, иногда покрытые некротическим налетом, края втянутые, пологие и ровные. Эрозии оценивались как единичные (при количестве до 3-х в одном наблюдении) и как множественные (более 3-х).

У большинства детей с ЭГД эрозии локализовались в антральном отделе желудка (73,4 %), преобладали хронические эрозии (58,8 %). Острые эрозии отмечены в 35,0 % случаев, сочетание хронических и острых — в 6,2 %.

Полные эрозии обычно были множественными (55,2 %), среди неполных — множественные и единичные эрозии встречались с одинаковой частотой. На СО дна и тела желудка преобладали множественные неполные (острые) эрозии. Размеры эрозий желудка — 0,5-1,2 см.

Эрозии ДПК у всех наблюдавшихся нами детей локализовались в луковице ДПК. У большинства больных (86,7 %) имелась характерная локализация — на передней стенке верхней трети луковицы. Среди эрозий ДПК, как и в желудке, преобладали хронические, но среди тех и других преобладали единичные (полные единичные — 78,9 %, неполные единичные — 68,5 %). Размеры эрозий ДПК — 0,2-0,6 см.

У 24,1 % детей рецидивирование заболевания наблюдалось 1 раз в год, у 39,0 % — 2 раза в год, у 23,2 % — 3-4 раза в год, у 13,6 % детей имело место непрерывно-рецидивирующее течение ЭГД.

Частые госпитализации детей с рецидивами заболевания влекут за собой не только большие материальные затраты, но и травмируют ребенка, вынужденного расставаться с семьей и изменять образ жизни. Поэтому основной задачей педиатров является отработка более эффективного противорецидивного лечения, способствующего достижению стойкой ремиссии и устранению рецидивов [7].

Частота рецидивов ЭГД меняется в течение года. До недавнего времени в большинстве регионов нашей страны общепринятым было положение о наибольшей частоте рецидивов в осенний и весенний периоды [3]. В последние годы гастроэнтерологи пришли к выводу, что каждый гастроэнтерологический больной имеет индивидуальный «календарь обострений», который на протяжении многих лет остается неизменным [2]. Этот календарь и берется за основу сезонного противорецидивного лечения, которое начинается за 2-4 недели до предполагаемого обострения и продолжается 4-6 недель. Для противорецидивного лечения используют те же препараты, которые были эффективны при лечении обострения ЭГД, хотя это правило не является строго обязательным.

В силу того, что сезонная профилактика ЭГД не дает ожидаемого эффекта, в последнее десятилетие все чаще используют пролонгированную терапию ЭГД.

Противорецидивное лечение ЭГД у детей, в основном, проводится в осенне-весенний период, комплексом препаратов, включающих антациды, адсорбенты, М-холинолитики и репаранты [3]. До сих пор при его проведении не учитывалось значение геликобактериоза в генезе возникновения рецидива ЭГД.

Мы предприняли попытку анализа результатов противорецидивной терапии ЭГД у детей различными препаратами, сравнивая их с результатами принятого в педиатрии сезонного осенне-весеннего профилактического лечения «традиционным» комплексом препаратов (1-я группа, 23 ребенка). Вторую группу составили больные с ЭГДО (21 чел.), которые в качестве противорецидивного лечения получали Вентер. В 3-ю группу вошли 10 детей, получавших Вентер в сочетании с Трихополом, в качестве антигеликобактерного средства. Четвертую группу составили 14 детей, которым в качестве противорецидивного лечения применялся Де-нол. Пациенты 5-й группы (13 чел.) получали Гастроцепин. В 6-ю группу вошли 15 детей, не получавшие какого-либо противоэрозивного лечения и находившиеся на терапии «по требованию», т.е. в период клинико-эндоскопического обострения до момента репарации эрозивного дефекта. Седьмую группу составили дети, находившиеся на пролонгированном противорецидивном лечении блокаторами H₂-рецепторов гистамина.

Во 2-ю-5-ю группы вошли дети без специального подбора и учета частоты рецидивирования ЭГД. Это позволило более объективно оценить эффективность той или иной схемы противорецидивного лечения. У 228 детей, наблюдавшихся не менее одного года, был проанализирован график обострений ЭГД, в зависимости от сезона. Наибольшее число обострений ЭГД у детей приходилось на февраль-март, независимо от характера течения заболевания, в отличие от взрослых, где максимальная частота рецидивирования фиксируется в осенний период. Несколько реже обострения ЭГД возникали у детей в январе, октябре-ноябре, июне, затем — в мае-апреле и июле. Самый низкий процент рецидивирования выявлен в августе-сентябре.

В связи с этим, в оценке эффективности противорецидивной терапии использовались ежеквартальные месячные курсы лечения. Отправной индивидуальной точкой отсчета при этом являлось последнее обострение ЭГД у ребенка. Длительность наблюдения за детьми составила 1-1,5 года.

Контрольная ЭГДФС проводилась после окончания первого месяца противорецидивной терапии, затем один раз в квартал или «по требованию», при появлении клинических симптомов обострения, после чего следовал очередной курс противорецидивной терапии, а при обострении назначалось противоэрозивное лечение. Каких-либо побочных эффектов от применяемых препаратов не отмечено (таблица).

Как видно из таблицы, сезонное весенне-осеннее профилактическое лечение ЭГД у детей 1-ой группы (2 раза в год без учета индивидуального графика обострений) не предупредило рецидива заболевания уже на первом году наблюдения. Средний срок ремиссии составил 7 месяцев, что достоверно не отличается от частоты рецидивирования у детей, лечившихся «по требованию» (срок ремиссии — 6,1 мес.).

Анализ эффективности противорецидивного лечения в других группах показал, что в каждой из них, по сравнению с 1-й и 6-й, отмечался положительный эффект. Этот эффект выражался в снижении частоты возникновения рецидивов (21,4-66,6 %) и в увеличении общих сроков ремиссии (10,7-16,9 мес.).

На фоне ежеквартального месячного курса лечения Вентером (2-я группа) и Гастроцепином (5-я группа) частота рецидивирования составила 66,7 % и 53,8 %, соответственно, сроки ремиссии — 10,5 и 8 месяцев.

При подключении к Вентеру Трихопола (3-я группа) частота рецидивов уменьшилась вдвое (30,0 %). Общий срок ремиссии составил 15 месяцев, что более чем в два раза превышало длительность ремиссии у детей, получавших «традиционную» сезонную терапию (1-я группа) и в 1,5 раза больше, чем у детей, находившихся на монотерапии Вентером (2-я группа).

Наилучший эффект получен у детей 4-й группы, при лечении Де-нолом. Частота рецидивирова-

Таблица
Эффективность различных схем противорецидивного лечения ЭГД у детей

Группы детей	N	Критерий эффективности				
		Рецидив		Без рецидива		Средние сроки ремиссии (%)
		Число детей (%)	Срок ремиссии (мес.)	Число детей (%)	Срок ремиссии (мес.)	
I-я группа - сезонное весенне-осеннее лечение традиционным комплексом	23	23 (100,0 %)	7,0	-	-	7,0
II-я группа - ежеквартальный месячный курс Вентера	21	14 (66,6 %)	10,5	7 (33,4 %)	15,5	12,0
III-я группа - ежеквартальный месячный курс Вентера + Трихопол	10	3 (30,0 %)	8,5	7 (70,0 %)	17,0	15,0
IV-я группа - ежеквартальный месячный курс Де-нола	14	3 (21,4 %)	12,9	11 (78,6 %)	18,0	16,9
V-я группа - ежеквартальный месячный курс Гастроцепина	13	7 (53,8 %)	8,0	6 (46,2 %)	13,0	10,7
VI-я группа - без противорецидивного лечения. Терапия по "требованию"	15	15 (100,0 %)	6,1	-	-	6,1

ния у них составила 21,4 %, срок ремиссии — более года (12,9 мес.). Средний срок ремиссии в этой группе был самым продолжительным, и составил 16,9 месяцев.

Таким образом, осенне-весеннее противорецидивное лечение ЭГД у детей антацидами, М-холинолитиками и репарантами малоэффективно. Ежеквартальный месячный противорецидивный курс лечения ЭГД Гастроцепином, Вентером и, особенно, Де-нолом значительно снижает частоту рецидивирования заболевания. В профилактике ЭГД у детей наиболее эффективным является Де-нол. Назначение других препаратов (Вентера, Гастроцепина) желательно сочетать с антигеликобактерными средствами.

Выбор тактики противорецидивной терапии у детей должен учитывать факторы риска, к которым относят отягощенную наследственность, возраст в зависимости от пола, курение у подростков, стойко высокие показатели желудочной секреции, наличие *Helicobacter Pylori* (НР). На современном этапе, следует признать оптимальным дифференцированное профилактическое лечение ЭГД, что, бесспорно, будет оказывать влияние на предупреждение ранней инвалидизации больных.

Если не обеспечивается полноценная регенерация эпителия СО, что в большой степени зависит от протекающего в ней воспалительного процесса, то ожидать стойкой ремиссии не приходится. Если у больного не удалось уничтожить НР, то рецидив возникает у 75-84 % больных, если же бактерии были уничтожены — у 10-20 % [8]. Существуют различные точки зрения на скорость восстановления НР. Ряд авторов определяют НР уже через 6-12 месяцев после успешного лечения более чем у половины больных [9]. Следовательно, необходимо решать вопрос о применении повторных курсов Де-нола в противорецидивной терапии ЭГД.

При нарушении процессов естественной элиминации НР и при инвазии ею детей с хроническими эро-

зиями СО ГДО, мы имеем многообразие форм течения заболевания, с различной частотой рецидивирования. С этой же точки зрения можно объяснить тот факт, что у ряда детей, имевших 2-3 рецидива ЭГД в год, после однократного 4-6-недельного курса лечения Де-нолом, прекращалось или значительно уменьшалось рецидивирование ЭГД, даже при сохранявшемся НР. В то же время, у 20 % детей, получавших ежеквартальные месячные курсы Де-нола, рецидивирование заболевания сохранялось с прежней частотой.

ЛИТЕРАТУРА

1. Лечение эрозивно-язвенных поражений верхних отделов желудочно-кишечного тракта в условиях поликлиники / Адрианова О.П., Соколов Л.К. и др. // Тер. архив. — 1991. — № 8. — С. 73-75.
2. Григорьев, П.Я. Диагностика и лечение хронических болезней органов пищеварения / Григорьев П.Я., Яковенко Э.П. — М., 1990. — 384 с.
3. Апостолов, Б.Г. Особенности течения эрозивных гастритов, бульбитов и гастродуоденитов в детском возрасте / Апостолов Б.Г., Соколова М.И., Мельников И.Ю. // Вопр. охр. мат. и дет. — 1983. — № 3. — С. 11-14.
4. Заболевания органов пищеварения у детей (тонкая и толстая кишка). / Под ред. Баранова А.А., Климанской Е.В. — М., 1999. — 272 с.
5. Лобанов, Ю.Ф. Клинико-иммунологические параллели при геликобактериозном поражении гастродуоденальной зоны у детей: Автореф. дис. ... канд. мед. наук / Лобанов Ю.Ф. — М., 1992. — 18 с.
6. Graham, D.Y. Treatment of *Helicobacter pylori* reduces the rate of rebleeding in peptic ulcer disease / Graham D.Y., Hepps K.S., Ramirez F.C. // Scand. J. Gastroenterol. — 1993. — Vol. 28. — P. 939-942.
7. Абдулхаков, Р.А. Отдаленные результаты эффективности отдельных комплексов противоязвенной терапии / Абдулхаков Р.А., Билич И.А. // Тез. XIX Всес. съезда терапевтов. — Ташкент, 1989. — С. 222-223.
8. Powell, K.U. *Helicobacter pylori* eradication in patients with peptic ulcer disease: clinical consequences and financial implications / Powell K.U., Bell G.D., Bolton G.H. // O. J. Med. — 1994. — Vol. 87. — P. 283-290.
9. Non-ulcer dyspepsia and short term De-Nol therapy: a placebo controlled trial with particular reference to the role of *Campylobacter pylori* / Rokkas T., Pursey C., Uzoehina E. et al. // Gut. 1988. — Vol. 29. — P. 1386-1391.

