

**Київський національний університет
ім. Тараса Шевченка
ДЗ «Луганський державний медичний університет»**

ISSN 2313-1780

ПРОБЛЕМИ ЕКОЛОГІЧНОЇ ТА МЕДИЧНОЇ ГЕНЕТИКИ І КЛІНІЧНОЇ ІМУНОЛОГІЇ

Збірник наукових праць
Випуск 1 (133)

***Ювілейний випуск,
присвячений 60-річчю ЛДМУ***

**Київ - Луганськ
2016**

УДК 575.8:573.2:612.112.95

Головний редактор

д.біол.н., проф. **В.К. Рибальченко** (Київ)

Заступники головного редактора:

д.мед.н., проф. **Г.М. Дранник** (Київ)

д.мед.н., проф. **Я.А. Соцька** (Луганськ)

д.біол.н., проф. **О.М. Дуган** (Київ)

Збірник рекомендовано до друку Вченою радою ДЗ «Луганський державний медичний університет» (протокол № 8 від 03.03.2016).

Кожна робота, що представлена у збірнику, обов'язково рецензується незалежними експертами - докторами наук, фахівцями у відповідній галузі медицини (біології, імунології, генетики, екології, біохімії, фармації, імунофармакології та інш.).

ISSN 2313-1780

Свідоцтво про держреєстрацію KB №10276 від 12.08.2005 р.

© Київський національний університет ім.Тараса Шевченка, 2016

© ДЗ «Луганський державний медичний університет», 2016

UDC 575.8:573.2:612.112.95

Editor in Chief

prof. **V.K. Rybalchenko**, Biol. D., Sci.D. (Kiev)

Vice-Editors:

prof. **G.N. Drannik**, M.D., Sci.D. (Kiev)

prof. **Ya.A. Sotska**, M.D., Sci.D. (Lugansk)

prof. **O.M. Dugan**, Biol. D., Sci.D. (Kiev)

The collection of scientific articles was recommended for print by Academic Council of Lugansk State Medical University (proceeding № 8 from 03.03.2016).

Each article introduced in this collection is necessarily reviewed by independent experts - Doctors of Sciences, specialists in the applicable area of medicine (biology, immunology, genetics, ecology, biochemistry, immunofarmacology and other).

ISSN 2313-1780

© Taras Shevchenko National University of Kyiv, 2016

© GS «Lugansk State Medical University», 2016

**Taras Shevchenko National University of Kyiv
SE «Lugansk State Medical University»**

ISSN 2313-1780

**PROBLEMS OF ECOLOGICAL
AND MEDICAL GENETICS
AND CLINICAL IMMUNOLOGY**

Volume 133, № 1

Anniversary release

**Kyiv-Lugansk
2016**

Редакційна колегія

з медичних наук:

д.мед.н., с.н.с. **Г.Р. Акопян** (Львів)
д.мед.н., проф. **О.Я. Бабак** (Харків)
д.мед.н., проф. **Д.А. Базика** (Київ)
д.мед.н., проф. **В.Г. Бебешко** (Київ)
д.мед.н., проф. **Ж.І. Возіанова** (Київ)
д.мед.н., проф. **Ю.Л. Волянський** (Харків)
д.мед.н., проф. **Н.Г. Горовенко** (Київ)
д.мед.н., проф. **Ю.А. Гриневич** (Київ)
д.мед.н., проф. **В.Є. Дріянська** (Київ)
д.мед.н., проф. **Л.М. Іванова** (Луганськ)
д.мед.н., проф. **Г.А. Ігнатенко** (Донецьк)
д.мед.н., проф. **В.І. Коломієць** (Луганськ)
д.мед.н., проф. **І.В. Мухін** (Донецьк)
д.мед.н., проф. **М.А. Пілінська** (Київ)
д.мед.н., проф. **Ю.Г. Пустовий** (Луганськ)
д.мед.н., проф. **О.В. Синяченко** (Донецьк)
д.мед.н., проф. **Т.А. Сиротченко** (Луганськ)
д.мед.н., проф. **В.В. Сімрок** (Луганськ)
д.мед.н., проф. **Я.А. Соцька** (Луганськ)
д.мед.н., проф. **К.Ф. Чернушенко** (Київ)
д.мед.н., проф. **А.А. Чумак** (Київ)

з біологічних наук:

д.біол.н., проф. **Т.В. Берегова** (Київ)
д.біол.н., проф. **С.В. Демідов** (Київ)
д.біол.н., проф. **М.Е. Дзержинський** (Київ)
д.біол.н., с.н.с. **Е.А. Дьоміна** (Київ)
д.біол.н., с.н.с. **Ж.М. Мінченко** (Київ)
д.біол.н., проф. **Л.І. Остапченко** (Київ)
д.біол.н., проф. **О.Ф. Протас** (Київ)
д.біол.н., с.н.с. **М.Я. Співак** (Київ)
д.біол.н., проф. **М.Ф. Стародуб** (Київ)
д.біол.н., проф. **Н.Ю. Таран** (Київ)
д.біол.н., проф. **С.М. Федченко** (Луганськ)

з фармацевтичних наук:

д.мед.н., проф. **О.Ю. Бібік** (Луганськ)
д.хім.н., проф. **Г.С. Григор'єва** (Київ)
д.мед.н., проф. **М.А. Мохорт** (Київ)
д.мед.н., проф. **А.І. Соловйов** (Київ)

Editorial Board

from medical science:

H.R. Akopiyan, M.D., Sci.D. (Lviv)
prof. **O.Ya. Babak**, M.D., Sci.D. (Kharkiv)
prof. **D.A. Bazyka**, M.D., Sci.D. (Kiev)
prof. **V.G. Bebeshko**, M.D., Sci.D. (Kiev)
prof. **G.I. Vozianova**, M.D., Sci.D. (Kiev)
prof. **Yu.L. Volyanskiy**, M.D., Sci.D. (Kharkiv)
prof. **N.H. Horovenko**, M.D., Sci.D. (Kiev)
prof. **Yu.A. Grinevich**, M.D., Sci.D.
prof. **V.E. Driyanskaya**, M.D., Sci.D. (Kiev)
prof. **L.M. Ivanova**, M.D., Sci.D. (Lugansk)
prof. **G.A. Ignatenko**, M.D., Sci.D. (Donetsk)
prof. **V.I. Kolomiets**, M.D., Sci.D. (Lugansk)
prof. **I.V. Mukhin**, M.D., Sci.D. (Donetsk)
prof. **M.A. Pilinskaya**, M.D., Sci.D. (Kiev)
prof. **Yu.G. Pustovoy**, M.D., Sci.D. (Lugansk)
prof. **O.V. Sinyachenko**, M.D., Sci.D. (Donetsk)
prof. **T.A. Sirotchenko**, M.D., Sci.D. (Lugansk)
prof. **V.V. Simrok**, M.D., Sci.D. (Lugansk)
prof. **Ya.A. Sotska**, M.D., Sci.D. (Lugansk)
prof. **E.F. Chernushenko**, M.D., Sci.D. (Kiev)
prof. **A.A. Chumak**, M.D., Sci.D. (Kiev)

from biological science:

prof. **T.V. Beregova**, Biol. D., Sci.D. (Kiev)
prof. **S.V. Demidov**, Biol. D., Sci.D. (Kiev)
prof. **M.E. Dzerzhinskiy**, Biol. D., Sci.D. (Kiev)
E.A. Dyomina, Biol. D., Sci.D. (Kiev)
J.N. Minchenko, Biol. D., Sci.D. (Kiev)
prof. **L.I. Ostapchenko**, Biol. D., Sci.D. (Kiev)
prof. **O.F. Protas**, Biol. D., Sci.D. (Kiev)
prof. **M.Ja. Spivak**, Biol. D., Sci.D. (Kiev)
prof. **M.F. Starodub**, Biol. D., Sci.D. (Kiev)
prof. **N.Y. Taran**, Biol. D., Sci.D. (Kiev)
prof. **S.M. Fedchenko**, Biol. D., Sci.D. (Lugansk)

from pharmacy science:

prof. **E.Yu. Bibik**, M.D., Sci.D. (Lugansk)
prof. **A.S. Grigoryeva**, Chem. D., Sci.D. (Kiev)
prof. **M.A. Mohort**, M.D., Sci.D. (Kiev)
prof. **A.I. Solovyov**, M.D., Sci.D. (Kiev)

ЗМІСТ

<i>Вступ</i>	10
АКТОВІ ДОПОВІДІ	
<i>Германов В.Т. Достижения и проблемы клинической генетики..</i>	12
<i>Деменков В.Р. Огнестрельные ранения ЛОР-органов лица и шеи в условиях современного военного конфликта</i>	32
МАТЕРІАЛИ КОНФЕРЕНЦІЇ	
<i>Антонова О. Є, Бургело О.В., Горянікова І.М. Органометричні особливості селезінки дітей, народжених від матерів, які не дотримувалися здорового способу життя</i>	47
<i>Безкаравайний Б.А., Яковенко Н.А., Сенченко Н.Г. Роль бактериальных эндотоксинов грамотрицательной флоры в индукции образования цитокинов при острых кишечных инфекциях у детей раннего возраста</i>	48
<i>Бугаенко О.А. Иммунный статус у детей с диффузным не-токсическим зобом</i>	54
<i>Давидчук Г.Н., Белецкая Л.М., Заливная Л.А., Грабарь И.В., Зубова Г.А. Иммунобиологическая характеристика возбудителей внебольничных пневмоний у детей Луганской области</i>	62
<i>Давидчук Г.Н., Грабарь И.В., Грабарь А.О., Семенова М.Ф. Современные вакцины: характеристика, противопоказания к применению, особенности поствакцинальных реакций (обзор литературы)...</i>	72
<i>Давидчук А.В., Рачкаускас Г.С. Перекисное окисление липидов и ферментативная система антиоксидантной защиты в крови и лимфоцитах у детей и подростков с зависимостью от психоактивных веществ</i>	90
<i>Ершова И.Б., Лохматова И.А., Монашова М.Г., Петренко О.В. Иммуносупрессивное влияние гельминтозов на эффективность иммунопрофилактики</i>	104
<i>Ершова И.Б., Решиков В.А., Бабинова О.В., Бондаренко Г.Г. Особенности иммунной системы у детей дошкольного возраста в стрессовых ситуациях</i>	108
<i>Зинченко О. В., Телешова О.В., Кононенко О.В., Горянікова І.Н. Патоморфология мезенхимального компонента вилочковой</i>	

железы мертворожденных и детей первого года от матерей, ведущих нездоровый образ жизни.....	112
Калініченко Ю.А., Сиротченко А.О. Особливості імунних реакцій у підлітків із зубоцелепними аномаліями на тлі патології шлунково-кишкового тракту під час лікування брекет-системами..	118
Лебеденко А.А., Левчин А.М., Козырева Т.Б., Тараканова Т.Д., Касьян М.С., Носова Е.В., Семерник О.Е. Возможная профилактика заболеваний у часто болеющих детей при помощи изучения анализа полиморфизма R53H гена KLK1.....	126
Сиротченко Т.А., Бобрышева А.А., Доброхотова А.В., Зайцева С.Е. Состояние местной неспецифической защиты у детей с вторичными билиарными дисфункциями в условиях затяжного стресса	131
Сиротченко Т.А., Чесноков М.Ш., Хаврель А.А., Шевченко О.Ю. Тимомегалия у детей: особенности диагностики и наблюдения в современных условиях (обзор литературы).....	139
Сутьженко М.Ю., Соннов В.В. Особенности формирования иммунной системы у детей.....	151
Таловерова Л.И., Рычкова Т.А., Семенова М.Ф. Особенности состояния билиарной системы у подростков с вегетативными дисфункциями.....	164

ЕКОЛОГІЧНІ ПРОБЛЕМИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ ТА КЛІНІЧНОЇ МЕДИЦИНИ

Иванова Л.Н., Сидоренко Ю.В., Холина Е.А. Состояния гуморального звена иммунитета и цитокинового профиля у больных ишемической болезнью сердца в сочетании с хроническим обструктивным заболеванием легких на фоне посттравматического стрессового расстройства.....	170
Липатникова А.С. Ишемическая болезнь сердца и лечение розувастатином: за и против.....	175
Соцкая Я.А., Захаров В.В. Динамика показателей метаболического гомеостаза у больных ветряной оспой при включении в комплекс лечения метаболически активного препарата реамберина.....	183



Випуск 1 (133) збірки за 2015 рік присвячений 60-річчю Луганського державного медичного університету. Збірник вміщує 20 наукових статей співробітників Ростовського державного медичного університету, Харківського національного медичного університету, ДЗ «Луганський державний медичний університет» та інших лікувальних установ.

У даному збірнику розміщено актові доповіді, що предствлені на засіданнях Вченої Ради ДЗ «Луганський державний медичний університет» з нагоди 60 річниці ЛДМУ, а також матеріали I республіканської науково-практичної конференції з міжнародною участю «Актуальні проблеми порушень імунітету у дітей, сучасні методи імюнокорекції, імюнопрофілактика» (Луганськ, 27-28 січні 2016 р.).

У роботах збірника висвітлені проблеми сучасної імюнофармакології, клінічної імюнології та імюнореабілітації, нові методи лікування та медичної реабілітації різноманітних захворювань, більшість з яких супроводжується формуванням вторинних імюнодефіцитних станів у дітей, підлітків та дорослих.

Збірник розрахований на спеціалістів у галузі клінічної імюнології, медичної генетики, клінічної фармакології, а також медиків і біологів різних спеціальностей, яких цікавлять сучасні проблеми клінічної та екологічної імюнології, загальної біології та генетики, фітотерапії, фармації.

Редколегія

АКТОВІ ДОПОВІДІ



Актовая речь д.мед.н., профессора Владимира Тимофеевича Германова на заседании Ученого Совета ГУ «Луганский государственный медицинский университет» 14 января 2016 года.

ДОСТИЖЕНИЯ И ПРОБЛЕМЫ КЛИНИЧЕСКОЙ ГЕНЕТИКИ

Среди актуальных научных и практических проблем охраны здоровья одно из самых важных мест занимает защита генофонда населения, решение теоретических вопросов и выполнение практических задач в медицинской и клинической генетике.

Рождение детей с наследственными болезнями, вызванными хромосомными и генными мутациями, а также с тяжелыми некорректируемыми пороками развития, представляют собой глобальную проблему человечества. По данным ВОЗ, 2,2-3,5% всех новорожденных имеют разные нарушения, видимые уже при рождении. В дальнейшем к 5-7 годам эти грозные показатели возрастают до 5-7% за счет проявлений ранее скрытых нарушений развития эндокринной системы, мозга, дефектов органов чувств и т.д.

Прошедший XX век без преувеличения можно назвать веком генетики. За 100 лет своего существования генетика прошла огромный путь – от описания формальных законов наследования признаков через гипотетические наследственные задатки (позже названные генами) до расшифровки молекулярных механизмов точного воспроизведения наследственной информации из поколения в поколение, ее изменчивости, принципов действия и взаимодействия генов.

Генетика человека вобрала в себя достижения общей генетики и медицины, стала ведущей медико-биологической дисциплиной и, в известной степени, одной из теоретических основ клинической медицины.

Болезни человека генетически детерминированы. В частности, это уже доказано для гипертонической болезни, сахарного диабета, многих болезней сердца, психических заболеваний, злокачественных заболеваний.

Главной отличительной чертой наследственных болезней является хроническое течение. Считается, что по крайней мере 50% хронических заболеваний взрослых и детей имеют генетическую основу, не менее 1/3 хронических заболеваний взрослых уходят своими корнями в детский возраст. Риск стать хроническим больным или инвалидом в течение жизни существует у каждого пятого новорожденного, при этом риск развития хронического заболевания примерно у 3%

новорожденных связан с поражением нервной и нервно-мышечной систем. У 60% беременных регистрируются хронические заболевания.

Прослеживается порочный «круг», или, вернее, порочная «спираль»: больной ребенок – больной подросток – больная мать или отец – больной ребенок. Преобразование этой патологической цепи в естественную последовательность рождения здорового потомства в значительной мере зависят от вмешательства медицинской и клинической генетики, которое должно интегрировать деятельность педиатров, акушеров и терапевтов.

В конце 50-х гг. XX в. были разработаны новые методы изучения хромосом и открыты хромосомные болезни. Сегодня хорошо известно, что в ДНК каждого человека исходно заложены многие параметры здоровья и болезней, продолжительность жизни, причины тяжелых хромосомных и генных нарушений. Современная клиника располагает мощной диагностической технологией для распознавания наследственных и генетически обусловленных заболеваний – это компьютерная томография, ядерно-магнитный резонанс, однофотонная эмиссионная томография, УЗИ, газовая и жидкостная хроматография, энзимодиагностика, радиоиммунологический анализ, методы молекулярной генетики и цитогенетики. Современные цитогенетические методы позволяют диагностировать и самые сложные перестройки, и мельчайшие хромосомные аномалии не только в делящихся клетках, но и в интерфазных ядрах.

Биохимико-генетические методы широко применяются для диагностики всех наследственных болезней обмена, в том числе для скрининга у новорожденных (фенилкетонурия, гипотиреоз, adrenogenitalный синдром муковисцидоз). Диагностика с помощью лабораторно-генетических методов может осуществляться при малом количестве материала (несколько высушенных капель крови на фильтровальной бумаге), который можно пересылать по почте. В 1988 г. началась целенаправленная работа в рамках международного проекта «Геном человека». В соответствии с этим проектом к 2005 г. предполагалось прочитать последовательность генетической информации во всех хромосомах человека и определить функции 3 млрд нуклеотидов. Но уже в апреле 2000 г., в январе 2001 г. лаборатории Англии, США сообщили, что геном человека расшифрован. Считается, что если геном человека записать в виде букв, отражающих последовательность азотистых оснований

в ДНК (а именно это определяет генетическую специфику каждого индивида), то полученный текст составит 6,6 млрд букв (по 3,3 млрд, полученных от каждого из родителей). Созданы технологии, позволяющие изучать наследственные структуры на молекулярном, геномном, хромосомном и генетическом уровне. Сведения о наследственных признаках и генах человека накапливаются очень быстро. На сегодняшний день определено около 40000 генов, описано около 4000 наследственных болезней, 9000 наследственных признаков. Расшифровка генома человека имеет четкую клиническую направленность – все разделы теоретических исследований соотносятся с основными позициями клинической медицины: диагностикой, лечением и профилактикой болезней.

Точный молекулярный или цитогенетический анализ позволяет представить диагноз наследственных болезней в виде биохимической или кариотипической формулы, что и будет нормой врачебных записей в XXI в.

Международная группа исследователей полностью прочитала человеческую хромосому, но это только всего лишь раскодирование замка той двери, к чему стремилось человечество. Это только начало не менее, если не более трудоемкой работы; это открывает новые горизонты для диагностики и лечения иммунной системы, врожденных пороков сердца, шизофрении, олигофрении, онкологических болезней, включая лейкемию.

Развитие получает геномика – лечение генетических дефектов путем их компенсации или исправления. Не терапия следствия, а устранение самой причины болезни: поврежден ген – надо его исправить. Известный французский генетик А. Кан считает, что в XXI в. не будет области жизни человека, где можно было бы обойтись без геномной инженерии: лечение и диагностика большинства болезней будут так или иначе связаны с внедрением в генетическую информацию клетки. Генная терапия – строго индивидуальная терапия. Классически она выглядит так: берут наши больные клетки, подправляют в них ген, виновный в неполадках, и вводят нам же обратно. Это и есть персонифицированная медицина. Размах исследований по генотерапии огромен. Это болезни иммунитета, кроветворения, свертывания крови, сердечно-сосудистой системы, обмена веществ, органов дыхания, мышечной системы, кожи, суставов, а также злокачественные новообразования и вирусные инфекции.

Поскольку многие болезни имеют генетическую предрасположенность, появляется идея определения некоего нормального генетического статуса человека. Из 40 тысяч генов человека есть 5-10 тысяч наиболее важных, образцы которых можно нанести на квадратный сантиметр бумаги. Это и будет эталоном нормы. Ваш анализ нужно лишь сравнить с ним, чтобы отметить возможные отличия. Анализируя генетический статус личности (компьютер поможет рассмотреть, как «ведут себя» десятки тысяч генов), мы получаем возможность уловить даже предрасположенность человека к той или иной болезни с детства (рис.1).



Рис. 1. Оборудование для компьютерной диагностики наследственных болезней.

Получив такой генетический паспорт, возможна дискредитация и дискриминация человека. Если информация об изменении его генетического статуса кем-то будет использована в недобрых целях, то могут пострадать талантливые, незаурядные личности, которые у всех на виду. Отсюда вопрос: нужен ли тотальный генетический мониторинг в популяции и обязательно ли человеку иметь генетический паспорт? У этого подхода тоже есть оппоненты. Но это не проблема науки – это проблема общества. Пока речь идет о добровольных началах: хотят родители знать генетический статус своего ребенка – они его могут получить и даже сравнить со своим собственным. Исследования генома человека открывают новую страницу. Вариабельность геномов дает возможность идентифицировать личность безошибочно. Человек получает гены от двух родителей, те, в свою очередь, от своих родителей и т.д. По структуре генов можно проследить всю родословную конкретного человека. Генетики обещают с помощью внутриматочной генной терапии излечить ребенка еще в утробе матери. Одним из этапов такой терапии стала разработка методов внутриутробной коррекции некоторых врожденных дефектов развития плода (гидронефроз, гидроторакс, асцит) с помощью манипуляций, основанных на методике амниоцентеза (рис.2).

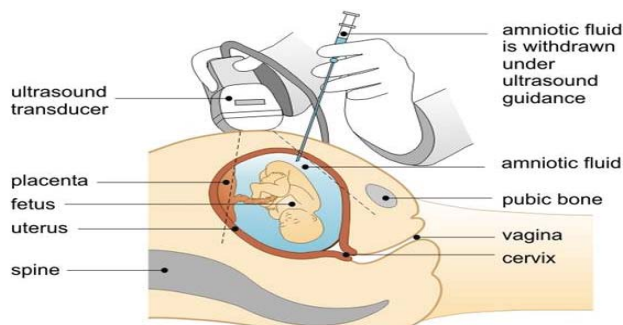


Рис.2. Амниоцентез.

В качестве примера: методы внутриутробной терапии при ряде наследственных заболеваний плода

– гемолитическая болезнь плода (переливание крови через пупочную вену), талассемия (интраперитонеальное или через пупочную вену введение фетальных клеток печени), гидроторакс плода (внутриутробное дренирование), врожденная гидроцефалия (внутриутробное шунтирование) и др.

Ученые стоят на пороге «протезирования» эмбрионов. Председатель Американского общества генной терапии Пол Андерсен предложил ввести в эмбрион гены, компенсирующие один из тяжелых генетических дефектов (тяжелый врожденный иммунодефицит) (рис.3.).



Рис. 3. Первые две девочки, леченные методом генной терапии по поводу тяжелого комбинированного первичного иммунодефицита, обусловленного недостаточностью аденозиндезаминазы (примерно через 2,5 года после начала лечения).

Тяжелая спинномозговая травма с разрывом спинного мозга буквально разрушает жизнь человека и самого его

пополам. И это одна из тех болезней, бороться с которой медицина не умеет. Нервы склеиваются, затем регенерируют, а спинной мозг не регенерирует и не «склеивается». Таких больных больше сотни тысяч, и все эти люди до последнего времени были обречены. Но вот появилось сообщение, что международная команда специалистов сумела решить непреступную проблему и выяснила, почему не восстанавливаются поврежденные клетки головного и спинного мозга. Причина,

как всегда, в генах. Исследователи сумели выявить ген, отвечающий за выработку белка, который подавляет рост нервных клеток и не позволяет им регенерировать. Теперь становится возможным, точно зная «адрес», применить методику «нокаутирования» гена, т.е. напрочь вышибить его из всех функций клетки. В результате клетки начинают расти, а поврежденная нервная ткань – регенерировать.

Одна из горячих точек современной биологии – получение и анализ эмбриональных стволовых клеток, которые предполагается использовать при заместительной клеточной терапии многих наследственных и ненаследственных болезней (инсульт, инфаркт миокарда, сахарный диабет и т.д.). В настоящее время становится реальным применение стволовых клеток пуповинной крови плода для лечения тяжелых наследственных болезней, онкологических заболеваний крови.

До 1970 г. первичная профилактика наследственных болезней сводилась к отказу от рождения детей. Современный прогресс генетики и медицины позволяет своевременно диагностировать, в том числе и в пренатальном периоде, значительную часть врожденных пороков развития и наследственных заболеваний, а некоторые из них эффективно лечить при ранней диагностике.

В настоящее время разработан генетический мониторинг врожденной и наследственной патологии плода и новорожденного.

Профилактика врожденных и наследственных заболеваний зависит, в первую очередь, от раннего выявления больных и семей повышенного генетического риска, поэтому создаются отделения клинической генетики. Основным направлением работы данного отделения является профилактика врожденной и наследственной патологии у плода и новорожденного, а также выявление наследственно обусловленных форм нарушений репродуктивной системы женщины.

Синдром Дауна – одно из самых частых хромосомных заболеваний – может быть диагностирован задолго до рождения ребенка, начиная с 7-8 недели беременности (рис. 4). Исследование хромосом хориона и крови плода позволяет надежно уточнить диагноз и предложить прервать беременность. Уже разработана программа, которая позволяет создавать регистры детей и семей с наследственной патологией на уровне города, района, территории. Имеются определенные организационные формы объективной регистрации частоты появления на свет детей с врожденными пороками развития.

Особое значение имеет ранняя диагностика (пресимптомная) носительства мутации у клинически здоровых лиц из группы рис-

ка (дети, братья, сестры больных), а также пренатальная диагностика, позволяющая точно устанавливать генетический статус плода и своевременно решать вопрос о прерывании беременности. Для пренатального ДНК-анализа обычно проводится биопсия хориона.



Рис.4. Девочка с характерными чертами синдрома Дауна (трисомия 21 хромосомы).

Огромное число известных наследственных и хромосомных синдромов и болезней уже не позволяет врачам-консультантам работать для справочно-диагностических систем. Международное признание получила австралийская система Possum. В Московском НИИ педиатрии и детской хирургии создана справочно-диагностическая система «Диagen» для диагностики генетически детерминированных заболеваний. Она включает более 1400 наследственных болезней и синдромов. Почти в 80% запросов эта система помогает заподозрить нозологическую форму наследственного заболевания на долабораторном уровне.

Широкое развитие получает преимплантационная диагностика. Успехи биологии и медицины обеспечили возможность нехирургического лаважа яйцеклеток человека, оплодотворения и развития зиготы до стадии бластоцисты в лабораторных условиях (*in vitro*). Затем такой зародышевый пузырек имплантируется в матку. Там проходит его дальнейшее нормальное развитие. Этот метод широко используется в акушерской практике. Такое «манипулирование» с зародышевыми клетками и зародышем натолкнуло генетиков на мысль об использовании зародыша на ранних стадиях развития для диагностики наследственных болезней. Это направление исследований было названо преимплантационной диагностикой. Такая диагностика относится к методам первичной профилактики наследственных болезней. Преимущество ее заключается в том, что она помогает избежать повторных аборт в семье с высоким риском наследственной патологии, если будет проводиться обычная пренатальная диагностика. Преимплантационная диагностика успешна при следующих условиях:

- 1) легкое получение зародыша на преимплантационной стадии развития (до 5-7 дней после оплодотворения);
- 2) наличие диагностических микрометодов на уровне использования одной или нескольких клеток;

3) микрохирургическая техника (микробиопсия) для взятия минимального числа клеток без повреждения зародышевого пузырька;

4) точные медицинские показания со стороны семьи для проведения диагностики.

Получение преимплантационных эмбрионов возможно двумя путями – нехирургическим маточным лаважем и оплодотворением в пробирке. С помощью маточного лаважа можно получить еще не имплантировавшийся зародыш в период от 90-130 часов после оплодотворения. К этому времени зародыш спустится из маточных труб в матку. Соответствующие приспособления (улавливатель, проводник и катетер) уже опробованы. Процедура не влияет на последующие овариальные циклы и не препятствует будущим беременностям. После подсадки зародыша в матку успешная беременность наступает в 50% случаев.

Экстракорпоральное оплодотворение и дробление зиготы хорошо известно в акушерской практике. Этот метод применяют в случае преодоления бесплодия по причине непроходимости маточных труб. Несмотря на то, что только 10-20% подсадов являются успешными, метод используется в мире.

Микрохирургическая процедура осуществляется с помощью микроманипулятора. От зародыша на стадии 8-16 клеток можно отделить 1-2 клетки. Зародыш сохраняют условиях глубокой заморозки (или зародыш продолжает развиваться в искусственных условиях), пока проводится анализ клетки. Подсадка после заморозки может быть сделана во время любого другого овариального цикла, необязательно в тот же месяц, когда взята яйцеклетка.

Указом Президента Украины от 04.02.1999 г. представлена «Целевая комплексная программа генетического мониторинга населения Украины на 1999-2003 гг.». В реализации данной программы принимали участие все области Украины. Выполнение данной программы позволило определить структуру врожденной и наследственной патологии в различных регионах Украины и наметить соответствующие профилактические мероприятия.

Особое внимание отводится преконцепционной профилактике врожденных пороков развития, которая включает следующее:

I. Проверка репродуктивного здоровья. Преконцепционный скрининг-фактор репродуктивного здоровья.

1. Семейный анамнез потенциальных родителей.

2. История предыдущих беременностей данной женщины.
3. Оптимальный интервал времени от исхода предыдущей беременности до зачатия.
4. Возраст матери и отца.
5. Состояние здоровья матери.
6. Преконцепционный скрининг инфекционных и других заболеваний, передающихся половым путем, у женщины.
7. Анализ спермы у мужчины.
8. Психосексуальная оценка пары.
9. Проверка относительно вакцинации против краснухи у будущей матери.

10. Вакцинация будущей матери против ветряной оспы и гриппа.

II. Трехмесячная подготовка к зачатию. Объяснение простое: поскольку в момент зачатия определяется пол плода, его/ее здоровье и/или наличие болезней, очень важно подготовиться к зачатию. Трехмесячная подготовка к зачатию начинается с первого посещения женской консультации и включает следующие этапы:

1. Прекращение приема оральных контрацептивов и использование внутриматочных противозачаточных средств. Переход к использованию презервативов.

2. Защита половых клеток пары путем отказа от курения, алкоголя, наркотиков.

3. Исключение вредного производства будущей матери.

4. Исследование гормонального статуса у женщины (половые гормоны).

5. Начало периконцепционного приема будущей матерью мультивитаминов, содержащих фолиевую кислоту.

6. Стоматологическое обследование женщины.

7. Обеспечение здорового питания.

8. Обеспечение будущей матери оптимально физической активности.

III. Обеспечение оптимального зачатия и надлежащей защиты на ранних этапах развития беременности. Обычно беременная женщина впервые посещает специализированное медицинское учреждение между 7-й и 12-й неделями беременности. К этому времени наиболее уязвимый период развития уже позади, поэтому профилактика врожденных дефектов развития является запоздалой. Приступать к зачатию полагается после второго посещения женской консультации, чтобы при третьем посещении подтвердить наступившую беременность.

1. Изучение результатов медицинского обследования мужчины и женщины.
2. Продолжение приема мультивитаминных комплексов будущей матерью.
3. Обеспечение оптимального зачатия.
4. Раннее подтверждение наступившей беременности.
5. Защита от тератогенных и других факторов риска.
6. Последующее информирование о поведении беременной женщины.

В ближайшее время первый анализ, который станут назначать человеку еще до его рождения, будет генетический. Он позволит составить полноценный прогноз его здоровья, обоснованно рекомендовать стиль питания и меру физической нагрузки. Установить риск развития наследственного заболевания в большинстве случаев можно уже на этапе планирования беременности, а значит, родители могут принять осознанное, взвешенное решение при планировании семьи.

Новые возможности появились при лечении онкологических заболеваний. Онкология постепенно превращается в онкогенетику и в вопросах диагностики, и в вопросах терапии. Ведь опухоль – это болезнь генома некой клетки, в которой произошли мутации. Именно с генетикой во многом связан сегодняшний прогресс в онкологии (если говорить о лейкемии). Еще 30 лет назад этот диагноз звучал как приговор. Все изменилось, когда пришла эра генетического типирования острых лейкозов и назначения лечения в соответствии с выявленными изменениями.

Загрязнение окружающей среды (радиационное, химическое) неизбежно ведет к повышению уровня мутации. Коварство индуцированного мутагенеза заключается в отсутствии порога действия мутагенов, зависимости эффекта от их дозы, стабильном характере мутаций, как они проявляются в последующих поколениях. Последствия индуцированного мутагенеза разнообразны и достаточно весомы с медицинской точки зрения. В среде обитания человека постоянно появляются новые факторы, которые могут приводить к патологическим проявлениям ранее «молчавших» генов, вызывая экогенетические болезни. Появилось и новое направление клинической медицины, изучающее генетический, биохимический полиморфизм и экологические факторы, провоцирующие болезнь. Разработаны методы оценки мутагенности факторов окружающей среды. При соблюдении правил генетической токсикологии на-

следственность человека в будущем может быть предохранена от индуцированной изменчивости.

Развитие генетики позволяет предположить, что информация, заложенная в генах, содержит память не только о структуре тела человека, но и о психологической структуре предшествующих поколений. Последняя треть XX века явилась началом научных исследований психической жизни человека до рождения, формирование той области знаний, которую стали именовать пренатальной и перинатальной психологией.

Догадки женщин о том, что ребёнок ещё до рождения что-то понимает и окликается на их чувства и мысли, получили научное подтверждение. Это стало возможным благодаря достижениям науки и техники, позволившим заглянуть в полость матки.

До последнего времени ребёнок был закрыт от взора человека, и люди полагали, что он глух и нем, ничего не видит и не чувствует. Было мнение, что развитие идёт от простого к сложному, от единичной клетки к сложному организму. При этом органы и системы растут и развиваются, чтобы сразу после рождения начать функционировать.

Действительность разрушила эти представления: формирующаяся структура немедленно проявляет свою функцию. Все системы – кровообращения, дыхания, пищеварения, мочевыделения – по мере формирования и созревания начинают функционировать с различной интенсивностью и в различном объёме. То же относится и к органам чувств: кожная чувствительность обнаруживается уже с семи недель с момента зачатия, функция вестибулярного аппарата – с 12, вкусовых сосочков – с 14, органов зрения и слуха – с 16-18 недель, т.е. задолго до рождения органы чувств человека уже способны воспринимать информацию из окружающего мира. Учёные обнаружили, что структура плода в 24-28 недель от зачатия соответствует структуре мозга доношенного ребёнка и взрослого человека (рис.5).

Научные исследования, проведенные в области эмбриологии, психонейроэндокринологии позволили прийти к заключению, что с момента своего формирования нервная система, мозг участвуют в регуляции функций всех органов и систем неродившегося ребёнка. Органы чувств, тесно связанные с мозгом, по мере формирования начинают функционировать и воспринимать раздражители, что сопровождается соответствующими реакциями со стороны других органов. Исследования показали, что музыкальное воздействие на орган слуха неродившегося ребёнка вызывает изменение сердцебиения.



Рис.5. Развитие плода по неделям.

Первые доказательства наличия психической жизни человека до рождения были получены при изучении путей взаимодействия матери и плода. При этом выделены 3 пути: гуморальный, поведенческий и психологический. Гуморальный был доказан многочисленными научными исследованиями. Наиболее ярким по своим проявлениям является поведенческий путь. С ним встречаемся повседневно: ребёнок-плод улавливает поведение мамы и своими движениями, лёгкими касаниями или пинком, даёт ей знать, приятно ему это поведение или нет.

Наименее исследованным является психологический (телепатический) путь. Установлено, что ребёнок чутко реагирует на мысли матери, изменение её эмоций. Он откликается на это своим поведением (толчками), и беременные женщины нередко сообщают

результаты самонаблюдений: «Когда я нервничаю, ребёнок начинает меня пинать или сильно двигаться».

Многочисленными исследованиями психологов, психоаналитиков, психотерапевтов установлено, что информация, полученная неродившимся ребёнком, фиксируется в его памяти. Эта информация в сочетании с базовой, генетической обуславливает психологические и поведенческие особенности человека. Если она имеет негативное содержание, то появляющиеся особенности могут осложнять жизнь индивидуума, нарушать его взаимоотношения в социальной среде, способствуют вовлечению в конфликтные ситуации в большей или в меньшей степени выраженности.

Можно выделить несколько актуальных проблем, берущих своё начало до рождения человека. Прежде всего, это проблема нежеланных детей, полагают, что эмоциональное ощущение у ещё неродившегося человека обусловлено психологическими особенностями, взаимоотношениями с социальной средой, мужем, родственниками, а также с социально-экономическими событиями жизни. Все это создаёт условия для явного или скрытого отвержения своего ребёнка, а отсутствие знаний о том, что ребёнок (плод) хорошо улавливает отношение к нему, не дисциплинирует мышление родителей и невольно формирует в обществе группу нежеланных детей. У них помимо различных отклонений в состоянии здоровья обнаруживается целый ряд психологических особенностей, которые нарушают адаптацию в обществе. Такие дети конфликтны, стремятся выделиться, обратить на себя внимание, что является их способом самоутверждения, склонны к асоциальным поступкам: могут включаться в хулиганские, преступные компании. Нежеланные дети, прошедшие в лоне матери первую школу ненависти и отвержения, «уносят» эти чувства с собой и «используются» ими с различной частотой и эффектом. От этого страдают они, их семьи и общество в целом.

Проведенные исследования за границей показали, что даже во время зачатия играет роль желанный или нежеланный ребёнок у мужа и жены, или у партнёров. Если во время зачатия он был нежеланный, то в дальнейшем это будет трудновоспитуемый ребёнок. Это тот контингент детей, из которых формируются преступные элементы.

К данной проблеме тесно примыкает проблема приёмных детей, которые на бессознательном уровне улавливают, что воспитывающая их мама не является биологической матерью. Они

встречаются с противоречием между отвержением, испытанным ими в перинатальном периоде, и любовью, которой их одаривают приёмные родители. Иными словами, философия жизни, окружающая их после рождения, вступает в противоречие с той, на которой они воспитаны до рождения. Это лежит в основе их внутреннего конфликта, что определяет мышление и неосознанное, провоцирующее поведение, которым они, как бы перепроверяют любовь к ним родителей, опасаясь вновь быть отвергнутыми, что делает их трудноуправляемыми и неуживчивыми в семье. Не случайно такие дети убегают из семьи, такие семьи нередко стараются их пристроить в различные образовательные, воспитательные учреждения. Родители нередко испытывают горькое разочарование в связи с неожиданным поведением своих приёмных детей: информация, полученная ими до рождения, оказывалась не корригируемой воспитанием после рождения.

Развивающаяся перинатальная психология затрагивает многие стороны жизни человека. Она открывает новые возможности для избавления людей от страданий, которым не было до сих пор разумного объяснения, делает актуальной проблему недопущения появления негативных мыслей у матери, которая является первой экологической средой нового человека. Если мы хотим, чтобы будущее поколение людей было лучше и гармоничнее нынешнего, мы должны начать осознанное движение в направлении оздоровления общества.

Формирование общественного мнения на основе научных достижений перинатальной психологии, согласно которого общество в целом и каждый его член в отдельности ответственны за жизнь и здоровье ещё не родившегося человека.

Необходимо возродить многие народные обычаи, которые получают новое и убедительное звучание. Они всегда были направлены на создание зоны комфорта вокруг беременной, максимальное устранение психотравмирующих раздражителей, поступающих через сознание и органы чувств.

Необходимым шагом должно стать формирование новой философии и технологии родовспоможения. Они же призваны уменьшать уровень стресса матери и объём негативной информации, наносящей травму ребенку, груз которой человек несёт всю последующую жизнь.

Третий обязательный аспект - продолжение научных исследований в области перинатальной психологии, которой предстоит, прежде всего, найти ответы на два ключевых теоретических вопро-

са: каким образом информация (психическая, эмоциональная) поступает от матери к не родившемуся ребёнку и каким образом она фиксируется в его памяти. Ответы на эти и другие вопросы позволят ближе подойти к пониманию того, что мы называем психикой человека, решению ряда психологических проблем живущих ныне и предупреждению таковых у будущих поколений.

Приоритетными направлениями генетики в настоящее время являются:

1. Генотерапия социально значимых ненаследственных заболеваний.
2. Создание новых лекарственных препаратов на основе геномики.
3. Использование трансгенных животных и растений для создания продуктов питания и лекарств.
4. Клонирование соматических клеток. Особенно важно последнее направление генетики – клонирование соматических клеток, этот путь до последнего времени был неизвестен.

Он и сейчас находится в зачаточном состоянии, и в полной мере оценить его перспективы невозможно.

Основной принцип клонирования сводится к удалению из яйцеклетки ее собственного ядра, инъекции в эту яйцеклетку ядра соматически зрелой клетки и активация яйцеклетки с ее новым ядром. Основным и чрезвычайно важным моментом на пути развития клонирования являются этические проблемы (появление новой науки – биоэтики). Прежде чем клонировать определенные виды животных (не говоря уже о человеке!), создавать трансгенные растения и животных, необходимо очень серьезно оценить все возможные последствия. Вполне понятны меры предосторожности, предпринимаемые всеми высокоразвитыми странами в отношении этих новых биотехнологий. Следует повторить, что генетика уже революционизировала медицину, вторгаясь как в область ненаследственных заболеваний, так и в фармакологию. Достижения современной генетики, включая создание трансгенных животных и растений и клонирование соматических клеток, при правильном использовании сулят человечеству огромнейшие блага. Если же они будут использованы с совершенно другими целями, последствия не поддаются никакому описанию.

Что дадут геномные исследования в XXI веке. Прогноз Ф. Коллинза, руководителя геномной программы США

2010 год

– Генетическое тестирование, профилактические меры, снижающие риск генетических наследственных заболеваний.

- Медсестры начинают выполнять медикогенетические процедуры.

- Широко доступна преимплантационная диагностика, обсуждающая ограничения в применении данного метода.

- В США приняты законы предотвращения генетической дискриминации и соблюдение конфиденциальности.

- Не всем доступны практические приложения геномики, особенно в развивающихся странах.

2020 год

- На рынке появляются лекарства от сахарного диабета, гипертонии и других заболеваний, разработанные на основе геномной информации.

- Терапия онкологических заболеваний прицельно направлена на свойства раковых клеток.

- Фармакогенетика становится общедоступным подходом для создания многих лекарств.

- Изменение способа диагностики психических заболеваний, появление новых методов их лечения.

- Демонстрация безопасности генной терапии на уровне зародышевых клеток при помощи технологий гомологичной рекомбинации.

2030 год

- Определение последовательности нуклеотидов всего генома отдельного индивида станет обычной процедурой, стоимость которой будет 1000 долларов.

- Каталогизированы гены, участвующие в старении.

- Проводятся клинические исследования по увеличению максимальной продолжительности жизни человека.

- Лабораторные эксперименты на человеческих клетках заменены экспериментами на компьютерных моделях.

- Активизируется массовое движение противников передовых технологий в США и других странах.

2040 год

- Все общепринятые меры здравоохранения основаны на геномике.

- Определяется предрасположенность к большинству заболеваний (при рождении или до него).

- Доступна эффективная профилактическая медицина с учетом особенностей индивида.

- Болезни детектируются на ранних стадиях путем молекулярного мониторинга.

- Для большинства заболеваний доступна генная терапия.
- Замена лекарств продуктами генов, вырабатываемых организмом при ответе на терапию.
- Средняя продолжительность жизни человека достигает 90 лет благодаря социально-экономическим мерам.
- Проходят серьезные дебаты о возможности человека контролировать свою собственную эволюцию.
- Неравенство в мире сохраняется, создавая напряженность на международном уровне.

В плане дальнейшего повышения и совершенствования работы по оказанию медико-генетической помощи детям, основными задачами ее деятельности следует считать:

1. стабильное финансирование и бесперебойное снабжение медико-генетических консультаций наборами для полного охвата массовым скринингом новорожденных на фенилкетонурию, врожденный гипотиреоз, адреногенитальный синдром, муковисцидоз;
2. дальнейшее повышение уровня и объема пренатальной диагностики с оценкой ее экономической эффективности;
3. внедрение молекулярно-генетических методов диагностики врожденных и наследственных заболеваний как на дородовом уровне, так и в постнатальном периоде;
4. разработку и широкое внедрение современных методов лечения и реабилитации больных с наследственной патологией;
5. внедрение диеты для беременных и новорожденных с редкими формами моногенных болезней;
6. увеличение объема подготовки врачей-цитогенетиков на кафедрах медицинской генетики, рабочих мест для расширения пренатальной диагностики хромосомной патологии у плода;
7. внедрение генетического регистра и регистра врожденных пороков развития (во исполнение Указа Президента Украины от 4 февраля 1999 г. «О целевой комплексной программе генетического мониторинга населения Украины на 1999-2002 гг.»).

Внедрение новых технологий невозможно без соответствующего образования врачей-клиницистов. Прогресс генетики в 30-х гг. XX в. потребовал от врачей знания законов Менделя, что очень точно выразил 86-летний И.П. Павлов на могиле своего сына, умершего от семейного рака: «Наши врачи должны, как азбуку, знать законы наследственности. Воплощение в жизнь научной истины о законах наследственности

поможет избавить человечество от многих скорбей и горя».

Для использования всех возможностей современной генетики и клинической медицины в диагностике, лечении и профилактике наследственных болезней необходима совместная работа врачей разных специальностей с врачами-генетиками.



К сожалению, как показывает практика, это не всегда так.

Можно выделить четыре типа ошибок, обусловленных недостаточным знанием врачами основ медицинской генетики (Н.И. Бочков, 2000 г.):

1. Одинаковое отношение к больным с наследственной и ненаследственной патологией, т.е. без учёта семейного накопления мутации. Объектом наблюдения при наследственных болезнях должен быть не только пациент, но и его семья.

2. В генетической практике нередко выявляются случаи, когда лечащий врач сам относительно легко «решает» генетические вопросы и даёт больному советы, неоправданные с генетической точки зрения. Ошибки можно было бы избежать при направлении больного на медико-генетическую консультацию.

3. Встречаются и сугубо клинические ошибки в диагностике болезней и рекомендациях. Например, больным с синдромом Марфана разрешают тяжёлые нагрузки или, например, профессию лётчика, что заканчивается осложнениями в виде разрыва аорты. При патологии печени внимание сосредоточивают на вирусном гепатите, пропуская возможности гепато-лентиккулярной дегенерации, хотя по родословной её можно заподозрить.

4. К генетическим заболеваниям относят трудные диагностические случаи по своей специальности, «списывая» их на наследственную природу.

Через 50 лет требования к генетическому образованию врачей значительно возросли. По мнению лауреата Нобелевской премии П. Берга (1981 г.): «Нам потребуются врачи настолько осведомленные в молекулярной анатомии и физиологии хромосом и генов, насколько кардио-

хирург знает работу сердца и структуру сосудистого дерева».

«Большая распространенность наследственных форм патологии человека требует большого внимания к преподаванию медицинской генетики студентам и специалистам во время последиplomной подготовки. По аналогии с «онкологической осторожностью», внедряемой в клиническое мышление молодых врачей, следует развивать «генетическую нацеленность», которая несомненно принесет свои плоды в XXI веке» (Н. Яхно, 1999 г.).

И, наконец, высказывание академика Н.И. Бочкова (1999 г.): «Не за горами время, когда без глубокого знания генетики, полученного в вузе и отшлифованного, углубленного повседневной практикой, ни педиатр, ни терапевт, ни окулист, ни другой специалист работать не смогут».

Именно для того, чтобы исключить врачебные ошибки, связанные с недостаточным знанием генетики, необходимо придавать большое значение преподаванию медицинской генетики как клинической дисциплины.

Этот процесс не должен ограничиваться только курсом медицинской генетики, он должен осуществляться в рамках межкафедральной программы с изучением наследственной патологии на многих клинических кафедрах (акушерство и гинекология, педиатрия, терапия, общая биология).

Медицинская генетика в образовании врача помогает (Н.И. Бочков, 2000 г.):

- урегулировать широту и глубину мышления в вопросах механизмов жизнедеятельности на всех уровнях его организации и на всех стадиях индивидуального развития;
- понять взаимодействие биологических и социальных факторов в развитии человека и формировании патологии;
- правильно воспринимать клинический материал по наследственным болезням;
- ориентироваться в достижениях медико-биологических наук, поскольку они быстро и значительно изменяют клиническую практику.

Так или иначе, оказание специализированной помощи всё чаще и чаще требует консультаций генетиков и использования лабораторных генетических методов. Однако каким бы не был объём медико-генетической службы во всей её полноте, она не может быть эффективной по большому счёту, если каждый врач независимо от специальности не будет знать основ генетики и наследственной патологии.



На базе Луганской республиканской клинической больницы организован медико-генетический центр, с нашим участием подготовлен приказ МЗ ЛНР о совершенствовании медико-генетической помощи населению.



Нам удалось опубликовать 2х-томное издание книги «Выдающиеся генетики» на 1000 страниц, издание книги посвящено 150-нему юбилею открытия Г. Менделем законов наследственности.



Актuвая речъ д.мед.н., профессора Деменкова Валентина Романовича на заседании Ученого Совета ГУ «Луганский государственный медицинский университет» 4 февраля 2016 года.

ОГНЕСТРЕЛЬНЫЕ РАНЕНИЯ ЛОР-ОРГАНОВ ЛИЦА И ШЕИ В УСЛОВИЯХ СОВРЕМЕННОГО ВОЕННОГО КОНФЛИКТА

Особенности раневой баллистики современных ранящих снарядов и характер огнестрельных ранений ЛОР-органов лица и шеи.

В настоящее время создано множество образцов огнестрельного оружия, которые можно разделить на две большие группы. В первую группу входит огнестрельное оружие, поражающим элементом которого является пуля. Вторую группу составляют боеприпасы взрывного действия, это осколки, шарики, стреловидные элементы и ударная волна.

В зависимости от скорости полета пули различают низкоскоростные (300-400 м/сек до 700 м/сек.), высокоскоростные (800-900 м/сек.), сверхскоростные (более 1000 м/сек.).

Летающая пуля спрессовывает перед собой воздух, образуя головную ударную волну, Этот спрессованный столбик воздуха при контакте с кожей вызывает ее растрескивание, и пуля устремляется в это отверстие, расширяя его. Внедрившаяся в мягкие ткани пуля, как поршень гонит вперед этот воздух, который рвет и расслаивает их. Осколки гранат, снарядов, мин не обладают такими свойствами как пуля, они летят со скоростью 2 км /сек, и поэтому беспорядочно вращаясь, не перемещаются на большие расстояния, быстро тормозятся в тканях, отдавая им максимум энергии за несколько микросекунд, это приводит к эффекту «внутреннего взрыва» - разновидности бокового удара. Именно здесь и происходят наиболее тяжелые повреждения органов и тканей. Боковой удар некоторые авторы называют гидродинамическим. Это обусловлено большим содержанием воды в тканях. Н.И. Пирогов назвал это молекулярным сотрясанием. При морфологическом исследовании в этой зоне обнаруживались участки кровоизлияния и некроза.

Различают два вида поражающего действия ранящего снаряда: прямое (прямой удар) и не прямое (боковой удар). Прямое действие проявляется возникновением раневого канала, образованием в его стенках разрывов, размождений, расщеплений, раздвижений тканей. Непрямое действие характеризуется возникновением глубоких функциональных расстройств, заключающихся в обширных морфологических изменениях (кровоизлияниями, тромбозом сосудов,

некрозом тканей). Зона бокового удара располагается снаружи от тканей, испытавших на себе влияние прямого действия огнестрельного снаряда, т.е. по периферии раневого канала. В ширину она может достигать от 0,5-1,0 см до нескольких сантиметров, что зависит от строения тканей, массы и скорости огнестрельного снаряда.

При прохождении высокоскоростной пули через мягкие ткани в них возникает временная пульсирующая полость в десятки раз превосходящая диаметр пули. Эта полость за 5-10 микросекунд успевает совершить несколько сотен пульсаций, выбрасывая из раны обрывки тканей по ходу и против хода раневого канала (И.В. Давыдовский, 1952; С.П. Колесов, 1975).

Ранение высокоскоростными снарядами кости также сопровождается возникновением временной пульсации полости. Происходит разбрасывание костных осколков. При возникновении внутрикостного взрыва кости превращаются в костную пыль. При повреждении низкоскоростными пулями не возникает временной пульсирующей полости (пистолет Макарова и ТТ). Однако, если выстрел произведен в упор, всегда взрывной эффект налично.



При огнестрельных ранениях лица ЛОР-органов лица черепномозговые травмы встречались у 35,7% пострадавших. При ранении мягких тканей шеи, сотрясения и ушибы головного мозга имелись у 4,9% раненых, вследствие распространения ударной волны крови на мозговое вещество по ходу крупных кровеносных сосудов.

Прохождение пули рядом с шейным отделом позвоночника вызывает его сотрясение, которое в лучшем случае осложняется нарушением функции верхних конечностей,

Огнестрельное касательное ранение мягких тканей лица

в худшем – смертью раненого, вследствие восходящего отека спинного мозга и вклиниванием его в большое затылочное отверстие.

Раненые в шею с повреждением сосудов, гортани в госпиталь поступали редко, так как погибали на поле боя или на этапах эвакуации от кровотечения или удушья.

В последние годы врачам любого профиля все чаще приходится сталкиваться с пострадавшими, получившими огнестрельные ранения лица и шеи в мирное время. Кроме того, огнестрельные



Касательное осколочное ранение мягких тканей лица

ранения мирного времени часто оказываются тяжелее, полученных в боевой обстановке, так как они наносятся с близких расстояний или в упор несколькими пулями, нередко в голову жертвы производят контрольный выстрел. Приобретенный опыт лечения 522 раненых в Афганистане может оказаться

полезным врачам-отоларингологам, челюстно-лицевым хирургам, офтальмологам, хирургам, нейрохирургам, анестезиологам-реаниматорам и другим специалистам. К сожалению в настоящее время раздел огнестрельной травмы ЛОР-органов лица и шеи не включен в учебники для студентов медицинских вузов, программы подготовки интернов и клинических ординаторов. Поэтому при диагностике и лечении ран в мирное время врачами допускается много ошибок как при оказании неотложной помощи на месте ранения, так и на этапах эвакуации, что ведет к развитию тяжелых осложнений и летальных исходов.

В наиболее представительных работах, обобщавших опыт Отечественной войны (Т. 27 Военно-медицинской энциклопедии), отмечено, что ранения ЛОР-органов (как ведущие) имели место у 1,6 % всех раненых, в том числе 0,8% составляли изолированные и 0,8% - ранения ЛОР-органов в сочетании с ранениями других областей тела. Кроме того, у 1,7% раненых с другими локализациями ведущих огнестрельных травм имелись сопутствующие ЛОР-ранения. Таким образом, в тот период в оториноларингологической службе нуждалось 3,3% всех раненых огнестрельным оружием.

Установлено, что среди ведущих ЛОР-ранений, пули, как вид ранящего снаряда, имелись в 32,2%, а осколки – 66,1%. Отмечено, что среди раненных осколками, удельный вес ранений головы и ЛОР-органов оказался большим, чем среди раненных пулей, в то же время пулевые ранения оказались более тяжелыми. В целом за период Отечественной войны ранения шеи составляли 66,3%, носа-23,6% и уха-9,97% (С.С. Сафрай, 1944; Н.Н. Лозанов, 1946; Б.А. Алексеев, 1954; Н.Н. Костров, Ю.К. Ревской 1979; В.Р. Гофман, 1995).

Статистические данные периода Отечественной войны, базирующиеся на работе специализированных госпиталей действующих



Сквозное пулевое ранения лица с разрушением наружного носа

армий и внутренних районов, показали, что пострадавшие с огнестрельными ранениями ЛОР-органов и шеи составляли 3,5-4,0% общего количества госпитализированных раненных, а ЛОР-контузженных -2% всех пораженных боях.

В соответствии с общехирургическим подходом к боевой огнестрельной травме, следует различать пулевые и осколочные ранения, слепые, сквозные, касательные, проникающие и непроникающие ранения, изолированные и сочетанные.

К проникающим ранениям лица относятся ранения с повреждением носа, околоносовых пазух, уха, орбиты, сосцевидного отростка.

К проникающим ранениям шеи относятся все ранения, при которых повреждается эндоцервикальная фасция, окутывающая органы (глотку, гортань, трахею, сосудисто-нервный пучок и сами органы).

По современным представлениям структура огнестрельной раны любой локализации складывается из резидуального раневого канала, возникающего вследствие непосредственного разрушения тканей на пути ранящего снаряда из зоны непрямого повреждения их, вызванного образованием временно пульсирующей области. С ней связывают тяжесть и разрушение органов и тканей. Огнестрельные раны настоящего времени отличаются от прошлых войн частым сочетанным поражением нескольких анатомических областей. При стрельбе устойчивой пули калибра 7,62 мм повреждения тканей в основном определялись в зоне раневого канала и на 1-2 см по периферии от него. Площадь входных отверстий этих пуль в среднем равна 26 мм², выходных - 61 мм². Однако огнестрельные ранения, наносимые этими пулями с близкого расстояния или в упор, также сопровождаются обширными разрушениями тканей в области выходных отверстий вследствие возникновения «взрывного эффекта». При внедрении в ткани огнестрельных снарядов, летящих со скоростью 600-700 м/с, наблюдается «эффект разбрызгивания» и выброс фрагментов мягких тканей через выходное отверстие. Особой тяжестью повреждения тканей и органов отличаются ранения с разрушением кости наносимые с близких расстояний. В этих случаях костные осколки, как вторичные

снаряды, повреждают ткани не только по ходу раневого канала, но и на значительном расстоянии от него, что существенно ухудшает течение раневого процесса.



Боковая краниограмма: деформированная пуля винтовки БУР-303 9,5 мм устойчиво и начинают вращаться вокруг своей поперечной оси («кувыркаются»). В результате этих конструктивных особенностей увеличивается ударная поверхность этих пуль, намного возрастает разрушительное действие.

Анатомо-физиологические особенности лица, шеи и огнестрельные ранения

Характер огнестрельного ранения, течение раневого процесса зависит не только от вида ранящего снаряда, но и от анатомических и физиологических особенностей лица и шеи. Повреждения, богатой сосудистой сети лица, сопровождается сильным кровотечением, которое в ряде случаев может приводить к развитию геморрагического шока. Прохождение ранящего снаряда рядом с крупными сосудами заставляет вибрировать их вместе со стенками, создаваемые снарядом пульсирующей полости. Внутри крупных сосудов мощная ударная волна крови. Распространяясь вверх, она наносит удар изнутри по веществу головного мозга, что формирует картину ушиба его. С другой стороны, богатое кровоснабжение лица, прекрасная микроциркуляторная сеть, которая обеспечивает высокий темп полноценной репаративной регенерации тканей.

Следует отметить, не только богатую микроциркуляторную сеть сосудистой системы лица, но и быстрой активации колларералей (резервные сосуды), обычно не участвующих в кровообращении и открывающихся только в стрессовых ситуациях.

Богатая и разнообразная иннервация лица имеет два важных значения. Разрушение больших участков тканей сопровождается повреждением огромного количества чувствительных нервов и их

окончаний. Это сопровождается огромным потоком болевых импульсов в головной мозг, что может приводить к возникновению травматического (болевого) шока. Повреждения огнестрельным снарядом ствола или ветвей лицевого нерва сопровождается параличом мимической мускулатуры лица с тяжелыми последствиями.



Сквозное пулевое ранения лица

Травматические повреждения двигательных ветвей тройничного нерва сопровождается нарушением жевательной функции. В то же время, богатая, хорошо сбалансированная нервная система обеспечивает тонкую корреляцию обменных процессов, что положительно влияет на регенераторные возможности тканей лица.

Ранения стенок верхней челюсти, толщина которых не превышает 2 мм, ведет к образованию мелких осколков, которые повреждают окружающие ткани, не столь серьезны как ранения нижней челюсти. У этих ранений выходное отверстие пули больше входного на 1-2 мм. Однако, если ранение верхней челюсти нанесено малокалиберной скоростной пулей и если выстрел произведен с близкого расстояния или в упор и формирование временной пульсирующей полости происходит в верхнечелюстной пазухе, то она подвергается полному разрушению.

Совсем другая картина наблюдалась при ранениях альвеолярного отростка верхней челюсти. В этих случаях вторичными снарядами становятся не только толстые костные фрагменты альвеолярного отростка, но и зубы, находящиеся в нем.

При ранении верхней челюсти ударная волна по кости распространялась на лобную и клиновидную кости (на дно передней и средней черепных ямок) и через них на вещество головного мозга.

В случаях субтотального и тотального разрушения верхней челюсти часто выламывались участки основания черепа, глазничная ветвь лобной кости, решетчатая кость - в этих случаях возникает ликворея.

Ранение в шею с повреждением крупных сосудов, гортани, трахеи на этапы оказания специализированной помощи поступали не часто. Они погибали от профузного кровотечения или асфиксии на месте ранения и на начальных этапах эвакуации.

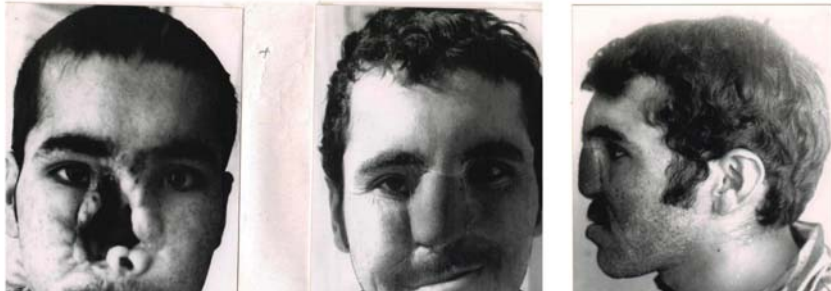
Патогенез боевой травмы ЛОР-органов

Он складывается из различных факторов: степени повреждения органов и тканей, кровопотери, наличие шока, гипоксии, сроков оказания медицинской помощи, снижение защитных сил организма.

Можно предположить, что пусковым механизмом формирования патологических состояний и ответных защитно-приспособительных реакций, направленных на ликвидацию или уменьшение отрицательного воздействия на организм раненого является боль. Болевой синдром наиболее распространенный при огнестрельных ранениях, огнестрельной травме регистрируется с различной степенью выраженности практически у всех раненых и зависит от степени повреждения органов и тканей.

Эмоционально-боевой стресс играет первостепенную роль в патогенезе возникновения и развития сердечно-сосудистых нарушений. У них отмечается нарушение сосудистого тонуса. Сердечная деятельность характеризуется склонностью к дыхательным аритмиям. Эти явления обусловлены резким повышением продукции катехоламинов, непосредственно в период ведения боя и возникновения травмы. Одним из ведущих факторов поражения сердца при ранениях ЛОР-органов является нарушение эндокринной регуляции сердечно-сосудистой системы. Проведенные нами физикальные и электрокардиографические исследования состояния сердечно-сосудистой системы в остром периоде огнестрельных ранениях лица и шеи военнослужащих в возрасте 22-40 лет позволили нам выявить патологические изменения у 83,3% этих раненых. У них отмечалось: глухость сердечных тонов, неустойчивость АД с тенденцией к гипотонии, лабильность пульса, тахикардия, нарушение сердечного ритма, обусловленные изменением автоматизма синусо-предсердного узла, возбудимости и проводимости сердечного импульса, гипоксия миокарда, метаболические нарушения. Наиболее часто отмечалось нарушение функции синусового узла и внутрижелудочковой проводимости, гипоксия миокарда. Частота выявленных изменений сердечно-сосудистой системы и степени их выраженности в значительной мере зависели от тяжести ранения, кровопотери, наличие болевого шока, времени, прошедшего с момента ранения, стресса. В первые 3 суток после ранения наиболее часто наблюдались симптомы нарушения сердечно-сосудистой системы и изменения на ЭКГ. В то же время, существенных различий частоты их характера, выявленных нарушений сердечной деятельности в зависимости от локализации ранения

выявлено не было. Лишь при изолированных и сочетанных ранениях верхней челюсти околоносовых пазух (лобной, решетчато-лабиринтной, клиновидной) у пострадавших отмечалась брадикардия, что исключительно редко встречалась при другой локализации ран. Вероятно, это было обусловлено ушибами головного мозга, которые фиксировались у всех обследованных группы раненых.



Тотальный огнестрельный дефект наружного носа

В процессе проводимых исследований нами было установлено, что при прочих равных условиях (возраст, время, прошедшее после ранения, локализация, объем разрушения тканей) нарушение сердечно-сосудистой деятельности значительно чаще наблюдались у раненых, которые шли в атаку, видели наступающего противника, были в окружении, попадали в засаде, чем у тех, которые были ранены неожиданно, внезапно, случайно. При чем, отмеченные нарушения у них носили стойкий характер.

Данные клинического наблюдения показали, что при благоприятном течении раневого процесса, медикаментозном обеспечении способствовали более быстрой ликвидации нарушений сердечно-сосудистой системы. Функциональные нарушения под влиянием седативных средств и β -адренэргических блокаторов, кортикостероидов, аскорбиновой кислоты и АТФ в большинстве случаев исчезали на 8-9 сутки от начала лечения. К этому же сроку отмечалось нормализация гемодинамики. Нарушение внутрижелудочной проводимости и метаболические нарушения в миокарде носили более стойкий характер и сохранялись спустя 30 и более суток после ранения.

При ведущих огнестрельных ранениях органов лица и шеи, черепно-мозговые травмы (ЧМТ) имели место у 35,7% раненых. В случаях сотрясения головного мозга отмечалось кратковременное (до 30 минут) потеря сознания. При ушибах головного мозга длительность потери сознания колебалась от 2-3 часов до нескольких суток и со-

проводилась органическими знаками поражения головного мозга, ретроградной амнезией. Сотрясения и ушибы головного мозга у 4,9% раненых возникали только при ранениях мягких тканей и шеи, когда происходило распространение ударной волны крови на мозговой веществе по ходу крупных сосудов. У этих раненых изменения на ЭЭГ были обычно менее выражены, чем при ранениях лицевого скелета и сводились в основном к нерезко выраженным биотокам мозга в виде гиперсинхронизации и нарушении распространения основного ритма. В остром периоде ЧМТ, возникавшей при ранениях лицевого скелета, на ЭЭГ обнаруживали дизритмию и снижение реактивности на афферентные раздражители. У 52,5% раненых они носили умеренный характер без четкой зависимости от сроков ранения. Межполушарная асимметрия наблюдалась у 30% раненых, нарушение пространственного ритма у 71%. При чем, при сквозных ранениях верхней челюсти с близкого расстояния, изменения на ЭЭГ были более выражены на стороне выходного отверстия пули. При отстреле верхней челюсти на ЭЭГ регистрировалась выраженная патологическая активность.

Хирургическая обработка ран лица и шеи

Хирургическая обработка ран является операцией сложной, нестандартной. В каждом отдельном случае необходим индивидуальный подход с учетом характера ранения, анатомических структур по ходу раневого канала. Трудности выполнения одномоментной исчерпывающей хирургической обработки обусловлены еще тем, что до настоящего времени нет достаточно простых и информативных методов определения границ нежизнеспособных тканей в зоне раневого канала в первые часы и сутки после ранения (М.В. Шляховский, 1955; В.А. Иванов, 1963; М.Ф. Камаев, 1970; А.Е. Курашвили, 1973; А.Н. Беркутов, 1981; В.М. Удод и др., 1982).

В технику хирургической обработки входит, во-первых, предварительное расположение раненого для обеспечения хорошего доступа к поврежденной области, во-вторых, тщательная обработка кожи антисептическими растворами, избегая при этом контакта дезинфицирующего вещества с раной, в-третьих, надежное обезболивание.