* * *

ВЛИЯНИЕ ОЗДОРОВИТЕЛЬНОГО БЕГА НА СОСТОЯНИЕ ЗДОРОВЬЯ ДЕТЕЙ ШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА

Исследовали состояние здоровья детей 9–13 лет, занимавшихся оздоровительным бегом во время динамической перемены после третьего урока. Контроль функционального состояния организма проводили автоматизированным ритмографическим комплексом ОРТО. Показано, что к концу учебного года количество детей с удовлетворительной адаптацией увеличилось в два раза.

Ключевые слова: дети, оздоровительный бег, функциональное состояние, комплекс ОРТО.

Двигательная активность — одно из необходимых условий жизни. Она рассматривается как естественная потребность на всех этапах онтогенеза организма, особенно в период развития, совпадающий с обучением в школе [1]. С поступлением в школу двигательная активность ребенка падает во много раз. Уроки физического воспитания и физкультурные паузы не могут компенсировать дефицит движения [2]. Решить проблему может введение в расписание школьных занятий динамических (подвижных) перемен, которые можно наполнить оздоровительным бегом. Разработка технологий рационального использования различных видов и режимов физической активности является нерешенной проблемой до настоящего времени.

В связи с этим мы изучили влияние оздоровительного бега на функциональное состояние (ФС) организма детей и разработали методику оптимизации физической нагрузки с помощью кардиоритмографии.

Воспитанники школы-интерната № 5 санаторного типа г. Ленинск-Кузнецкий (90 человек) занимались оздоровительным бегом на динамической перемене после третьего урока, в интервале между 11 и 12 часами. Бег проводился в парке, расположенном вблизи школы. Адекватность темпа определялась возможностью вести во время бега непринужденную беседу, и была в границах средней аэробной мощности (частота сердечных сокращений на уровне 60–70 % от максимальной). Дистанция и продолжительность бега — 500–2000 метров в течение 6–16 мин.

В начале исследования дети были разделены на 2 группы. В первой группе объем нагрузки был умеренным — бег в течение 6–11 минут, на дистанцию 500–1250 метров. Группу составили 48 школьников, средний возраст — $10,5 \pm 0,4$ лет. Во второй группе объем нагрузки был больше — бег по 11–16

минут, на дистанцию 1250–2000 метров. Группа состояла из 42 школьников, средний возраст — $11,2 \pm 0,37$ лет.

Контроль состояния детей проводился с помощью клинического наблюдения (степень утомления), пульсометрии и кардиоритмографии. В основе указанного метода лежит регистрация и анализ вариабельности сердечного ритма (ВСР). Определение ВСР (выраженность колебаний частоты сердечных сокращений по отношению к его среднему уровню) признано наиболее информативным неинвазивным методом оценки состояния вегетативной регуляции сердечно-сосудистой системы. Показатели же деятельности системы кровообращения отражают состояние всего организма [3].

Для записи и анализа кардиоритмограмм использовался автоматизированный комплекс «ОРТО» [4], который позволил оценить у каждого обследуемого тип вегетативной регуляции, степень напряжения регуляторных систем организма, функциональные резервы. Значимость каждого из заключений была определена эмпирическим путем, по клиническим данным наблюдения за пациентами. На основе анализа всей информации строилось интегральное заключение о ФС, в алгоритм диагностики которого заложены данные о возрастных особенностях параметров ВСР [4]. Программой предусмотрено семь вариантов заключений, отражающих три типа адаптации к различным воздействиям (удовлетворительная адаптация, напряжение механизмов адаптации, неудовлетворительная адаптация). Обследование детей проводили 1 раз в 3–4 недели.

Было выявлено, что под влиянием двигательной нагрузки динамика показателей ВСР мало зависела от возраста и пола и имела общие закономерности у детей с одинаковым исходным вегетативным тонусом. Поэтому в дальнейшем дети с различной регуляцией анализировались отдельно, в каждой груп-

не изучались по 3 подгруппы (с ваготонией, эйтонией и симпатикотонией).

В 1-й группе у лиц с эйтонией динамика интегральной оценки ФС организма достоверно не изменилась. При этом 39 % детей с эйтонией имели удовлетворительную адаптацию, 33 % — напряжение механизмов адаптации, 28 % — неудовлетворительную адаптацию. У большинства детей с симпатикотонией (73 %) ФС организма достоверно улучшилось и стало характеризоваться удовлетворительной адаптацией. То же наблюдалось у половины детей с ваготонией. Однако у детей с ваготонией в 30 % случаев сохранилось напряжение механизмов адаптации, в 20 % — неудовлетворительная адаптация.

По сравнению с началом исследования, в 1-й группе существенно увеличилась доля детей с удовлетворительной адаптацией, и сократилась доля детей с напряжением механизмов адаптации и неудовлетворительной адаптацией.

Во 2-й группе достоверные изменения динамики ФС организма произошли только у детей с эйтонией. Число детей с удовлетворительной адаптацией увеличилось до 70 %, исчезли случаи неудовлетворительной адаптации. У детей с симпатикотонией и ваготонией достоверных изменений ФС не отмечено. При этом у большинства детей с симпатикотонией (74 %) сохранилось напряжение механизмов адаптации. Дети с ваготонией разделились на 3 группы: с удовлетворительной адаптацией — 31 %, с напряжением механизмов адаптации — 29 %, с неудовлетворительной адаптацией — 40 %.

Отсутствие улучшения ФС у детей 2-й группы с ваготонией и симпатикотонией указывало на то, что для них необходимо делать поправку в начальной нагрузке. Полученные результаты свидетельствовали о том, что формирование адаптивных реакций зависело от индивидуальных особенностей вегетативной регуляции и объема мышечной нагрузки.

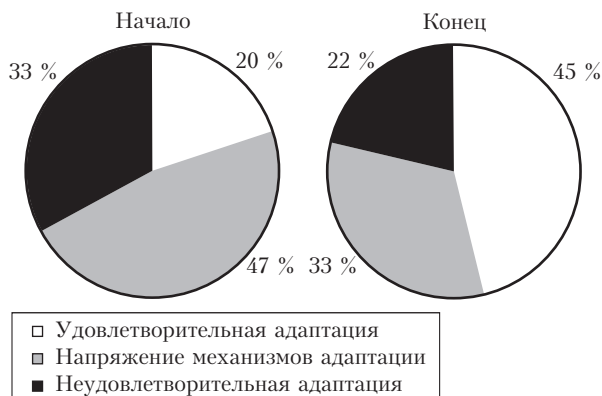
При неудовлетворительной адаптации, детям с симпатикотонией нагрузка была уменьшена на 70 %, детям с ваготонией и эйтонией — на 50 %. У детей с удовлетворительной адаптацией продолжительность процедуры, напротив, была увеличена, при эйтонии — на 20 %, при ваготонии — на 10 %.

Изменения ФС происходили за счет увеличения тренированности организма и из-за причин, не связанных с бегом. Такие трансформации состояний отслеживались, и беговую нагрузку у детей меняли. Деление на две группы перестало существовать че-

рез 6 недель эксперимента, в дальнейшем дети бежали в индивидуальном режиме.

В конце учебного года изменения ФС у детей, занимающихся бегом, были проанализированы. Выявлено, что число детей с удовлетворительной адаптацией увеличилось в 2,3 раза, а количество детей с напряжением механизмов адаптации и неудовлетворительной адаптацией уменьшилось в 2,5 раза (рисунк).

Рисунок
Динамика функционального состояния детей, занимающихся бегом, в течение учебного года



Таким образом, увеличение двигательной активности детей через ежедневный оздоровительный бег имело высокий оздоровительный и реабилитационный эффект. Полученные результаты позволяют рекомендовать описанную методику к применению в образовательных учреждениях санаторного типа и реабилитационных центрах.

ЛИТЕРАТУРА

- Куликов, В.П. Потребность в двигательной активности / В.П. Куликов, В.И. Киселев. — Новосибирск, 1998. — 144 с.
- Алифанова Л.А. Влияние двигательной активности в процессе академического урока на здоровье и развитие школьников / Алифанова Л.А. // Педиатрия. — 2002. — № 6. — С. 37.
- Баевский, Р.М. Математический анализ изменений сердечного ритма при стрессе / Р.М. Баевский, О.И. Кириллов, С.З. Клецкин. — М., 1984. — 287 с.
- Галеев, А.Р. Использование показателей сердечного ритма для оценки функционального состояния школьников с учетом их возрастных особенностей и уровня двигательной активности / Галеев А.Р.: Автореф. дис. ... канд. биол. наук. — Новосибирск, 1999. — 20 с.

* * *

ИГИШЕВА Людмила Николаевна - кандидат медицинских наук, доцент кафедры факультетской педиатрии Кемеровской государственной медицинской академии. Защитила кандидатскую диссертацию по теме "Психо-физиологические особенности подростков с первичной артериальной гипертензией" в 1996 г. Научный руководитель - Л.М. Казакова.

О.Ю. Синевич, М.И. Степнов, Л.А. Кривцова
Омская государственная медицинская академия, г. Омск

МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ КОРРЕКЦИЯ МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ ПРИ ЖЕЛЕЗОДЕФИЦИТНОЙ АНЕМИИ У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА

Целью исследования явилась разработка методов коррекции нарушений процессов перекисного окисления липидов и пуринового обмена у детей раннего возраста, больных железодефицитной анемией. Включение Рибоксина или Ацетилцистеина в комплексную терапию дефицита железа препятствует процессам гиперлипопероксидации мембранных структур эритроцитов.

Ключевые слова: дети, дефицит железа, перекисное окисление липидов.

Дефицит железа (ДЖ) остается широко распространенной патологией, особенно в детском возрасте [1, 2].

Целью работы явилось изучение роли нарушений пуринового обмена и сопряженных с ними процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) мембранных структур в развитии железодефицитной анемии (ЖДА) у детей раннего возраста и разработка на этой основе эффективных методов оценки тяжести и медикаментозной коррекции метаболических нарушений.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследованы 119 детей в возрасте от 3 месяцев до 3 лет, из которых 89 страдали ЖДА, а 30 были практически здоровы (группа сравнения). Анамнестическое обследование проводилось по специально разработанной карте-схеме, включавшей оценку состояния здоровья родителей, течение беременности, питание, физическое и нервно-психическое развитие, социальный статус семьи.

Исследование процессов ПОЛ и антиоксидантного статуса проводилось на эритроцитах периферической крови. Определяли содержание общих липидов, начальных продуктов ПОЛ (диеновых конъюгатов) и конечных (липофусцинподобного пигмента). Оценивали активность супероксиддисмутазы (СОД), каталазы, глутатионредуктазы, глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г-6-ФДГ), содержание глутатиона. В сыворотке крови определяли содержание молочной и мочевой кислоты.

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием критерия Стьюдента,

корреляционно-регрессионного анализа, метода углового преобразования Фишера и непараметрических методов математического анализа.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Больные ЖДА, в зависимости от степени редукции Нb, были разделены на 2 группы: дети с анемией средней тяжести (32 чел.) и дети с тяжелой ЖДА (57 чел.).