Непосредственно хирургическая обработка включает рассечение раны для достаточного осмотра ее; иссечение участков нежизнеспособных тканей с предварительным промыванием раны и удалением обрывков одежды, сгустки крови, свободно лежащих инородных тел; осторожное вскрытие и опорожнение бухт и карманов, обеспечение условий для хорошего оттока раневого отделяемого путем дрени-

рования ран. По возможности обработку следует производить в ранние сроки после ранения. Поздней хирургической обработкой называют такое оперативное вмешательство, которое предпринимают по поводу ранения, уже осложнившегося развитием раневой инфекции, что определяют главным образом на основании клинических данных. Время, по истечении которого хирургическая обработка из ранней превращается в позднюю, - чисто условный фактор. Учитывают прежде всего клинические проявления раневого процесса, а не время, прошедшее от момента ранения. Хирургическую обработку завершают закрытием раны путем наложения первичного шва или, как правило, отсроченного первичного шва. Первичный шов накладывают одновременно с проведением хирургической обработки раны, а отсроченный первичный шов между 4 и 7 сутками после хирургической обработки.

Микробная обсемененность огнестрельных ран

Процесс заживления огнестрельных ран лица и шеи очень сложен. Он может протекать по типу серозного травматического отека, а заживление закончится первичным натяжением. Однако лечение огнестрельного раневого процесса может осложниться нагноением ран и заживление идет по типу вторичного натяжения. Клинические признаки развития раневой инфекции проявляются в среднем через 2-3 суток после ранения, у пострадавших усиливаются боли в области раны, увеличивается отек и количество отделяемого из раны, оно приобретает серозно-гнойный характер, появляется гнилостный запах из раны, ухудшается общее состояние, повышается температура тела.

Одним из показателей течения раневого процесса являются бактериологические данные. Непосредственно после огнестрельной травмы раны не имеют защитного барьера, поэтому роль инфекции в дальнейшем течении процесса очень велика, так как бактерия может завершиться сепсисом.

В тоже время установлено (Шаповалов Ю.Г. 1984; Решетников Е.А. 1975), что в развитии гнойных осложнений ран основная роль отводится не количеству и видовому составу микрофлоры, а состоянию тканей в огнестрельных ранах, степени нарушения кровообращения, общей реактивности организма.

До настоящего времени окончательно не решен вопрос о роли первичного и вторичного микробного загрязнения ран в развитии раневой инфекции. Огнестрельные раны часто инфицируются сапротрофами или условно-патогенными микробами и неясно при каких условиях последние приобретают патогенные свойства. Огнестрельные

раны могут быть бактериально загрязнены, но присутствие микробов в них не обязательно вызывает развитие гнойного воспаления.

Для возникновения гнойного процесса в огнестрельной ране при прочих равных условиях необходимо, чтобы общее количество микробов превышало критический уровень, который по отношению к различным возбудителям колеблется в широких пределах и зависит от макроорганизма (шок, большая кровопотеря, стресс) и раны (повреждение крупных сосудов, нервных стволов, кости, разможнение мягких тканей). Обычно для развития гнойного процесса в ране достаточно, чтобы в 1 грамме тканей стенки раневого канала было более 10^5 - 10^6 микробных тел.

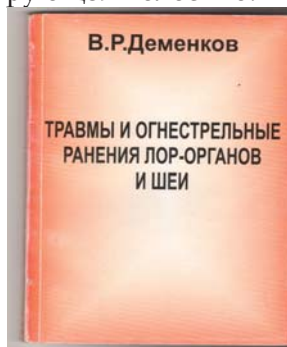
Общепринято считать, что всякая огнестрельная рана является обсемененной микроорганизмами. Однако, в связи с тем, что мы наблюдали заживление огнестрельных ран без каких-либо признаков гнойного воспаления, предыдущая точка зрения вызвала у нас сомнение. В связи с этим нами проведены исследования видового состава микрофлоры огнестрельных ран в различные среды после ранения и чувствительности ее к антибиотикам. Методика заключалась в исследовании 0,5 г ткани и взятия мазков из глубины раны при проведении первичной хирургической обработки (ПХО), так и при перевязке раненых в различные сроки после ПХО.

Чувствительность раневой микрофлоры к антибиотикам исследована методом бумажных дисков и серийных разведений.

Всего нами взято на исследование 200 кусочков ткани стенки раневого канала у 160 раненых и 129 мазков у 75 раненых. Оказалось, что не все огнестрельные раны лица и шеи были первично бактериально загрязнены. В первые трое суток после ранения у 64,4% раненых в лицо и у 58,6% в шею не было микробного загрязнения ран. Даже у 42,6% обследованных раненых после 12 суток после ранения не было высеяно микрофлоры из ран.

Ю.Г. Шапошников считает, что эта стерильность ран лица и шеи обусловлена несколькими факторами. Во-первых, раны лица и шеи не покрыты одеждой и обрывки этой одежды не попадают в раны. Во-вторых, инфицированная пуля, вращаясь в оружейном стволе, растирает микробные тела как в биохимическом гомогенизаторе, который способен разрушить даже внутриклеточные органеллы и становится стерильной. В-третьих при трении в стволе пуля нагревается до 137 - 156°C . Даже на расстоянии 600 метров от места выстрела она имеет температуру 92 - 126°C (Смолянникова А.В., 1950).

Такая горячая пуля, прикасаясь к коже, коагулирует микробы и ткани макроорганизма. Это происходит в начале раневого канала. Даже попавшие в рану микробы выбрасываются из нее турбулентными потоками временной пульсирующей полостью.



По нашему мнению, инфицирование микроорганизмами ран и проникающих узких раневых каналов, происходит в результате попадания микробов с кожи и слизистых оболочек. У таких раненых в начале раневого канала с 3 суток микробы высевались, а при взятии мазков из глубины 2-3 см раневого канала микробов не было, что подтверждало изначальную стерильность раневого канала.

Необходимо отметить, что в огнестрельных ранах лица и шеи не было микробных ассоциаций. В 99% случаев всех исследований выявлена монофлора, при этом с увеличением срока после ранения возрастала частота высеваания грамотрицательной микрофлоры.

Для проведения целенаправленной антибактериальной терапии раненых важно было выявить чувствительность микрофлоры к антибиотикам. По нашим данным в 38% случаев из раны высевался стафилококк, 28%- клебсиелла, 14%- синегнойная палочка, 12%- стрептококк. Стафилококки в 100% случаев оказались чувствительными к гентамицину, неомицину; клебсиелла была чувствительна к неомицину в 82% случаев, протей в 81,8% случаев, синегнойная палочка в 80,4% случаев. Самым слабым действием при стафилококковой и стрептококковой инфекции ран обладал пенициллин, активность его составляла 27,8%.

За период работы в Центральном военном госпитале при огнестрельных ранениях лица и шеи мы вернули в строй 82,5% раненых и 93,2% контуженных. Во время Великой Отечественной войны удалось вернуть в строй 68,2% раненых солдат и офицеров, сами получили бесценный опыт лечения раненых.

**АКТУАЛЬНІ ПРОБЛЕМИ
ПОРУШЕНЬ ІМУНІТЕТУ
У ДІТЕЙ,
СУЧАСНІ МЕТОДИ
ІМУНОКОРЕКЦІЇ,
ІМУНОПРОФІЛАКТИКА**

**ОРГАНОМЕТРИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ СЕЛЕЗІНКИ ДІТЕЙ,
НАРОДЖЕНИХ ВІД МАТЕРІВ, ЯКІ НЕ ДОТРИМУВАЛИСЯ
ЗДОРОВОГО СПОСОБУ ЖИТТЯ**

О.Є. Антонова, О.В. Бургело, І.М. Горянікова*

*ДЗ «Луганський державний медичний університет»
Харківський національний медичний університет**

В Україні протягом останніх десятиріч відмічається звужений характер відтворення населення, коли кожне покоління народжених за чисельністю менше покоління своїх батьків. В умовах низького рівня народжуваності особливого значення набуває якість здоров'я нових народжених поколінь дітей а воно значною мірою залежить від стану здоров'я батьків та їх способу життя.

Мета дослідження – виявлення впливу таких складових способу життя матері, як гіпокінезія, тютюнопаління, вживання алкоголю та продуктів з наявністю тартразину на показники відносної маси тимусу та селезінки їхніх дітей.

Матеріали та методи дослідження

Матеріалом даного дослідження виступив архівний матеріал 67 протоколів розтину мертвонароджених дітей та дітей до 1 року життя.

Дослідження виявило вплив шкідливих звичок матері, на показники відносної маси селезінки мертвонароджених дітей та дітей у віці до 1 року життя. Було встановлено, що вище названі шкідливі складові способу життя матері є пошкоджуючими факторами, що призводять до зниження показників відносної маси селезінки мертвонароджених дітей та дітей, померлих у віці до 1 року життя.

Враховуючи те, що маса органу – один із критеріїв його морфофункціонального стану, можна припустити наявність структурних та функціональних змін селезінці таких дітей, що потребує проведення подальших морфологічних досліджень. Також слід відмітити, що, передгравідарна підготовка є важливим кроком щодо перспективи народження здорової дитини.

Ключові слова: спосіб життя матері, відносна маса селезінки, мертвонароджені, діти у віці до 1 року життя.

РОЛЬ БАКТЕРИАЛЬНЫХ ЭНДОТОКСИНОВ ГРАМОТРИЦАТЕЛЬНОЙ ФЛОРЫ В ИНДУКЦИИ ОБРАЗОВАНИЯ ЦИТОКИНОВ ПРИ ОСТРЫХ КИШЕЧНЫХ ИНФЕКЦИЯХ У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА

Б.А. Безкаравайный, Н.А. Яковенко, Н.Г. Сенченко
ГУ «Луганский государственный медицинский университет»

Введение

Неуклонное увеличение в структуре заболеваемости детского населения инфекционной патологией различной этиологии и локализации заставило в последние годы с большим вниманием отнестись к вопросам данной патологии [4]. Вместе с тем течение и исход любого заболевания, в том числе и острых кишечных инфекций во многом определяются своевременностью включения и адекватностью иммунных реакций. Именно поэтому изменения показателей иммунитета являются наиболее информативными как для постановки диагноза, так и выбора наиболее эффективной схемы лечения заболевания. В начале 90-х гг. появилась новая (эндотоксиновая) теория М.Ю. Яковлева о роли эндотоксина грамотрицательных бактерий в физиологии и патологии человека. Считается, что именно эндотоксин грамотрицательных инфекций играет одну из ведущих ролей в формировании синдрома эндогенной интоксикации. Он обладает исключительно высокой биологической активностью и относится к числу наиболее сильных экзогенных модуляторов иммунологической реактивности. Основное патофизиологическое действие эндотоксина опосредуется индукцией выброса целого ряда эндогенных медиаторов воспаления, синтезируемых в основном клетками миеломоноцитарного ряда. В ранний период эндотоксемии установлено повышение образования белков острой фазы: С-реактивного белка, трансферрина, гаптоглобина, ИЛ-6, ИЛ-1, TNF- α , коррелирующее с выраженностью эндотоксемии (Giovambattista A. et al., 2000). Сеть цитокинов и воспалительных молекул передаёт сигналы между нейтрофилами, моноцитами, макрофагами и эндотелиальными клетками, а аутокринная и паракринная активация приводит к синергизму по-

тенцирования воспалительного ответа [3]. Наиболее частыми причинами эндотоксиновой агрессии являются кишечные дисбиозы, острые кишечные инфекции, хронический стресс, болезни печени, почек, острые вирусные заболевания. Становится понятным актуальность исследования, направленного на установление взаимосвязи между нарушениями иммунного, цитокинового статуса организма. Выявление закономерности их формирования на ранних этапах развития заболевания может стать важным диагностическим и прогностическим фактором развития не только заболевания желудочно-кишечного тракта, но и других систем организма и позволит разработать схему лечебно-профилактических мероприятий по снижению бактериальной сенсибилизации, коррекции дисбиоза, нормализации иммунных адаптационных механизмов [1, 2].

Цель и задачи исследования: определить состояние антиэндотоксинового иммунитета грамотрицательной флоры при острых диареях у детей раннего возраста. Оценить активность сывороточных цитокинов, их патогенетическую роль в течении заболевания.

Материалы и методы исследования

Для изучения антиэндотоксинового иммунитета и цитокинового профиля проведено обследование 60 детей в возрасте от 1 месяца до 3 лет с острыми кишечными инфекциями, которые проходили лечение на базе ГУ «Луганская детская инфекционная больница». Дети были разделены на 2 группы: 1-я группа – дети с инвазивной диареей (30 пациентов), 2-я – группа с секреторной диареей (30 пациентов). Данное разделение было основано на клинических проявлениях заболевания согласно протоколам диагностики и лечения инфекционных болезней у детей (Приказ № 354 от 09.07.2004г). Верификация диагноза проводилась стандартными клиническими, лабораторными и инструментальными методами исследования.

Уровни антиэндотоксиновых антител класса М определяли иммуноферментными тестами для определения антител к эндотоксину грамотрицательной флоры в острый период заболевания и в период реконвалесценции. Уровни ИЛ-1 β , ИЛ-8 и TNF- α определялись количественными иммуноферментными тестами на 1-е и на 7-е сутки заболевания.

Полученные результаты подвергнуты статистической обработке для параметрических и непараметрических критериев с использованием программы Excel, Statistica v. 6.0. При анализе для проверки

распределения на нормальность использовали хи-квадрат и критерий W Шапиро-Уилка. В качестве непараметрического критерия связи использовался коэффициент корреляции рангов Спирмэна.

Полученные результаты и их обсуждение

Высокие уровни IgM к эндотоксину грамотрицательной флоры ($>0,200$ у.е.) были выявлены в 53% случаев в группе инвазивных диарей и составили в среднем $0,78 \pm 0,273$ у.е и $0,769 \pm 0,298$ у.е. в 1-й день и на 7-й день соответственно. В группе секреторных диарей высокие уровни IgM к эндотоксину грамотрицательной флоры ($>0,200$ у.е.) были выявлены в 27% случаев и составляли в среднем $0,717 \pm 0,29$ у.е. в 1-й день заболевания и $1,134 \pm 0,125$ у.е. на 7-й день. Анализируя динамику уровней IgM к эндотоксину грамотрицательной флоры следует отметить, что в группе инвазивных диарей в динамике заболевания его уровень имел тенденцию к снижению, но всё же оставался высоким ($p > 0,05$), в группе секреторных диарей он достоверно повышался ($p < 0,01$). В то же время, согласно непараметрическому критерию Спирмэна, имеется сильная прямая связь ($r = +0,54$, достоверный с $P = 99\%$) между снижением уровня IgM к эндотоксину грамотрицательной флоры и клиническим улучшением в группе инвазивных диарей. В группе секреторных диарей, коэффициент корреляции Спирмэна является числом отрицательным ($r = -0,58$, достоверный с $P = 95\%$), т.е. имеется тесная обратная связь между достоверно повышающимися в динамике значениями IgM к эндотоксину грамотрицательной флоры и клиническим улучшением. Полученные данные свидетельствуют о незавершённости иммунного ответа в кишечнике на фоне клинического улучшения в группе секреторных диарей (диаграмма 1).

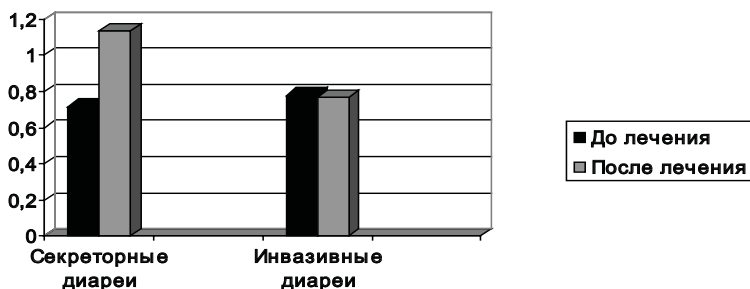


Диаграмма 1. Динамика уровней иммуноглобулинов к эндотоксину грамотрицательной флоры при острых диареях у детей раннего возраста (у.е.).

Анализ цитокинового профиля организма при острых диареях у детей показал, что в острый период высокий уровень ИЛ-1 β (>14 пг/мл) отмечался в 53% случаев в группе инвазивных диарей и составлял в среднем $30,94 \pm 10,9$ пг/мл и в 20% случаев в группе секреторных диарей - $17,42 \pm 1,7$ пг/мл. После проведенного лечения как в группе секреторных, так и в группе инвазивных диарей уровень ИЛ-1 β достоверно снижался ($p < 0,01$) и составлял соответственно $1,14 \pm 1,027$ пг/мл и $3,66 \pm 3,347$ пг/мл. Что касается ИЛ-8, то этот показатель оказался высоким (>30 пг/мл) у 60% больных в группе инвазивных диарей и в 20% случаев в группе секреторных диарей и составлял количественно соответственно: $50,76 \pm 13,02$ пг/мл и $40,32 \pm 6,4$ пг/мл в острый период заболевания. На 7-е сутки уровень ИЛ-8 также достоверно снижался ($p < 0,01$) и составлял $10,14 \pm 7,2$ пг/мл и $8,27 \pm 5,15$ пг/мл в группе секреторных и инвазивных диарей соответственно. Высокий уровень TNF- α (>14 пг/мл) выявлялся в 53% случаев в группе инвазивных диарей и составлял $18,19 \pm 4,27$ пг/мл и в 20% случаев в группе секреторных диарей - $16,8 \pm 3,02$ пг/мл. После лечения данные показатели также достоверно ($p < 0,01$) снижались в обеих группах (диаграмма 2).

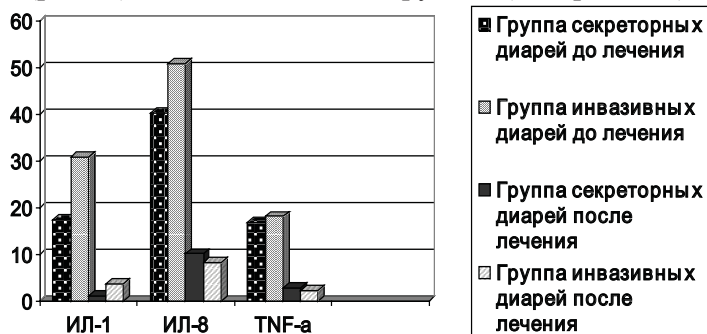


Диаграмма 2. Динамика уровней провоспалительных цитокинов при острых диареях у детей раннего возраста (пг/мл).

Выявлена сильная прямая связь между уровнями ИЛ-1 β и IgM к эндотоксину грамотрицательной флоры ($r = +0,727$ и $r = +0,802$, достоверные с $P = 99\%$) в группе секреторных и группе инвазивных диарей соответственно в острый период заболевания. Уровень ИЛ-8 в группе инвазивных диарей также имеет сильную прямую корреляцию с уровнем IgM к эндотоксину грамотрицательной флоры ($r = +0,795$,

достовірні $s P=99\%$). В групі секреторних діарей в гострий період захворювання коефіцієнт кореляції між цими показателями становить $r=+0,541$ (достовірні $s P=99\%$), що також свідчить про помітну пряму зв'язь. Що стосується кореляції між рівнями IgM к ендотоксину грамотрицателної флори і TNF- α , то в гострий період в групі секреторних діарей існує також помітна пряма зв'язь ($r=+0,527$, достовірні $s P=99\%$), а в групі інвазивних діарей отриманий коефіцієнт кореляції $r=+0,359$ недостовірний.

Висновки

1. Визначення антиендотоксинних антитіл класу М імуноферментними тестами для визначення антитіл к ендотоксину грамотрицателної флори дозволило виявити грамотрицателну флору в 53% випадків в групі інвазивних діарей. В групі секреторних діарей, незважаючи на загальновідомі дані, про те, що основним етіологічним збудителем даної групи діарей у дітей раннього віку є віруси, застосування вищевказаного методу дозволило виявити грамотрицателну флору в 27% випадків, що підтверджується високими рівнями імуноглобуліну М к ендотоксину грамотрицателної флори. Високі показники рівня IgM корелюють з динамікою клінічних симптомів ураження шлунково-кишкового тракту ($r=+0,54$) в групі інвазивних діарей. В групі секреторних діарей, незважаючи на явну позитивну клінічну динаміку захворювання, рівні IgM к ендотоксину грамотрицателної флори залишаються високими ($p < 0,01$) і достовірно підвищуються ($r=-0,58$), що свідчить про незавершеність імунологічного процесу.

2. Існує сильна пряма зв'язь між рівнями провоспалительних інтерлейкінів ІЛ-1 β , ІЛ-8 і IgM к ендотоксину грамотрицателної флори як в групі секреторних, так і в групі інвазивних діарей в гострий період захворювання. Достовірна кореляція між рівнем TNF- α і IgM к ендотоксину грамотрицателної флори існує тільки в групі секреторних діарей. При цьому в групі інвазивних діарей в гострий період захворювання рівні провоспалительних ІЛ-1 β і ІЛ-8 достовірно ($p < 0,01$) вище, ніж в групі секреторних діарей, що може свідчити про перевагу запального компонента в даній групі діарей.

Література

1. Крамарев С.О. Сучасні підходи до лікування гострих кишкових інфекцій у дітей. Антибіотико-асоційовані діареї у дітей: методичні рекомендації

/ С.О. Крамарев, Л.І. Чернишова, Б.О. Надрага, Є.В. Прохоров, Б.О. Безкаравайний. – Київ, 2008. – 32 с.

2. Оцінка цитокінового профілю дітей із порушеннями мікробіоти кишечника та його патогенетична обумовленість // *Клиническая педиатрия*. – 2008. – №4 (13). – С. 55-58.

3. Притуло Л.Ф. Антиендотоксिनний імунітет у дітей с гнійно-деструктивними пневмоніями з урахуванням тинкториальних властивостей возбудителя на етапі госпіталізації / Л.Ф. Притуло // *Вопросы детской хирургии, интенсивной терапии и реанимации в практике педиатра*. – 2008. – №6 (15). – С. 97-101.

4. Mahony O. Lactobacillis and bifidobacterium in irritable bowel syndrome symptom responses to cytokine profiles / O. Mahony, Mc.J. Carthy, P. Kelly [et al.] // *Gastroenterology*. – 2005. – Vol. 128. – P. 541-551.

Резюме

Безкаравайний Б.О., Яковенко Н.О., Сенченко Н.Г. Роль бактеріальних ендотоксинів грамнегативної флори в індукції утворення цитокінів при гострих кишкових інфекціях у дітей раннього віку.

Дослідження рівнів антитіл до ендотоксину Грам-негативної флори класу М у дітей раннього віку з гострими кишковими інфекціями свідчить, що Грам-негативна флора є етіологічним збудником, як інвазивних, так і секреторних діарей і виявляється в 53% та 27% випадків відповідно. Існує сильна пряма кореляція між рівнем IgM до ендотоксину грам-негативної флори та рівнем прозапальних цитокінів, як в групі інвазивних, так і в групі секреторних діарей у дітей.

Ключові слова: гострі кишкові інфекції, діти раннього віку, антитіла до ендотоксину Грам-негативної флори, інтерлейкіни.

Резюме

Безкаравайний Б.А., Яковенко Н.А., Сенченко Н.Г. Роль бактеріальних ендотоксинів грамотрицательной флоры в индукции образования цитокинов при острых диареях у детей раннего возраста.

Исследование уровней антител к эндотоксину грамотрицательной флоры класса М у детей раннего возраста с острыми кишечными инфекциями свидетельствует, что грамотрицательная флора является этиологическим возбудителем, как инвазивных, так и секреторных диарей и выявляется в 53% и 27% случаев соответственно. Существует сильная прямая корреляция между уровнем IgM к эндотоксину грамотрицательной флоры и уровнем провоспалительных цитокинов, как в группе инвазивных, так и в группе секреторных диарей.

Ключевые слова: острые кишечные инфекции, дети раннего возраста, антитела к эндотоксину грамотрицательной флоры, интерлейкины.

Summary

Bezkaravayniy B., Yakovenko N., Sentchenko N. The role of bacterial endotoxin of gram-negative flora in induction of interleukins' synthesis at acute intestinal infections in children of early age.

Analysis of antibodies to endotoxin of gram-negative flora shows that gram-negative flora is the etiological agent of 53% cases of secretory diarrhea and 27% cases of invasive diarrhea. Strong correlation between IgM to endotoxin of gram-negative flora and level of proinflammatory interleukins takes place at acute diarrhea in children.

Key words: acute intestinal infections, children of early age, antibodies to endotoxin of gram-negative flora, interleukins.

Рецензент: д.мед.н., проф. Т.А. Сиротченко

ИММУННЫЙ СТАТУС У ДЕТЕЙ С ДИФFUЗНЫМ НЕТОКСИЧЕСКИМ ЗОБОМ

О.А. Бугаенко

ГУ «Луганский государственный медицинский университет»

Введение

Заболевания эндокринной системы относят к наиболее распространенным патологическим состояниям среди детского населения. Согласно данным Министерства охраны здоровья Украины распространенность заболеваний эндокринной системы в 2012 году в Украине составила 87,24 на 1000 детей в возрасте до 17 лет. В структуре эндокринной патологии 60,31 % принадлежит заболеваниям щитовидной железы (ЩЖ), в том числе диффузному нетоксическому зобу (ДНЗ) – 58,60 % [5, 6]. Наиболее признанным этиологическим фактором последнего является недостаточное поступление йода в организм ребенка с продуктами питания [1, 12, 14, 15]. Зоб традиционно считался эндемичным для западных регионов Украины. Однако общенациональное исследование потребления пищевых микронутриентов, проведенное в 2002 году по инициативе Детского Фонда ООН (ЮНИСЕФ), доказало актуальность проблемы йодного дефицита для всей территории Украины [4]. Региональные скрининговые исследования последних лет продемонстрировали наличие йодного дефицита легкой степени и высокую частоту тиреоидной патологии на востоке Украины [7, 8].

В тоже время среди детей в настоящее время отмечается высокая заболеваемость ОРВИ. Это связано с рядом факторов: анатомо-физиологическими особенностями респираторного тракта у детей, транзиторными особенностями иммунной системы, повышенным уровнем загрязнения воздуха поллютантами в промышленных городах, сниженным уровнем санитарной культуры населения, неблагоприятными социально-бытовыми условиями, очагами хронической инфекции, аллергизацией организма, необоснованным применением антибиотиков, несбалансированностью рациона питания детей по жирам, белкам, углеводам, недостаточным поступлением витаминов и микроэлементов. Одним из наиболее

распространенных и социально-значимых последствий дефицита микроэлементов является йодо- и железodefицитные состояния. Если вопрос о влиянии дефицита железа на иммунный статус изучен достаточно хорошо, то йодному дефициту в этом аспекте уделяется мало внимания.

Развитие зоба в условиях йодного дефицита на разных этапах его развития сопровождается нарушением тиреоидного синтеза разной степени выраженности, прежде всего за счет скрытой гипотироксинемии и субклинического гипотиреоза (СТ) [1]. Общеизвестно, что тиреоидные гормоны участвуют в регуляции практически всех органов и систем организма, в том числе и иммунной системы. В ходе ряда исследований было показано, что нормальный уровень тироксина препятствует адгезии микроорганизмов к клетке, а также способствует снижению концентрации интерлейкина-1 b и макрофагального белка воспаления (MIP-1 a). Также было установлено, что подавление продукции тироксина метамизолом приводит к снижению противоинфекционной защиты. [2, 10].

Экспериментальные исследования показали, что тиреоидные гормоны принимают участие в дифференцировании и регуляции продолжительности жизни В-лимфоцитов. При снижении синтеза тироксина и трийодтиронина угнетается процесс созревания лимфоцитов, уменьшается срок их жизни, возникает недостаток иммуноглобулинов. Доказано, что тиреоидные гормоны способствуют повышению активности клеток-киллеров, увеличению продукции лимфоцитов в тимусе, повышению клеточного иммунитета. [10, 11].

Цель работы – изучить влияние структурных и функциональных нарушений щитовидной железы на состояние иммунитета у детей младшего школьного возраста.

Материалы и методы исследования

Обследованы 88 детей младшего школьного возраста (6-11 лет) с диффузным нетоксическим зобом, родители которых дали информированное согласие на углубленное исследование. Исследование проводилось в условиях детской поликлиники г. Краснодар Луганской области. В качестве группы контроля были отобраны 39 детей аналогичного возраста и пола без признаков тиреоидной патологии, острых, хронических и инфекционных заболеваний. Детям было проведено определение размеров и структуры ЩЖ и изучение функционального состояния гипofизарно-тиреоидной

системы (ГТС). Определение размеров ЩЗ и ее структуры проводили с помощью ультразвукографии (аппарат Medison SonoAce R 3 с линейным датчиком с частотой 5-9 МГц) [13]. Результаты соотносились с нормативными данными ВОЗ 2001 и 2007 гг. Функциональное состояние ГТС оценивали по уровню тиреотропного гормона гипофиза (ТТГ), свободного тироксина (св. Т₄). Для исключения аутоиммунного характера увеличения ЩЖ определяли уровень антител к тиреопероксидазе (АТПО). Исследования проводили методом конкурентного твердофазного хемилюминесцентного иммуноферментного анализа с использованием стандартных тест-наборов «Immulite 1000 Rapid TSN», «Immulite 1000», «Immulite 1000 Total T₃» на автоматическом анализаторе «Diagnostik Products Corporation» (Лос-Анджелес, США) на базе Луганской диагностической лаборатории. Результаты соотносились с ныне действующими стандартами оказания помощи детям с заболеваниями эндокринной системы. Уровень ТТГ в пределах 0,4-2,0 мЕд/л при нормальных показателях св. Т₄ считали оптимальным функциональным состоянием ГТС; уровень ТТГ 2,0-4,0 мЕд/л – минимальной тиреоидной недостаточностью (МТД); субклинический гипотиреоз диагностировали при повышении уровня ТТГ от 4,0 до 10,0 мЕд/л и снижении значений св. Т₄ до нижней границы нормальных значений [9].

Оценку иммунного статуса проводили путем определения лимфоцитов различных популяций и субпопуляций в периферической крови. Определение В-лимфоцитов определяли методом прямой мембранной иммунофлюоресценции с помощью моноклональных антител к иммуноглобулинам человека. Определение общего количества Т-лимфоцитов: Т-хелперов и Т-супрессоров проводили методом непрямой мембранной иммунофлюоресценции с помощью моноклональных антител к антигену CD3, CD4, CD8.

Полученные данные статистически обрабатывали с использованием пакета прикладных программ STATISTICA 7,0 та Microsoft Excel 2007 [3]. Оценку нормальности распределения проводили с использованием критериев Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка. Учитывая, что данные полученных результатов не имели нормального характера распределения, они представлены в виде Me [25%-75%], где Me – медиана, [25%-75%] – интерквартильный размах. Достоверность показателей между выборками оценивали с применением критериев Манна-Уитни, Вальда-Вольфовица и точ-

ного критерия Фишера. При проведении статистической обработки качественных переменных для сравнения равенности частей применяли z-критерий та критерий χ^2 для четырехпольной таблицы сопряженности с коррекцией на непрерывность по Йетсу. Для оценки шансов развития патологических состояний пользовались критерием χ^2 . При сравнении двух величин разницу между ними считали достоверной при достигнутом уровне $p < 0,05$.

Полученные результаты и их обсуждение

По данным УЗИ исследования согласно стандартам ВОЗ (2001) зоб имел место в $89,3 \pm 3,2$ % (79/88) случаев, а по нормативам ВОЗ 2007 года – в 100 % случаев у детей, которые приняли участие в углубленном обследовании. По данным УЗИ щитовидной железы диффузный однородный характер ее увеличения имели $96,6 \pm 3,7$ % (85/88) обследованных детей с зобом. И только в $3,4 \pm 3,7$ % случаев (3/88) структура ЩЖ была неоднородной, но без узловых образований и нарушений экзогенности.

Уровень ТТГ в пределах оптимальных значений определялся у $47,7 \pm 5,3$ % обследованных детей с диффузным нетоксическим зобом (42/88). У $42,0 \pm 5,3$ % (37/88) детей установлены признаки минимальной тиреоидной дисфункции, а $10,2 \pm 3,2$ % (9/88) школьников находились в состоянии субклинического гипотиреоза (рис. 1).

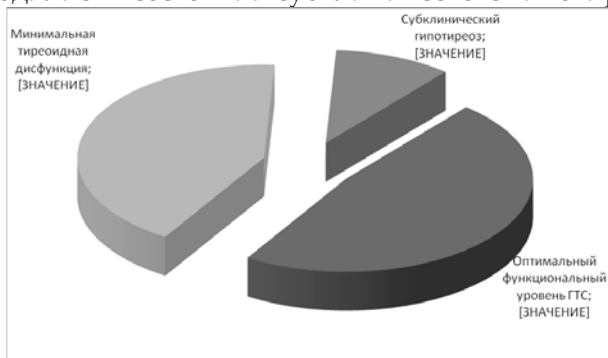


Рис. 1. Уровень функциональной активности гипотизарно-тиреоидной системы у обследованных детей младшего школьного возраста.

Изменения функциональной активности гипотизарно-тиреоидной системы имели место как у детей с зобом, так и у их сверстников в группе сравнения. Количественное определение концентрации ТТГ в сыворотке крови показало, что его медиана была

статистически выше в группе детей с ДНЗ – $2,09 \text{ мЕд/л}$ [QR: 1,42-2,84], чем аналогичный показатель у детей группы сравнения – $1,92 \text{ мЕд/л}$ [QR: 1,62-2,55], $p < 0,001$.

Синдром субклинического гипотиреоза среди детей с зобом был установлен в $10,2 \pm 3,2 \%$ (9/88) случаев, а у детей с нормальными размерами ЩЖ не было зафиксировано ни одного случая СТ ($p < 0,001$). Минимальные нарушения функционирования ГТС имели место у $42,0 \pm 5,3 \%$ (37/88) пациентов с увеличенной ЩЖ и $46,2 \pm 8,0 \%$ (18/39) школьников с неизменной ЩЖ из группы сравнения, $p = 0,81$.

Анализ полученных данных показал, что с возрастом изменялась не только частота зоба у детей младшего школьного возраста, но и уровень функциональной активности ГТС (рис. 2). Максимальный уровень ТТГ наблюдался у детей с зобом в возрасте 11 лет, что статистически выше, чем у школьников семи $p = 0,04$, восьми $p = 0,03$ и десяти $p = 0,02$ лет. У детей группы сравнения прослеживалась противоположная тенденция: максимальный уровень ТТГ имели 6-7-летние школьники, а минимальный его уровень был зафиксирован у детей 11 лет, $p = 0,05$.

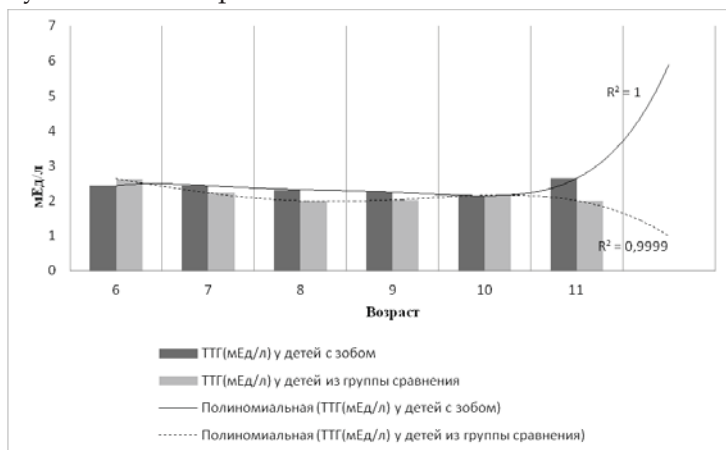


Рис. 2. Возрастная динамика уровня ТТГ у детей с зобом и в группе сравнения.

Проведенный полиномиальный анализ позволил с высокой степенью вероятности прогнозировать дальнейший рост уровней тиреотропина у детей с ДНЗ у периоде пубертата (коэффициент аппроксимации 1).

При анализе результатов иммунологического статуса обследованных детей с ДНЗ имело место уменьшение общих Т-лимфоцитов ($CD3^+$ клеток) до $47,4 \pm 2,1$ % в сравнении с показателями группы контроля – $52,3 \pm 2,3$ % ($p < 0,05$). Уровень $CD4^+$ клеток (Т-хелперов) у них также был статистически ниже – $31,2 \pm 1,9$ %, чем аналогичный показатель в группе сравнения – $36,2 \pm 2,1$ % ($p < 0,05$). Содержание $CD8^+$ клеток (Т-супрессоров) у детей с ДНЗ не выходило за пределы референтных интервалов и составило – $17,8 \pm 2,1$ %, также как у школьников группы сравнения – $18,2 \pm 2,3$ % ($p = 0,9$). Состояние иммунорегуляторного индекса у детей с ДНЗ не имело достоверных отличий от показателей группы контроля ($1,9 \pm 0,6$ и $1,8 \pm 0,7$ соответственно, $p = 0,8$).

Исследование показателей В-клеточного звена иммунитета показало статистически значимое повышение уровня $CD20^+$ клеток в сравнении с аналогичными в группе контроля ($12,0 \pm 2,1$ % и $7,8 \pm 2,2$ % соответственно, $p > 0,05$).

Также было установлено повышение $CD20^+$ клеток у детей с МГД – $12,3 \pm 2,1$ %, при субклиническом гипотиреозе – $16,2 \pm 2,3$ % ($p < 0,05$). Оба показателя В-клеточного звена иммунитета при снижении функционального состояния ЩЖ были статистически выше, чем аналогичные у детей с оптимальным состоянием ГТС $7,8 \pm 1,9$ %, $p > 0,001$.

Из вышеуказанного следует, что у детей с ДНЗ снижено содержание Т-лимфоцитов ($CD3^+$ клеток) при одновременном повышении В-лимфоцитов. В дальнейшем, при отсутствии коррекции йододефицитных состояний, не исключено развитие иммунодефицитных состояний в результате активации гуморальных механизмов повреждения тиреоидной ткани и развитие аутоиммунных тиреоидитов.

Выводы

1. Практически у всех детей, принявших участие в углубленном обследовании, был диагностирован диффузный нетоксический зоб (согласно нормативам ВОЗ 2007 года), при этом структура щитовидной железы была однородной, без узловых образований.

2. Повышение уровня ТТГ наблюдалось у половины детей с ДНЗ (52,3 %) и достигало уровня минимальной тиреоидной дисфункции в 42,0 % случаев и субклинического гипотиреоза в 10,2 % случаев.

3. В препубертате у детей увеличивалась не только частота зоба, но и снижалась функциональная активность ЩЖ.

4. В иммунном статусе имело место статистически значимое снижение общего количества Т-лимфоцитов и повышение общих В-лимфоцитов.

5. Таким образом, ДНЗ приводит к неполноценной иммунной защите организма, в то время как вирусные и инфекционные заболевания, в свою очередь, снижают функциональную активность ЩЖ, приводя к усугублению дефицита тиреоидных гормонов.

Литература

1. Дедов И.И. Руководство по детской эндокринологии / И.И. Дедов, В.А. Петеркова. – М.: Универсум Паблшинг, 2006. – 595 с.
2. Казамирчук В.Е. Клиническая иммунология и аллергология / В.Е. Казамирчук, Л.В. Ковальчук. – Винница: Нова Книга, 2006. – 528 с.
3. Лапач С.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel / С.Н. Лапач, А.В. Чубенко, П.Н. Бабич. – К: Морион, 2001. – 394 с.
4. Маменко М.Є. Динаміка тиреоїдних об'ємів під час лікування дифузного нетоксичного зоба у дітей / М.Є. Маменко // Педіатрія. – 2011. - № 3. – С. 49-53.
5. Маменко М.Е. Йодный дефицит и йоддефицитные заболевания: стоит ли ставить знак равенства? / М.Е. Маменко // Дитячий лікар. – 2012. - № 3-4 (16-17). – С. 5-13.
6. Маменко М.Е. Йоддефицитные заболевания у детей на востоке Украины / М.Е. Маменко // Современная педиатрия. – 2008. - № 3. – С. 22-25.
7. Маменко М.Е. Скрининг распространенности заболеваний щитовидной железы и желудочно-кишечного тракта у детей / М.Е. Маменко, О.А. Бугаенко, О.И. Ерохина // Сб. материалов XVI Конгресса педиатров в России с международным участием «Актуальные проблемы педиатрии», 24-27 февр. 2012 г. – С. 472.
8. Маменко М.Є. Функціональні гастроінтестинальні розлади у дітей із дифузним нетоксичним зобом / М.Є. Маменко, О.О. Бугаєнко // Міжнародний журнал педіатрії, акушерства і гінекології. – 2012. - № 2 (2). – С. 45-51.
9. Протокол надання допомоги дітям хворим на зоб простий нетоксичний (ендемичний і спорадичний): Наказ МОЗ України № 254 від 27.04.2006.
10. Шагарова С.В. Особенности состояния иммунитета у больных аутоиммунными заболеваниями щитовидной железы / С.В. Шагарова, А.А. Савченко, В.А. Мацынина, С.А. Догарин // Материалы всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Дни иммунологии в Сибири». – Аба-кан: Хакасский государственный университет им. Н.Ф. Катанова, 2011. – С. 1, 38.

11. Ярилин А.А. Иммунология / А.А. Ярилин. – М: ГЭОТАРМедиа, 2010. – 752 с.

12. Zimmermann M.B. Iodine deficiency / M.B. Zimmermann // *Endocrine Reviews*. – 2009. – Vol. 30, № 4. – P. 376–408.

13. Zimmermann M.B. Updated Provisional WHO/CCIDD reference values for sonographic thyroid volume in iodine-replete school-age children / M.B. Zimmermann, L. Molinari, M. Spehl // *IDD Newsletter*. – 2001. – Vol. 17(1). – P. 1.

14. Zimmermann M.B. New reference values for thyroid volume by ultrasound in iodine-sufficient schoolchildren: a World Health Organization. Nutrition for Health and Development Iodine Deficiency Study Group Report. / M.B. Zimmermann [et al.] // *American Journal of Clinical Nutrition*. – 2005. – Vol. 82. – P. 388–392.

15. Sonavane S.T. Childhood and thyroid disorders / S.T. Sonavane // *Bombay Hospital Journal*. – 2012. – Vol. 54, № 1. – P. 77–85.

Резюме

Бугаєнко О.А. *Иммунный статус у детей с диффузным нетоксическим зобом.*

Проведенный анализ клинико-лабораторных показателей у детей с диффузным нетоксическим зобом показал, что изменения деятельности иммунной системы характеризуются состоянием гиперактивности В-звена иммунной системы на фоне гипосупрессии в системе иммунорегуляции. Важным итогом данного процесса являются иммунные реакции в ткани щитовидной железы.

Ключевые слова: диффузный нетоксический зоб, иммунологический статус, дети.

Резюме

Бугаєнко О.О. *Імунний статус у дітей із дифузним нетоксичним зобом.*

Проведений аналіз клініко-лабораторних показників у дітей із дифузним нетоксичним зобом показав, що зміни діяльності імунної системи характеризуються станом гіперактивності В-ланцюга імунної системи на тлі гіпосупресії у системі імунорегуляції. Важливим підсумком такого процесу є імунні реакції в тканині щитоподібної залози.

Ключові слова: дифузний нетоксичний зоб, імунологічний статус, діти.

Summary

Bugayenko O.A. *The immune status of the children with the diffuse toxic goiter.*

The analysis of clinical and laboratory parameters of the children with the diffuse nontoxic goiter showed that the changes in the immune system are characterized by the hyperactive state of the elements of immune system on the background of hyposuppression in the immunoregulation system. Important outcomes of this process are the immune reactions in thyroid tissue.

Key words: diffuse nontoxic goiter, immunological status, children.

Рецензент: д.мед.н., проф. Г.Н. Давидчук

ИММУНОБИОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ВОЗБУДИТЕЛЕЙ ВНЕБОЛЬНИЧНЫХ ПНЕВМОНИЙ У ДЕТЕЙ ЛУГАНСКОЙ ОБЛАСТИ

Г.Н. Давидчук, Л.М. Белецкая*, Л.А. Заливная*, И.В. Грабарь,
Г.А. Зубова

ГУ «Луганский государственный медицинский университет»
Луганская областная детская клиническая больница*

Введение

Пневмония внебольничного происхождения остается серьезной клинической проблемой, с которой сталкиваются врачи-педиатры во всем мире. По данным ВОЗ (2012), от пневмонии ежегодно умирает 1,1 млн детей раннего и дошкольного возраста [4]. Показатели заболеваемости детей пневмонией в странах СНГ, в том числе и в Украине, колеблются от 4 до 20 случаев на 1000 детей в возрасте от 1 месяца до 15 лет [1,6]. Согласно современным подходам к определению пневмонии, у детей, как и у взрослых, выделяют два основных вида пневмонии: внебольничную и госпитальную (нозокомиальную). Эта дифференциация чрезвычайно важна, так как экологический пейзаж возбудителей пневмонии определяется местом ее возникновения.

Ведущим возбудителем пневмонии во всем мире считается *Streptococcus pneumoniae*, описанный Клебсом, выделившим его из мокроты больного пневмонией. Однако в отличие от нозокомиальной пневмонии, встречающейся в условиях стационара и значительно чаще обусловленной грамотрицательными бактериями, внебольничная пневмония обычно наблюдается у амбулаторных больных и обладает собственным непрерывно изменяющимся широким этиологическим спектром возбудителей.

С позиций доказательной медицины антибактериальная терапия является единственным оптимальным методом лечения внебольничной пневмонии у детей [1,2,7]. Этиотропную терапию больным острой пневмонией проводят с учетом возможных возбудителей заболевания и их чувствительности к антибактериальным препаратам.

Однако достоверно установить этиологию пневмонии врачу практического здравоохранения довольно трудно, поскольку су-

ществуют технические трудности, связанные с забором материала для микробиологического исследования и возможностью его качественного исполнения. Необходимо отметить, что микрофлора, выделенная из секретов слизистых зева, в частности кокковая, не всегда может рассматриваться как этиологически значимая для заболеваний нижних отделов респираторного тракта, микробный пейзаж которых при внегоспитальной пневмонии нередко существенно отличается от такового носоглотки.

Исследования последних лет привели к пониманию того, что почти любая патология является причиной или следствием иммунологических нарушений, способствующих развитию основного заболевания и осложнений [1,6].

Важным фактором колонизации и персистирования возбудителя в организме хозяина является продукция бактериями секретлируемых субстанций, инактивирующих факторы иммунитета, такие как лизоцим, комплемент. Лизоцим - один из ведущих факторов местного иммунитета [5]. Этот фермент обладает бактерицидной активностью и присутствует во многих клетках, тканях и секреторных жидкостях организма - в лейкоцитах, слюне, слезной жидкости. Способность бактерий специфически инактивировать лизоцим определяется как антилизозимная активность (АЛА). В литературе указывается на преобладание антилизозимной активности у грамотрицательных бактерий и редкое выявление этого признака у грамположительных [5]. Одной из ведущих бактерицидных систем макроорганизма является система комплемента, играющая ключевую роль в уничтожении микроорганизмов с преимущественно внеклеточным типом паразитирования [3]. Антилизозимная активность (АЛА) и антикомплемментарная активность (АКА) выявляется у штаммов бактерий, вызывающих воспалительный процесс в тканях организма. АЛА и АКА определяют инвазивную активность возбудителей пневмоний, а степень ее активности свидетельствует о патогенности микроорганизма и инвазивном потенциале бактерий.

Целью работы явилось изучение маркеров инвазивности штаммов возбудителей внебольничных пневмоний у детей Луганской области. Статья является фрагментом НИР «Воспаление как результат действия бактерий» (№ государственной регистрации 0198U005713).

Материалы и методы исследования

Под наблюдением находилось 528 детей, больных внебольничной пневмонией, в возрасте 5-15 лет, в том числе 295 мальчиков

(55,9%) и 233 девочки (44,1%). Обследование проводилось на базе пульмонологического отделения Луганской областной детской клинической больницы в период 2007-2012 гг.

Для постановки диагноза пневмонии использовали клинико-рентгенологические данные, согласно протоколу Министерства здравоохранения Украины от 13 января 2005г. № 18. Во всех случаях заболевания пневмония была расценена как внебольничная (амбулаторная). Установление родовой принадлежности культур и видовую идентификацию бактерий проводили согласно приказа Министерства здравоохранения СССР № 535 от 22 апреля 1985 г. «Об унификации микробиологических (бактериологических) методов исследования, которые применяются в клинико-диагностических лабораториях лечебно-профилактических учреждений» и «Определителя бактерий Берджи». Микробиологическое исследование мокроты больных с внебольничной пневмонией производилось в первый — второй день поступления в клинику. Критериями диагностики значимости выявленного микробного агента в развитии пневмонии считали выделение возбудителя в мокроте в концентрации $\geq 10^6$ КОЕ/мл.

Учитывая данные литературы [7] о значимости в последние годы в этиологии внебольничных пневмоний *Chlamydophila pneumoniae*, изучались показатели уровней антихламидийных IgM и IgG в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа (ИФА), а также фрагменты ДНК возбудителя в смывах из ротоглотки и мокроте методом полимеразной цепной реакции (ПЦР).

Для определения АЛА исследуемые штаммы бактерий, выделенные из мокроты детей, больных ВП и находящихся под нашим наблюдением, бляшками засеивали на питательный агар, содержащий лизоцим в различных концентрациях – от 0 до 10 мкг/мл. В работе использовали лизоцим яичного белка. Посевы инкубировали 24 часа при 37°C, затем культуры бактерий уничтожали парами хлороформа. На поверхность питательного агара наслаивали суточную культуру *M.luteus*, смешанную с 0,7% питательным агаром. Результаты учитывали через 24 часа инкубации. Эффект инактивации лизоцима определяли по росту на среде индикаторной культуры. Вокруг штаммов, инактивирующих лизоцим, наблюдалась зона роста культуры микрококка. За АЛА исследуемых культур принимали максимальную концентрацию лизоцима в

среде, при которой наблюдался рост индикаторной культуры. АЛА микроорганизмов, являющихся возбудителями ВП у детей, выражали в мкг инактивированного лизоцима [5].

Для определения способности бактерий к инактивации системы комплемента (АКА) на поверхность 1,5% питательного агара, разлитого в объеме 5 мл в чашки Петри, расположенные на строго горизонтальной поверхности, петлей или пастеровской пипеткой наносили взвесь исследуемых культур в физиологическом растворе хлорида натрия (оптическая плотность 1,0 по стандарту мутности). Чашки с посеянными на них культурами инкубировали в течение 18-24 ч при 37°C для проявления ими их биологических свойств. Затем культуры инактивировали в парах хлороформа в течение 10 мин и чашки заливали на горизонтальной поверхности вторым слоем, содержащим 1,5 мл агара и комплемента (смесь пула сывороток 15-20 доноров, оттитрованная в гемолитической системе до активности 50 ед. , 25 ед. и 12,5 ед./мл). Чашки инкубировали в перевернутом состоянии при 37°C в течение 1 ч для осуществления антикомплемментарного действия бактерий и продуктов их жизнедеятельности. Затем чашки Петри заливали третьим слоем 0,7% питательного агара, содержащего 0,1 мл взвеси в физиологическом растворе (оптическая плотность 0,5 по стандарту мутности) индикаторной культуры кишечной палочки 212 (ГИСК им. Л. А. Тарасевича) находящейся в R-форме и проявляющей повышенную чувствительность к бактерицидному действию системы комплемента. Чашки инкубировали в термостате в течение 18-24 ч для выявления инактивации комплемента бактериями. Об антикомплемментарной активности судили по наличию зон роста индикаторной культуры вокруг испытуемых культур бактерий, где произошла инактивация комплемента [3].

Статистическую обработку полученных данных проводили на персональном компьютере в операционной системе Windows-XP с использованием приложений Microsoft Office XP.

Полученные результаты и их обсуждение

В результате бактериологического исследования из мокроты детей, больных пневмонией, было выделено 528 штаммов бактерий, которые, ввиду их концентрации в исследуемом материале (4 lg КОЕ/мл), были признаны этиологическими факторами указанного заболевания. Анализ полученных данных позволил установить, что внебольничные пневмонии у детей 5-15 лет яв-

ляются полиэтиологичными заболеваниями, вызываемыми как грамположительными (56,5%), так и грамотрицательными (43,5%) бактериями при доминирующей роли *Streptococcus pneumoniae* (частота встречаемости – 55,1 %). Удельный вес других возбудителей внебольничной пневмонии у детей 5-15 лет, а именно *Mycoplasma pneumoniae*, *Legionella pneumophila*, *Chlamydophila pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, колеблется, в зависимости от вида патогенна, от 13,8 % до 0,6 %.

Изучение факторов персистенции этиологически значимых патогенов выявило, что изолированные от больных детей штаммы возбудителей пневмонии обладают выраженными иммуносупрессивными свойствами, выражающимися в способности выделенных бактерий инактивировать *in vitro* лизоцим и комплемент. Результаты изучения антилизоцимной активности (АЛА) возбудителей внебольничной пневмонии у детей 5-15 лет представлены в таблице 1.

Таблица 1

Антилизоцимная активность возбудителей внебольничной пневмонии, выделенных от больных детей 5-15 лет

Вид возбудителя	Кол-во штаммов	Частота АЛА, %	АЛА, мкг/мл ед.опт. плотности
ГРАМПОЗИТИВНЫЕ БАКТЕРИИ			
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	167	100	0,482±0,024
<i>Staphylococcus aureus</i>	4	100	0,348±0,017***
<i>Streptococcus pyogenes</i>	3	100	0,363±0,018***
ГРАМНЕГАТИВНЫЕ БАКТЕРИИ			
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	58	100	0,371±0,019***
<i>Legionella pneumophila</i>	35	100	0,336±0,017***
<i>Chlamydophila pneumoniae</i>	47	100	0,352±0,018***
<i>Haemophilus influenzae</i>	31	100	0,319±0,016***
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	15	100	0,274±0,014***
Итого:	360	100	0,356±0,018

Примечание: *** - $p < 0,001$; «р» рассчитано по отношению к АЛА *S.pneumoniae*.

Как следует из приведенных в таблице 1 данных, способностью инактивировать лизоцим обладали все тестируемые штаммы возбудителей пневмонии, независимо от их вида, в связи с чем, частота АЛА для каждого вида патогенов составила 100%.

Вместе с тем, выраженность АЛА, оказалась видовозависимым показателем, так как у разных видов бактерий – возбудителей пневмонии, была различна. Более детальный анализ полученных результатов исследования АЛА, позволил отметить следующее.

Как оказалось, наибольший уровень АЛА был характерен штаммам *Streptococcus pneumoniae*, для которых средний показатель АЛА составил $0,482 \pm 0,024$ мкг/мл ед.опт.плотности. Данный уровень АЛА оказался выше, чем таковой для штаммов *Staphylococcus aureus* в 1,39 раза, и в 1,33 раза выше, чем для штаммов *Streptococcus pyogenes*. В обоих сопоставлениях различия статистически значимы. То есть, АЛА *Streptococcus pneumoniae* была существенно выше аналогичных показателей АЛА среди других грампозитивных пневмотропных бактерий.

Подобная ситуация имела место и в отношении уровней АЛА грамотрицательных возбудителей внебольничной пневмонии у детей 5-15 лет. Так, показатель АЛА, зарегистрированный для штаммов *Mycoplasma pneumoniae* составил в среднем $0,371 \pm 0,019$ мкг/мл ед.опт.плотности, что оказалось в 1,3 раза ниже показателя АЛА для штаммов *Streptococcus pneumoniae* ($p < 0,001$). Подобная степень различия АЛА для штаммов *Legionella pneumophila*, составила 1,43 раза, для штаммов *Chlamydophila pneumoniae* – 1,37 раза, а для штаммов *Haemophilus influenzae* и *Klebsiella pneumoniae* – 1,51 и 1,35 раза, соответственно. Во всех приведенных сопоставлениях различия статистически значимы.

Следует также отметить, что среди грамотрицательных возбудителей внебольничной пневмонии у детей 5-15 лет наибольшей АЛА обладали штаммы *Mycoplasma pneumoniae* ($0,371 \pm 0,019$ ед.опт.плотности), что оказалось выше подобной активности для других видов грамотрицательных патогенов в 1,05 – 1,35 раза. Наименьшей АЛА обладали штаммы *Klebsiella pneumoniae*.

В целом, средний уровень АЛА возбудителей внебольничной пневмонии у детей 5-15 лет составил $0,356 \pm 0,018$ мкг/мл ед.опт.плотности. Таким образом, возбудители внебольничной пневмонии у детей 5-15 лет обладают существенной АЛА, наиболее выраженной у *Streptococcus pneumoniae*.

Результаты исследования антикомплементарной активности (АКА) у тестируемых изолятов приведены в таблице 2.

Как следует из данных, представленных в таблице 2, АКА была присуща всем тестируемым штаммам возбудителей внебольнич-

ной пневмонии у детей 5-15 лет, однако, частота встречаемости штаммов с АКА зависело от концентрации комплемента в среде культивирования данных бактерий.

Таблица 2

Антикомплиментарная активность возбудителей внебольничной пневмонии выделенных от больных детей 5-15 лет

Вид возбудителя	Количество штаммов	Частота АКА, % 5 СН _{50/мл}	Частота АКА, % 10 СН _{50/мл}
ГРАМПОЗИТИВНЫЕ БАКТЕРИИ			
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	183	100	100
<i>Staphylococcus aureus</i>	4	100	100
<i>Streptococcus pyogenes</i>	3	100	100
ГРАМНЕГАТИВНЫЕ БАКТЕРИИ			
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	66	100	80,3
<i>Legionella pneumophila</i>	41	100	85,4
<i>Chlamydomphila pneumoniae</i>	58	100	87,9
<i>Haemophilus influenzae</i>	31	100	90,3
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	15	100	80,0
Итого:	401	100	90,5

Так, при использовании комплемента в действующей концентрации 5 СН_{50/мл} АКА проявляли все штаммы тестируемых бактерий, в связи, с чем частота АКА для всех видов пневмотропных патогенов составила 100%.

При увеличении действующей концентрации комплемента до 10 СН_{50/мл} 100% частоту АКА проявляли только грампозитивные возбудители внебольничной пневмонии, тогда как в группе грамнегативных патогенов частота АКА при указанной действующей концентрации комплемента снижалась, колебалась, в зависимости от вида бактерий от 80,3% (*Mycoplasma pneumoniae*) до 90,3% (*Haemophilus influenzae*). При увеличении действующей концентрации комплемента до 20 СН_{50/мл} частота АКА оказалась сниженной у всех видов оказалась сниженной у всех видов бактерий – возбудителей внебольничной пневмонии, выделенных от больных пневмонией детей в возрасте 5-15 лет. Так, частота АКА для *Streptococcus pneumoniae*, при указанных выше условиях эксперимента, оказалась равной 94,0%, что было наибольшим показателем среди аналогичных,

для других видов возбудителей пневмонии. Данный показатель в 1,25 раза превышал таковой для *Staphylococcus aureus* и в 1,41 раза – для *Streptococcus pyogenes*. Сходное преобладание имело место и в отношении грамотрицательных возбудителей внебольничной пневмонии. По сравнению с частотой АКА для *Mycoplasma pneumoniae*, частота АКА для *Streptococcus pneumoniae* оказалась выше в 1,32 раза, по сравнению с АКА для *Legionella pneumophila* – выше в 1,33 раза, а по сравнению с частотами АКА для *Chlamydia pneumoniae* и *Klebsiella pneumoniae* – выше в 1,44 и в 1,57 раза, соответственно.

Таким образом, возбудители внебольничной пневмонии у детей 5-15 лет обладают выраженной АКА, которая является дозо- и видозависимой. Наибольшим антикомплментарным потенциалом располагают штаммы *Streptococcus pneumoniae*, наименьшим – *Klebsiella pneumoniae*, у других видов бактерий антикомплментарный потенциал расценен как умеренный.

Выводы

1. Результаты исследования позволили установить, что внебольничная пневмония у детей 5-15 лет представляет собой полиэтиологичное заболевание, вызываемое как грамположительными, так и грамотрицательными пневмотропными бактериями, являющимися представителями семи родов. Наибольшую этиологическую значимость при этом имеет грамположительный *Streptococcus pneumoniae*, удельный вес которого в структуре возбудителей внебольничных пневмоний у детей 5-15 лет составил 55,1 %. В 43,5 % случаев возбудителями пневмонии являются грамотрицательные пневмотропные бактерии при индивидуальной частоте встречаемости от 2,8 % до 13,8 % в зависимости от видовой принадлежности. Роль *Staphylococcus aureus* и *Streptococcus pyogenes* в этиологии внебольничной пневмонии незначительна (суммарная частота встречаемости данных видов – 1,4 %).

2. Все этиологически значимые виды возбудителей внебольничных пневмоний у детей 5-15 лет обладают выраженными иммуносупрессивными свойствами, выражающимися в способности бактерий инактивировать такие факторы иммунитета, как комплемент и лизоцим. При этом АЛА, АКА являются видоспецифическими и дозозависимыми признаками, которые наиболее выражены у штаммов *Streptococcus pneumoniae*, и наименее выражены у штаммов *Streptococcus pyogenes* и *Klebsiella pneumoniae*.

ае. Иммуносупрессивный потенциал других возбудителей внебольничной пневмонии расценен как умеренный.

3. Полученные данные об особенностях этиопатогенеза внебольничных пневмоний у детей позволят выбрать оптимальную терапевтическую тактику ведения пациентов с данной патологией.

Литература

1. Антипкин Ю.Г. Принципы диагностики и лечения негоспитальных пневмоний у детей /Ю.Г. Антипкин// *Здоров'я України* - 2008. – № 24/1. - С. 11-13.
2. Белобородов В.Б. Роль современных макролидов в лечении инфекций нижних дыхательных путей / В.Б.Белобородов // *Рус.мед. журн.* - 2007. - Т. 15, № 7. - С. 586-591.
3. Воронина Л.Г. Способ прогнозирования течения пиодермий / Л.Г.Воронина, Б.Я.Квяцов, А.В.Юлтыев, Т.Н.Михайлова, О.В.Поришина // Патент RU 2258220 – 2003. – 4 с.
4. Информационный бюллетень № 331 ВОЗ, ноябрь 2012 г.
5. Одинцова О.В. Лизоцимная и антилизозимная активность культур коринеформных бактерий влагалища / О.В. Одинцова // *Казанский медицинский журнал* - 2012. – Т.83. - №1. – С.60-62.
6. Шостакович-Корецкая Л.Р. Пневмония у детей (разбор клинического случая) / Л.Р. Шостакович-Корецкая // *Здоров'я України* - 2007. – № 20. - С. 41-44.
7. Юлиш Е.И. Изменение этиологической структуры возбудителей внебольничных пневмоний и их чувствительности к антибиотикам у детей в течение пяти лет (2001-2006 гг.) / Е.И. Юлиш, В.Л. Подоляка, Э.В. Бухтияров, Л.С. Коринева // *Здоровье ребенка*.- 2006. - № 2. – С.83-86.

Резюме

Давидчук Г.М., Белецкая Л.М., Заливная Л.А., Грабарь И.В., Зубова Г.А.
Иммунобиологическая характеристика возбудителей внебольничных пневмоний у детей Луганской области.

Представлены данные исследования, целью которого было изучение маркеров инвазивности штаммов возбудителей внебольничных пневмоний (ВП) у детей Луганской области. Выявлено, что ВП у детей 5-15 лет являются полиэтиологичными заболеваниями, вызываемыми как грамположительными (56,5%), так и грамотрицательными (43,5%) бактериями при доминирующей роли *Streptococcus pneumoniae* (частота встречаемости – 55,1 %). Выявлено, что все этиологически значимые виды возбудителей ВП у детей 5-15 лет обладают выраженными иммуносупрессивными свойствами, выражающимися в способности бактерий инактивировать такие факторы иммунитета, как комплемент и лизоцим. При этом антилизозимная активность (АЛА) и антикомплементазная активность (АКА) являются видоспецифическими и дозозависимыми признаками, которые наиболее выражены у штаммов *Streptococcus pneumoniae* и наименее выражены у штаммов *Streptococcus pyogenes* и *Klebsiella pneu-*

moniae. Иммуносупрессивный потенциал других возбудителей внебольничной пневмонии расценен как умеренный.

Ключевые слова: внебольничные пневмонии, дети, возбудители, иммунитет.

Резюме

Давидчук Г.М., Білецька Л.М., Заливна Л.А., Грабар І.В., Зубова Г.О. *Імунобіологічна характеристика збудників позалікарняних пневмоній у дітей Луганської області.*

Представлені дані дослідження, метою якого було вивчення маркерів інвазивності штамів збудників позалікарняних пневмоній (ПП) у дітей Луганської області. В наслідок дослідження було встановлено, що ПП у дітей 5-15 років є поліетіологічними захворюваннями, які викликані як грампозитивними (56,5 %) , так і грамнегативними (43,5 %) бактеріями за домінуючої ролі *Streptococcus pneumoniae* (частота зустрічальності - 55,1 %). Виявлено, що етіологічно значущі види збудників ПП у дітей 5-15 років мають виражені імуносупресивні властивості, які проявляються в здатності бактерій інактивувати фактори імунітету, такі як комплемент та лізоцим. При цьому антилізоцимна активність (АЛА) і антикомплемтарна активність (АКА) являються видоспецифічними і дозозалежними ознаками, які найбільш виражені у штамів *Streptococcus pneumonia* і найменш виражені у штамів *Streptococcus pyogenes* і *Klebsiella pneumoniae*. Імуносупресивний потенціал інших збудників позалікарняної пневмонії розцінений як помірний.

Ключові слова: позалікарняні пневмонії, діти, збудники, імунітет.

Summary

Davidchuk G.N., Beletskaya L.M., Zalivnaya L.A., Grabar I.V., Zubova G.A. *Immunobiological characteristics of pathogens of community-acquired pneumonia in Lugansk' region children.*

There is presented the study, the purpose of which was to research the etiological structure and markers invasive strains of pathogens for community-acquired pneumonia in Lugansk' region children. It was revealed that community acquired pneumonia among the children at the age of 5 - 15 years old is a polietiological disease, caused by gram-positive(56.5%) as well as gram-negative(43.5%) bacteria with the dominant of *Streptococcus pneumoniae* (the frequency of occurrence - 55.1%). It is revealed that the etiological significant types of pathogens of community-acquired pneumonia have strong immunosuppressive properties, which manifest themselves in the ability of bacteria to inactivate the immunity factors, such as a complement and lysozyme. At the same time anti-lysozyme activity (ALA) and anticomplementary activity (ACA) are species-specific and dose-related symptoms that are most pronounced in strains of *Streptococcus pneumonia* and least pronounced in strains of *Streptococcus pyogenes* and *Klebsiella pneumoniae*. Immunosuppressive potential of other pathogens acquired pneumonia is regarded as moderate.

Key words: community acquired pneumonia, children, pathogens, immunity.

Рецензент: д.мед.н., проф. Б.А. Безкаравайний

**СОВРЕМЕННЫЕ ВАКЦИНЫ: ХАРАКТЕРИСТИКА,
ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ,
ОСОБЕННОСТИ ПОСТВАКЦИНАЛЬНЫХ РЕАКЦИЙ
(ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)**

Г.Н. Давидчук, И.В. Грабарь, А.О. Грабарь, М.Ф. Семенова
ГУ «Луганский государственный медицинский университет»

Вакцинопрофилактика занимает значительное место в борьбе с инфекционными болезнями. Лучший способ защиты - это профилактика, а самый эффективный способ профилактики инфекций - вакцинация. Благодаря ей ликвидирована оспа, сведена к минимуму заболеваемость полиомиелитом, дифтерией, резко снижена заболеваемость корью, коклюшем, сибирской язвой и другими инфекционными болезнями. Успехи вакцинопрофилактики зависят от качества вакцин и своевременного охвата прививками населения. Современные иммунология и вакцинопрофилактика подвели теоретическую базу и наметили пути совершенствования вакцин в направлении создания очищенных поливалентных адьювантных синтетических вакцин и получения новых безвредных эффективных живых рекомбинантных вакцин.