Показатели пуринового обмена, ПОЛ, систем антирадикальной и антиперекисной защиты у больных ЖДА статистически достоверно отличались от аналогичных у детей группы контроля (таблица).

Таблица Показатели пуринового обмена, ПОЛ и САПЗ у детей с ЖДА			
Показатели	Здоровые дети	Дети с ЖДА	P
Лактат, мкмоль/мл	0,65 ± 0,10	0,73 ± 0,05	
Мочевая кислота, мкмоль/мл	90,7 ± 3,9	133 ± 6,2	< 0,05
Диеновые конъюгаты, мэкв/мг	0,13 ± 0,010	0,101 ± 0,006	< 0,05
ЛФПП, ед/мг	3,9 ± 0,31	8,0 ± 0,76	< 0,01
СОД, ед/г	231 ± 17	225 ± 35	
Каталаза, ед/(г мин)	2081 ± 147	1455 ± 68	< 0,01
Глутатион, мкмоль/мл	0,380 ± 0,02	0,715 ± 0,07	< 0,05

Статистически значимой разницы в зависимости от тяжести ЖДА мы не получили, но имелись достоверные различия между детьми, у которых ЖДА протекала с гемолизом эритроцитов и без такового. Так, содержание лактата оставалось в пределах нормы у детей с ЖДА при содержании эритроцитов выше $3,3 \times 10^{12}/л$, в то время как у больных с гемолизом его уровень почти в два раза превышал норму. Это можно объяснить тем, что зрелые эритроциты, не содержащие

митохондрий, служат облигатным источником лактата, который в условиях гемолиза «выходит» в кровяное русло. Кроме того, у всех детей с гемолизом эритроцитов имелись такие фоновые состояния, как гипотрофия и рахит, при которых отмечается снижение функциональной активности печени и, как следствие, понижается утилизация лактата гепатоцитами в реакции глюконеогенеза, что также приводит к накоплению его в крови.

В условиях гипоксии происходит активация фермента ксантиноксидазы, катализирующей распад гипоксантина до мочевой кислоты и кислорода. Подтверждением этого служит увеличение уровня урикемии у всех больных ЖДА. Максимальный уровень урата в крови наблюдался у детей с гемолизом эритроцитов ($139 \pm 8,4$ мкмоль/мл), минимальный — у детей с уровнем эритроцитов выше $3,0 \times 10^{12}/л$ ($104 \pm 6,4$ мкмоль/мл). Этот феномен, по-видимому, связан с понижением при гемолизе активности рибозо-5-фосфата, что ведет к дефициту фосфорибозилдифосфата и затруднению реутилизации гипоксантина до инозинмонофосфата и АМФ. Получена отрицательная корреляционная связь между уровнем сывороточного железа и мочевой кислоты ($r = -0,27$, $P < 0,05$).

Гиперурикемия сопровождается снижением уровня диеновых конъюгатов в эритроцитах на 22 %, по сравнению с группой контроля ($P < 0,05$). Наиболее значимы эти изменения у детей с гемолизом эритроцитов, что можно объяснить выходом в кровь «молодых» форм с низким уровнем ДК.

Содержание конечного продукта перекисления, липофусциноподобного пигмента (ЛФПП), в два раза превышало цифры здоровых детей, и максимального уровня он достигал у больных ЖДА с гемолизом.

Таким образом, в условиях гипоксии происходит активация ксантиноксидазы, ведущая к повышенному распаду пуринов до мочевой кислоты и супероксидного радикала кислорода, активные формы которого реагируют с ненасыщенными жирными кислотами мембран фосфолипидов, приводя к усилению процессов ПОЛ и сокращению продолжительности жизни эритроцитов, достигающих у 14,6 % больных ЖДА клинически значимых проявлений.

У всех больных ЖДА отмечен дефицит железосодержащего фермента каталазы, при этом выявлена обратная корреляционная связь между активностью каталазы и количеством эритроцитов ($r = -0,38$, $P < 0,01$) и активностью каталазы и КНТЖ ($r = -0,31$, $P < 0,05$).

СОД в эритроцитах у детей с ЖДА также была несколько снижена, но достоверные отличия отмечены только при ЖДА с гемолизом (162 ± 28 ед/г, $P < 0,05$). Низкие цифры данного фермента получены у детей с гипотрофией 2-й степени и гипопроteinемией, что может быть обуслов-

лено снижением белково-синтетической функции печени и дефицитом аминокислот и микроэлементов (цинка, меди, марганца), входящих в состав активного центра энзима.

Содержание глутатиона в эритроцитах крови больных ЖДА почти в два раза превышало аналогичный показатель здоровых детей. Это может быть связано с тем, что, в условиях снижения активности каталазы и СОД, функцию по антиперекисной защите берет на себя глутатион. В пользу предположения свидетельствует отрицательная корреляционная связь между активностью СОД и концентрацией глутатиона ($r = -0,42$, $P < 0,001$).

Активность ключевого фермента пентозного цикла Г-6-ФДГ повышалась у больных ЖДА достоверно, не обеспечивая, по-видимому, продукцию НАДФ Н₂, необходимого для восстановления глутатиондисульфида в глутатион. В этой ситуации источником НАДФ Н₂ могут явиться другие реакции, в частности, 6-фосфоглюконат-дегидрогеназная и др.

Таким образом, проведенные исследования документировали выраженные метаболические нарушения в эритроцитах детей, страдающих тяжелой и среднетяжелой ЖДА. Эти изменения свидетельствовали об усилении процессов ПОЛ мембран эритроцитов, что у ряда больных сопровождалось выраженным гемолизом, подтвержденным ретикулоцитозом более 30 %.

Исходя из выявленных метаболических нарушений в эритроцитах сидеропенических субъектов, были разработаны методы, позволяющие корректировать эти нарушения. С учетом тяжести ДЖ, ферротерапия всем больным проводилась парентерально, препаратом Феррум-Лек, курсовая доза рассчитывалась по уравнению Гаусмана. Разовая доза для детей до года составляла 0,5 мл, 1-2 года — 1,0 мл, старше 2 лет — 2 мл. Все дети хорошо переносили препарат, нежелательных реакций не было.

Для уточнения эффективности используемых препаратов, все дети с ЖДА были разделены на 3 группы, сопоставимые по изучаемым параметрам. Дети 1-й группы (30 чел.) получали метаболический комплекс (МК) — витамины Е, А, С, фолиевую и липоевую кислоты, в возрастных дозах, 3 недели. Больные 2-й группы (34 чел.) получали рибоксин в дозе 20 мг/кг/сутки, 3 недели. Пациенты 3-й группы (25 чел.) получали ацетилцистеин в дозе 10-15 мг/кг/сут. Выбор этих препаратов был вызван тем, что все они оказывают влияние на процессы СРО.

Сопоставляя три используемых нами схемы лечения, следует отметить, что наименее эффективным оказался МК. Улучшение метаболических расстройств и их изменение в сторону нормализации были минимальны. Статистически значимым ($P < 0,05$) было снижение уровня конечного продукта липопероксидации ЛФПП (от $9,63 \pm 1,3$ ед/мг до лечения до $5,79 \pm 0,95$ ед/мг

после), что позволило предположить уменьшение интенсивности процессов СРО. Также отмечено достоверное увеличение ($P < 0,001$) активности каталазы — от 1416 ± 98 ед/(г мин) до 2195 ± 181 ед/(г мин), что может быть связано с восстановлением фонда Fe, а не с действием витаминов.

Ежесуточный прирост гемоглобина у детей этой подгруппы был минимальным и составил в среднем $1,6 \pm 0,16$ г/л/сут с индивидуальными колебаниями от 0,8 г/л/сут до 2,5 г/л/сут. По окончании курса лечения уровень гемоглобина увеличился, в среднем, до 98,5 г/л.

Использование рибоксина оказалось более эффективным. Так, у детей, получавших рибоксин, происходило достоверное снижение в сыворотке крови концентрации молочной кислоты ($P < 0,01$). Содержание ЛФПП также достоверно снижалось ($P < 0,05$). Значительные изменения претерпевали ферменты системы антиперекисной и антирадикальной защиты. Активность СОД и каталазы достоверно возросла ($P < 0,001$), а концентрация глутатиона достоверно уменьшилась на 36 % ($P < 0,01$). Таким образом, в условиях нормализации функции основных ферментов САПЗ, необходимости в больших количествах глутатиона нет.

Содержание конечного продукта распада пуринов, мочевой кислоты, имело тенденцию к уменьшению, оставаясь более высоким, чем у здоровых детей, что можно объяснить как расщеплением самой молекулы рибоксина, так и активацией ксантиндегидрогеназы, вызывающей распад пуринов до урата без образования активных форм кислорода.

Ежесуточный прирост гемоглобина в этой подгруппе был максимальным и составил, в среднем, $2,2 \pm 0,18$ г/л/сутки. К окончанию курса лечения средний уровень Hb достиг 107,7 г/л. Выявлена прямая корреляционная связь между уровнем суточного прироста Hb и активностью СОД ($r = 0,33$, $N < 0,05$).

В группе детей, получавших, на фоне ферротерапии, АЦЦ, отмечалось достоверное уменьшение концентрации мочевой кислоты ($P < 0,05$), практически до уровня здоровых детей, и падение уровня ЛФПП ($P < 0,001$). Система антирадикальной защиты реагировала на назначение препарата достоверным повышением активности каталазы ($P < 0,001$) и уровня глутатиона (от $0,678 \pm 0,08$ мкмоль/мл до $0,94 \pm 0,09$ мкмоль/мл), что патогенетически обосновано структурой его молекулы. Активность СОД повышалась незначительно и недостоверно, что подтверждает идею о функциональном взаимодействии компонентов систем антирадикальной и антиперекисной защиты (Головин А.А., 1992).

Ежесуточный прирост Hb в данной подгруппе составил, в среднем, $2,1 \pm 0,22$ г/л/сут. У паци-

ентов, получавших АЦЦ, уровень гемоглобина к окончанию курса лечения составил 100,6 г/л. Выявлена прямая корреляционная связь между суточным приростом гемоглобина и концентрацией глутатиона ($r = 0,38$, $P < 0,01$).

ВЫВОДЫ

1. Расстройство метаболизма в эритроцитах у больных ЖДА сопровождается усилением деградации пуриновых нуклеотидов и увеличением в крови уровня мочевой кислоты. Гиперурикемия более 130 мкмоль/мл свидетельствует о тяжести метаболических расстройств.
2. Повышенный катаболизм пуринов при ЖДА — дополнительный механизм инициации процессов ПОЛ клеточных мембран и дисбаланса в антиоксидантной системе, выражающийся в торможении активности каталазы в эритроцитах, на фоне увеличения содержания глутатиона.
3. Максимальный уровень метаболических отклонений (по содержанию в сыворотке крови мочевой кислоты, активности начальных, конечных продуктов липопероксидации и ферментов антиперекисной защиты в эритроцитах) регистрировался у детей с документированным гемолизом.
4. Использование в лечении, наряду с препаратами железа, рибоксина или АЦЦ предотвращает чрезмерную липопероксидацию мембранных структур, повышает эффективность системы антиперекисной и антирадикальной защиты, сопровождаясь интенсификацией суточного прироста гемоглобина.

РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Определение уровня мочевой кислоты в сыворотке крови больных ЖДА, показателей ПОЛ и ферментов антиоксидантной защиты в эритроцитах, позволяет объективно оценить выраженность метаболических расстройств при сидеропении у детей раннего возраста и назначить адекватную коррекцию данных нарушений.
2. Для купирования метаболических расстройств и интенсификации суточного прироста гемоглобина у детей с ЖДА, целесообразно, наряду с препаратами железа, в течение 3-х недель, назначать рибоксин (20 мг/кг per os) или АЦЦ (10-15 мг/кг).

ЛИТЕРАТУРА

1. Гематология детского возраста. Руководство для врачей. / Под ред. Н.А. Алексеева. — С-Пб., 1998. — 544 с.
2. Казакова Л.М. // Педиатрия. — 1997. — № 2. — С. 88-89.

* * *

К ВОПРОСУ ОБ УРАТНОЙ НЕФРОПАТИИ У ДЕТЕЙ

Проблема уратной нефропатии у детей в современных литературных источниках освещается достаточно редко и противоречиво. Достаточно много разногласий в вопросах терминологии и патогенеза. Исходя из результатов многолетних научных исследований, анализа современной литературы, касающихся нарушений пуринового обмена у детей, авторы сделали попытку выразить свою точку зрения по выше перечисленным вопросам.

Ключевые слова: гиперурикемия, уратная нефропатия, мочекаменная болезнь, интерстициальный нефрит, мочева кислота, ураты, мочекислый диатез, кристаллурия, дети.

Для изучения структуры и распространенности патологии мочевого выделительного тракта (МВТ) у лиц, получавших санаторно-курортное лечение на бальнеологическом курорте Шмаковка Приморского края, проанализировано 5200 историй болезни. В результате анализа выявлено, что 1560 человек (30 %) имели заболевания системы мочевого выделения, причем 450 из них были дети (28,9 %). В структуре патологии МВТ у взрослых мочекаменная болезнь была диагностирована у 48,4 % лиц, метаболические нарушения (оксалатурия и уратурия) — в 17,8 % случаев, хронический вторичный пиелонефрит — в 14,4 % случаев. У детей, дисметаболические нефропатии имели место в 27,8 % случаев, хронический вторичный пиелонефрит — в 25,8 %, первичный пиелонефрит — в 21,4 %.

В 2002 году из отделения детской нефрологии областной клинической больницы г. Кемерово были выписаны 480 детей с различной патологией мочевого выделительного тракта, среди них 1/3 часть составляли лица с дисметаболическими нефропатиями (уратной, оксалатной и др.). Исходя из перечисленных результатов исследований установлено, что каждый 2-4-й пациент с патологией мочевого выделительного тракта (в том числе, с мочекаменной болезнью) имел в анамнезе дисметаболическую нефропатию (оксалатную, уратную и пр.). Отсюда понятна актуальность изучения, диагностики и реабилитации этой патологии.

В литературе нефропатии, развивающиеся на почве нарушения обмена пуринов (в частности, речь идет о нарушении динамики моноурата натрия), обозначаются терминами: мочекислая нефропатия, урикозурическая нефропатия, мочекислый диатез, дисметаболическая нефропатия по типу уратурии, уратный нефролитиаз; у взрослых, при сочетании с подагрой, — подагрическая почка и т.д.

Увеличение экскреции мочевой кислоты через почки возникает как в связи с повышением фильтрации этого метаболита, (что наблюдается при гиперурикемии), так и в результате снижения реабсорбции его в проксимальном канальце. Большинство исследователей рассматривают происходящий почечный патоморфоз в связи с гиперурикемией [1, 2]. Например, В.Т. Emmerson и Р.С. Row [2] полагают, что при избыточном продуцировании мочевой кислоты почки берут на себя повышенную (адекватно степени ее гиперпродукции) экскрецию уратов, сохраняя тем самым оптимальный уровень сыровоточной МК. При этом возникает риск канальцевых повреждений, что, в конечном итоге, приводит к снижению функции почечной экскреции мочевой кислоты и повышению ее концентрации в крови.

Вместе с тем, существует первичное нарушение экскреции мочевой кислоты почками. Это согласуется с данными, свидетельствующими о том, что реабсорбция уратов в канальце связана с активным ферментативным процессом, на который могут оказывать влияние такие вещества, как солевые растворы и глюкоза, имеющие общие механизмы транспорта в проксимальном канальце, а также петлевые диуретики, бета-адреноблокаторы и т.д.

Морфофизиологическая сущность обозначаемой нозологии, скорее всего, едина — это нарушение динамики моноурата натрия в почках в силу различных причин (первичных или вторичных). А также, отложение малорастворимых уратных солей в интерстиции почек (и их кристаллизация), с развитием реактивного воспаления (в последующем — иммунного и бактериального) и нарушением функции почек. Поскольку речь идет о факторе, имеющем причинное (прямое и косвенное) значение — кристаллизации уратов, — целесообразно объединить все вышеназванные сино-

нимы названия одной и той же болезни определением: уратная нефропатия (УН). Последняя может быть первичной, когда, в силу несостоятельности канальцевых функций почек, нарушена реабсорбция уратов; и вторичной, развивающейся за счет перегрузки нефрона гиперконцентрацией мочевой кислоты в сыворотке крови (например, при наследственной гиперурикемии — пуринозе, хроническом алкоголизме, лечении цитостатиками, у спортсменов и т.д.).

Диагноз уратная нефропатия можно обозначить шифром из МКБ-10 — под кодом N 16.3.

Уратная нефропатия, в зависимости от стадии прогрессирования, может трансформироваться в уратный интерстициальный нефрит, мочекаменную болезнь, гломерулонефрит, ХПН.

При вторичной уратной нефропатии на почве пуриноза дифференциальное значение имеют сведения о наличии в родословной больного подагры, мочекаменной болезни, эссенциальной артериальной гипертензии, «метаболического синдрома», ожирения, сахарного диабета 2-го типа, идиопатической ХПН, приступов «ацетонемической рвоты» и т.д.

Многие трансформации уратной нефропатии, а именно: уратный интерстициальный нефрит, мочекаменная болезнь (уратная), гломерулонефрит (чаще на фоне подагры), ХПН (чаще на фоне подагры, интерстициального нефрита), могут определяться и другими условиями, например, иммунным фактором, почечными микроаномалиями, состоянием почечного кровотока и т.д.

На практике бывают трудности с диагностикой ситуаций, когда метаболические и морфологические изменения в почках, в одних случаях, являются клиническим проявлением пуриноза, в других — следствием почечной тубулопатии. У этих больных коррекция метаболических нарушений должна идти по патогенетическому принципу и определение диагноза как уратная нефропатия не будет противоречить сути клинико-морфологических изменений.

Клинически уратная нефропатия (УН) зачастую проявляется достаточно скромно. Мочевой синдром выявляется случайно и проявляется изолированной кристаллурией (уратной) или в сочетании с микропротеинурией (иногда умеренной), микролейкоцитурией и микрогематурией [7]. Имеет значение стойкая резкокислая реакция мочи — pH 4,5-5,5, при норме 7,4-7,5. В крови — гиперурикемия различной степени выраженности. Могут быть проявления дезурии, поллакиурии, рези при мочеиспускании (явления уратного цистита). В некоторых случаях, особенно у детей раннего возраста, в отстоявшейся моче можно визуально обнаружить оранжевые кристаллы мочевой кислоты, либо оранжевый ободок на стенках ночного горшка.

В тех случаях, когда, наряду с вышеописанным мочевым синдромом, появляются парциальные нарушения функции нефрона в виде наруше-

ния осмодиуреза, титруемой кислотности мочи, гипоизостенурии, не исключается развитие метаболического (уратного) интерстициального нефрита (ИН). Для ИН любой этиологии дифференциальное значение, помимо вышеперечисленных признаков, имеют увеличение содержания полярных липидов в моче, повышенная экскреция с мочой этаноламина, фосфоновых кислот, лизинурия, В-лизинурия, бетта-2-микропротеинурия, появление в моче N-ацетил-бетта-Д-глюкозоаминидазы (НАГ), малатдегидрогеназы (МДГ), высокой активности фосфолипаз в моче (крови).

Этапы развития этого процесса можно представить следующим образом: кристаллурия (уратурия) → микроэритро-(лимфо)цитурия → микропротеинурия → канальцевая ферментурия → парциальные нарушения тубулярных функций почек → увеличение гиперурикемии → усиление мочевого синдрома → нарушение гломерулярных функций почек и появление артериальной гипертензии → ХПН.

В ряде случаев клиническая картина УН проявляется изолированной клубочковой протеинурией разной степени выраженности (более 1 г с мочой в сутки), вплоть до развития нефротического синдрома, либо мезангиопролиферативного нефрита.

Уратная нефропатия может также осложняться развитием артериальной гипертензии, вторичного пиелонефрита. Последний обычно протекает волнообразно, малосимптомно [3].

В тех случаях, когда артериальная гипертензия (АГ) сопряжена с выраженной гиперурикемией и уратной нефропатией, ее течение может приобрести упорный и тяжелый характер, особенно при появлении почечной недостаточности. Нарушение фильтрации появляется, как правило, на стадии ХПН. При прогрессировании заболевания могут появиться боли в пояснице, а также клиника почечной колики, за счет развития нефро- или уrolитиаза.

Мочекислые камни при выраженной гиперурикемии, особенно у подагриков, встречаются в 5-38 % случаев [4], а в сочетании с кальцийоксалатной формой уrolитиаза — в 80 % [5]. Примерно в 20 % случаев камни у этих больных состоят из оксалата и фосфата кальция. Однако в большинстве случаев в камнях этого состава выявляют центральное уратное «ядро» [6] и этим объясняют снижение частоты образования кальциевых камней при лечении аллопуринолом (Н.В. Бунчук, 2002).

Морфология зависит от стадии уратной нефропатии, ее осложнений и клинической трансформации. В далеко зашедших случаях просматривается диффузный фиброз с редкими инфильтратами, состоящими из лимфоцитов и макрофагов. Характерными областями отложения уратов является интерстициальная ткань мозгового слоя, пирамид или сосочков, где они могут быть окружены лимфоцитами и гистиоци-

тами. Эти отложения уратов находят редко, так как они расположены очень глубоко, в основном, в сосочковой зоне. На аутопсии эти отложения находят у всех больных.

При выраженной уратной нефропатии канальцевые поражения характеризуются атрофией, дилатацией и очаговой регенерацией эпителия пелле Генле. Ширина коркового слоя может быть уменьшена. Мозговой слой и пирамиды также могут быть уменьшены, и содержать белые линии отложений мочевой кислоты, расположенные радиально. Эти отложения возникают в результате происходящего в этих отделах концентрирования мочи, когда в условиях кислой среды образуется перенасыщенный раствор солей мочевой кислоты. Выпадение кристаллов этих солей наблюдается и в собирательных трубках. При этом, стенка канальца повреждается, и выпавшие кристаллы проникают в интерстициальную ткань, накапливаются в ней и вызывают развитие интерстициального нефрита [3]. Иногда в лоханке можно обнаружить мочекислые камни [7].

Часто обнаруживаются повреждения сосудов в виде утолщения, гиалинизации артериальной стенки и развития артериолосклероза. Обнаруживаются изменения и в клубочках, в виде утолщения базальной мембраны и увеличения размера цитоплазмы в эндотелиальных и эпителиальных клетках [3]. Встречаются клубочки анатомически нормальные и частично или полностью гиалинизированные.