Вакцинопрофилактика - это искусственное воспроизведение специфического иммунного ответа с целью создания у человека невосприимчивости к инфекционным заболеваниям путем введения вакцин [5]. Мировое сообщество признало вакцинацию наиболее доступным средством борьбы с инфекциями, а также методом достижения активного долголетия во всех социальных группах населения развитых и развивающихся стран. Вакцинация убедительно продемонстрировала свою исключительную эффективность и экологичность [1]. Однако достигаемое эпидемиологическое благополучие обратимо, и для его сохранения требуется: продолжить вакцинацию с охватом 95% детей первых лет жизни; развивать методы индикации этиологических агентов; совершенствовать критерии лабораторного подтверждения клинического диагноза. Перспективы развития вакцинологии безграничны, но им сопутствует огромное число как прикладных, так и фундаментальных проблем [6].

Требования к эффективной вакцинации:

1. Вакцины должны индуцировать протективный иммунитет в очень высокой пропорции вакцинированных людей.
2. Для поддержания протективного иммунитета необходимо производить бустерные (повторные) вакцинации.
3. Вакцины должны генерировать длительно сохраняющуюся иммунологическую память на соответствующий антиген.
4. Иммунный ответ к инфекционным агентам приводит к синтезу разнообразных антител, направленных к множеству эпитопов. Эпитоп - это часть антигена, специфически распознаваемая антителами, их называют также антигенными детерминантами. Только некоторые из этих антител обеспечивают протективный эффект.
5. Эффективные вакцины должны вести к генерации специфических антител и Т-клеток, направленных на корректные (значимые) эпитопы инфекционных агентов [10].

В противоэпидемической практике эффект вакцинации оценивают по соотношению инфекционной заболеваемости в привитых и непривитых коллективах [3].

Виды вакцинации:

Плановая - прививки проводят детям и взрослым в определенное время и в конкретном возрасте, вне зависимости от того, выявлен эпидемический очаг инфекции в данном регионе, или нет.

По эпидемиологическим показаниям - делают людям, находящимся в регионе, в котором имеется опасность вспышки опасного инфекционного заболевания (например, сибирской язвы, чумы, холеры и т.д.).

Туровая - комплекс мероприятий, направленных на проведение в короткие сроки вакцинации всех детей (независимо от того, были ли они привиты ранее) для быстрого прерывания цепи передачи инфекции.

Вакцины – препараты, полученные из микроорганизмов или продуктов их жизнедеятельности; используются для активной иммунизации людей и животных с профилактической и лечебной целью [3]. Все известные на сегодня вакцины могут быть получены из патогенных микроорганизмов (классические), созданы методом генной инженерии, а так же вакцины аналоговой природы и неантигенные вакцины.

Классификация вакцин в зависимости от вида антигена:

- I. Живые вакцины.

- II. Инактивированные (убитые) вакцины:
 1. Корпускулярные вакцины.
 2. Сплит-вакцины.
 3. Субъединичные вакцины.
 4. Химические вакцины.
 5. Рекомбинантные вакцины (генно-инженерные).
 6. Анатоксиновые вакцины.

Существуют моновакцины (против одной инфекции) и комбинированные вакцины (против нескольких инфекций). Комбинированные вакцины есть двухвалентные (против дифтерии и столбняка; против гепатита А и В); трехвалентные (против кори, краснухи, паротитной инфекции; коклюша, дифтерии и столбняка); четырехвалентные (против кори, краснухи, паротитной инфекции и ветряной оспы; коклюша, дифтерии, столбняка и гепатита В); пятивалентные (против коклюша, дифтерии, столбняка, полиомиелита и гемофильной инфекции); шестивалентные (против коклюша, дифтерии, столбняка, полиомиелита, гемофильной инфекции и гепатита В) [5].

В настоящее время существуют определенные *требования к вакцинам*:

1. Вакцина должна быть безопасной.
2. Вакцина должна индуцировать протективный иммунитет с минимальными побочными эффектами для большинства получивших ее.
3. Вакцина должна быть иммуногенной, т.е. должна вызывать достаточно сильный иммунный ответ.
4. Вакцина должна индуцировать «правильный» (необходимый) тип иммунного ответа. Когда микроорганизмы проникают в организм человека, они могут вызвать заболевание разными путями, и разные отделы иммунной системы отвечают за эффективную борьбу с ними. Вакцины должны стимулировать специфический иммунный ответ, который эффективно защитит от инфекции.
5. Вакцины должны быть стабильны в течение срока хранения. Многие инактивированные вакцины проще для хранения, особенно если они в сухом виде и растворяются перед введением. Живые аттенуированные вакцины для сохранения их стабильности требуют охлаждения на всем протяжении пути от завода-изготовителя до клиники [10].

Живые вакцины получают из дивергентных (природных) штаммов микроорганизмов, которые владеют ослабленной вирулентнос-

тью для человека, но содержат полноценные набор антигенов, либо из искусственных, но ослабленных (аттенуированных) штаммов микроорганизмов. Микроорганизмы способны размножаться в организме человека, но не могут вызывать инфекционное заболевание [3].

Преимущества живых вакцин: создают стойкий и длительный иммунитет, возможны длительные промежутки между последующими вакцинациями, длительный срок годности из-за формы выпуска (сухая лиофилизированная; исключение – полиомиелитная вакцина), не содержат консервантов.

Недостатки живых вакцин: обладают высокой реактогенностью (вызывают побочные эффекты, обусловленные инфекционным вакцинальным процессом), имеют более высокий спектр противопоказаний к выполнению вакцинации, содержат антибиотики.

Примеры живых вакцин: против туберкулёза (БЦЖ), брюшного тифа, полиомиелита (Сэбина), жёлтой лихорадки, кори, краснухи, паротита, ветряной оспы.

Инактивированные (убитые) вакцины. *Корпускулярные вакцины* представляют собой цельные бактерии или вирусы, инактивированные химическим (формалин, спирт, фенол) или физическим (тепло, радиация, ультрафиолетовое облучение) воздействием, либо содержат компоненты клеточной стенки или других частей возбудителя [3].

Положительные стороны: данные вакцины не вызывают типичного заболевания, легче дозируются, лучше очищены, они длительно хранятся и менее чувствительны к температурным колебаниям, применяют для профилактики и лечения, на их основе создают многокомпонентные вакцины.

Недостатки: вакцина может содержать до 99 % балласта, липиды и поэтому реактогенна (возможны аутоиммунные и токсические реакции), она нередко содержит консервант, используемый для инактивации микробных клеток (фенол и тиомерсал), а также адъюванты, микробный штамм не приживляется, поэтому вакцинация проводится в 2 или 3 приема, требует частых ревакцинаций.

Примеры: коклюшная (как компонент АКДС и Тетракок), антирабическая, лептоспирозная, гриппозные цельновирионные вакцины, вакцины против энцефалита, против гепатита А (Аваксим), инактивированная полиовакцина (Имовакс Полио или как компонент вакцины Тетракок).

Сплит-вакцины или расщеплённые (Ваксигрип, Бегривак, Флюарикс) содержат разрушенные инактивированные вирионы вируса — в их состав входят все вирионные белки вируса, не только поверхностные, но и внутренние антигены. За счёт высокой очистки в ней отсутствуют вирусные липиды и белки куриного эмбриона. Преимущество сплит-вакцин в том, что они содержат как наружные, так и внутренние антигены вируса гриппа (выигрывают в иммуногенности), при этом они избавлены от самого главного недостатка цельновирионных вакцин — наличия токсинов.

Химические (субъединичные) вакцины создаются из поверхностных антигенных компонентов, извлеченных из микробной клетки (вируса) физико-химическим методом. Химические вакцины не содержат «балласта» и наименее реактогенны. Примеры: полисахаридные вакцины против менингококковой инфекции групп А и С (Менинго А+С), гемофилос инфлюенца типа b (Акт-ХИБ), пневмококковой инфекции (Пневмо 23), вакцина с Vi-антигеном брюшнотифозных бактерий (Тифим Ви), ацеллюлярные коклюшные вакцины (Инфанрикс), гриппозная вакцина (Гриппол, Инфлювак). Бактериальные полисахариды являются тимуснезависимыми антигенами, неспособными к формированию Т-клеточной иммунологической памяти (особенно у детей), в связи с чем используют их конъюгаты с белковым носителем (дифтерийным или столбнячным анатоксином в количестве, не стимулирующем выработку соответствующих антител, или с белком самого микроба, например, наружной оболочки пневмококка) — это *конъюгированные вакцины*.

Генно-инженерные (рекомбинантные) вакцины являются разновидностью субъединичных вакцин, их получают путем встраивания генетического материала микроба — возбудителя болезни в геном других микроорганизмов (например, в дрожжевые клетки), которые затем культивируют и из полученной культуры выделяют нужный антиген. Пример — вакцины против гепатита В и вируса папилломы человека. В стадии экспериментальных исследований находятся еще два вида вакцин — это ДНК-вакцины и рекомбинантные векторные вакцины. Предполагается, что оба типа вакцин будут обеспечивать защиту на уровне живых вакцин, являясь при этом наиболее безопасными. В настоящее время проводятся исследования ДНК-вакцин против гриппа и герпеса и векторных вакцин против бешенства, кори и ВИЧ-инфекции.

Анатоксины — препараты, полученные из бактериальных экзотоксинов, полностью лишённые токсических свойств, но сохранившие антигенные и иммуногенные свойства. Нативные (по Рамону) анатоксины получают с помощью культивирования бактерий, продуцирующих экзотоксины, в жидкой питательной среде. Фильтруют через бактериальные фильтры для удаления микробных тел, инкубируют с 0,3–0,4% раствором формалина в термостате при 37–40°C в течение 3–4 недель. Они содержат компоненты питательной среды, которые являются балластными и могут способствовать развитию нежелательных реакций организма. Для очищения нативных анатоксинов их подвергают обработке различными физическими и химическими методами (ионообменная хроматография, кислотное осаждение и др.), в результате которых получается концентрированный препарат, который адсорбируется на адьювантах. Активность анатоксина определяется в реакции флоккуляции и выражается в единицах флоккуляции, или в реакции связывания анатоксинов и выражается в единицах связывания (ЕС). В практике нашли применение очищенный адсорбированный дифтерийный анатоксин (АД), очищенный адсорбированный столбнячный анатоксин (АС), очищенный адсорбированный стафилококковый анатоксин, адсорбированный дифтерийно-столбнячный анатоксин (АДС и АДС-М).

Помимо антигенов, вызывающих иммунный ответ, вакцины содержат большое количество других веществ, в том числе растворители, стабилизаторы, компоненты питательных сред, консерванты, адьюванты, антибиотики.

1. Стабилизаторы (сахароза, лактоза, альбумин человеческий, натрия глутамат) - помогают сохранять свойства антигенов. При отсутствии стабилизаторов в вакцине не влияет на реактогенность.

2. Консерванты необходимы для поддержания стерильности вакцины и подавления роста «посторонних» микроорганизмов. Пример: мертиолат (тиомерсал) – это вещество, представляющее собой органическую соль ртути, которая не имеет в своем составе свободной ртути. Содержание мертиолат не превышает 50 мкг на 1 дозу вакцины (АКДС-вакцина, анатоксины). Мертиолат не используют для инаktivированных (убитых) вакцин, таких как полиомиелитная вакцина, потому что этот консервант неблагоприятно влияет на антигены инаktivированных полиовирусов. Для инаktivированных вакцин за рубежом используют 2 – феноксиэтанол.

3. Адьюванты повышают иммуногенность – способность вызывать ответ иммунной системы. Нерастворимые соли алюминия (фосфат алюминия или гидроксид алюминия) позволяют снизить количество основного возбудителя, против которого делается вакцинация, но сохранить необходимую силу воздействия антигенов на иммунную систему, чтобы вызвать ее ответ.

4. Вещества, оставшиеся после технологии производства. Их количественный состав измеряется понятием «степень очистки вакцины». К этим веществам относятся: остатки субстрата, на котором происходило культивирование возбудителя (гетерологические белки) и антибиотики (неомицин, гентамицин, полимиксин), при помощи которых ослабляли возбудитель.

Любой из этих компонентов может спровоцировать местную или системную побочную реакцию на введение вакцины.

Прививочные реакции - это реакции, возникающие вследствие вакцинации, но не являющиеся препятствием для последующих введений данной вакцины.

Осложнения - это изменения функций организма, выходящие за пределы физиологических колебаний и не способствующие развитию иммунитета. Они препятствуют повторному введению той же вакцины. Согласно терминологии ВОЗ (1991 г.), все заболевания, зарегистрированные у привитых, рекомендуется называть неблагоприятными событиями после прививки и делаются на:

1. Осложненное течение поствакцинального периода;
2. Поствакцинальные осложнения.

Осложненное течение поствакцинального периода – различные заболевания, совпадающие с прививкой по времени, но не имеющие с ней причинно-следственной связи.

Поствакцинальные осложнения (ПВО) – состояния, которые возникают вследствие проведения прививки, имеют очевидную или доказанную связь с прививкой и не свойственны обычному течению вакцинального процесса. Они делятся на:

- токсические (чрезмерно сильные);
- аллергические (местные и общие);
- обусловленные инфекционным вакцинальным процессом (живые вакцины).

В зависимости от подтверждений причинно-следственной связи с проведенной вакцинацией неблагоприятные события классифицируются следующим образом:

1. Имеют определенную причинную связь с проведенной прививкой;

2. Имеют возможную связь с прививкой;

3. Связь с прививкой не определена;

4. Не связаны с проведенной вакцинацией.

Критерии, по которым неблагоприятные события после введения вакцины могут быть отнесены к поствакцинальным осложнениям:

1. Доказана связь во времени с проведением прививки;

2. Определена дозозависимая связь;

3. Известна тропность живых вакцин к отдельным тканям и органам организма;

4. Проведен анализ альтернативных причин и доказана степень их непричастности;

5. При прекращении применения вакцины «неблагоприятные события» больше не регистрируются;

6. Клиническая картина заболевания, возникшего в поствакцинальном периоде, отвечает клинической картине, которая характерна для уже известных поствакцинальных осложнений.

Для поствакцинальных осложнений характерны: типичные клинические симптомы, укладывающиеся в понятие «стандартный случай», стереотипные сроки развития [5].

Современные представления о механизмах нежелательных реакций вакцин на организм обобщены в работах Н.В.Медуница [7,8]. Автор выделяет несколько механизмов, играющих ведущую роль в указанном процессе.

1. *Фармакологическое действие вакцин.* Некоторые вакцины, введенные человеку, могут вызвать значительные изменения не только в иммунной системе, но в эндокринной, нервной, сосудистой и др. Вакцины могут вызвать функциональные изменения со стороны сердца, легких, почек. Так, реактивность АКДС-вакцины в основном обусловлена коклюшным токсином и липополисахаридом. Эти субстанции ответственны за развитие лихорадки, судорог, энцефалопатии и т.д. Вакцины индуцируют образование различных медиаторов иммунной системы, некоторые из них имеют фармакологическое действие. Например, интерферон - причина лихорадки, гранулоцитопении, а ИЛ-1 - один из воспалительных медиаторов.

2. *Поствакцинальная инфекция,* вызываемая резидуальной вирулентностью вакцинного штамма и реверсией патогенных свойств вакцин-

ного штамма. Их возникновение возможно лишь при введении живых вакцин. Так, лимфаденит, остеомиелит, возникающие после инъекции БЦЖ-вакцины, - это пример подобного действия. Другой пример - вакцин-ассоциированный полиомиелит (живая вакцина), который развивается у вакцинированных и контактировавших с ними.

3. *Туморогенный эффект вакцин.* Присутствие в малых концентрациях гетерологичной ДНК в препаратах вакцин (особенно генноинженерных) опасны, т.к. могут индуцировать инактивацию супрессии онкогенов или активацию протоонкогенов после интеграции в клеточный геном. Согласно требованиям ВОЗ, содержание гетерогенной ДНК в вакцинах должно быть меньше 100 пкг/доза.

4. *Индукция аллергического ответа* к экзогенным аллергенам, не ассоциированным с вакциной, антигенам, присутствующим в самой вакцине и стабилизаторам и адьювантам, содержащимся в вакцине. Вакцина содержит различные аллергические субстанции. Так, фракции столбнячного токсоида различаются друг от друга по их способности индуцировать как реакции немедленного типа, так и замедленного типа. Большинство вакцин содержат добавки, такие как гетерологичные протеины (овальбумин, бычий сывороточный альбумин), ростовые факторы (ДНК), стабилизаторы (формальдегид, фенол), адсорбенты (гидроксид алюминия), антибиотики (канамицин, неомицин, гентамицин). Все они могут быть причиной аллергии. Некоторые вакцины стимулируют IgE-синтез, таким образом развивая немедленную аллергию. АКДС-вакцина способствует развитию IgE-зависимых аллергических реакций на пыльцу растений, домашнюю пыль и другие аллергены (возможно, ответственны *B.pertussis* и коклюшный токсин). Некоторые вирусы, например, вирус гриппа А, увеличивает выделение гистамина при попадании специфических аллергенов (пыльца растений, домашняя пыль, перхоть животных и др.) у пациентов с указанными видами аллергии. Кроме того, этот феномен может провоцировать обострение астмы.

Гидроокись алюминия - это наиболее часто используемый адсорбент, тем не менее не безразличен для человека. Он может стать депо для антигенов и усилить адьювантный эффект. С другой стороны, гидроокись алюминия может быть причиной развития аллергии и аутоиммунитета.

5. *Образование непротективных антител.* Иммунная система может продуцировать «бесполезные антитела», когда вакцина мульт-

тикомпонентна, а главный защитный эффект, требуемый при вакцинации должен быть клеточно-опосредованного типа.

6. *Иммуномодулирующий эффект вакцин*, реализующийся благодаря антигенам и цитокинам, содержащимся в вакцинах. Многие разновидности бактерий, такие как *M.tuberculosis*, *B.pertussis*, бактериальные препараты - пептидогликаны, липополисахариды, протеин А и другие обладают неспецифической иммуномодулирующей активностью. Бактерии коклюша усиливают активность макрофагов, Т-хелперов, Т-эффекторов и снижают активность Т-супрессоров. В некоторых случаях неспецифическая модуляция играет решающую роль в формировании иммунитета, более того, возможно, это основной механизм защиты при хронических инфекциях. Неспецифические клеточные реакции есть результат не только прямого эффекта микробных продуктов на клетки, но они могут быть индуцированы медиаторами, выделяемыми лимфоцитами или макрофагами под влиянием микробных продуктов. Новым достижением в изучении разнообразных побочных эффектов вакцин явилось обнаружение различных типов цитокинов в препаратах. Многие цитокины, такие как ИЛ-1, ИЛ-6, гранулоцитарный колониестимулирующий фактор, гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор могут содержаться в вакцинах против полиомиелита, краснухи, бешенства, кори, паротита. Цитокины как биологические субстанции действуют в малых концентрациях и могут быть причиной осложнений вакцинации.

7. *Индукция аутоиммунитета*. Установлено, что коклюшная вакцина вызывает поликлональный эффект и может индуцировать или стимулировать формирование аутоантител и специфических клонов лимфоцитов, направленных против структур собственного организма. Такие антитела, как антитела к ДНК, присутствуют в сыворотке некоторых индивидуумов, у которых нет клинических признаков патологии. Введение вакцин может стимулировать синтез антител и развитие патологического процесса. Другой возможной причиной постиммунизационного развития аутоиммунных расстройств является феномен мимикрии (вакцина и компоненты собственного организма). Например, подобие полисахарида менингококка В и гликопротеина клеточных мембран.

8. *Индукция иммунодефицита*. Супрессия иммунного ответа может зависеть от условий введения вакцины (время введения,

дозы и т.д.). Супрессия зависит от способности микробных антигенов активировать супрессорные механизмы, вызывая выделение супрессорных факторов из этих клеток, включая секрецию простагландина Е2 из макрофагов и т.п. Супрессия может быть или специфической, или неспецифической, в зависимости от типа активированных супрессорных клеток. Вакцинация может ингибировать неспецифическую резистентность к инфекциям, и в результате наслаиваются интеркуррентные инфекции, возможно обострение латентного процесса и хронических инфекций.

9. *Психогенный эффект вакцинации.* Психоэмоциональные особенности пациента могут усиливать местные и системные реакции, вызываемые вакцинами [10].

Знание вышеуказанных механизмов нежелательных реакций иммунизации позволяет аллергологу-иммунологу разрабатывать индивидуальные графики вакцинации с учетом особенностей иммунной системы пациента, а также качества вакцины. Нередко принимаются решения о невозможности вакцинации детей с ослабленным здоровьем. Однако по рекомендации ВОЗ именно ослабленные дети должны прививаться в первую очередь, так как они наиболее тяжело болеют инфекциями. В последнее время перечень заболеваний, считавшихся противопоказаниями для вакцинации, существенно сужен.

Абсолютными противопоказаниями для всех вакцин являются: тяжелая реакция на предшествующее введение данного препарата в виде анафилактического шока, аллергия на любой компонент вакцины, заболевание нервной системы, которое прогрессирует, гидроцефалия и гидроцефальный синдром в стадии декомпенсации, эпилепсия, эпилептический синдром с судорогами 2 раза в месяц и чаще.

Для всех живых вакцин - врожденный иммунодефицит, злокачественное заболевание, СПИД, пребывание на иммуносупрессивной терапии.

Для БЦЖ-вакцины - вес ребенка менее 2000 г: при весе 1500-1999 г прививки не проводят до 1 мес жизни, при весе 1000-1499 г - до 2 мес., осложненные реакции на предыдущее введение вакцины (лимфаденит, холодный абсцесс, язва кожи более 10 мм в диаметре, келоидный рубец, остеомиелит, генерализованная БЦЖ-инфекция), тубинфицирование.

Для АКДС - прогрессирующие заболевания нервной системы, афебрильные судороги в анамнезе (вместо АКДС вводят АДС).

Для живой коревой, паротитной, краснушной вакцины или тривакцины (корь, паротит, краснуха) - тяжелые реакции на аминогликозиды, анафилактические реакции на яичный белок [5,9,10].

Временными противопоказаниями для прививок всеми вакцинами служат острые лихорадочные заболевания в периоде разгара или обострение хронических болезней. Минимальные сроки медицинских отводов после острых и обострения хронических заболеваний у детей апробированы в Научно-исследовательском институте детских инфекций и представлены в таблице 1 [9].

Таблица 1

Сроки медотводов от прививок после обострения заболеваний, мес.

Заболевания	Сроки медотводов при применении вакцин				
	АКДС	АДС	Полио-миел.	Коревая	Паротит.
Аллергодерматозы	1	1	1	1	1
Анафилактический шок	***	3	1	3	6
Бронхиальная астма	***	1	1	1	6
Фебрильные судороги	***	1	1	1	1
Афебрильные судороги	***	3	1	3	6
Гидроцефалия	***	1	1	1	1
Нейроинфекции	***	6	1	6	12
Травмы мозга	***	1	1	1	1-3
Острые инфекции	1	1	1	1	1
Обостр.хрон. заболеваний	1	1	1	1	1
Системные болезни	***	1	1	12	12
Тромбоцитопения	***	1	1	6	6
Сахарный диабет	***	1	1	1	6
Туберкулез	***	1	1	1	6
Хрон. гепатит	***	1	1	1	6

Примечание: *** - постоянный медотвод.

В таблице 2 представлены ложные противопоказания к проведению вакцинации у детей раннего возраста [9,10]. Данные состояния не являются преградой для вакцинопрофилактики, они лишь ставят

перед педиатром определенные диагностические и терапевтические задачи, решение которых вполне возможно до проведения прививок.

Таблица 2

Ложные противопоказания к проведению профпрививок

Состояния	В анамнезе
Перинатальная энцефалопатия	Недоношенность
Стабильные неврологические состояния	Сепсис
Увеличение тени вилочковой железы	Болезнь гиалиновых мембран
Аллергия, астма, экзема	Гемолитическая болезнь новорожденных
Врожденные пороки	Осложнения после вакцинации в семье
Дисбактериоз	Аллергия в семье
Поддерживающая терапия	Эпилепсия
Стероиды местно применяющиеся	Внезапная смерть в семье

Существует несколько путей введения вакцин. *Подкожно и внутримышечно* вводят вакцины, которые имеют высокую способность вызывать постпрививочные осложнения (туберкулезная вакцина, коревая, краснушная, паротитная живая вакцина, вакцина против туляремии).

Внутримышечное введение используют для слабореактогенных и низкоиммуногенных вакцин (гепатит В, АКДС, ИПВ и др.), которые таким способом быстрее всасываются и проявляют меньше местных побочных реакций.

Оральный путь введения применим только для тех вакцин, возбудители которых имеют тропность к желудочно-кишечному тракту (полиомиелит, холера, брюшной тиф, ротавирус и др.).

Для профилактики поствакцинальной патологии значение имеет правильная техника проведения прививок. У детей 1-го года жизни вакцины для подкожного и внутримышечного введения обычно вводят в переднебоковую поверхность бедра, а у детей более старшего возраста и взрослых (если мышечная масса достаточна) – в дельтовидную мышцу. В ягодичцы вакцины вводить не рекомендуется из-за большого риска повреждения седалищного нерва и введения вакцины не в мышечную, а в жировую ткань. Чтобы не ввести вакцину в кровеносный сосуд, перед ее введением необходимо потянуть поршень шприца назад и убедиться, что кровь в него не поступает.

Побочные реакции и осложнения при проведении плановой вакцинации

АКДС вакцина может провоцировать легкие побочные реакции – лихорадку, капризы, сонливость, пониженный аппетит, болезненность, покраснение, отечность в месте инъекции. Начинаются через несколько часов, самое позднее – через день или два, после вакцинации. Продолжаются 1-2 дня и случаются с частотой 1 на 100-1000 прививок. Тяжелые реакции проявляются непрекращающимся плачем и пронзительным криком в течение трех или более часов, ярко выраженным отеком в месте введения препарата более 10 см в диаметре, гипертермией до 40.5°C, фебрильными судорогами.

Осложнения при вакцинации АКДС могут быть в виде тяжелой аллергии (анафилактический шок, крапивница, отек Квинке и т.д.), судорог на фоне нормальной температуры, энцефалита, энцефалопатии, шока.

При **БЦЖ** вакцинации через 2–3 дня возможны реакции в виде отека и гиперемии в месте инъекции, через 4-6 недель после вакцинации возможно нагноение, а также зуд в процессе заживления и формирования рубца. Гипертермия до (37,5°C) возможна в период нагноения.

Осложнения. Холодный абсцесс – развивается при введении препарата подкожно, а не внутрикожно. Такой абсцесс формируется через 1 – 8 месяцев после иммунизации и требует хирургического вмешательства.

Обширная язва в месте введения более 10 мм в диаметре (через 1 месяц после вакцинации) – в этом случае ребенок обладает высокой чувствительностью к компонентам препарата. При таких язвах проводится местное лечение, и информация о чувствительности заносится в медицинскую карточку.

Лимфаденит – развивается через 2-3 месяца при попадании микобактерий из кожи в лимфоузлы. Воспаление требует оперативного лечения, если лимфоузел увеличивается в размерах более 1 см в диаметре.

Келоидный рубец – реакция кожи на вакцину БЦЖ. Рубец выглядит, как красная и выступающая кожа в области места инъекции. В этом случае БЦЖ нельзя вводить повторно в 7 и 14 лет.

Остеит – туберкулез кости, который развивается через 0,5 – 1 год после иммунизации, и отражает серьезные нарушения в иммунной системе ребенка. Осложнение фиксируется у 1 ребенка на 200 000 привитых.

Генерализованная БЦЖ-инфекция – является тяжелым осложнением, которое развивается при наличии тяжелых иммунных на-

рушений у ребенка. Данное осложнение фиксируется у 1 ребенка на 1000 000 привитых.

Пероральная полиомиелитная вакцина (ОПВ). Характерны побочные реакции в виде повышения температуры до 37,5°C с 5 по 14 день после прививки, учащения и послабления стула в течение 1-2 дней после прививки.

Осложнения. Очень редко может развиваться полиомиелит (1 случай на 1.5 миллионов прививок при первой дозе, и по 1 случаю на каждые 30 миллионов последующих доз).

Инактивированная полиомиелитная вакцина (ИПВ). В первые двое суток после прививки: покраснение и небольшая припухлость в месте введения (не больше 8 см в диаметре), повышение температуры, общее беспокойство, нарушение аппетита.

Осложнения. Возможно развитие аллергической реакции в ответ на введение ИПВ. В целом, ИПВ является более безопасной, чем ОПВ, так как не может вызвать развитие вакцинно-ассоциированного полиомиелита, имеет точную дозировку (невозможно срыгнуть, как капли при ОПВ).

Тривакцина против кори-паротита-краснухи. В первые сутки после прививки могут появиться болезненность, покраснение, или припухлость на месте укола. Через 1-2 недели после первой дозы, может появиться: сыпь, температура до 39.0°C и выше (5-15 случаев на 100 прививок), припухание желез на шее, под челюстью, судороги, обычно вызываемые температурой, боли в суставах, кашель.

Осложнения:

- аллергические реакции в виде анафилактического шока. Сильная аллергическая реакция может сформироваться на антибиотики ряда аминогликозидов (неомицин или канамицин) или белок яиц. Это связано с тем, что в вакцине находятся антибиотики, а также в следовых количествах присутствуют белки перепелиных или куриных яиц;

- крапивница (1-2 сутки);

- сильный отек в месте инъекции;

- обострение уже имеющихся аллергий;

- энцефалиты могут развиваться у детей, имеющих патологию нервной системы или со слишком слабым иммунитетом. Это тяжелое осложнение встречается у 1 человека на 1000 000 привитых;

- асептический серозный менингит на 4-5 неделе вызывается паротитным компонентом;

- пневмония - напрямую не связана с прививкой, а может являться отражением имеющихся хронических процессов в дыхательной системе, которые и провоцируют развитие патологий на фоне отвлечения иммунитета на вакцину;

- воспаление сердечной мышцы (миокардит);

- гломерулонефрит;

- синдром острого токсического шока, обусловленный загрязнением вакцинного препарата микроорганизмами – стафилококками.

Вакцина против гемофильной инфекции. 5-30% детей, получивших прививку в первый день испытывают покраснение, отечность или болезненность в месте укола. Температура повышается нечасто, но может иметь место в первые 1-2 дня.

Вакцина против гепатита В. Побочные реакции – покраснение в месте инъекции, небольшой узелок, повышение температуры тела, общее недомогание, легкая слабость, понос, потливость, зуд или краснота кожи. Все реакции на прививку могут сформироваться в первые сутки после инъекции, после чего самостоятельно проходят еще через 1-2 дня.

Осложнения: крапивница, анафилактическая реакция, сыпь, боль в мышцах или суставах, узловатая эритема.

Важным в профилактике ПВО является отбор детей для проведения вакцинации. Для этого необходимо строгое соблюдение индивидуального графика проведения профилактических прививок для каждого конкретного ребенка. Перед вакцинацией ребенок должен быть осмотрен врачом, необходимо провести термометрию и сбор анамнеза с целью исключения какого-либо заболевания, которое могло бы быть противопоказанием для проведения прививки. Если у врача имеются вопросы относительно состояния ребенка, он должен привлечь для дополнительного обследования узких специалистов, провести дополнительные лабораторные исследования. И только после того как врач будет убежден в отсутствии противопоказаний к вакцинации, она может быть проведена. Дети с различными хроническими заболеваниями, имеющими среднетяжелое и тяжелое течение в стадии ремиссии, должны прививаться в условиях стационара под наблюдением специалистов соответствующего профиля. В поствакцинальном периоде медицинский персонал должен проводить патронаж, позволяющий своевременно выявить все случаи заболеваний у привитых, проводить мониторинг и расследование каждого случая, подозрительного на поствакцинальное осложнение [5].

Следует подчеркнуть, что, несмотря на возможные риски и осложнения, польза от применения вакцин в современном обществе неоспорима. Именно профилактические прививки позволяют наиболее эффективно защитить человечество от эпидемий и спасти большое количество людей от смерти.

Литература

1. Брико Н.И. Структура и содержание современной эпидемиологии / Н.И. Брико, В.И. Покровский // Журнал микробиологии. – 2010. – № 3. – С.90-95.
2. Вакцинопрофилактика кори, эпидемиологического паротита и краснухи: задачи, проблемы и реалии / Н.В. Юминова, Е.О. Контарова, Н.В. Балеб [и др.] // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2011. – № 4. – С. 40-44.
3. Жукова Н.В. Современные вакцины: характеристика и классификация / Н.В. Жукова, И.М. Кривошеева // Крымский терапевтический журнал. – 2013. – № 2. – С. 99-104.
4. Игнатъева О. А. Вакцинопрофилактика: методические и практические советы / О.А. Игнатъева // Медицинская сестра. – 2011. – № 4. – С. 21-24.
5. Крамарев С. А. Основы вакцинопрофилактики: [обзор] / С. А. Крамарев // Дитячий лікар. – 2010. – № 2. – С. 40-46.
6. Малый В.П. Вакцинопрофилактика (общие и частные вопросы, проблемы и перспективы) / В.П. Малый // Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. – 2009. – № 2. – С. 1-25.
7. Медуницын Н.В. Вакцинология / Н.В. Медуницын. – М.: Триада-Х, 2010. – 510 с.
8. Медуницын Н.В. Совершенствование подходов к вакцинопрофилактике / Н.В. Медуницын, Т.В. Яковлева // Эпидемиология и вакцинопрофилактика. – 2012. – № 3. – С. 70-78.
9. Методические указания для студентов 5 курса лечебного факультета ВГМА им. Н.Н. Бурденко по прохождению летней производственной практики «Помощник врача общей практики (семейного врача)» / сост.: Зуйкова А.А., Красноруцкая О.Н., Большиева О.Е.; Воронежская ГМА. – В.: Изд-во ВГМА, 2009. – 49 с.
10. Мешкова Р.Я. Руководство по иммунопрофилактике для врачей: учебное пособие / Р.Я. Мешкова. – Смоленск. : ГМА, 1998. – 133с.
11. Осложнения после вакцинации против туберкулёза / Д.Т. Леви, Н.В. Александрова, Т.А. Севостьянова [и др.] // Туберкулёз и болезни лёгких. – 2013. – № 9. – С. 10-15.
12. Поствакцинальные БЦЖ – осложнения в детской хирургической практике / И.П. Журило, А.В. Черкун, К.В. Латышев [и др.] // Хірургія дитячого віку. – 2012. – № 4. – С. 70-74.
13. Севостьянова Т.А. Локальные осложнения после вакцинации БЦЖ у детей раннего возраста в современных условиях / Т.А. Севостьянова, О.К. Киселевич, А.Н. Юсубова // Детские инфекции. – 2011. – Том 10, № 2. – С. 42-46.