В основном, такие изменения в почках наблюдаются у взрослых больных с подагрой. Что касается детей, то сведений о патоморфозе у больных с уратной нефропатией очень мало. И.А. Мухин и соавт. [8] указывают, что одним из наиболее важных аспектов поражения почек при по-

дагре является гломерулонефрит, наличие которого подтверждается и при целом ряде прижизненных морфологических исследований почек. Этот гломерулонефрит характеризуется латентным течением, с преобладанием протеинурии и гематурии (нередки эпизоды макрогематурии), и неуклонным прогрессированием в сторону хронической почечной недостаточности. Могут быть эпизоды обратимого нарушения функции почек, обусловленные преходящей мочекислотной блокадой почечных канальцев, развивающейся в условиях дегидратации и снижения диуреза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Балкаров, И.М. Терапевтические аспекты уратной нефропатии / Балкаров И.М. // Практикующий врач / Приложение к Медикал маркет. – 1996. – № 4 (2). – С. 14-17.
2. Emmerson, B.T. An evaluation of the pathogenesis of the gouty kidney / Emmerson B.T., Row P.G. // Kidney int. – 1975. – Vol. 8. – P. 65-71.
3. Врожденные и наследственные заболевания почек у детей / Под ред. Папаян А.В. – С-Пб., 1996. – С. 47-51.
4. Wyngaarden, I.B. Gout and Hyperuricemia / Wyngaarden I.B., Kelley W.N. – New-York, 1976. – 149 p.
5. Доренков, А.Ф. Коррекция гиперурикемии у больных с различными формами нефролитиаза аллопуринолом и алломароном / Доренков А.Ф., Константинова О.В., Яненко Э.К. // Урология и нефрология. – 1994. – № 5. – С. 35-37.
6. Noda, S. Oxalate crystallization in the kidney in presence of hyperuricemia / Noda S., Hayashi K., Eto K. // Scanning Microsc. – 1989. – № 3. – P. 829-836.
7. Игнатова, М.С. Детская нефрология. Руководство для врачей / Игнатова М.С., Вельтищев Ю.Е. – Л., 1982. – С. 320-324.
8. Уратная нефропатия – от «бессимптомной» гиперурикозурии до хронического гемодиализа / Мухин Н.А., Балкаров И.М., Лебедева М.В. и др. // Нефрология. – 1997. – № 3. – С. 7-10.

РОВДА Юрий Иванович - доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной педиатрии Кемеровской государственной медицинской академии. Кандидатскую и докторскую диссертации выполнял под руководством и консультированием Л.М. Казаковой.

АНТИКОАГУЛЯНТНАЯ ТЕРАПИЯ В ПЕДИАТРИИ

В статье приводится характеристика основных принципов профилактики и терапии ДВС-синдромов и других тромботических состояний у детей с помощью обычного гепарина, фраксипарина и сулодексида. Даны рекомендации по способам осуществления лабораторного контроля за действием этих препаратов.

Ключевые слова: ДВС-синдром, профилактика, терапия.

In clause the characteristic of the basic principles of preventive maintenance and therapy DIC and thrombotic complications at children with the help usual heparinum, low molecular weight heparin fraxiparine and heparinoid sulodexide is resulted. The recommendations for ways of realization of the laboratory control behind action of these preparations are given.

Key words: DIC, preventive maintenance, therapy.

Геморрагические и тромбогеморрагические заболевания и синдромы относятся к частым и опасным формам патологии детского возраста, имеющим самостоятельное значение, либо сопутствующим большому числу других состояний и процессов. Единые методические подходы к профилактике и терапии тромбозов, микротромбоваскулитов и ДВС-синдромов у детей практически отсутствуют.

Принципы проведения гепаринотерапии. Препараты обычного (нефракционированного) гепарина с лечебной и профилактической целью применяются подкожно, внутривенно струйно (болюсно), внутривенно непрерывно и комбинированным способом. С целью профилактики ДВС-синдромов и тромботических осложнений, гепарин вводится подкожно, 4-6 раз в день, в низких и средних дозах, из расчета 150-300 ЕД/кг/сут. При преобладании в клинике тромботических (ишемических) проявлений, а в системе гемостаза — выраженной гиперкоагуляции, по данным активированного парциального тромбопластинового времени (АПТВ) и других коагуляционных тестов, он назначается внутривенно струйно каждые 4 часа, либо непрерывно на протяжении суток, в высоких дозах (более 300 ЕД/кг/сут). Интермиттирующий режим в виде болюсного введения для детей нежелателен, из-за резких колебаний в течение дня концентрации гепарина в плазме крови, что часто приводит к развитию кровотечений и «рикошетного» тромбообразования.

Для обеспечения непрерывной внутривенной инфузии используются шприцевые дозаторы (перфузоматы), позволяющие поддерживать постоянную концентрацию гепарина в кровяном русле. Комбинированный способ основан на введении 1-й инъекции гепарина внутривенно струйно, далее — подкожно, через равные промежутки времени.

Для лабораторного контроля за проводимой гепаринотерапией используются время свертывания цельной крови, АПТВ, аутокоагуляционный тест, тромбиновое время. Критерием достаточности назначенной дозы является увеличение АПТВ в 1,5-2 раза, по сравнению с нормой. Исключение составляют низкие дозы гепарина, применяемые с профилактической целью, не вызывающие гипокоагуляцию в АПТВ.

Назначение высоких доз требует проведения лабораторного мониторинга с помощью АПТВ и/или тромбинового времени (ТВ): перед введением гепарина, повторно через 6 и 12 час в первые сутки лечения, затем 1 раз в день. При увеличении АПТВ и/или ТВ более чем в 2 раза, введение гепарина временно прекращается, либо уменьшается скорость его инфузии.

Применение гепарина при ДВС-синдроме. В клинике используются принципы коррекционно-заместительной терапии ДВС крови, предложенные Баркаганом З.С. [1]. При этом упор в лечении делается на трансфузии свежезамороженной плазмы (СЗП) вместе с гепарином. Выбор дозы определяется тяжестью, остротой течения и фазой развития ДВС-синдрома. При тромботических (ишемических) повреждениях органов с их прогрессирующей дисфункцией, гепарин назначается из расчета 200-300 ЕД/кг/сут; 1/3 дозы вводится струйно вместе с плазмой, остальное — круглосуточно. При восстановлении гемодинамики и микроциркуляции в органах, водно-электролитного равновесия, приросте количества тромбоцитов в крови, снижении уровня растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК) в плазме, гепарин применяется в поддерживающей дозе 100-150 ЕД/кг/сут. При инфекционно-септическом генезе ДВС-синдрома стойко отрицательные показания паракоагуляционных проб с нормализацией других лабораторных параметров отмечаются обычно к

6-8 дню после начала лечения, иногда — к концу 2-й недели, что позволяет отменить трансфузии СЗП с гепарином.

Более проблематично использовать гепарин в случаях прогрессирования ДВС-синдрома, когда на первый план в клинике выступают геморрагические проявления, а по данным базисных тестов регистрируется выраженная гипокоагуляция. Во всех этих случаях гепарин следует применять лишь для прикрытия трансфузий криоплазмы (его вводят непосредственно в контейнер с СЗП — 1 ЕД гепарина на 1 мл криоплазмы).

Коммерческие препараты стандартного гепарина могут вызвать ряд побочных реакций и осложнений, частота развития и выраженность которых определяются дозой, способом и продолжительностью введения. Наиболее опасна «гепариновая тромбоцитопения», возникающая у 2,4-9,9 % больных, в том числе у 5 % детей [2, 3, 4]. Сроки ее появления — между 3 и 15 днями после начала гепаринотерапии, что требует проведения динамического лабораторного контроля за количеством тромбоцитов в анализах крови. Гепарин в сочетании с глюкокортикоидами способствует развитию системного остеопороза, крайним выражением которого являются переломы костей. Меньшее клиническое значение имеют аллергические реакции, аллопеция, некроз кожи, гипоальдостеронизм.

Принципы применения низкомолекулярных гепаринов (НМГ). Использование НМГ у детей еще весьма ограничено, в связи с отсутствием унифицированных рекомендаций по их применению в педиатрической практике. Между тем, в мире накоплена важная информация об их эффективности при тромбозах магистральных сосудов, нестабильной стенокардии, инфаркте миокарда, острой тромбоэмболии легочной артерии и др. [5, 6]. Мы располагаем опытом лечения более 350 больных с ДВС-синдромом, у которых, наряду с трансфузиями СЗП, применялся фраксипарин. Мы отдаем ему предпочтение в связи с высокой эффективностью и относительной безопасностью [7, 8].

В ходе выполнения исследований было показано, что при ДВС-синдроме фраксипарин целесообразно назначать непрерывно (круглосуточно), с помощью шприцевого дозатора. При преобладании тромботических (ишемических) расстройств в клинико-лабораторной картине ДВС крови, его следует вводить из расчета 150-250 анти-Ха ЕД/кг (4000-6000 анти-Ха ЕД/м²/сут). В последующие 2-4 дня суточную дозу поддерживают на уровне 80-150 анти-Ха ЕД/кг/сут, под динамическим контролем уровня РФМК в плазме и анти-Ха-активности плазмы (терапевтической является такая доза НМГ, при которой анти-Ха-активность повышается до 0,3-0,7 МЕ/мл; профилактической — до 0,1-0,2 ЕД/мл).

В случаях прогрессирования ДВС-синдрома, при начинающемся снижении в крови количества тромбоцитов и факторов свертывания крови, а также у детей в возрасте до 1 года, фраксипарин назначается

по 80-150 анти-Ха ЕД/кг (2000-3000 анти-Ха ЕД/м²/сут).

При завершении курса лечения фраксипарин вводится однократно в дозе 100 анти-Ха ЕД/кг в подкожную жировую клетчатку передней брюшной стенки, что предупреждает развитие «рикошетного» тромбообразования. Продолжительность использования фраксипарина при терапии ДВС-синдрома составляет 10-14 дней, реже 2-3 недели.

НМГ могут вызывать геморрагические осложнения, что лимитирует их использование у детей, особенно раннего возраста. По нашим данным, фраксипарин вызывает различной степени выраженности кровоточивость у 1-1,5 % больных в возрасте до 1 года. С учетом этих фактов, нами были разработаны рекомендации по использованию фраксипарина у детей раннего возраста:

- при коррекционно-заместительной терапии субкомпенсированных форм острого ДВС-синдрома (в анализах крови нормальные либо субнормальные показатели тромбоцитов, АПТВ, других коагуляционных тестов), фраксипарин вводится из расчета 100-150 анти-Ха ЕД/кг/сут;
- при коррекционно-заместительной терапии декомпенсированных форм (тромбоцитопения и/или гипокоагуляция), фраксипарин применяется по 50-80 анти-Ха ЕД/кг/сут, что достаточно для активации АТIII.

Применение НМГ при претромботических и тромботических состояниях. НМГ применяются при многих аутоиммунных и иммунокомплексных заболеваниях. При этих процессах выделяют следующие основные формы патологии гемостаза: 1) гиперкоагуляционный статус (латентная тромбинемия); 2) локальное микротромбообразование; 3) синдром множественного тромбирования микрососудов; 4) хроническое диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови. На частоту развития и выраженность тромботических осложнений влияют не только активность основного воспалительного процесса, но и высокие дозы глюкокортикоидов, цитостатиков (пульс-терапия) и лечебный плазмаферез.

Дозы, способы и режим введения НМГ следует выбирать с учетом выявляемой формы патологии в системе свертывания крови.

При латентной гиперкоагуляции, когда отсутствуют тромботические повреждения тканей и органов, а изменения в коагулограмме ограничиваются гиперкоагуляцией, гиперфибриногенемией, незначительным увеличением уровня РФМК (менее чем в 1,5-2 раза), при нормальной концентрации продуктов деградации фибрина (ПДФ), мы используем НМГ с профилактической целью. При этом фраксипарин вводится 1 раз в день, подкожно, 100 анти-Ха ЕД/кг/сут, что вполне достаточно для активации АТIII.

При преобладании локального микротромбообразования (свойственном гломерулонефритам, ювенильному ревматоидному артриту с преимущественным поражением суставов), коагуляционный потенциал крови обычно повышен (гиперкоагуля-

ция по данным АПТВ, гиперфибриногенемия, увеличение концентрации РФМК и ПДФ в 1,5-2 раза и более), а уровень АТIII незначительно снижен. Таким больным СЗП не показана, а фраксипарин вводится по 150-200 анти-Ха Ед/кг/сут, подкожно, в 2 приема. При достижении клинико-лабораторного эффекта, суточную дозу снижают до поддерживающей (100 анти-Ха Ед /кг/сут), с целью активации АТIII. Общий курс лечения составляет, в среднем, 3-4 недели.

При системном геморрагическом васкулите (ГВ) имеет место пристеночное множественное тромбирование мелких сосудов (МТМ-синдром), что сближает по патогенезу ГВ с ДВС-синдромом [9]. Но при МТМ-синдроме отсутствует коагулопатия потребления. У большинства больных количество тромбоцитов увеличено, регистрируется гиперкоагуляция по АПТВ и протромбиновому времени, содержание АТIII нормальное или субнормальное.

В терапии ГВ в нашей клинике с успехом применяются НМГ. При кожно-суставной форме, протекающей без некротических элементов на коже и слизистых оболочках, при отсутствии абдоминальных болей, фраксипарин вводится подкожно по 100-150 анти-Ха ЕД/кг/сут; в более тяжелых случаях — по 200-250 анти-Ха ЕД/кг/сут, в режиме круглосуточной внутривенной инфузии. При получении клинического эффекта, отчетливом снижении концентрации РФМК, доза снижается до 150 анти-Ха ЕД/кг/сут, через 4-5 дней — до 80-100 анти-Ха ЕД/кг/сут.

По нашим данным, НМГ эффективны и в терапии суб- и компенсированных форм хронического ДВС-синдрома, при котором коагуляционный потенциал крови сохранен, а резерв АТIII умеренно снижен. У таких больных фраксипарин применяется подкожно, 1-2 раза в день, по 100-150 анти-Ха ЕД/кг/сут.

В последние годы, при ряде терапевтических ситуаций, все более широко используется гепариноида сулодексид (Vessel Due F). В нашей клинике он был апробирован у больных с нефротическим синдромом (НС) и диабетической нефропатией [8]. Показанием для назначения сулодексида при НС являлось повышение общего холестерина (ХС), ХС липопротеидов низкой и очень низкой плотности, с повышением индекса атерогенности, и увеличение уровня триглицеридов, что свидетельствовало о комбинированном типе гиперлипидемии. Указанное обстоятельство делает назначение сулодексида предпочтительным, поскольку ему свойственно двойное, антитромботическое и липидснижающее, действие. Последнее у сулодексида выражено более существенно, чем у обычного гепарина и НМГ.

Сулодексид применяется из расчета 600 LRU/сут (единиц активности высвобождения липопротеидлипазы). В остром периоде препарат вводится внутримышечно, 1-2 раза в день. При достижении клинико-лабораторного эффекта суточная доза снижается до

300 LRU, а спустя 2-3 недели — до 250 LRU, через рот, 3-4 недели. Контроль за действием сулодексида осуществляется по динамике уровня РФМК.

Применение сулодексида оправдано и у больных с диабетической нефропатией (способствует восстановлению селективной проницаемости почечного фильтра и отрицательного заряда гломерулярных базальных мембран). Мы применяли его по 600 LRU внутримышечно, 1 раз в сутки, 10-15 дней, затем — внутрь по 250 LRU, 2 раза в день, 3-4 недели.

При введении сулодексида клинически значимые геморрагии и тромбозы у больных не регистрировались, что свидетельствует об относительной безопасности препарата. Полученные данные свидетельствуют о том, что сулодексид, по сравнению с гепарином, является более мягким антикоагулянтом и эффективным липидснижающим средством. От последнего препарат отличается и комплаентностью (используется внутримышечно и внутрь в капсулах, 1-2 раза в день), что делает его одним из оптимальных лекарственных средств при профилактике и коррекции гиперкоагуляционных сдвигов в системе гемостаза и гиперлипидемии у больных с липоидным нефрозом и диабетической нефропатией.

Большой личный опыт и данные литературы позволяют сделать вывод о том, что низкомолекулярные гепарины и гепариноиды имеют целый ряд преимуществ перед обычным гепарином и должны занять достойное место в профилактике и терапии ДВС-синдромов, тромбозов и микротромбоваскулитов у детей различного возраста.

Фраксипарин и сулодексид являются эффективными и сравнительно безопасными лекарственными препаратами, как при инъекционном способе введения, так и при приеме внутрь. Это позволяет использовать их не только в отделениях интенсивной терапии и реанимации, но и в профилактике и лечении тромбофилических состояний в амбулаторных условиях.

ЛИТЕРАТУРА

1. Баркаган, З.С. Геморрагические заболевания и синдромы / Баркаган З.С. — М., 1988. — 187 с.
2. Баркаган З.С. // Тер. архив. — 1999. — № 7. — С. 72-76.
3. Boon D., Kappers-Klunne M., Michiels J. et al. // Neth. J. Med. — 1995. — № 46. — P. 146-152.
4. Michelson A., Bovill E., Monagle P., Andrew M. // Chest. — 1998. — V. 114. — P. 748-769.
5. Сидоренко Б.А., Преображенский Д.В. // Кардиология. — 1996. — № 2. — С. 76-87.
6. Kay R., Wong K., Yu Y. et al. // N. Engl. Med. — 1995. — V. 333(4). — P. 1588-1593.
7. Анохина Т.Ю., Соловьев О.Н., Лоскутова С.А., Чупрова А.В. // Педиатрия. — 2001. — № 4. — С. 92-96.
8. Чупрова А.В., Лоскутова С.А. // Рос. педиатр. журнал. — 2002. — № 1. — С. 50-51.
9. Баркаган, Л.З. Нарушения гемостаза у детей / Баркаган Л.З. — М., 1993. — 208 с.

* * *

МНОГОУРОВНЕВАЯ СИСТЕМА РЕГУЛЯЦИИ РОСТА У ДЕТЕЙ

В статье представлены основные литературные данные о системе нейро-эндокринной регуляции роста, возможных механизмах ее нарушения при хронических заболеваниях у детей и подростков.

Ключевые слова: рост, нейро-эндокринная регуляция, дети.

The basic literary data of neuro-endocrine regulation of children's growth are submitted in article. Possible mechanisms of growth failure in chronically ill children are discussed.

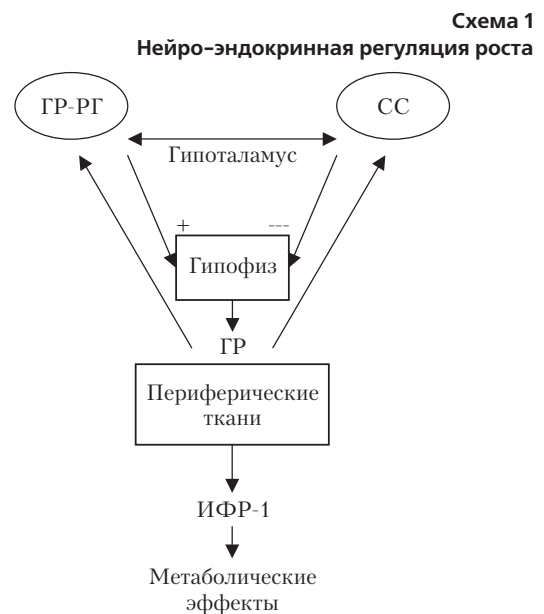
Key words: growth, neuro-endocrine regulation, children.

Изучение закономерностей нормального роста человека составляет предмет аутоэкологии — отрасли биологии, объединяющей данные антропологии, физиологии, генетики, педиатрии. За последние десятилетия достигнут значительный прогресс знаний в области генетической и нейро-эндокринной регуляции роста человека, что имеет принципиально важное значение для педиатрии.

Рост и развитие детей — главные индикаторы состояния их здоровья. Практически любое хроническое заболевание, неправильное вскармливание, недостаточное питание, дефекты ухода и воспитания, неблагополучие окружающей среды задерживают процессы роста и развития. Снижение скорости роста, изменение соотношения массы и длины тела, остановка роста могут быть основными или даже единственными проявлениями хронических болезней.

Закладка, дифференцировка и развитие органов и систем в эмбриональном периоде находятся под доминирующим генным контролем и влиянием материнских (плацентарных) гормонов, ограничивающих воздействие внешнесредовых факторов. После рождения возрастает модифицирующее влияние внешних факторов, прежде всего — питания и экстремальных воздействий. Поэтому соотносительная регуляторная роль генетического и нейроэндокринного контроля роста изменяется в сторону преобладания нервной и эндокринной регуляции. На различных этапах развития организма генная регуляция определяет специфичность белковых структур организма, скорость роста всего тела и отдельных его частей, а также внутренних органов. Она лимитирует их рост до достижения окончательных размеров [1].

В последние десятилетия активно изучаются нейро-эндокринные механизмы регуляции роста. Упрощенная иерархия нейро-эндокринной регуляции роста представлена на схеме 1:



Гипоталамус получает и интегрирует нервные и гуморальные сигналы от внешней и внутренней среды. Следуя этой информации, гипоталамус формирует ответ, одним из вариантов которого может быть секреция гормона роста (ГР). За регуляцию секреции ГР отвечают два гипоталамических пептида: гормон роста — релизинг гормон (ГР-РГ) и соматостатин (СС). ГР-РГ стимулирует синтез и секрецию ГР гипофизом [2]. ГР влияет на дальнейшую выработку соматотропина, уменьшая продукцию ГР-РГ и его рецептора [3]. Одновременно ГР повышает активность соматостатина, ингибируя свою собственную секрецию. Затем снижающаяся концентрация соматостатина возбуждает новый пик секреции ГР [4]. Для выброса ГР недостаточно только снижения соматостатинового фона, и для каждого пика необходима стимуляция ГР-РГ гипоталамусом.

ГР стимулирует синтез и секрецию инсулиноподобного фактора роста-1 (ИФР-1) в печени.

ИФР-1, в свою очередь, регулирует секрецию ГР. ГР, прямо или опосредованно через систему ИФР-1 и ИФР-2, оказывает общее анаболическое влияние на обмен белков, но его главная функция состоит в стимуляции процессов дифференцировки и созревания хондроцитов, синтеза коллагена костной и соединительной тканей, белковых структур хрящей.

Ростовые факторы (ИФР-1, ИФР-2) оказывают и собственное воздействие на органы и ткани организма. Большая часть циркулирующего в крови ИФР-1 продуцируется в печени, но может синтезироваться и в ряде других органов и тканей, где действует как ауто- и\или паракринный ростовой фактор.

ГР стимулирует липолиз в адипоцитах, вызывая повышение уровня свободных жирных кислот [5, 6, 7]. Липолитическая активность характеризуется мобилизацией жира, что приводит к уменьшению отложения абдоминального жира и потере общей жировой массы тела.