Резюме

Давидчук Г.Н., Грабарь И.В., Грабарь А.О., Семенова М.Ф. *Современные вакцины: характеристика, противопоказания к применению, особенности поствакцинальных реакций (обзор литературы).*

Вакцинопрофилактика считается наиболее эффективным способом предотвращения очень опасных инфекционных заболеваний. Но в последние годы регистрируются клинические случаи, когда побочные реакции и осложнения от вакцин превосходят по своему действию сам эффект профилактической прививки. Довольно часто встречаются такие реакции, как умеренное повышение температуры, гиперемия, боль в месте инъекции. Дети становятся капризными, у них ухудшается аппетит. В тяжелых случаях возможны аллергические реакции, в том числе – отек Квинке, анафилактический шок. Некоторые живые вакцины вызывают реакции, напоминающие легкое течение заболеваний. Например, прививки от кори могут вызывать кашель и умеренную сыпь. В статье представлена классификация вакцин, их состав, побочные реакции при их применении, противопоказания, что поможет разобраться в целесообразности их назначения.

Ключевые слова: вакцины, анатоксины, антигены, поствакцинальные реакции, осложнения.

Резюме

Давидчук Г.М., Грабар І.В., Грабар О.О., Семенова М.Ф. *Сучасні вакцини: характеристика, протипоказання до застосування, особливості поствакцинальних реакцій (огляд літератури).*

Щеплення вважається найефективнішим способом відвертання дуже небезпечних інфекцій. Але за останні роки реєструються клінічні випадки, коли побічні реакції та ускладнення від вакцин перевершували по своїй дії сам ефект профілактичного щеплення. Досить часто зустрічаються такі реакції, як помірне підвищення температури, гіперемія, біль у місці ін'єкції. Діти стають вередливими, у них погіршується апетит. У тяжких випадках можливі алергічні реакції, в тому числі – набряк Квінке, анафілактичний шок. Деякі живі вакцини викликають реакції, що нагадують легкий перебіг захворювань. Наприклад, щеплення від кору може викликати кашель та помірний висип. У статті представлена класифікація вакцин, їх склад, побічні реакції при їх застосуванні, протипоказання, що допоможе розібратися в доцільності їх призначення.

Ключові слова: вакцини, анатоксини, антигени, поствакцинальні реакції, ускладнення.

Summary

Davidchuk G.N., Grabar I.V., Grabar A.O., Semenova M.F. *Modern vaccines: characteristics, contraindications, especially post-vaccination reactions (review literature).*

Vaccination is the most effective way to prevent infectious diseases. But in recent years recorded clinical cases when side effects and complications from vaccines exceed the effect of prophylactic vaccination. Quite often there are reactions such as mild fever, redness, pain at the injection site. Children are capricious, they have a decreased appetite. In severe cases, possible allergic reactions, including angioedema, anaphylactic shock. Some live vaccines cause reactions resembling an easy course of diseases. For example, vaccination against measles can cause coughing and a mild rash. The article presents the classification of vaccines, their adverse reactions with their use, contraindications that may help to understand the appropriateness of their appointment.

Key words: vaccines, toxoids, antigens, post-vaccination reactions, complications.

Рецензент: д.мед.н., проф. Т.А. Сиротченко

ПЕРЕКИСНОЕ ОКИСЛЕНИЕ ЛИПИДОВ И ФЕРМЕНТАТИВНАЯ СИСТЕМА АНТИОКСИДАНТНОЙ ЗАЩИТЫ В КРОВИ И ЛИМФОЦИТАХ У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ С ЗАВИСИМОСТЬЮ ОТ ПСИХОАКТИВНЫХ ВЕЩЕСТВ

А.В. Давидчук, Г.С. Рачкаускас

ГУ «Луганский государственный медицинский университет»

Введение

Расширение арсенала психотропных препаратов и средств бытовой химии, включающих в свой состав токсические для нервной системы агенты, приводит к увеличению разновидностей токсикоманий. Поэтому проблема токсикомании у подростков приобретает в последние годы огромную актуальность [1, 5]. Интоксикация организма психоактивными веществами (ПАВ) способна вызывать активацию перекисного окисления липидов (ПОЛ) [6, 7, 10]. Метаболиты ПОЛ негативно влияют на иммунный и метаболический статус, запуская мембранодеструктивные процессы в клетках организма, в том числе и в клетках центральной нервной системы [11]. Регуляцию активности ПОЛ осуществляет система антиоксидантной защиты (АОЗ), ключевыми ферментами которой являются каталаза и супероксиддисмутаза (СОД) [3, 8, 10].

В доступной литературе имеются единичные работы, посвящённые исследованию ПОЛ и системе АОЗ у детей и подростков с зависимостью от ПАВ [10, 11]. Однако, изучение метаболических резервов у данного контингента больных необходимо для разработки методов адекватной коррекции, предшествующей или сопутствующей этиологической терапии, что обеспечивает более полноценное лечение [1, 5].

Целью настоящего исследования явилось определение активности ПОЛ и ферментативной системы АОЗ в сыворотке и лимфоцитах крови у детей и подростков с зависимостью от ПАВ, с учётом длительности и интенсивности употребления ПАВ.

Материалы и методы исследования

Под нашим наблюдением находилось 152 подростка с зависимостью от ПАВ, в возрасте от 12 до 16 лет (средний возраст – $14,5 \pm 0,7$

лет). Количество пациентов в возрасте 12 лет было 5,9 % (9 человек), в возрасте 13 лет – 13,8 % (21 человек), в возрасте 14 лет – 25 % (38 человек), в возрасте 15 лет – 23,0 % (35 человек), в возрасте 16 лет – 32,3 % (49 человек). Среди наблюдаемых пациентов преобладали дети и подростки мужского пола – 127 человек (83,6%), детей и подростков женского пола было 25 человек (16,4%).

Все обследованные пациенты находились на лечении в Луганском областном наркологическом диспансере в период с 2011 по 2014 годы, где проходили стационарное лечение с последующим диспансерным наблюдением.

Наблюдаемые пациенты употребляли ПАВ (алкоголь – перорально; никотин, клей «Момент», бензин, толуол - ингаляционным путём). У всех обследуемых имело место комбинированное употребление ПАВ.

Длительность зависимости от ПАВ у наблюдаемых подростков колебалась в диапазоне от 1 года до 6 лет (средняя продолжительность зависимости – $3,6 \pm 0,3$ года). По длительности употребления ПАВ, наблюдаемые дети и подростки были распределены на 3 группы: 1-я группа - 51 пациент (33,5%) с длительностью употребления ПАВ 1-2 года; 2-я группа - 58 пациентов (38,2%) с длительностью употребления ПАВ 3-4 года; 3-я группа - 43 пациентов (28,3%) с длительностью употребления ПАВ 5-6 лет.

По интенсивности употребления ПАВ (частота приёмов ПАВ в сутки), наблюдаемые дети и подростки также были распределены на 3 группы: 1-я группа - 69 пациентов (45,4%) с интенсивностью употребления ПАВ 1-2 раза в сутки; 2-я группа - 52 пациента (34,2%) с интенсивностью употребления ПАВ 3-4 раза в сутки; 3-я группа - 31 пациент (20,4%) с интенсивностью употребления ПАВ 5 и более раз в сутки.

С целью выработки нормативных биохимических показателей, нами было обследовано 53 практически здоровых ребёнка и подростка в возрасте от 12 до 16 лет (средний возраст – $14,2 \pm 0,7$ лет), в том числе: детей и подростков мужского пола было – 37 (69,8%), детей и подростков женского пола – 16 (30,2%).

По возрасту, дети и подростки группы референтной нормы распределились следующим образом: в возрасте 12 лет было 9 (17%), в возрасте 13 лет - 11 (20,8%), в возрасте 14 лет было 10 (18,9%), в возрасте 15 и 16 лет было 12 (22,6%) и 11 (20,8%), соответственно. Все дети и подростки, составившие группу референтной нормы, являлись жителями г. Луганска. Тщательный опрос и детальный осмотр позволяли исключить у подростков контрольной группы наличие

хронической патологии, а также заболеваний, перенесенных ними в последние шесть месяцев.

У всех наблюдавшихся натошак брали кровь на общий анализ, после чего забирали кровь из вены локтевого сгиба для биохимических исследований. Ввиду отсутствия статистически достоверных различий полученных биохимических показателей, в зависимости от возраста обследованных лиц, полученные результаты были объединены.

Работа выполнялась в соответствии с общепринятыми биоэтическими нормами с соблюдением соответствующих принципов Хельсинской декларации прав человека, Конвенции совета Европы про права человека и биомедицины и соответствующих законов Украины относительно проведения клинических и экспериментальных исследований. Все пациенты и подростки, составившие контрольную группу, дали согласие на обследование и участие в тестах, цифровые результаты которых вошли в данное исследование.

Определение ДК ненасыщенных высших жирных кислот осуществляли по Стальной И.Д. (1977) [6]. Определение МДА проводили с помощью тиобарбитуровой кислоты по Стальной И.Д., Гаришвили Т.Г. (1977) [7]. Активность каталазы определяли по Королюк М.А. и соавт. (1988) [3]. Активность СОД в определяли спектрофотометрическим методом по Чивари С. и соавт. (1985). [8]. Интегральный коэффициент «К» высчитывали по формуле: $K = (ДК \pm МДА) / (каталаза \pm СОД)$.

Лимфоциты из периферической крови выделяли при помощи центрифугирования на градиенте плотности 1,075 фекол-верографи-на [2, 4, 9]. Чистоту суспензии лимфоцитов (89-98 %) подтверждали иммунофлуоресцентным методом с использованием моноклональных антител к рецепторам CD3. Жизнеспособность клеток в суспензии подтверждали в тесте с трипановым синим (она составляла 89-93 %). Рабочая концентрация суспензий лимфоцитов – $2 \cdot 10^6$ /мл. Перед определением ДК, МДА, активности каталазы и СОД, суспензию лимфоцитов лизировали стерильной дистиллированной водой.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием критерия Стьюдента.

Полученные результаты и их обсуждение

В результате проведенного исследования было установлено, что у детей и подростков с зависимостью от ПАВ имеет место активация процессов ПОЛ и недостаточность ферментативной системы

АОЗ. О повышении активности ПОЛ свидетельствовало увеличение концентрации промежуточных продуктов перекисидации липидов – ДК, а также конечного продукта – МДА. Недостаточность ферментативной системы АОЗ выражалась в снижении активности ключевых ферментов этой системы – каталазы и СОД. Данные изменения наблюдались как в сыворотке крови указанных пациентов, так и в клетках крови – лимфоцитах. Степень выраженности метаболических сдвигов у наблюдаемых детей и подростков зависела от длительности и интенсивности употребления ПАВ.

Результаты исследования уровня ПОЛ и состояния ферментативной системы АОЗ в общей группе наблюдаемых пациентов представлены в таблице 1.

Таблица 1

**Показатели ПОЛ и ферментативной системы АОЗ
у детей и подростков с зависимостью от ПАВ**

Показатели	Референтная норма (n=53)	Общая группа пациентов (n=152)
ДК сыворотки, мкмоль/л	3,64±0,18	4,51±0,23**
МДА сыворотки, мкмоль/л	1,53±0,08	1,91±0,09**
Каталаза сыворотки, мкат/ч•л	14,7±0,7	13,8±0,7
СОД сыворотки, МЕ/мг Нб	1,96±0,09	1,79±0,09
К сыворотки, у.е.	0,31±0,02	0,41±0,02***
ДК лимфоцитов, мкмоль/л	0,93±0,05	1,17±0,06**
МДА лимфоцитов, мкмоль/л	0,55±0,03	0,69±0,03**
Каталаза лимфоцитов, мкат/ч•л	3,3±0,17	3,0±0,15
СОД лимфоцитов, МЕ/мг Нб	1,5±0,08	1,26±0,06*
К лимфоцитов, у.е.	0,30±0,02	0,44±0,02***

Примечание: в табл.1-5 * - $p<0,05$; ** - $p<0,01$; *** - $p<0,001$; р рассчитано по отношению к контрольной группе.

Как следует из приведенных в таблице 1 данных, у детей и подростков с зависимостью от ПАВ, в сыворотке крови наблюдалось значительное увеличение содержания ДК - в 1,24 раза, и МДА - в 1,25 раза ($p < 0,01$ в обоих случаях). Активность ферментов системы АОЗ при этом оказалась сниженной несущественно. Для каталазы степень уменьшения активности составила 1,07 раза, а для СОД - 1,09 раза ($p > 0,05$ для обоих сравнений). Коэффициент К для сыворотки крови, характеризующий баланс в системе ПОЛ/АОЗ, превышал норму в 1,32 раза ($p < 0,001$). Увеличение коэффициента К свидетельствовало о существенном преобладании активности процессов ПОЛ над активностью ферментативной системы АОЗ.

Сходная направленность изменений показателей ПОЛ и ферментативной системы АОЗ наблюдалась и в лимфоцитах крови, изолированных от детей и подростков с зависимостью от ПАВ.

Уровень ДК в лимфоцитах данных пациентов оказался повышенным в 1,26 раза ($p < 0,001$). Для МДА аналогичное изменение составило 1,25 раза ($p < 0,01$). То есть, употребление ПАВ детьми и подростками сопровождалось активацией процессов перекисидации липидов в иммунокомпетентных клетках - лимфоцитах. Состояние ферментативной системы АОЗ в лимфоцитах крови наблюдаемых пациентов характеризовалось признаками недостаточности. А именно, имело место снижение активности СОД - в 1,19 раза ($p < 0,05$), при тенденции к снижению активности каталазы - в 1,1 раза ($p > 0,05$).

Выявленные разнонаправленные изменения активности процессов ПОЛ и ферментативной системы АОЗ сопровождалось увеличением коэффициента К для лимфоцитов в 1,47 раза ($p < 0,001$).

Результаты изучения влияния длительности употребления ПАВ на активность ПОЛ и ферментативной системы АОЗ приведены в таблице 2. Установлено, что, с увеличением длительности употребления ПАВ детьми и подростками, происходит прогрессивное увеличение в крови и в лимфоцитах крови активности процессов ПОЛ, и снижение активности ферментативной системы АОЗ. Наименьшие негативные изменения ПОЛ и системы АОЗ были зарегистрированы у пациентов, употреблявших ПАВ в течение 1-2 лет, тогда как наибольшие сдвиги ПОЛ и ферментативной системы АОЗ имели место у пациентов со стажем употребления ПАВ 5-6 лет. У пациентов, у которых длительность зависимости от ПАВ составляла 3-4 года, нарушения ПОЛ и системы АОЗ были умеренными.

Более детальный анализ результатов исследования, представленных в таблице 2, позволил отметить следующее. Концентрация ДК в сыворотке крови наблюдаемых пациентов, при длительности употребления ПАВ 1-2 года, превышала показатель референтной нормы в 1,14 раза ($p>0,05$), при длительности употребления ПАВ 3-4 года - превышала в 1,19 раза ($p<0,05$), при длительности употребления ПАВ 5-6 лет - превышение составило 1,4 раза ($p<0,001$). Для МДА подобные степени увеличения составили, соответственно, 1,10 раза ($p>0,05$), 1,27 раза ($p<0,01$) и 1,37 раза ($p<0,001$).

Таблица 2

Показатели ПОЛ и ферментативной системы АОЗ сыворотки крови у детей и подростков с зависимостью от ПАВ, с учётом длительности употребления ПАВ

Показатели	Референтная норма (n=53)	Длительность употребления ПАВ (n=152)		
		1- 2 года (n=51)	3-4 года (n=58)	5-6 лет (n=43)
ДК сыворотки, мкмоль/л	3,64±0,18	4,14±0,20	4,32±0,22*	5,09±0,25***
МДА сыворотки, мкмоль/л	1,53±0,08	1,69±0,08	1,94±0,10**	2,10±0,11***
Каталаза сыворотки, мкат/ч•л	14,7±0,7	16,2±0,8	13,4±0,7	11,8±0,5***
СОД сыворотки, МЕ/мг Нв	1,96±0,09	2,07±0,10	1,72±0,08*	1,58±0,07***
К сыворотки, у.е.	0,31±0,02	0,32±0,02	0,41±0,02***	0,54±0,03***

С увеличением продолжительности употребления ПАВ активность ключевых ферментов системы АОЗ – каталазы и СОД, снижалась. При длительности употребления ПАВ в течение 1-2 лет, активности каталазы и СОД в сыворотке крови наблюдаемых пациентов статистически достоверных различий с показателями референтной нормы не имели. При длительности употребления ПАВ 3-4 года, активность каталазы сыворотки крови у наблюдаемых пациентов снижалась, против референтной нормы, в 1,10 раза ($p>0,05$), а активность СОД - уменьшилась в 1,14 раза ($p<0,05$). Длительность употребления ПАВ детьми и подростками в течение 5-6 лет сопровождалась наибольшей степенью снижения активности ферментов системы АОЗ: активность каталазы сыворотки крови уменьшалась в 1,25 раза ($p<0,001$), а СОД - в 1,24 раза ($p<0,001$).

Вследствие противоположно направленных изменений показателей ПОЛ и активности ферментативной системы АОЗ сыворотки крови, коэффициент К для сыворотки крови наблюдаемых пациентов, с увеличением длительности употребления ПАВ, возрастал, свидетельствуя о преобладании активности ПОЛ над активностью системы АОЗ. При длительности употребления ПАВ 1-2 года коэффициент К для сыворотки крови существенно от показателя референтной нормы не отличался, это свидетельствовало о сбалансированности процессов в системе ПОЛ/АОЗ. При увеличении длительности употребления ПАВ до 3-4 лет, коэффициент К превышал референтную норму в 1,32 раза ($p < 0,001$), а при длительности употребления ПАВ 5-6 лет – в 1,74 раза ($p < 0,001$).

Зависимость активности процессов ПОЛ и ферментативной системы АОЗ от длительности употребления ПАВ детьми и подростками выявлена нами и для лимфоцитов периферической крови. Результаты этого исследования представлены в таблице 3.

Как следует из приведенных в таблице 3 данных, употребление ПАВ длительностью 1-2 года сопровождалось увеличением внутриклеточной концентрации ДК в лимфоцитах крови наблюдаемых пациентов, против референтной нормы, в 1,2 раза ($p < 0,05$). При длительности употребления ПАВ 3-4 года, уровень ДК в лимфоцитах увеличивался в 1,27 раза ($p < 0,01$), а при длительности употребления ПАВ 5-6 лет – в 1,31 раза ($p < 0,001$). Подобная направленность изменений наблюдалась и в отношении внутриклеточной концентрации в лимфоцитах МДА. При 1-2-годичном употреблении ПАВ наблюдался незначительный подъем концентрации МДА – в 1,07 раза ($p > 0,05$). При длительности употребления ПАВ в течение 3-4 лет, внутриклеточный уровень МДА в лимфоцитах крови превышал референтную норму в 1,29 раза ($p < 0,01$), а при стаже употребления ПАВ 5-6 лет – в 1,38 раза ($p < 0,001$).

По мере того, как активность процессов ПОЛ в лимфоцитах крови детей и подростков с зависимостью от ПАВ с увеличением длительности употребления ПАВ возрастала, активность внутриклеточных ферментов системы АОЗ, напротив, снижалась. При 1-2-годичной продолжительности употребления ПАВ, активность лимфоцитарной каталазы находилась в пределах референтной нормы, не существенно превышая средний показатель последней (в – 1,07 раза, $p > 0,05$). При длительности употребления ПАВ 3-4 года активность лимфоцитарной каталазы оказалась сниженной в 1,14 раза ($p > 0,05$), а при стаже употребления ПАВ 5-6 лет в 1,32 раза ниже ($p < 0,001$).

**Показатели ПОЛ и ферментативной системы АОЗ лимфоцитов
у детей и подростков с зависимостью от ПАВ,
с учётом длительности употребления ПАВ**

Показатели	Референтная норма (n=53)	Длительность употребления ПАВ (n=152)		
		1- 2 года (n=51)	3-4 года (n=58)	5-6 лет (n=43)
ДК лимфоцитов, мкмоль/л	0,93±0,05	1,12±0,06*	1,18±0,06**	1,22±0,06***
МДА лимфоцитов, мкмоль/л	0,55±0,03	0,59±0,03	0,71±0,04**	0,76±0,04***
Каталаза лимфоцитов, мкат/ч•л	3,3±0,17	3,6±0,18	2,9±0,14	2,5±0,12***
СОД лимфоцитов, МЕ/мг Нв	1,5±0,08	1,7±0,09	1,19±0,06**	0,9±0,04***
К лимфоцитов, у.е.	0,30±0,02	0,32±0,02	0,46±0,03***	0,58±0,04***

Более выраженная динамика снижения активности наблюдалась для лимфоцитарной СОД. При 1-2-годичной продолжительности употребления ПАВ, активность лимфоцитарной СОД находилась в пределах референтной нормы, не существенно превышая средний показатель последней (превышение – в 1,13 раза, $p>0,05$). При длительности употребления ПАВ 3-4 года и 5-6 лет, степень снижения активности СОД в лимфоцитах крови пациентов составляла 1,26 и 1,67 раза, соответственно ($p<0,01$ и $p<0,001$).

Дисбаланс системы ПОЛ/ АОЗ в лимфоцитах, по мере увеличения длительности употребления детьми и подростками ПАВ, прогрессивно увеличивался, о чём свидетельствовали изменения коэффициента К для лимфоцитов. При 1-2-годичном употреблении ПАВ, при котором сдвиги активности ПОЛ и ферментативной системы АОЗ были минимальными, коэффициент К для лимфоцитов не имел статистически значимых различий с аналогичным показателем референтной нормы. Напротив, при длительности употребления ПАВ 3-4 года,

коэффициент К для лимфоцитов был выше референтной нормы в 1,53 раза ($p<0,001$). Длительность употребления ПАВ 5-6 лет сопровождалась наибольшим увеличением коэффициента К для лимфоцитов – в 1,93 раза ($p<0,001$), что свидетельствовало о наиболее значительном дисбалансе в системе ПОЛ/АОЗ.

Результаты исследования активности ПОЛ и ферментативной системы АОЗ в сыворотке крови, в зависимости от интенсивности употребления ПАВ детьми и подростками, приведены в таблице 4. Установлено, что, с увеличением интенсивности употребления ПАВ детьми и подростками, также происходит прогрессивное увеличение в крови и в лимфоцитах крови активности процессов ПОЛ, и снижение активности ферментативной системы АОЗ. Наименьшие негативные изменения ПОЛ и системы АОЗ были зарегистрированы у пациентов, употреблявших ПАВ в течение 1-2 раза в сутки, тогда как наибольшие сдвиги ПОЛ и ферментативной системы АОЗ имели место у пациентов с частотой употребления ПАВ 5 и более раз в сутки. У пациентов, у которых частота употребления ПАВ составляла 3-4 раза в сутки, нарушения ПОЛ и системы АОЗ были умеренными.

Таблица 4

Показатели ПОЛ и ферментативной системы АОЗ сыворотки крови у детей и подростков с зависимостью от ПАВ, с учётом интенсивности употребления ПАВ

Показатели	Референтная норма (n=53)	Интенсивность употребления ПАВ (n=152)		
		1- 2 раза в сутки (n=69)	3-4 раза в сутки (n=52)	5 и более раз в сутки (n=31)
ДК сыворотки, мкмоль/л	3,64±0,18	4,22±0,21*	4,46±0,22**	4,83±0,24***
МДА сыворотки, мкмоль/л	1,53±0,08	1,77±0,09*	1,89±0,09**	2,07±0,10***
Каталаза сыворотки, мкат/ч•л	14,7±0,7	15,1±0,8	13,9±0,7	12,4±0,6*
СОД сыворотки, МЕ/мг НВ	1,96±0,09	2,05±0,10	1,74±0,09	1,58±0,08**
К сыворотки, у.е.	0,31±0,02	0,35±0,02	0,40±0,02**	0,49±0,03***

При интенсивности употребления ПАВ 1-2 раза в сутки концентрация ДК в сыворотке крови наблюдаемых пациентов была выше показателя референтной нормы в 1,16 раза ($p<0,05$). При интен-

сивности употребления ПАВ 3-4 раза в сутки концентрация ДК в сыворотке крови наблюдаемых пациентов превышала референтную норму в 1,22 раза ($p<0,01$), а при интенсивности употребления ПАВ 5 и более раз в сутки - в 1,33 раза ($p<0,001$).

Сходная направленность изменений была зарегистрирована и для показателей МДА сыворотки крови.

У детей и подростков при интенсивности употребления ПАВ 1-2 раза в сутки концентрация МДА в крови возрастала, против референтной нормы, в 1,15 раза ($p<0,05$), при интенсивности употребления ПАВ 3-4 раза в сутки - в 1,24 раза ($p<0,01$), а при употреблении ПАВ 5 и более раз в сутки - в 1,35 раза ($p<0,001$).

С увеличением интенсивности употребления ПАВ активность ключевых ферментов системы АОЗ - каталазы и СОД, снижалась.

При интенсивности употребления ПАВ 1-2 раза в сутки активности каталазы и СОД в сыворотке крови наблюдаемых пациентов статистически достоверных различий с показателями референтной нормы не имели. При интенсивности употребления ПАВ 3-4 раза в сутки, активность каталазы сыворотки крови снизилась, против референтной нормы, в 1,06 раза ($p>0,05$), а СОД - в 1,13 раза ($p<0,05$). Интенсивность употребления ПАВ детьми и подростками 5 и более раз в сутки сопровождалась наибольшей степенью снижения активности ферментов системы АОЗ. При данной интенсивности употребления ПАВ активность каталазы сыворотки крови уменьшалась в 1,19 раза ($p<0,05$), а СОД - в 1,24 раза ($p<0,01$).

Коэффициент К для сыворотки крови наблюдаемых пациентов, с увеличением интенсивности употребления ПАВ, возрастал. При интенсивности употребления ПАВ 1-2 раза в сутки коэффициент К для сыворотки крови существенно от показателя референтной нормы не отличался, что свидетельствовало о сбалансированности процессов в системе ПОЛ/АОЗ. При интенсивности употребления ПАВ 3-4 раза в сутки, коэффициент К превышал референтную норму в 1,29 раза ($p<0,01$), а при интенсивности употребления ПАВ 5 и более раз в сутки - в 1,58 раза ($p<0,001$).

Таким образом, увеличение интенсивности употребления ПАВ детьми и подростками сопровождается прогрессивным нарастанием дисбаланса в системе ПОЛ/АОЗ сыворотки крови, о чём свидетельствует увеличение коэффициента К.

Зависимость активности процессов ПОЛ и ферментативной системы АОЗ от интенсивности употребления ПАВ детьми и по-

дростками выявлена нами и для лимфоцитов периферической крови (таблица 5).

Таблица 5

Показатели ПОЛ и ферментативной системы АОЗ лимфоцитов у детей и подростков с зависимостью от ПАВ, с учётом интенсивности употребления ПАВ

Показатели	Референтная норма (n=53)	Интенсивность употребления ПАВ (n=152)		
		1- 2 раза в сутки (n=69)	3-4 раза в сутки (n=52)	5 и более раз в сутки (n=31)
ДК лимфоцитов, мкмоль/л	0,93±0,05	1,06±0,05	1,17±0,06**	1,29±0,06***
МДА лимфоцитов, мкмоль/л	0,55±0,03	0,64±0,03*	0,68±0,03**	0,74±0,04***
Каталаза лимфоцитов, мкат/ч•л	3,3±0,17	3,4±0,17	3,0±0,15	2,6±0,13**
СОД лимфоцитов, МЕ/мг НВ	1,5±0,08	1,4±0,07	1,3±0,06*	1,09±0,05***
К лимфоцитов, у.е.	0,30±0,02	0,35±0,02	0,43±0,02***	0,55±0,03***

Как следует из приведенных в таблице 5 данных, употребление ПАВ интенсивностью 1-2 раза в сутки сопровождалось увеличением, против референтной нормы, внутриклеточной концентрации ДК в лимфоцитах крови наблюдаемых пациентов в 1,14 раза ($p>0,05$). При употреблении ПАВ 3-4 раза в сутки, уровень ДК в лимфоцитах увеличивался в 1,26 раза ($p<0,01$), а при употреблении ПАВ 5 и более раз в сутки - в 1,39 раза ($p<0,001$).

Подобная направленность изменений наблюдалась и в отношении внутриклеточной концентрации в лимфоцитах МДА. 1-2 разовое употребление ПАВ сопровождалось подъёмом концентрации МДА относительно референтной нормы - в 1,16 раза ($p<0,05$), а 3-4 разовое - в 1,24 раза ($p<0,01$). Наибольшее содержание МДА в лимфоцитах крови регистрировалось в группе пациентов, у которых интенсивность употребления ПАВ составляла 5 и более раз в сутки. При этом концентрация МДА составляла в среднем $0,74\pm0,04$ мкмоль/л, что превышало референтную норму в 1,35 раза ($p<0,001$). По мере того, как активность процессов ПОЛ в лимфоцитах крови детей и подростков с уве-

личением интенсивности употребления ПАВ возрастала, активность внутриклеточных ферментов системы АОЗ, напротив, снижалась.

При 1-2-х разовой интенсивности употребления ПАВ, активность лимфоцитарной каталазы находилась в пределах референтной нормы. При интенсивности употребления ПАВ 3-4 раза в сутки активность лимфоцитарной каталазы оказалась сниженной в 1,10 раза, что, однако, статистически достоверным не являлось. Наибольшая степень снижения активности каталазы в лимфоцитах крови была зарегистрирована в группе пациентов, употреблявших ПАВ 5 и более раз в сутки. У данного контингента пациентов активность лимфоцитарной каталазы оказалось сниженной в 1,27 раза ($p < 0,01$).

Более выраженная динамика снижения активности наблюдалась для лимфоцитарной СОД. При 1-2-х разовом употреблении ПАВ, активность лимфоцитарной СОД находилась в пределах референтной нормы, при интенсивности употребления ПАВ 3-4 и 5-6 раза в сутки, степень снижения активности СОД в лимфоцитах крови пациентов составляла 1,15 и 1,38 раза, соответственно ($p < 0,05$ и $p < 0,001$).

Дисбаланс системы ПОЛ/АОЗ в лимфоцитах, по мере увеличения интенсивности употребления детьми и подростками ПАВ, прогрессивно увеличивался, о чём свидетельствовали изменения коэффициента К для лимфоцитов. Так, при 1-2-х разовом употреблении ПАВ, при котором сдвиги активности ПОЛ и ферментативной системы АОЗ были минимальными, коэффициент К для лимфоцитов не имел статистически значимых различий с аналогичным показателем референтной нормы. Напротив, при интенсивности употребления ПАВ 3-4 раза в сутки, коэффициент К для лимфоцитов оказался выше референтной нормы в 1,43 раза ($p < 0,001$), а при употреблении ПАВ 5 и более раз в сутки – в 1,83 раза ($p < 0,001$), что свидетельствовало о наиболее значительном дисбалансе в системе ПОЛ/АОЗ в данных иммунокомпетентных клетках.

Выводы

1. У детей и подростков с зависимостью от ПАВ имеют место выраженные нарушения активности процессов ПОЛ и ферментативной системы АОЗ, регистрирующиеся как в сыворотке, так и в лимфоцитах крови. Изменения активности ПОЛ под влиянием употребляемых ПАВ выражаются в увеличении в сыворотке и в лимфоцитах крови концентраций промежуточных (ДК) и конечных (МДА) продуктов перекисидации липидов, а также в уменьшении активности ключевых ферментов системы АОЗ – каталазы и СОД.

2. Разнонаправленные изменения показателей ПОЛ и ферментативной системы АОЗ, как в сыворотке, так и в лимфоцитах крови, формируют дисбаланс в системе ПОЛ/АОЗ, который проявляется гиперактивностью ПОЛ и гипоактивностью системы АОЗ.

3. Степень нарушений в системе ПОЛ/АОЗ увеличивается, по мере возрастания длительности и интенсивности употребления ПАВ. Наиболее значительные нарушения системы ПОЛ/АОЗ имеют место у детей и подростков, употребляющих ПАВ длительно (5-6 лет) и интенсивно (5 и более раз в сутки). Умеренные нарушения системы ПОЛ/АОЗ развиваются при длительности употребления ПАВ в течение 3-4 лет и интенсивностью употребления 3-4 раза в сутки. Наименьшие негативные сдвиги в системе ПОЛ/АОЗ в сыворотке и в лимфоцитах крови регистрируются у детей и подростков с длительностью употребления ПАВ 1-2 года и интенсивностью употребления ПАВ 1-2 раза в сутки.

Литература

1. Давидчук А.В. Основные принципы реабилитационно-профилактических программ для лиц детско-подросткового возраста при их зависимости от психоактивных веществ / А.В. Давидчук, И.В. Грабарь, С.Е. Казакова // *Український медичний альманах*. – 2013. – Том 16, № 1. – С. 129–132.
2. Лабораторные методы исследования в клинике: Справочник / [Меньшиков В.В., Делекторская Л.Н., Золотницкая Р.П. и др.]; под ред. В.В. Меньшикова. – М.: Медицина, 1987. – 365 с.
3. Метод определения активности каталазы / М.А. Королюк, Л.И. Иванова, И.Г. Майоров [и др.] // *Лабораторное дело*. – 1988. – № 1. – С. 16–19.
4. Михеенко Т.В. Два метода получения обогащённой популяции моноцитов периферической крови / Т.В. Михеенко // *Лабораторное дело*. – 1987. – № 10. – С. 763–766.
5. Рачкаускас Г.С. Зависимость от психоактивных веществ у детей и подростков / Г.С. Рачкаускас, А.В. Давидчук, И.В. Грабарь // *Загальна патологія та патологічна фізіологія*. – 2013. – Том 8, № 3. – С. 177–181.
6. Стальная И.Д. Метод определения диеновой конъюгации ненасыщенных высших жирных кислот / И.Д. Стальная // *Современные методы в биохимии*. – М.: Медицина, 1977. – С. 63–64.
7. Стальная И.Д. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты / И.Д. Стальная, Т.Г. Гаришвили // *Современные методы в биохимии*. – М.: Медицина, 1977. – С. 66–68.
8. Чивари С. Роль супероксиддисмутазы в окислительных процессах клетки и метод определения её в биологических материалах / С. Чивари, И. Чаба, И. Секей // *Лабораторное дело*. – 1985. – № 11. – С. 16–18.