Введение ГР приводит к нарушению чувствительности к инсулину [8], возможно, вследствие повышенной доступности липидов. ГР играет важную роль в регуляции водного баланса и состава тканей, особенно внеклеточной жидкости. Хорошо известный анти-натрийуретический эффект ГР, вероятно, включает прямое влияние ГР и\или ИФР-1 на реабсорбцию натрия в почечных канальцах, однако имеются также данные об активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы.

Об участии ГР в развитии и функционировании иммунной и кроветворной систем известно достаточно давно. Практически все клетки, относящиеся к системе лимфогемопоэза, имеют функционально активные рецепторы к ГР и ИФР-1, а также синтезируют их. Примером воздействия соматотропина на иммунокомпетентные клетки можно считать тот факт, что введение ГР восстанавливало клеточный и гуморальный иммунитет и повышало выживаемость гипоплазматизированных крыс, инфицированных *Salmonella typhi*, в той же степени, что и введение тетрациклина.

До сих пор мало изучены возможные механизмы задержки физического развития при хронических заболеваниях. Для реализации генетически запрограммированной программы роста каждого конкретного ребенка необходимо выполнение трех главных условий: в рационе ребенка должны присутствовать все необходимые нутриенты: белки, углеводы, жиры, микроэлементы и витамины; поступление нутриентов должно превышать их расходование; процессы тканевого анаболизма должны преобладать над катаболическими процессами.

Опираясь на схему нейро-эндокринной регуляции роста, можно выявить вероятные механизмы задержки роста при хронических заболеваниях. Примерами состояний, приводящих к недостаточному потреблению ребенком питательных ве-

ществ, являются нервная анорексия, синдром мальабсорбции и т.д. Вероятно, основные механизмы формирования задержки роста при этих состояниях находятся в области функционирования оси «ГР — ИФР». Недостаточное потребление нутриентов приводит к нарушениям в этой оси на нескольких уровнях (схема 2).

В параллельных исследованиях на лишенных пищи крысах и испытывающих дефицит нутриентов людях было показано, что:

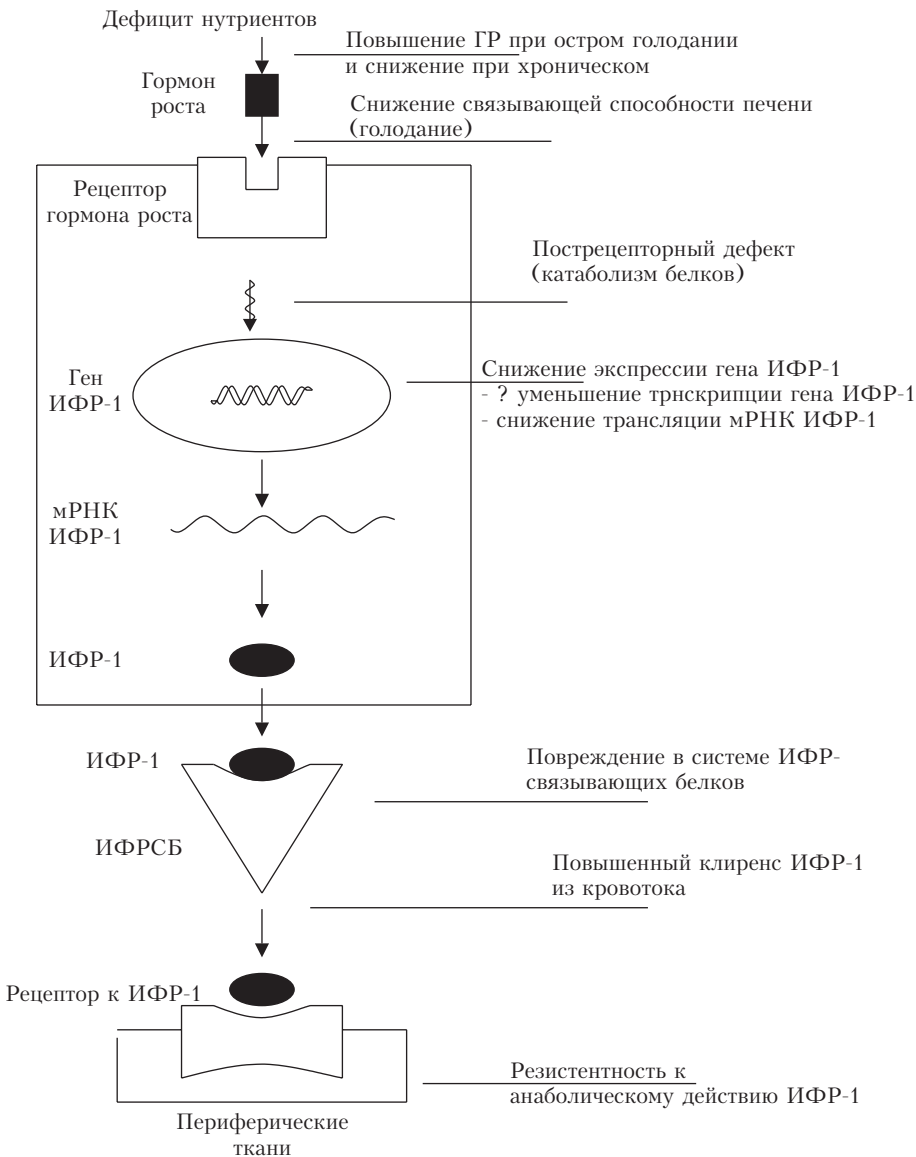
1. Голодание ведет к уменьшению количества рецепторов к ГР, вызывая резистентность к нему, и приводит к снижению довольно устойчивого уровня матричной РНК ИФР-1 [9].
2. Снижение в рационе содержания белка вызывает пострецепторную резистентность к ГР [9].
3. Нарушается трансляция мРНК ИФР-1 в ИФР-1 пептид [10]. Недостаточность пищевых нутриентов вызывает глубокие повреждения в системе ИФР-связывающих белков [11].
4. Ускорен клиренс циркулирующего в крови ИФР-1 [12].
5. Появляется резистентность к действию ростовых факторов (ИФР-1) непосредственно на тканевом уровне [13].

Примерами заболеваний, приводящих к повышенной потребности в нутриентах или повышенному их расходу, являются болезни сердца с возрастающей нагрузкой на сердечную мышцу, хронические болезни легких, гиперкатаболические состояния, часто сопровождающие хронические инфекции. Клинические наблюдения подтверждают, что гиперкалорийная диета при этих заболеваниях способна ускорять темпы роста. Очевидно, механизмы задержки роста при этих состояниях, подобны таковым при недостаточном поступлении нутриентов, и затрагивают аналогичные компоненты системы «ГР — тканевые ростовые факторы».

Примерами заболеваний, ведущих к задержке роста вследствие преобладания процессов катаболизма, являются метаболический ацидоз, сахарный диабет, гиперкортицизм, гипертиреозидизм, сепсис, ВИЧ, хроническая почечная недостаточность, нервно-мышечные заболевания.

Клеточные протеины постоянно обновляются, скорость циклов обновления различна в зависимости от вида ткани, и составляет, в среднем, 0,28 кг/день у человека весом 70 кг. Равновесие между синтезом белка и распадом четко регулируется. Поэтому, в условиях недостаточного питания или заболевания, расход клеточных белков увеличивается из-за возрастающей потребности в аминокислотах для синтеза регуляторных белков и поддержания энергетического обмена.

Таким образом, в организме имеется сложная многоуровневая регуляция ростовых процессов. Рост ребенка является результатом взаимодействия генетических факторов и нейро-эндокрин-

Схема 2 (L.E. Underwood, 1999)**Влияние на синтез и функционирование ИФР-1 дефицита нутриентов**

ной регуляции линейного и тканевого роста. Хронические заболевания, голодание и/или дефицит нутриентов способны вмешиваться в систему «ГР – ИФР» и приводить к задержке роста. Исключение неблагоприятных факторов, влияющих на рост, восстанавливает нормальные темпы роста, что выражается в феномене гомеореза или «канализирования» роста, т.е. возвращению к заданной генетической программе развития.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вельтищев Ю.Е. Рост ребенка: закономерности, нормальные вариации, соматотипы, нарушения и их коррекция / Вельтищев Ю.Е. – М., 1998. – 46 с.

2. Frohman, L.A. Regulation of growth hormone secretion / Frohman L.A. // Front. Neuroendocrin. – 1992. – V. 13. – P. 344-405.
3. Frohman, L.A. Hypothalamic/pituitary axis of the spontaneous dwarf rat; autotrophic regulation of growth hormone (GH) includes suppression of GH releasing hormone receptor messenger ribonucleic acid / Frohman L.A. // Endocrin. – 1998. – V. 139. – P. 3554-3560.
4. Thorner, M.O. Physiological role of somatostatin on growth hormone regulation in humans / Thorner M.O. // Metabolism. – 1990. – V. 39. – P. 40-42.
5. Moller, N. Short-term effects of growth hormone on fuel oxidation and regional substrate metabolism in normal man / Moller N. // J. Clin. Endocrin. Metabol. – 1990. – V. 70. – P. 1179-1186.
6. Moller, N. Effects of a growth hormone pulse on total and forearm substrate fluxes in humans / Moller N. // Am. J. Physiol. – 1990. – V. 258. – P. 86-91.
7. Voller, N. Dose response studies on the metabolic effects of a growth hormone pulse in humans / Voller N. // Metabolism. – 1992. – V. 41. – P. 172-175.
8. Moller, N. Effects of growth hormone on insulin sensitivity and forearm metabolism in normal man / Moller N. // Diabetologia. – 1989. – V. 32. – P. 105-110.
9. Emler C.A. Nutritionally-induced changes in hepatic insulin-like growth factor (IGF-1) gene expression in rats / Emler C.A. // Endocrin. – 1987. – V. 120. – P. 832-834.
10. Thissen, J.P. Evidence that pretranslational and translational defects decrease serum IGF-1 concentrations during dietary protein restriction / Thissen J.P. // Endocrin. – 1991. – V. 129. – P. 429-435.
11. Rechler, M.M. Insulin-like growth factor binding proteins / Rechler M.M. // Vit. Horm. – 1993. – V. 47. – P. 1-114.
12. Thissen, M.M. Increased serum clearance and degradation of 125I-IGF-1 in protein-restricted rats / Thissen M.M. // Am. J. Physiol. – 1992. – V. 262. – P. 406-411.
13. Thissen, M.M. Mechanisms of muscle wasting: the role of the ubiquitin-proteasome pathway / Thissen M.M. // N. Engl. J. Med. – 1996. – V. 335. – P. 1897-1905.

* * *

ПСИХОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ В ОЦЕНКЕ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ У ДЕТЕЙ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ I ТИПА И ИХ СЕМЕЙ И МЕТОДЫ ИХ КОРРЕКЦИИ

Проведенное исследование позволило выявить психологические особенности рефлексии больных сахарным диабетом: новое отношение ребенка к самому себе, друзьям, родителям, к классу, его тревожность, чувство страха и одиночества, что, несомненно, оказывает негативное влияние на уровень качества жизни пациентов и их семей. Разработанные принципы комплексного медико-психо-социального мониторингирования семьи ребенка с сахарным диабетом I типа на этапе амбулаторного звена реабилитации дали возможность оптимизировать лечебный процесс, снизить частоту острых осложнений сахарного диабета, улучшить компенсацию основного процесса, социально-психологическую адаптацию в обществе и качество жизни пациентов.

Одним из приоритетных направлений современной медицины является реабилитация больных с тяжелой соматической патологией. К числу таких заболеваний относится сахарный диабет I типа, поражающий детей, подростков, работоспособных молодых людей.