9. Хейфец Л.Б. Разделение форменных элементов крови человека в градиенте плотности верографин-фиколл / Л.Б. Хейфец, В.А. Абалакина // *Лабораторное дело*. – 1973. – № 10. – С. 579 – 581.

10. Щеглова Е.Л. Активность ферментов антиоксидантной защиты в крови подростков при острой алкогольной интоксикации / Е.Л. Щеглова, В.Е. Высокогорский, А.В. Индутный, Е.В. Воложанина // *Наркология*. – 2014. – № 10. – С. 64-67.

11. Grasselli E. Altered oxidative stress/antioxidant status in blood of alcoholic subjects is associated with alcoholic liver disease / E. Grasselli, A.D. Compalati, A. Voci, G. Vecchione // *Drug and alcohol dependence*. – 2014. – Vol. 143. – P. 112-119.

Резюме

Давидчук А.В., Рачкаускас Г.С. Перекисное окисление липидов и ферментативная система антиоксидантной защиты в крови и лимфоцитах у детей и подростков с зависимостью от психоактивных веществ.

Статья посвящена изучению активности перекисного окисления липидов и ферментативной системы антиоксидантной защиты сыворотки крови и лимфоцитов у детей и подростков 12-16 лет с зависимостью от психоактивных веществ. Установлено, что психоактивные вещества в сыворотке и в лимфоцитах крови активируют перекисное окисление липидов и угнетают активность ферментов системы антиоксидантной защиты. С увеличением интенсивности и длительности употребления психоактивных веществ нарушения активности перекисного окисления липидов и ферментативной системы антиоксидантной защиты усиливаются.

Ключевые слова: перекисное окисление липидов, антиоксидантная защита, кровь, лимфоцит.

Резюме

Давидчук О.В., Рачкаускас Г.С. Перекисне окислення ліпідів та ферментативна система антиоксидантного захисту у крові і лімфоцитах у дітей і підлітків, які мають залежність до психоактивних речовин.

Стаття присвячена вивченню активності перекисного окислення ліпідів і ферментативної системи антиоксидантного захисту сироватки крові і лімфоцитів у дітей та підлітків 12-16 років, які мають залежність до психоактивних речовин. Встановлено, що психоактивні речовини у сироватці і лімфоцитах крові активують перекисне окислення ліпідів та пригнічують активність ферментів системи антиоксидантного захисту. З підвищенням інтенсивності та тривалості вживання психоактивних речовин порушення активності перекисного окислення ліпідів та ферментативної системи антиоксидантного захисту посилюються.

Ключові слова: перекисне окислення ліпідів, антиоксидантний захист, кров, лімфоцит.

Summary

Davidchuck A.V., Rachkauskas G.S. Lipid peroxidation and enzymatic antioxidant defense system in blood and lymphocytes in children and teenagers with dependence on psychoactive substances.

The article is devoted to studying the activity of lipid peroxidation and enzymatic antioxidant system of the blood serum and lymphocytes in children and teenagers 12-16 years of age with dependence on psychoactive substances. Found that psychoactive substances in serum and in blood lymphocytes activate lipid peroxidation and inhibit the activity of enzymes of antioxidant defense system. With increasing intensity and duration of substance use disorders in the activity of lipid peroxidation and enzymatic antioxidant defense system are enhanced.

Key words: lipid peroxidation, antioxidant defense, blood, lymphocyte.

Рецензент: д.мед.н., проф. И.Б. Ершова

ИММУНОСУПРЕССИВНОЕ ВЛИЯНИЕ ГЕЛЬМИНТОЗОВ НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ ИММУНОПРОФИЛАКТИКИ

И.Б. Ершова, И.А. Лохматова, М.Г. Монашова, О.В. Петренко

ГУ «Луганский государственный медицинский университет»

В последнее время продолжает расти тенденция поражения гельминтозами среди населения. Гельминтная инвазия в определенной степени обуславливает рост ряда заболеваний: аллергических, гастроэнтерологических, дерматологических, неврологических, гематологических и других заболеваний у детей.

На территории стран СНГ встречаются около 30 видов гельминтов, паразитирующих в организме человека, но наиболее ведущее место занимают энтеробиоз (91%) и аскаридоз (8%). Среди инвазированных больных 90% составляют дети, преимущественно в возрасте от 1 до 3 лет. Немаловажное значение имеет уровень и качество диагностики данного слоя населения. В виду обязательных скрининговых программ по выявлению гельминтозов среди детей дошкольного и школьного возраста показатели заболеваемости среди детей значительно отличаются от показателей инвазированности среди взрослого населения.

Возбудители гельминтозов человека отличаются сложным и разнообразным циклом развития. Гельминты используют человеческий организм как источник питания, среду обитания и размножения. Взамен, выделяя продукты своей жизнедеятельности, гельминты вызывают системные токсические поражения органов и систем человека. Большинство из них являются гермафродитами — они же самки, они же самцы, т.е. даже одной особи достаточно для колонизации организма человека.

Сегодня, когда известны механизмы основных патогенетических реакций при паразитарных заболеваниях, можно сказать, что очень часто именно паразиты являются причиной тяжелых аллергических проявлений, вызывают патологию органов пищеварения и дыхания, оказывают сенсибилизирующее и иммунодепрессивное влияние. Наиболее общее патологическое воздействие всех гельминтов — аллергизация и подавление иммунного ответа. Одной из важных причин органных и системных поражений, особен-

но при тканевых гельминтозах, является образование иммунных комплексов. Это отрицательно влияет на резистентность человека к бактериальным, вирусным и другим инфекциям, снижает эффективность профилактических прививок.

Имеются многочисленные прямые и косвенные доказательства иммунодепрессивного действия гельминтов.

Путем наблюдений за детскими организованными коллективами было установлено, что инвазия аскаридами угнетает образование антител к поливирусам, а у взрослых, вакцинированных против брюшного тифа и паратифа-В, снижает титры антител к этим антигенам. Наблюдения показали, что проявление феномена иммуносупрессии при гельминтозах приурочено обычно к определенной стадии развития паразита и формируется на фоне стимулированного им видоспецифического иммунитета. Поскольку гельминты могут отрицательно влиять на состояние резистенции хозяина к бактериям, вирусам, простейшим, их присутствие в организме больного нередко затягивает период бактерионосительства, а при проведении прививок - снижает уровень поствакцинального иммунитета, чаще регистрируется ложный вираж туберкулиновых проб.

Паразитирование остриц у детей приводит к подавлению неспецифического иммунитета, проявляющемуся снижением уровня α -интерферона в сыворотке крови. Снижение неспецифической резистентности организма ребенка ведет к повышению заболеваемости вирусными, бактериальными инфекциями.

Наличие энтеробиоза также приводит к снижению эффективности профилактических прививок. Иммунная прослойка против дифтерии исходно ниже среди инвазированных острицами детей. Не развивается защитный иммунитет при первичной вакцинации против этой опасной инфекции, а при ревакцинации во многих случаях иммунный ответ отсутствует. Затрудняется формирование иммунитета при вакцинации против кори и столбняка, поэтому для повышения эффективности прививок сначала необходимо убедиться в том, что организм ребенка свободен от возбудителей гельминтозов.

В докладе ВОЗ (1977) среди причин, способных вызвать вторичное иммунодефицитное состояние, ведущее место занимают протозойные и глистные болезни. Снижение активности Т-лимфоцитов у больного приводит к развитию бактериально-вирусных и аллергических заболеваний. В институте

экспериментальной медицины им. Н.Ф.Гамалеи и институте медицинской паразитологии и тропической медицины им. Е.И. Марциновского в ходе экспериментальных и клинических исследований было доказано угнетение поствакцинального иммунитета при аскаридозе, трихоцефалезе и описторхозе и многих других гельминтозах.

Вакцинация требует значительных материальных затрат, поэтому важно иметь правильное представление об эффективности иммунизации, которая состоит из оценки качества проведенной прививочной работы и оценки эффективности вакцинации. Необходимость иммунизации населения, как основы сохранения здоровья, на сегодняшний день ни у кого не вызывает сомнения. Но наличие гельминтов у ребенка делает прививки неэффективными. Вакцина против гельминтозов не создана и, вероятно, никогда не появится. Поэтому проведение регулярных профилактических курсов приема антигельминтного препарата широкого спектра действия является важным и необходимым мероприятием особенно в период перед проведением вакцинации.

Современный выбор лекарственных средств, используемых для лечения гельминтозов, включает достаточное количество препаратов различных химических классов.

Показания к медикаментозной профилактике гельминтозов.

1. Постоянное проживание детей в закрытых детских коллективах.
2. Постоянный контакт с домашними животными.
3. Контакт с землей (проживание в сельской местности, игры в песке и тому подобное).
4. Частые путешествия в экзотические страны.
5. Увлечение охотой, рыбалкой, футболом, пляжным волейболом и тому подобное.

Выводы

1. Наличие гельминтоза у ребенка приводит к подавлению специфической резистентности организма, что ведет к учащению острых респираторных и инфекционных заболеваний, удлинению и утяжелению их течения, а также к снижению поствакцинального иммунитета.
2. Хроническое течение гельминтоза всегда сопровождается обменными нарушениями, что может вызвать необратимые изменения в органах.
3. Профилактика гельминтозов перед вакцинацией является одним из ключевых мероприятий способствующих созданию поствакцинального иммунитета.

Литература

1. Авдюхина Т.И. Современный взгляд на проблему гельминтозов у детей и эффективные пути ее решения / Т.И. Авдюхина, Т.Н. Константинова, М.Н. Прокошева // *Лечащий врач*. - 2004. - № 1. - С. 24-29.
2. Александрова В.А. Сравнительная характеристика диагностики и лечения гельминто-протозойных инвазий у детей / В.А. Александрова, В.Е. Одинцева // *Лечащий врач*. - 2008. - №10. - С. 66-70.
3. Бронштейн А.М. Современные вопросы патофизиологии, диагностики и лечения паразитарных заболеваний органов пищеварения / А.М. Бронштейн, Н.А. Малышев // *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. - 2003. - № 14 (приложение № 20). - С. 60-66.
4. Крамарев С.А. Гельминтозы у детей / С.А. Крамарев // *Здоровье ребенка*. - 2006. - № 2. - С. 29-32.
5. Токмалаев А.К. Гельминтозы человека: клинико-патогенетические особенности, современное состояние диагностики и лечения / А.К. Токмалаев // *Лечащий врач*. - 2007. - № 9. - С. 42-48.
6. Паразитарные инвазии в практике детского врача / В.Н. Тимченко, В.В. Леванович, Н.С. Абдукаева [и др.]. - СПб.: ЭЛБИ, 2005. - С. 60-68.

Резюме

Ершова И.Б., Лохматова И.А., Монашова М.Г., Петренко О.В. Иммуносупрессивное влияние гельминтозов на эффективность иммунопрофилактики.

Наличие **гельминтоза** у ребенка приводит к подавлению неспецифической резистентности организма, что ведет к учащению острых респираторных и инфекционных заболеваний, удлинению и утяжелению их течения, а также к снижению поствакцинального иммунитета. Хроническое течение гельминтоза всегда сопровождается обменными нарушениями. Профилактика гельминтозов перед вакцинацией является одним из ключевых мероприятий способствующих созданию поствакцинального иммунитета.

Ключевые слова: гельминтозы, дети, профилактика, иммуносупрессия.

Резюме

Єршова І.Б., Лохматова І.А., Монашова М.Г., Петренко О.В. Імуносупресивний вплив гельмінтозів на ефективність імунопрофілактики.

Наявність **гельмінтозу** у дитини призводить до пригнічення неспецифічної резистентності організму, що веде до почастішання гострих респіраторних та інфекційних захворювань, подовженню і обтяженню їх течії, а також до зниження поствакцинального імунітету. Хронічний перебіг гельмінтозів завжди супроводжується порушеннями обміну. Профілактика гельмінтозів перед вакцинацією є одним з ключових заходів, що сприяють створенню поствакцинального імунітету.

Ключові слова: гельмінтози, діти, профілактика, імуносупресія.

Summary

Ershova I.B., Lakhmatova I.A., Monashova M.G., Petrenko O.V. Immunosuppressive influence of the helminthiasis to effects of the immunization.

The presence of helminthiasis of the child leads to the suppression of non-specific resistance of the organism, which leads to more frequent acute respiratory and infectious diseases, and the lengthening of their current weighting, as well as reduced post-vaccination immunity. Chronic helminthiasis is always accompanied by metabolic disorders. Prevention helminthiasis before vaccination is one of the key activities contributing to the creation of post-vaccination immunity.

Key words: helminthiasis, children, prevention, immunosuppression.

Рецензент: д.мед.н., проф. Б.А. Безкаравайный

ОСОБЕННОСТИ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ У ДЕТЕЙ ДОШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА В СТРЕССОВЫХ СИТУАЦИЯХ

И.Б. Ершова, В.А. Решиков, О.В. Бабинова, Г.Г. Бондаренко
ГУ «Луганский государственный медицинский университет»

Введение

В последние десятилетия многие исследователи обращают внимание на взаимосвязь между нервной и иммунной системами. Механизмы функционирования обеих систем в различных процессах имеют общие закономерности и компоненты, которые не позволяют им действовать независимо друг от друга [4].

Расстройства иммунной системы возникают не только из-за патогенных факторов (например, экологии или инфекции). Влияние стресса на иммунную систему вызывает более серьезные последствия. Стресс переводит иммунную систему в состояние напряжения, с последующим истощением защитных механизмов. При этом продолжительный стресс снижает сопротивляемость организма ребенка к болезням. Ребенок начинает часто и длительно болеть [2]. У детей дошкольного возраста стресс возникает, если они сами пережили или стали очевидцами, так называемых психотравмирующих событий. Такими событиями в первую очередь являются война, сексуальное или физическое насилие, вынужденное переселение в другие регионы.

Связь работы с научными программами, планами, темами. Работа является фрагментом научно-исследовательской работы кафедры педиатрии с детскими инфекциями ГУ «Луганский государственный медицинский университет» «Изучение характера адаптационных возможностей детей под влиянием стрессогенных факторов и пути коррекции дезадаптационных отклонений».

Цель исследования - изучение иммунной системы у детей дошкольного возраста, находящихся в зоне локальных войн.

Материалы и методы исследования

Нами было обследовано 23 ребенка дошкольного возраста, находившихся от двух до 5-ти месяцев в зоне боевых действий. Дети

находились в непривычной для них обстановке, были невольными свидетелями насильственной смерти, психофизически страдали от взрывов снарядов.

Всем детям проводилось исследование лейкоцитарной формулы с подсчетом лимфоцитов и сегментоядерных нейтрофилов. По клиническому анализу крови мы определяли индекс адаптации (ИА) – соотношение лимфоцитов к сегментоядерным нейтрофилам, отражающий адаптационно-функциональные изменения организма в стрессовых условиях [3].

Полученные результаты и их обсуждение

Стрессовая реакция ($ИА < 0,7$) была характерна 19 детям (82,6%) за счет уменьшения количества лимфоцитов, необходимых для борьбы с бактериями и вирусами. Реакция ориентирования (0,71-0,9) отмечалась у троих детей (13,1%) и у одного ребенка (4,3%) – реакция повышенной активации (1,1-1,3). Такие типы реакции как спокойная активация (0,91-1,0) и переактивация ($> 1,31$) не были отмечены ни у одного ребенка. Очень низкий уровень адаптационной реакции у большинства детей можно расценивать как последствия стрессовой ситуации.

Иммунологическое исследование включало определение основных классов иммуноглобулинов (IgA, IgM, IgG, IgE) в сыворотке крови и сывороточного иммуноглобулина класса А (sIgA) в копрофильтратах и смешанном ротоглоточном секрете.

Дошкольники чаще, чем дети других возрастных групп, реагируют на стресс нарушением иммунной системы. Для детей 4-6 летнего возраста физиологично характерен четвертый критический период иммуногенеза, отличающийся тем, что средняя концентрация IgG и IgM в крови соответствует уровню взрослых, а уровень IgA в крови еще не достигает окончательных значений [4]. Содержание IgE в плазме крови отличается максимальным уровнем в сравнении с другими возрастными периодами, что отчасти обусловлено довольно частыми в этот период паразитарными инфекциями.

При сопоставлении результатов исследования содержания иммуноглобулинов класса А, М, G в сыворотке крови выявлены следующие изменения.

Содержание IgA в сыворотке крови детей из зоны боевых действий составляло $0,88 \pm 0,07$ г/л, что достоверно ниже по отношению к детям, не подвергнутым стрессовому воздействию ($1,41 \pm 0,06$

г/л, $p < 0,001$). Это свидетельствует, в первую очередь, о снижении местного иммунитета и формировании затяжного течения частых простудных заболеваний за счет осложнений со стороны ЛОР-органов и бронхолегочной системы [1].

Под воздействием стрессогенных факторов концентрация IgM в сыворотке крови не изменялась ($1,3 \pm 0,009$ г/л, $p > 0,05$), по отношению к их сверстникам, проживающих в астрессогенных условиях.

В сыворотке крови регистрировалось достоверное снижение содержания количества IgG на 50% и более ниже нормы ($5,3 \pm 0,8$ г/л, $p < 0,01$). Низкий уровень IgG клинически проявляется снижением резистентности к вирусным и бактериальным инфекциям.

Исследования исходного иммунного статуса выявили дефицит показателей местного иммунитета слизистой оболочки ротоглотки (19 детей – 82,6%) и толстого кишечника (15 детей – 65,2%).

Выводы

1. Несостоятельность иммунной системы является предпосылкой к формированию хронических заболеваний полигенной природы и поздних иммунодефицитов.

2. Изменения в гуморальном иммунитете детей дошкольного возраста, находящихся в зоне боевых действий, заслуживают особого внимания и должны стать составляющими программ сохранения и восстановления здоровья.

Литература

1. Абатуров А.Е. Молекулярные механизмы неспецифической защиты респираторного тракта / А.Е. Абатуров // *Здоровье ребенка*. – 2006. – № 3. – С. 113-115.
2. Ахваткина Н.Б. Особенности иммунитета детского возраста / Н.Б. Ахваткина, А.А. Махалова // *Вестник КазНМУ*. – 2012. – № 4. – С. 9.
3. Радченко О.Н. Добові та річні ритми загальних неспецифічних адаптаційних реакцій / О.Н. Радченко // *Медицинская реабилитация, курортология, физиотерапия*. – 2001. – № 4. – С. 6 - 8.
4. Хаитов Р.М. Физиология иммунной системы / Р.М. Хаитов. – М.: Здоровье, 2001. – 223 с.

Резюме

Ершова И. Б., Решиков В. А., Бабинова О. В., Бондаренко Г. Г. Особенности иммунной системы у детей дошкольного возраста в стрессовых ситуациях.

Было изучено состояние иммунной системы у детей дошкольного возраста, находящихся в зоне локальных войн. Напряжение иммунной системы в стрессовой ситуации у большинства детей проявлялось низким уровнем адап-

тационной реакции по клиническому анализу крови. Снижение содержания иммуноглобулинов класса А и G в сыворотке крови и дефицит показателей местного иммунитета слизистой оболочки ротоглотки и толстого кишечника свидетельствуют о снижении иммунитета и формировании затяжного течения заболеваний и частых развитий осложнений. Несостоятельность иммунной системы в стрессовых ситуациях требует проведения иммунореабилитационных мероприятий.

Ключевые слова: дети дошкольного возраста, стресс, иммунная система.

Резюме

Єршова І. Б., Рещиков В. А., Бабінова О. В., Бондаренко Г. Г. *Особливості імунної системи у дітей дошкільного віку в стресових ситуаціях.*

Було вивчено стан імунної системи у дітей дошкільного віку, які знаходяться в зоні локальних війн. Напруження імунної системи в стресовій ситуації у більшості дітей проявлялося низьким рівнем адаптаційної реакції з клінічного аналізу крові. Зниження вмісту імуноглобулінів класу А та G в сироватці крові та дефіцит показників місцевого імунітету слизової оболонки ротоглотки та товстого кишечника свідчать про зниження імунітету і формування затяжного перебігу захворювань та частого розвитку ускладнень. Неспроможність імунної системи в стресових ситуаціях вимагає проведення імунореабілітаційних заходів.

Ключові слова: діти дошкільного віку, стрес, імунна система.

Summary

Yershova I. B., Reshykov V. A., Babinova O. V., Bondarenko G. G. *Features immune system of preschool children in stressful situations.*

The condition of immune system in children of preschool age in the zone of local wars was studied. The exertion of the immune system in a stressful situation in most children manifested by low adaptive response according to clinical blood test. Decreasing the amount of immunoglobulins A and G in the serum and the lack of local immunity of the mucous membrane of the oropharynx and colon show a weakening the immunity and formation of a protracted course of disease with frequent complications. The failure of the immune system in stressful situations requires the immunorehabilitative activities.

Key words: children of preschool age, stress, immune system.

Рецензент: д.мед.н., проф. Т.А. Сиротченко

ПАТОМОРФОЛОГИЯ МЕЗЕНХИМАЛЬНОГО КОМПОНЕНТА ВИЛОЧКОВОЙ ЖЕЛЕЗЫ МЕРТВОРОЖДЕННЫХ И ДЕТЕЙ ПЕРВОГО ГОДА ОТ МАТЕРЕЙ, ВЕДУЩИХ НЕЗДОРОВЫЙ ОБРАЗ ЖИЗНИ

О.В. Зинченко, О.В. Телешова, О.В. Кононенко, И.Н. Горяникова*

ГУ «Луганский государственный медицинский университет»

Харьковский национальный медицинский университет*

Введение

Вилочковая железа является первичным регулятором иммунных процессов в организме и основным органом иммуногенеза. В эмбриологическом аспекте тимус – один из первых эндокринных органов и первый лимфоидный орган. Доказано, что у детей с патологией данного органа регистрируется высокая частота осложнений различных заболеваний и более высокая летальность, что обусловлено иммунной дисфункцией [3]. В связи с этим, оценка патоморфологических изменений вилочковой железы особенно в пре- и постнатальном периоде, имеет большое значение в педиатрии [1, 2].

В настоящее время уже является признанным тот факт, что морфофункциональное состояние органов плода, новорожденного находится в прямой зависимости от состояния здоровья матери, ее образа жизни [3, 4]. Однако, в литературе недостаточно описано влияние вредных привычек матери на развитие органов иммунной системы плода, новорожденного и ребенка старшего возраста.

Учитывая вышесказанное, считаем необходимым оценить морфологические особенности вилочковой железы плодов, новорожденных, детей старшего возраста, рожденных женщинами, которые вели нездоровый образ жизни.

Цель – выявить морфологические особенности мезенхимального компонента вилочковой железы мертворожденных детей и детей до одного года жизни, рожденных женщинами, составляющими образа жизни которых были гипокинезия, курение, употребление алкоголя и продуктов питания, содержащих тартразин.

Связь работы с научными работами, программами, темами. Работа выполнена в рамках кафедральной научно-исследовательской работы «Нарушение роста и развития фето-плацентарного

комплекса в условиях соматической и гестационной патологии» (номер госрегистрации 0113U008417).

Материалы и методы исследования

Материалом данного исследования явились 54 тимуса мертворожденных детей и детей до 1 года жизни, полученные во время проведения вскрытий в патологоанатомическом отделении Луганской областной детской клинической больницы за период с 2010 по 2013 годы. Обязательно отмечалось наличие в анамнезе у матери до и во время беременности таких особенностей образа жизни, как гипокинезия, курение, употребление алкоголя и продуктов питания, содержащих тартазин.

В каждом случае из тимуса вырезали по два кусочка ткани, которые фиксировали в 10 % растворе формалина. Кусочки ткани, фиксированные в формалине, проводились через спирты увеличивающейся концентрации, жидкость Никифорова (96 % спирт и диэтиловый эфир в соотношении 1:1), хлороформ и заливкой в парафин. В дальнейшем из приготовленных блоков готовили серийные срезы толщиной $4-5 \times 10^{-6}$ м, которые окрашивались гематоксилином и эозином, пикрофуксином по Ван Гизону и по Маллори.

Полученные результаты и их обсуждение

Исследование микропрепаратов показало, что структура вилочковой железы в целом была сохранена и во всех исследуемых группах была представлена различной величины дольками, разделенными соединительнотканными прослойками. В пределах каждой дольки структурировалось корковое и мозговое вещество.

Известно, что интенсивное кровоснабжение этого органа осуществляется большим количеством артерий, которые дают начало артериолам. Ветвящиеся артериолы проникают по перегородкам в корковую часть дольки, разветвляются в капиллярную сеть, оплетающую корковое и мозговое вещество. Капилляры собираются в посткапиллярные венулы, расположенные на границе кортикальной и медуллярной частей. Сосуды вилочковой железы обладают плотным эндотелием, толстой базальной мембраной и ретикулярными клетками с внешней стороны. [5].

Клетки эндотелия синтезируют и секретируют целый ряд биологически активных веществ. Последние являются мощными вазоконстрикторами, вазодилаторами, а также участвуют в процессах инициации воспаления, тромбообразования, пролиферации и перестройки стенки сосуда [6].

Во всех исследуемых нами случаях в тимусе были выявлены стереотипные структурные изменения в сосудах, с разной степенью выраженности. В большинстве полей зрения сосуды микроциркуляторного русла были выстланы одним слоем эндотелиальных клеток, расположенных на базальной мембране. Эндотелиальные клетки - вытянутой формы с гомогенной, эозинофильной цитоплазмой. В части полей зрения в сосудах (преимущественно артериолах) определялись участки сращивания эндотелия с обнажением базальной мембраны, при этом интравазально располагались десквамированные эндотелиальные клетки.

В исследуемом материале степень выраженности альтеративных изменений эндотелия сосудов тимуса нарастала с увеличением возраста ребенка, что может быть одним из патогенетических механизмов повреждения данного органа у детей.

Среди других особенностей сосудов тимуса обращали на себя внимание изменения сосудов, которые приводили к ухудшению трофики ткани: очаговые утолщения базальной мембраны с сохранившимся эндотелием, участки с выраженными утолщениями стенки, обусловленные склеротическими изменениями, и плазматическим пропитыванием. В тимусе детей также определялись участки, которые характеризовались сочетанием десквамации эндотелиальных клеток и утолщением базальной мембраны, при этом стенки сосудов, местами были окруженными соединительнотканными «манжетами».

При микроскопическом исследовании вилочковой железы кроме морфологических изменений стенок сосудов микроциркуляторного русла были выявлены дисциркуляторные расстройства. Отмечалась гиперемия сосудов капсулы, и соединительнотканых перегородок, разделяющих железу на дольки. Кроме этого, выявлялось полнокровие сосудов и коркового и мозгового вещества. В единичных полях зрения гистохимические окраски выявили спазмированные сосуды с «гофрированной» внутренней эластической мембраной. При этом эндотелиальные клетки располагались перпендикулярно базальной мембране и выступали в просвет сосуда. Значительно чаще вокруг расширенных сосудов в периваскулярном пространстве наблюдались отек и мелкие диапедезные кровоизлияния.

Морфологическое исследование также выявило признаки агрегации форменных элементов крови, местами с формированием сладж-феномена. В части случаев в просвете сосудов (преимущественно венул) выявлены мелкие красные тромбы, в отдельных сосудах -

гиалиновые тромбы, состоящие из эритроцитов, тромбоцитов и белков плазмы крови. В местах десквамации эндотелия формировались мелкие пристеночные тромбы. Дисциркуляторные расстройства в равной мере выявлялись как в корковом, так и мозговом веществе тимуса. Необходимо отметить, что степень манифестации выявленных нами признаков расстройства кровообращения в сосудах микроциркуляторного русла тимуса уменьшалась с увеличением возраста детей.

При исследовании микропрепаратов тимуса, окрашенных гематоксилином и эозином, пикрофуксином по ван Гизону, а также по Маллори отмечалось нарастание склеротических изменений с увеличением возраста ребенка, что, соответственно, приводило к атрофии паренхиматозного компонента. У детей, преимущественно от 6 месяцев до 1 года, соединительная ткань врастала в дольки вилочковой железы, при этом местами частично, а местами полностью замещая их функциональную часть. Важен тот факт, что окраска по Маллори выявила преобладание коллагеновых волокон над эластическими среди волокон соединительной ткани. При этом, поля соединительной ткани нередко сочетались со скоплениями мелких, местами крупных липоцитов. Частота таких комбинированных изменений нарастала с возрастом ребенка.

Как известно, в состав гематотимусного барьера входят эндотелий капилляров с базальной мембраной, перикапиллярное пространство с единичными макрофагами, лимфоцитами и межклеточным веществом, а также эпителиоретикулоциты с их базальной мембраной [7, 8].

Нельзя отрицать, что последствием выявленных нами морфологических изменений стенок сосудов микроциркуляторного русла тимуса может быть нарушение функционирования гематовилочкового барьера, который предохраняет дифференцирующиеся лимфоциты коркового вещества от избытка антигенов.

Выводы

1. Комплексное гистологическое исследование вилочковой железы детей, рожденных от матерей, которые вели малоподвижный образ жизни, курили, употребляли алкоголь и продукты питания, содержащие тартразин, позволило выявить изменения стенок сосудов, признаки нарушения кровообращения, ухудшающие трофику тканей, склеротически-атрофические изменения паренхимы, что наводит на мысль о повреждающем влиянии выше указанных составляющих образа жизни матери на тимус их детей.

2. Степень выраженности морфологических изменений тимуса детей, рожденных женщинами, которые вели нездоровый образ жизни, зависит от возраста ребенка. Структурные изменения эндотелия сосуда (набухание, десквамация), стенки сосуда (очаговое утолщение базальной мембраны, и распространенное утолщение всей стенки сосуда), склеротически-атрофические процессы в тимусе нарастают с увеличением возраста ребенка. Степень выраженности дисциркуляторных расстройств (формирование тромбов, полнокровие сосудов, кровоизлияния, отек) уменьшались с увеличением возраста ребенка.

3. Перспективы дальнейших разработок: выявить морфологические особенности паренхиматозного компонента тимуса мертворожденных детей и детей, умерших в возрасте до года, от матерей, ведущих малоподвижный образ жизни, курящих, употребляющих алкоголь и продукты питания, содержащие тартразин.

Литература

1. Smiyan OI, Plahuta VA, Vasilieva OG, Yemets OM [The main aspects of functional state of thymus in young children in normal and pathological conditions]. *Journal of clinical and experimental medical research*. 2015; 3 (1): 153–162. Ukrainian.
2. Loginova N, Chetvertnykh VA, Khromtsova GA [Morphological and immunohistochemical features of the thymus structure in neonatal infants with congenital heart diseases]. *Archives of pathology*. 2013; 4: 9–14. Russian.
3. Sirotnina OB [Ultrasound examination of the thymus in children in normal, in some diseases and conditions]. *International journal of endocrinology*. 2012; 1 (41): 76–86. Ukrainian.
4. Gruzyntseva NA, Senio OI [Perinatal monitoring and analysis of early neonatal period in newborns with congenital malformations and a high risk of hereditary diseases]. *Tavrishesky medical and biological vestnik*. 2012; 15 (2): 90–92. Ukrainian.
5. Starskaya IS, Polevshchikov AV [Morphological aspects of atrophy of the thymus under stress]. *Immunology*. 2013; 5: 271–277. Russian.
6. Bulaeva NI, Goluhova EZ [Endothelial dysfunction and oxidative stress: role in the development of cardiovascular disease]. *Creative cardiology*. 2013; 1: 14–22. Russian.
7. Veile A, Winking J, Gurven M, Greaves RD, Kramer KL [Infant growth and the thymus: data from two South American native societies]. *American journal of human biology*. 2012; 24 (6): 768–775. USA.
8. Moore SE, Fulford AJ, Wagatsuma Y, Persson LÅ, Arifeen SE, Prentice M [Thymus development and infant and child mortality in rural Bangladesh]. *International Journal of Epidemiology*. 2014; 43 (1): 216–223. Bangladesh.

Резюме

Зінченко О.В., Телешова О.В., Кононенко О.В., Горянікова І.М. Патоморфологія мезенхімального компонента вилочкової залози мертвонароджених і дітей першого року життя від матерів, які ведуть нездоровий спосіб життя.

Мета дослідження - вивчення патоморфологічних особливостей мезенхімального компонента виличкової залози мертвонароджених дітей і дітей першого року життя, народжених жінками, складовими способу життя яких були гіпокінезія, куріння, вживання алкоголю і продуктів харчування, що містять тартазін. Матеріал дослідження - 54 тимусов мертвонароджених дітей і дітей до 1 року життя, народжених від матерів, які вели малорухливий спосіб життя, курили, вживали алкоголь і продукти харчування, що містять тартазін. В результаті дослідження встановлено, що вищевказані складові способу життя матері є ушкоджувальними факторами виличкової залози їхніх дітей, що призводить до виникнення структурних змін стінок судин мікроциркуляторного русла, порушення кровообігу, склеротичних-атрофічних змін даного органу.

Ключові слова: виличкова залоза (тимус), судини мікроциркуляторного русла, строма, морфологія, діти, спосіб життя матері.

Резюме

Зинченко О.В., Телешова О.В., Кононенко О.В., Горяникова И.Н. Патоморфология мезенхимального компонента виличковой железы мертворожденных и детей первого года от матерей, ведущих нездоровый образ жизни.

Цель исследования - изучение патоморфологических особенностей мезенхимального компонента виличковой железы мертворожденных детей и детей до одного года жизни, рожденных женщинами, составляющими образа жизни которых были гипокинезия, курение, употребление алкоголя и продуктов питания, содержащих тартазин. Материал исследования - 54 тимусов мертворожденных детей и детей до 1 года жизни, рожденных от матерей, которые вели малоподвижный образ жизни, курили, употребляли алкоголь и продукты питания, содержащие тартазин. В результате исследования установлено, что вышеуказанные составляющие образа жизни матери являются повреждающими факторами виличковой железы их детей, что приводит к возникновению структурных изменений стенок сосудов микроциркуляторного русла, нарушению кровообращения, склеротически-атрофическим изменениям данного органа.