В настоящее время во всех диабетологических центрах обучение в «Школах управления диабетом» прочно вошло в арсенал комплексной реабилитации больных, страдающих сахарным диабетом. Но, к сожалению, количество пациентов, находящихся в состоянии неудовлетворительной компенсации и имеющих сосудистые осложнения, не уменьшается, так как не всегда удается добиться изменения поведения, связанного с заболеванием, то есть формирования активного восприятия лечения, особенно в детском возрасте.

Проведенное обследование детей (150 человек), больных сахарным диабетом I типа, дошкольного, школьного и подросткового возраста, с использованием методов психологического тестирования (метод Кеттелла, цветовой тест Люшера, тест Филлипса, метод наблюдения и беседы) позволило выявить рассогласованность всех компонентов установки (когнитивной, эмоциональной, поведенческой). У большинства детей очень низка мотивация к самоконтролю. Выявлены психологические особенности рефлексии больных сахарным диабетом: новое отношение ребенка к самому себе, друзьям, родителям, к классу, его тревожность, чувство страха и одиночества, что, несомненно, оказывает негативное влияние на уровень качества жизни пациентов и их семей.

Оценка качества жизни, проводимая с помощью русскоязычного опросника SF-36, прошедшего все необходимые процедуры валидизации, показала, что в период компенсации основного заболевания качество жизни лучше по всем шкалам. При этом, статистически достоверно отличались значения шкал ролевого физического функционирования ($P < 0,01$), социального функционирования ($P < 0,01$). В период субкомпенсации и декомпенсации качество жизни хуже по всем изучаемым шкалам ($P < 0,05$).

Достижение компенсации сахарного диабета невозможно без проведения грамотного самоконтроля. Сравнительный анализ различных методов обучения, (индивидуальное, групповое, комбинированное) в условиях областного эндокринологического диспансера и местного санатория показала, что наиболее эффективным вариантом обучения является комбинированный (рисунки).

Занятия проводились по общепринятой структурированной программе обучения, с параллельным включением элементов психологического тренинга для детей старшего возраста, подростков и родителей, направленного на развитие общительности, повышение коммуникативности, самостоятельности, снижение уровня тревожности. Для пациентов дошкольного и младшего школьного возраста использовались методы игро-сказкотерапии, позволяющие повысить уровень восприятия лечебных мероприятий и манипуляций.

Разработанные принципы комплексного медико-психо-социального мониторингирования семьи ребенка с сахарным диабетом I типа на этапе амбулаторного звена реабилитации дали возмож-

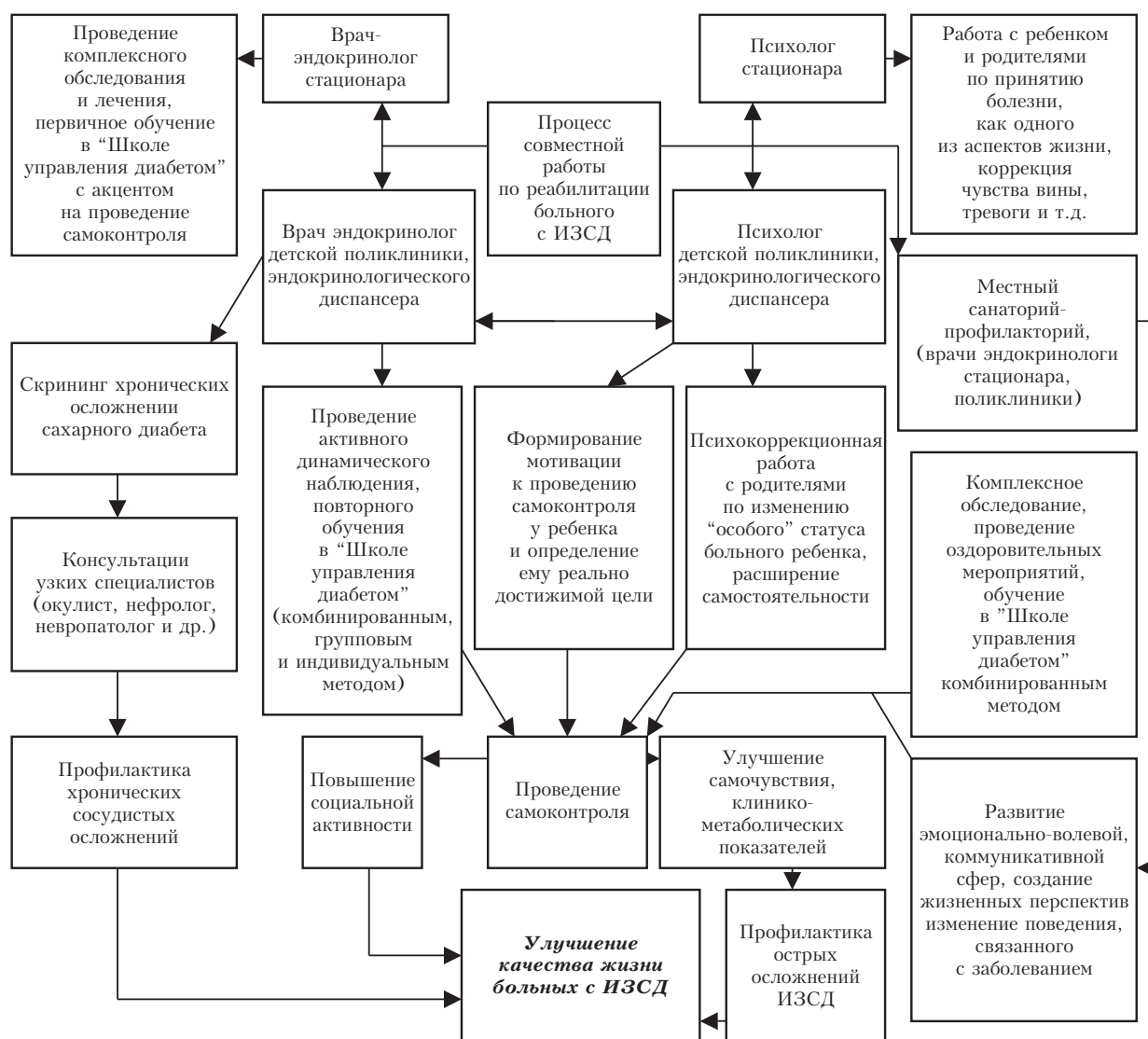
ность оптимизировать лечебный процесс, снизить частоту острых осложнений сахарного диабета, улучшить компенсацию основного процесса, социально-психологическую адаптацию в обществе и качество жизни пациентов. На современном уровне это единственный путь вторичной профилактики осложнений и, следовательно, гарантия долгой и активной жизни больного сахарным диабетом.

Прежде всего, это имеет гуманное значение, что, безусловно, является основной целью лечения любого заболевания. Кроме того, больные проводят самоконтроль заболевания, практически не нуждаются в стационарном лечении, длительно сохраняют трудоспособность. Все это имеет важное социальное значение и большой экономический эффект. Для того чтобы достичь этих резуль-

татов, необходима соответствующая подготовка врача, ответственного за проведение занятий в школе диабетика, с целью проведения индивидуальной коррекции выявленных психологических особенностей у детей с инсулинзависимым сахарным диабетом.

Нами разработана и реализована эффективная, нетрудоемкая и экономически обоснованная в амбулаторных условиях схема проведения этапной реабилитации, с элементами обучения больных сахарным диабетом в «Школе управления диабетом». Эта схема позволила повысить уровень выполнения самоконтроля по поддержанию компенсации углеводного обмена, изменить поведение пациентов, способствуя увеличению функциональной активности, и достоверно улучшить качество жизни больных с ИЗСД и их семей.

Рисунок
Сомато-психосоциальное мониторингирование
больного с сахарным диабетом I типа и его семьи на этапах реабилитации



* * *

ВОСЬМИЛЕТНИЙ ОПЫТ РАБОТЫ ДНЕВНОГО СТАЦИОНАРА ПСИХО-НЕВРОЛОГИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ

В 1995 году в поликлинике № 16 МУЗ ДКБ № 2 было открыто психо-неврологическое отделение (ПНО) по типу дневного стационара на 40 коек, где могут получить лечение дети в возрасте от 1 месяца до 14 лет.

ПНО работает в две смены, с 8 до 18 часов, что позволяет детям школьного возраста пройти полный курс лечебно-диагностической помощи без отрыва от школьных занятий. Время пребывания ребенка в отделении ограничивается 2-3 часами в день, продолжительность курса лечения составляет 18 дней.

ПНО располагается изолированно от основного потока детей, посещающих поликлинику, выделены палаты для детей до одного года и больных старшего возраста, процедурный кабинет, два кабинета массажа и лечебной физкультуры, физиотерапевтический кабинет, ординаторская, кабинет для нейрофизиологических исследований. Помещения оснащены современным оборудованием.

В ПНО получают лечение дети с перинатальными энцефалопатиями и их последствиями, детским церебральным параличом, вегето-сосудистой дистонией, последствиями черепно-мозговых травм и нейроинфекций, наследственно-дегенеративными заболеваниями, остеохондрозами, заболеваниями периферической нервной системы. Противопоказанием для лечения в дневном стационаре являются эпилепсия в приступном периоде, острые заболевания центральной и периферической нервной системы.

Для постановки диагноза и динамического наблюдения в условиях дневного стационара используются эхоэнцефалография, реоэнцефалография, электроэнцефалография, УЗИ головного мозга, консультации окулиста с осмотром глазного дна. Объем лечебных мероприятий включает медикаментозную терапию, физиотерапевтические проце-

дуры, массаж, лечебную гимнастику, иглорефлексотерапию и скэнar-терапию.

За 8 лет работы пролечено 10250 детей в возрасте от 1 месяца до 14 лет, из них: дети первого года жизни — 46 %, от 1 до 3 лет — 21 %, от 3 до 6 лет — 10 %, старше 6 лет — 23 %. Ведущее место в структуре патологии занимают перинатальные энцефалопатии и их последствия (46,3 % и 27,7 %, соответственно).

За восемь лет работы на лечении в ПНО находились 104 ребенка с диагнозом ДЦП, из них, 76 детям диагноз был установлен до открытия дневного стационара, 28 детям — в период работы отделения. Значительное уменьшение случаев ДЦП в течение последних лет мы связываем с ранним, регулярным комплексным лечением при тяжелых поражениях ЦНС в условиях дневного стационара при поликлинике по месту жительства.

Так, в 2001-2002 гг. в ПНО пролечено 18 детей с тяжелым перинатальным поражением, угрожаемых по развитию детского церебрального паралича. Все дети получили по 4 курса восстановительной терапии (медикаментозная терапия, физиолечение, ЛФК, массаж, иглорефлексотерапия). Результатом лечения было выздоровление у 6 детей. Признаки минимальной мозговой дисфункции сохранились у 8 детей, у 1 ребенка наблюдался судорожный синдром, у 3 детей — гипертензионно-гидроцефальный синдром в стадии субкомпенсации. Детский церебральный паралич не сформировался ни у одного ребенка.

Внедрение стационаро-замещающих технологий чрезвычайно актуально, так как они позволяют, при минимальных экономических затратах и максимальном удобстве для родителей и детей, оказывать полноценную помощь, результатом которой является профилактика инвалидизации и социальной дизадаптации детей.

* * *

БУЛАХОВА Светлана Адамовна - кандидат медицинских наук, врач высшей категории, заведующая психоневрологическим отделением Детской клинической больницы № 2 г. Кемерово.

Защитила кандидатскую диссертацию в 1986 г. Научный руководитель - Л.М. Казакова.