Ключевые слова: виличковая железа (тимус), сосуды микроциркуляторного русла, строма, морфология, дети, образ жизни матери.

Summary

Zinchenko O.V., Teleshova O.V., Kononenko O.V., Gorianikova I.N. Pathomorphology of mesenchymal component of the thymus of stillborn children and children under one year of life from mothers that do not follow a healthy lifestyle.

Morphofunctional state of the thymus of child in most cases is directly dependent on the mother health and her lifestyle. The material of the study was 54 thymuses of stillborn children and children under one year of life born to mothers who howled sedentary lifestyle, smoked, drank alcohol and ate the foods containing tartrazine. The authors found that the above mentioned components of lifestyle mother are damaging factors for thymus of their children that lead to structural changes in microcirculatory blood vessels, circulatory disorders, sclerotic and atrophic changes in the organ. Structural changes in the vascular endothelium, wall of the vessel, sclerotic and atrophic processes in the thymus increased with increasing age of the child. The severity of the circulatory disorders decreased with increasing age of the child. An important step to prevent the structural changes in children from mothers with unhealthy lifestyles is pregravid preparation, which consists in the conscious observance of healthy lifestyle, formation the moral responsibility and willingness to pregnancy.

Key words: thymus, microcirculatory blood vessels, stroma, morphology, children, lifestyle mother.

Рецензент: д.мед.н., проф. В.И. Лузин

ОСОБЛИВОСТІ ІМУННИХ РЕАКЦІЙ У ПІДЛІТКІВ ІЗ ЗУБОЩЕЛЕПНИМИ АНОМАЛІЯМИ НА ТЛІ ПАТОЛОГІЇ ШЛУНКОВО-КИШКОВОГО ТРАКТУ ПІД ЧАС ЛІКУВАННЯ БРЕКЕТ-СИСТЕМАМИ

Ю.А. Калініченко, А.О. Сиротченко

ДЗ «Луганський державний медичний університет»

Вступ

Незважаючи на розробку та удосконалення сучасних методів лікування у ортодонтичних пацієнтів, проблеми негативних змін в тканинах ротової порожнини, вплив ортодонтичного лікування на загальний стан здоров'я та стійкість внутрішнього середовища дитини, в тому числі й на імунну відповідь, є актуальними [1, 3]. Чисельні дослідження довели, що під час ортодонтичного лікування незнімною апаратурою порушується гігієна ротової порожнини, знижується загальна та місцева резистентність, що не може не відбиватись на загальному стані здоров'я дитини та її механізмах захисту, що, в свою чергу, відбивається на ефективності лікування взагалі.

Більшість змін в імунній системі, як базовій системи захисту, слід визначати як імунологічні реакції, що мають закономірний, часто тимчасовий характер та свідчать про здатність імунної системи до відповіді на певний стимул (антигенні, хімічні або фізичні впливи, стрес). В багатьох випадках вони формуються за рахунок зміни функціонального стану імунокомпетентних клітин, активації неспецифічних механізмів і/або переключення їх на специфічні (синтез антитіл, клітинна сенсibiлізація). Порожнина рота і глотки має не тільки загальний імунітет, що однаково захищає всі органи і тканини організму, але й власний місцевий імунітет, що грає основну роль в захисті від інфекцій. Його значення вельми велике і залежить від багатьох чинників: від цілісності слизистої оболонки; від змісту захисних речовин, званих імуноглобулінами А, G і M; від складу слини (зміст лізоциму, лактоферину, нейтрофілів, секреторних IgA); від стану лімфоїдної тканини.

Оцінка стану місцевої резистентності в стоматології часто оцінювалось за допомогою визначення рівня sIgA (секреторного) [4]. Секреторні антитіла володіють вираженою антиадсорбційною

дією: вони перешкоджають прикріпленню бактерій до поверхні епітеліальних клітин, запобігають адгезії, без якої бактеріальне ушкодження клітини стає неможливим. Гіперсекреція IgA в слині дозволяє вважати даний клас імуноглобулінів найважливішим в місцевому імунному захисті порожнини рота. Слід також відзначити менш помітну, але важливу роль сироваткових IgA, що потрапляють з потоком крові на місце імунного конфлікту [2, 5].

Ми не зустріли літературних даних про особливості імунітету на етапах ортодонтичного лікування у дітей із зубоцелепними аномаліями (ЗЩА) на тлі патології шлунково-кишкового тракту (ШКТ). В зв'язку із цим, дослідження стану гуморального та клітинного імунітету у ортодонтичних хворих з хворобами травного тракту є актуальним. Визначення періодів імунологічної напруги на етапах ортодонтичного лікування дозволило розробити новий підхід до профілактики соматичних ускладнень та підвищення ефективності лікування ЗЩА у підлітків незнімною апаратурою (брекет-системи).

Матеріали та методи дослідження

З метою визначення періодів імунологічної напруги під час ортодонтичного лікування брекет-системами буди зформовані певні групи дослідження, до яких ввійшли підлітки 12-17 років (вихованці школи-інтернату для дітей-сиріт м.Лутугіно Луганської області). Контрольну групу (КГ) склали підлітки із ЗЩА, що взагалі не отримували ортодонтичного лікування та не мали патології ШКТ (23 особи). До першої групи порівняння (ГП1) ввійшли підлітки із ЗЩА, що не мали патології травного тракту, але знаходились на лікуванні брекет-системами (32 особи). Другу групу порівняння (ГП2) склали підлітки, які мали ЗЩА на тлі визначеної патології ШКТ та отримували лікування за допомогою брекет-систем (37 осіб). Стаж захворювання ШКТ був не менший за 2 роки.

Дослідження системи клітинного та гуморального імунітету проводилось за стандартними методами. Концентрації імуноглобулінів (IgIg) класів A, M, G та sIgA в слині, як показник місцевого імунітету, визначалися методом простої радіальної імунодифузії [6] із стандартними антисироватками до IgIg відповідних класів. Стан фагоцитарної системи (І.В.Петрова із співавт., 1984) оцінювали за реакцією фагоцитозу з визначенням фагоцитарного числа (ФЧ) та фагоцитарного індексу (ФІ). Клітини CD3+, CD4+, CD8+, CD19+ визначали за допомогою моноклональних антитіл (АТ Ін-

ституту імунології Онкоцентру МОЗ Російської Федерації) імуноферментним методом, отримані результати оцінювалися згідно нормативів Київського національного медичного університету (1999). Ультразвукове дослідження (УЗД) органів черевної порожнини відбувалось за допомогою апаратів УЗД PHILLIPS (En Visor CHD) та Aloka SSD-630 (Aloka Co.,Ltd).

Дослідження тривало протягом 2-3 років. З метою визначення періодів імунологічної напруги протягом ортодонтичного лікування перші 15 місяців проводили клініко-імунологічний моніторинг (кожні три місяці). Статистичну обробку результатів дослідження проводили за допомогою стандартних комп'ютерних програм «Statistica 5,0».

Отримані результати та їх обговорення

За результатами дослідження стану клітинного та гуморального імунітету у дітей з групи контролю було визначено, що протягом всього періоду дослідження показники функціонального стану імунокомпетентних клітин були в межах вікових норм (таблиця 1).

Таблиця 1

Показники клітинного та гуморального імунітету в контрольній групі (ЗІЩА та супутня патологія шлунково-кишкового тракту без ортодонтичного лікування)

Показники	Результати контрольної групи
CD3+ (%)	41,90±3,8
CD4+(%)	20,32±1,9
CD8+(%)	18,23±1,8
CD19+(%)	42,91±4,3
IPI	1,1±0,12
IgA (г/л)	1,69±0,12
Ig G (г/л)	10,34±0,15
Ig M (г/л)	1,49±0,13
slgA (мг/л)	210,4±8,52
ФЧ (ум.од)	3,6±0,1
ФІ (%)	49,01±1,12

Вивчаючи стан клітинного імунітету у дітей груп порівняння (1 та 2 групи), ми отримали вірогідне ($p<0,05$) зниження кількості CD3+-лімфоцитів протягом всього періоду ортодонтичного лікування (табл.2), враховуючі те, що початковий (вихідний) рівень CD3+-лімфоцитів у дітей усіх груп не мав вірогідних розбіжностей.

Динаміка рівня CD3+лімфоцитів у підлітків із ЗЩА на етапах ортодонтичного лікування брекет-системами в залежності від наявності патології шлунково-кишкового тракту

Строки імунологічного контролю на етапах лікування	Вміст CD3+-лімфоцитів (%), $M \pm m$	
	ГП1 (без патології ШКТ)	ГП2 (з патологією ШКТ)
Через 1 місяць (початковий період апаратного лікування)	40,57±2,9	36,52±2,7
Через 3 місяці після початку апаратного лікування	39,86±1,4	32,44±1,5 * $p_1 < 0,05$
Через 6 місяців (кінцевий період активного апаратного лікування)	36,75±1,2 *	31,89±1,3 *
Через 9 місяців після фіксації апарату	36,54±2,1 *	32,11 ±1,8 *
Через 12 місяців після фіксації апарату	37,58±1,9 *	32,09±1,7 *
Через 15 місяців (кінцевий період апаратного лікування)	39,79±2,3	32,54±2,1 * $p_1 < 0,05$

Примітки: * - $p < 0,05$, вірогідність відмінностей по відношенню до показників контрольної групи; p_1 – вірогідність відмінностей між групами порівняння.

Треба відмітити стабільну динаміку зниження CD3+-лімфоцитів в період активного апаратного лікування, тобто в перші шість місяців, як у підлітків із патологією ШКТ, так і у підлітків, що мали ЗЩА без ознак наявності хвороб травної системи. Розбіжність значень CD3+-лімфоцитів між контрольною групою та першою групою порівняння коливалась між 4,2 % (через 1 місяць) та 12,9 %, $p < 0,05$, що визначались на 6, 9 та 12 місяцях після використання прямої дуги. Таким чином, вірогідні зміни імунологічних реакцій починались тільки через 6 місяців, в кінцевому періоді активного апаратного лікування. Визначилась також тенденція до нормалізації CD3+-лімфоцитів в ГП1 після 9-го місяця апаратного лікування, к 15-му місяцю використання брекет-систем CD3+клітини були вже в межах нормативних показників. У дітей другої групи порівняння вже через місяць після початку апаратного лікування реєструвались вірогідні відмінності (12,8 - 23,7 %, $p < 0,05$, $p < 0,01$)

в порівнянні із показниками контрольної групи, що залишались постійними протягом всього періоду апаратного лікування брекет-системами та не повертались до норми ще й до 15-го місяця ортодонтичного лікування ($p < 0,05$). Таким чином, простеживши за коливаннями вмісту зрілих Т-лімфоцитів на етапах ортодонтичного лікування, можна визначити вірогідне зниження цих клітин у підлітків ГП2 в порівнянні із показниками ГП1 та КГ. Мінімальні значення CD3+-лімфоцитів в ГП2 були виявлені протягом двох періодів: в кінцевий період активного апаратного лікування та в кінцевий період ортодонтичного лікування.

Аналіз змін сироваткового та секреторного імуноглобуліну А теж заслуговував на увагу (табл.3). В першу чергу треба визначити, що вихідні показники секреторного sIgA слини як у підлітків контрольної групи, так і у підлітків 1 та 2 групи порівняння, були вірогідно ($p < 0,001$, $p < 0,05$, $p < 0,001$) нижчі за стандартні показники норми ($210,40 \pm 11,52$ мг/л, $390,20 \pm 12,44$ мг/л та $200,80 \pm 13,57$ мг/л, відповідно, при нормі $460,9 \pm 11,34$ мг/л) з перевагою показників контрольної та 2-ї груп. Це можна пояснити наявністю поєднуючого фактору у підлітків контрольної групи та другої групи порівняння - хронічної патології шлунково-кишкового тракту, що супроводжується тривалим порушенням кислотно-лужного балансу за рахунок гастроєзофагального рефлюксу та змінами природнього біотопу ротової порожнини, наявність виключно ортодонтичної патології незначно змінює показники місцевого захисту.

Вихідні показники сироваткового імуноглобуліну А в контрольній групі були в межах вікової норми. Протягом перших 9-ти місяців після фіксації брекетів рівень сироваткового IgA в ГП1 був стабільний з вірогідним ($p < 0,05$, $p_1 < 0,05$) підвищенням к 6-му та 15-му місяцям відносно показників контрольної та другої групи порівняння. У підлітків ГП2 було зареєстровано вірогідне ($p_1 < 0,01$) зниження показників сироваткового IgA з максимумом к 6-му місяцю використання брекет-систем з подальшим динамічним підвищенням к 15-му місяцю лікування, але не досягав показників підлітків ГП1. Визначена динаміка змін рівня сироваткового IgA вказує на зниження захисних можливостей слизової оболонки у підлітків із ЗЩА та патологією ШКТ на етапах ортодонтичного лікування брекет-системами.

Щодо системи фагоцитозу, вихідний показники ФІ(%) / ФЧ(ум. од.) у підлітків із захворюваннями ШКТ (контрольна та ГП2) був в 1,8 – 1,7 рази менший, ніж показник ФІ у підлітків з ГП1 ($29,21 \pm 1,05$ %/

0,93±0,04 ум. од; 28,05±0,98 % / 0,90 ±0,07 ум. од. та 48,13±1,15 % / 3,6±0,13 ум. од, відповідно). Зміни протягом ортодонтичного лікування в 1 та 2 групах порівняння були невірні, що свідчить про те, що захисні механізми вродженого імунітету були первинно спровокованими ще на етапі початку ортодонтичного лікування у осіб із захворюваннями ШКТ, безпосередній подальший вплив був незначним.

Таблиця 3

Динаміка рівня імуноглобуліну А (сироваткового та секреторного) у підлітків із ЗЩА на етапах ортодонтичного лікування брекет-системами в залежності від наявності патології шлунково-кишкового тракту

Строки імунологічного контролю на етапах лікування	Концентрація імуноглобуліну А (г/л), Концентрація секреторного імуноглобуліну А (мг/л),	
	ГП1, М±m (без патології ШКТ)	ГП2, М±m (з патологією ШКТ)
Через 1 місяць (початковий період апаратного лікування)	$\frac{1,64 \pm 0,16}{110,20 \pm 8,54}$	$\frac{1,69 \pm 0,11}{100,80 \pm 8,91}$
Через 3 місяці після початку апаратного лікування	$\frac{1,78 \pm 0,14}{96,25 \pm 8,48}$ *	$\frac{1,58 \pm 0,12}{91,32 \pm 8,56}$ *
Через 6 місяців (кінцевий період активного апаратного лікування)	$\frac{1,94 \pm 0,12}{92,54 \pm 9,21}$ *	$\frac{1,52 \pm 0,13}{82,02 \pm 9,89}$ * *, $p_1 < 0,01$
Через 9 місяців після фіксації апарату	$\frac{1,60 \pm 0,10}{89,22 \pm 7,98}$ *	$\frac{1,68 \pm 0,14}{81,30 \pm 8,56}$ *
Через 12 місяців після фіксації апарату	$\frac{1,69 \pm 0,12}{91,30 \pm 8,73}$ *	$\frac{1,74 \pm 0,10}{82,14 \pm 8,20}$ * *, $p_1 < 0,05$
Через 15 місяців (кінцевий період апаратного лікування)	$\frac{1,85 \pm 0,11}{95,62 \pm 9,11}$ *	$\frac{1,78 \pm 0,15}{90,15 \pm 9,21}$ * *, $p_1 < 0,05$

Примітки: * - $p < 0,05$, вірогідність відмінностей по відношенню до показників контрольної групи; p_1 – вірогідність відмінностей між групами порівняння.

Висновки

1. Дослідження показників клітинного та гуморального імунітету на етапах ортодонтичного лікування брекет-системами у підлітків із хронічними захворюваннями шлунково-кишкового тракту дозволило встановити, що ще на початку апаратного лікування реєструється сформований імунний дисбаланс, який протягом всього терміну лікування поглиблюється.

2. Отримані результати свідчать про вихідні комплексні порушення в імунній системі (зниження CD3+, IgA, sIgA, ФІ та ФЧ), які зростають під впливом апаратного лікування.

3. Результати дослідження дозволили рекомендувати запровадження курсу імунокорекції на етапах лікування ЗЩА у підлітків, особливо на тлі патології шлунково-кишкового тракту.

Література

1. Бриль Е.А. Особенности иммунитета у детей с зубочелюстными аномалиями и деформациями / Е.А. Бриль // *Успехи современного естествознания*. – 2005. – № 4. – С. 9–12.
2. Воробьев Е.И. Программа иммунологических обследований в системе массовых медицинских осмотров населения / Е.И. Воробьев, Р.В. Петров // *Иммунология*. – 1995. – № 5. – С. 5–7.
3. Карницкая И.В. Профилактика негативных изменений в органах и тканях полости рта при ортодонтическом лечении детей у стоматолога / И.В. Карницкая. – Омск: ИНФО, 2009. – 67 с.
4. Петрова И.В. Стандартизированные методы обследования иммунной системы человека. / И.В. Петрова, Л.Л. Васильева, Т.С. Куршакова. – М.: Медицина, 1999. – 49 с.
5. Ткаченко П.І. Клініко-іммунологічне обґрунтування диференційованого підходу до лікування катарального гінгівіту у дітей / П.І. Ткаченко, Н.М. Лохматова, В.І. Шинкевич // *Вісник стоматології*. – 2004. – № 3. – С. 82–87.
6. Mancini G. Immunochemical quation of antigens by signal radial immunodiffusion / G. Mancini, A. O. Garbonuta, I. F. Heremaus // *Immunochemistry*. – 1965. – № 1. – P. 117–121.

Резюме

Калініченко Ю.А., Сиротченко А.О. Особливості імунних реакцій у підлітків із зубощелепними аномаліями на тлі патології шлунково-кишкового тракту під час лікування брекет-системами.

Дослідження дозволило виявити незбалансованість імунної системи протягом всього періоду апаратного лікування у дітей із зубощелепними ано-

малями на тлі патології шлунково-кишкового тракту. Отримані результати дозволили визначити певні критичні періоди ортодонтичного лікування, що потребують проведення корекційної терапії.

Ключові слова: імунні реакції, зубощелепні аномалії, брекет-системи, патологія шлунково-кишкового тракту.

Резюме

Калиниченко Ю.А., Сиротченко А.А. Особенности иммунных реакций у подростков с зубочелюстными аномалиями на фоне патологии желудочно-кишечного тракта во время лечения брекет-системами.

Исследование позволило обнаружить несбалансированность иммунной системы в течение всего периода аппаратного лечения у детей с зубощелепными аномалиями на фоне патологии желудочно-кишечного тракта. Полученные результаты позволили определить критические периоды ортодонтического лечения, которые нуждаются в проведении иммунокоррекционной терапии.

Ключевые слова: иммунные реакции, зубочелюстные аномалии, брекет-системы, патология желудочно-кишечного тракта.

Summary

Kalinichenko Yu.A., Sirotschenko A.A. Features of immunoreactions in teenagers with orthodontic anomalies and gastroenteric diseases during the brackets treatment.

Research allowed to find out unbalanced of the immune system during all of period of fixed orthodontic devices treatment in children with orthodontic anomalies and gastroenteric tract pathology. The results allowed to define critical periods in orthodontic treatments and periods of immunocorrective therapies.

Keywords: immunoreactions, orthodontic anomalies, brackets, gastroenteric tract pathology.

Рецензент: д.мед.н., проф. Б.А. Безкаравайный

**ВОЗМОЖНАЯ ПРОФИЛАКТИКА ЗАБОЛЕВАНИЙ У
ЧАСТО БОЛЕЮЩИХ ДЕТЕЙ ПРИ ПОМОЩИ ИЗУЧЕНИЯ
АНАЛИЗА ПОЛИМОРФИЗМА R53H ГЕНА KLK1**

**А.А. Лебеденко, А.М. Левчин, Т.Б. Козырева, Т.Д.Тараканова,
М.С. Касьян, Е.В. Носова, О.Е. Семерник**

Ростовский государственный медицинский университет, РФ

Вступление

В последние годы идентифицированы десятки полиморфных генов-кандидатов, которые могут играть ключевую роль в таких процессах, как контроль клеточного цикла и запуск запрограммированной клеточной смерти, трансформация клеток и развитие воспаления, а их полиморфизмы могут изменять свойства кодируемых белков, что в ряде случаев способствует предрасположенности носителей этих генов к нарушению равновесия между нормальными физиологическими и патологическими процессами [4].

Одной из ключевых протеолитических систем организма является калликреин - кининовая система (ККС), участвующая в регуляции активности каскадных протеолитических систем плазмы крови, обеспечивающих процессы адаптации и защиты организма. ККС тканей контролирует различные стадии морфогенеза клеток некоторых тканей, реакции иммунного ответа, развитие воспаления, шока различной этиологии, тромбозов, геморрагий, злокачественных новообразований и других патологических состояний [3,9]. Одним из наиболее известных генов ККС является ген тканевого калликреина *KLK1* (Tissue kallikrein, *KLK1*, 19q13.33, OMIM 147910) [7]. Тканевой калликреин является сериновой протеазой, катализирующей образование кининов, наиболее важными из которых являются каллидин и брадикинин. Последний, например, вызывает снижение артериального давления: стимулирует расширение сосудов, выведение ионов натрия и воды – регулирует водный и электролитический баланс, как медиатор воспаления повышает проницаемость сосудов, вызывает отек тканей и болевой эффект [8].

Полиморфизм R53H гена *KLK1* обуславливает различные варианты тканевого калликреина, различающиеся структурно и функционально - аллель H ассоциирован со сниженной активностью фермента [3,9].

В мировой литературе представлены результаты исследований ассоциаций гена тканевого калликреина и его функционально значимых аллельных вариантов, обеспечивающих важнейшие метаболические процессы организма, с рядом патологий. Носительство аллеля N в позиции 53 гена в *KLK1* гомо- или гетерозиготном состоянии исследуется как существенный компонент высокого риска развития эндотелиальной, артериальной, гормональной, почечной дисфункций [3]. Представлены данные об участии полиморфных вариантов тканевого калликреина не только в патогенезе сложнаследуемых генодерматозов, на примере псориаза, но в формировании различного ответа на фармакотерапию [6]. Между тем, любые исследования, касающиеся выявления связи полиморфных вариантов гена с заболеваниями, расчеты величин относительного риска развития заболевания, должны быть основаны на данных о частоте аллелей и генотипов в каждой конкретной популяции [2].

В связи с этим представляется актуальным проанализировать распределение частот аллелей и генотипов гена *KLK1* среди детского населения, условно здоровых и часто болеющих детей в общей популяции, поскольку в отечественной литературе результаты подобных исследований не представлены.

Материалы и методы исследования

Материалом для молекулярно-генетического исследования послужили образцы периферической крови 51 ребенка, в возрасте от 2 до 4 лет, посещающих детские дошкольные учреждения [5]. Из них 25 детей I и IIА групп здоровья и 24 ребенка из группы часто болеющих. От всех родственников участников было получено письменное информированное согласие на участие в данной работе. Выделение ДНК проводилось с помощью наборов для экстракции «ДНК Diatom DNA Prep 100». Для полиморфизма R53R гена *KLK1* реакция амплификации проведена с использованием праймеров (<http://jasn.asnjournals.org/content/13/4/968.long>) [9] на термоциклере «BIOMETRA T3000». Электрофоретический анализ проведен с помощью набора «Ампли-Сенс» в 3 % агарозном геле при напряжении 110 В, в 2 % агарозном геле (агароза с высоким разрешением Metaphor) при напряжении 150 В. Полосы ПЦР продукта интерпретировались следующим образом: 222 п.н. – дикий тип, аллель R, 201 п.н. – мутантный аллель N. Пример электрофореграммы представлен на рис.1. Разница частот аллелей, генотипов, оценка равенства рядов распределения проведена с помощью критерия χ^2 на уровне значимости 0,05, 0,001 [1].

Полученные результаты и их обсуждение

Генотипирование выявило 49 гомозигот по аллелю R53 и одну гомозиготу по аллелю 53Н (рис. 1).

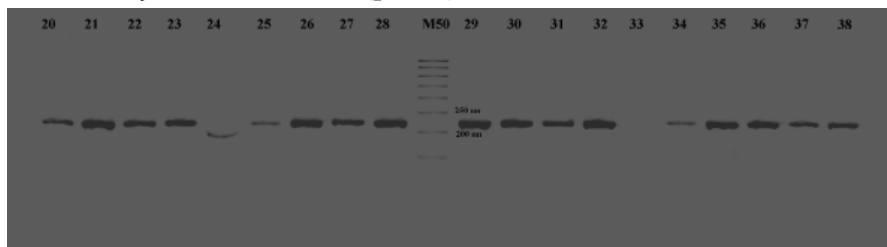


Рис. 1. Электрофореграмма продуктов ПЦР последовательности ДНК, генотипированной по SNP полиморфизму R53H гена *KLK1*

Примечание: 20-23, 25-32, 34-38 – гомозиготы по аллелю R; M50 – маркер молекулярной массы; 24 – гомозигота по аллелю Н.

В ходе исследования рассчитаны частоты аллелей R53 и 53Н гена *KLK1* у здоровых и часто болеющих детей. Частота аллеля 53Н для детей II группы составила 0,036 ($p_n=0,036$), для детей I группы – 0 ($p_n=0$). Поскольку I и II группы детей по частотам аллелей R53 и 53Н не имеют статистически значимых различий ($p>0,05$), рассчитаны частоты аллелей гена *KLK1* в общей выборке детей – $P_R=0,98$, $p_n=0,02$. Полученные результаты сопоставимы с данными литературы для других европейских популяций ($p>0,05$). Так, по данным R. Slim (2002), частота аллеля Н в популяциях составляет 0,07, в популяциях европеоидов – 0,03, частота гетерозигот – 7,98% [9]. По данным M. Azizi (2005), 5–7% представителей европеоидной расы, гетерозиготы со сниженной активностью тканевого калликреина, демонстрируют новую форму артериальной дисфункции [3].

Поскольку реализация генов в тот или иной фенотип происходит в диплоидном наборе, при взаимодействии двух аллелей, отсутствие различий по частотам аллелей еще не может служить характеристикой нейтральности полиморфизма. На основании частот анализируемых аллелей получено теоретическое число генотипов для панмиксной популяции. Структура исследованной выборки соответствует соотношению Харди-Вайнберга, фактическое распределение генотипов статистически значимо не отличается от теоретически ожидаемого при равновесии ($df=2$, $\chi^2_{ст}=5,99$, $\chi^2_{ф}=2,70$, $p>0,05$) (табл. 1).

Распределение генотипов RR, RH, HH гена *KLK1*

Распределение	RR		RH		HH	
	Кол-во	%	Кол-во	%	Кол-во	%
фактическое	49	98,0	0	0,0	1	2,0
теоретическое	46	92,0	2	4,0	2	4,0

Полученная информация о частотах аллелей и генотипов по исследуемому гену может быть использована для анализа структуры популяции и процессов, которые в ней происходят, поскольку в различных популяциях, этнических группах и климатогеографических зонах эти параметры неодинаковы, а так же позволит выделять различные генотипы как предикторы или прогностические параметры терапевтического эффекта у детей для развития персонализированной терапии и профилактики [4], чему будет посвящено дальнейшее исследование.

Выводы

Генотипирование детей по полиморфизму R53H гена *KLK1* позволило выявить группы риска для проведения первичной профилактики заболеваний, персонализировать применение диетотерапии и фармакотерапии, прогнозировать течение и осложнения заболеваний у данного контингента детей.

Литература

1. Атраментова Л. О. Статистичні методи в біології / Л. О. Атраментова, О. М. Утевська. – Харків.: Етомед, 2007. – 288 с.
2. Атраментова Л.А. Однонуклеотидный полиморфизм +276GT гена адипонектина (APM1) у доноров Харькова / Л.А. Атраментова, В.В Полторац, Т.В. Тыжненко // Цитология и генетика. – 2010. – № 6. – С. 40–44.
3. Azizi M. Arterial and renal consequences of partial genetic deficiency in tissue kallikrein activity in humans. / M. Azizi, P. Boutouyrie, A. Bissery // J. Clin. Invest. – 2005. – № 115. – P. 780-787.
4. Генетический паспорт - основа индивидуальной и предиктивной медицины [Текст] / Под ред. В.С. Баранова. – СПб. : Н-Л, 2009. – 528 с.
5. Заплатников А.Л. Часто болеющие дети: современное состояние проблемы / А.Л. Заплатников, Н.А. Коровина // Вopr. практ. педиатрии. – 2008. – № 5. – С. 103-109.
6. Komatsu N. Aberrant human tissue kallikrein levels in the stratum corneum and serum of patients with psoriasis: dependence on phenotype, severity and therapy / N. Komatsu, K. Saijoh, C. Kuk // Brit. Journ. of Dermat. – 2007. – № 156. – P. 875–883.

7. Lundwall A. A comprehensive nomenclature for serine proteases with homology to tissue kallikreins / A. Lundwall, V. Band, M. Blaber // *Biol. Chem.* - 2006. - № 387. - P. 637 - 641.

8. Merkulov S. Deletion of murine kininogen gene 1 (mKng1) causes loss of plasma kininogen and delays thrombosis / S. Merkulov, W.-M. Zhang, A.A. Komar // *Blood*. - 2013. - № 89. - P. 1274-1281.

9. Slim R. Loss-of-function polymorphism of the human kallikrein gene with reduced urinary kallikrein activity. / R. Slim, F. Torremocha, T. Moreau // *J. Am. Soc. Nephrol.* - 2002. - № 13. - P. 968-976.

10. Yousef G. M. Genomic organization of the human kallikrein gene family on chromosome 19q13.3-q13.4 / G. M. Yousef, A. Chang, A. Scorilas // *Biochem. Biophys. Res. Commun.* - 2000. - № 276. - P. 125-133.

Резюме

Лебеденко А.А., Левчин А.М., Козырева Т.Б., Тараканова Т.Д., Касьян М.С., Носова Е.В., Семерник О.Е. Возможная профилактика заболеваний у часто болеющих детей с помощью анализа полиморфизма R53H гена KLK1.

Проведено молекулярно-генетическое исследование полиморфизма R53H гена KLK1 среди детского населения. Генотипирование выявило 49 гомозигот по аллелю R53 и одну гомозиготу по аллелю 53H. Частоты аллелей гена KLK1 в общей выборке детей составили $P_R=0,98$, $p_n=0,02$, что сопоставимо с данными других европейских популяций.

Ключевые слова: тканевой калликреин, полиморфизм R53H, KLK1.

Резюме

Лебеденко А.А., Левчин А.М., Козырева Т.Б., Тараканова Т.Д., Касьян М.С., Носова О.В., Семерник О.Е. Можлива профілактика захворювань у часто хворіючих дітей за допомогою аналізу поліморфізму R53H гена KLK1

Проведено молекулярно-генетичне дослідження поліморфізму R53H гена KLK1 серед дитячого населення. Генотипування виявило 49 гомозигот по алелю R53 та одну гомозиготу по алелю 53H. Частоти алелей гена KLK1 у загальній вибірці дітей склали $PR = 0,98$, $pn = 0,02$, що можна порівняти з даними інших європейських популяцій.

Ключові слова: калікреїн тканин, поліморфізм R53H, KLK1.

Summary

Lebedenko A.A., Levchin A.M., Kozyreva T.B., Tarakanova T.D., Kasyan M.S., Nosova E.V., Semernik O.E. Possible prevention of diseases in sickly children by analyzing gene polymorphism R53N KLK1.

The molecular genetic studying of polymorphism of R53N of KLK1 gene among children's population. Genotyping has showed 49 homozygotes for allele R53 and one homozygote for allele 53H. Frequency of alleles of a gene KLK1 in total sample is $P_R=0,98$, $p_n=0,02$. It is compared with data of other European populations.

Key words: tissue kallikrein, polymorphism R53H, KLK1.

Рецензент: д.мед.н., проф. Т.А. Сиротченко

**СОСТОЯНИЕ МЕСТНОЙ НЕСПЕЦИФИЧЕСКОЙ
ЗАЩИТЫ У ДЕТЕЙ С ВТОРИЧНЫМИ БИЛИАРНЫМИ
ДИСФУНКЦИЯМИ В УСЛОВИЯХ ЗЯТЯЖНОГО СТРЕССА**

**Т.А. Сиротченко, А.А. Бобрышева, А.В. Доброхотова,
С.Е. Зайцева**

*ГУ «Луганский государственный медицинский университет»
Луганская городская детская больница №2*

Вступление

Заболевания желчевыводящих путей у детей занимают ведущее место в структуре всей гастроэнтерологической патологии и являются одной из распространенных причин развития абдоминального синдрома у детей [3,6]. При этом более 50% случаев данных функциональных расстройств диагностируется с опозданием, на этапе обнаружения ультразвукового феномена - «сладжа» (осадка). Это связано, прежде всего, с трудностями понимания термина «функциональная патология» как такового, его дискутабельности, с отсутствием единых клинико-диагностических критериев и терапевтических подходов [3,5,6]. Как показывают клинические наблюдения, билиарные дисфункции, начавшиеся в детстве, практически всегда формируют хроническую патологию во взрослом возрасте [4,5].

Нам близка позиция ряда исследователей, которые под дисфункциями билиарного тракта (ДБТ) понимают несогласованное, несвоевременное, недостаточное или чрезмерное сокращение желчного пузыря (дискинезия) и/или нарушение тонуса сфинктерного аппарата (дистония), продолжающееся более трех месяцев, основными клиническими симптомами которых являются боли в животе с локализацией в правом подреберье [3,4,6].

Работа билиарной системы строго координирована, что обеспечивается нервной и гуморальной регуляцией. Вторичные ДБТ нередко возникают у детей на фоне многофакторного воздействия (предикторов) неблагоприятного течения пре-, ante-, неонатального периодов, раннего перевода детей на искусственное вскармливание, семейной предрасположенности, а также на фоне ранее перенесенной кишечной инфекции и повторных респираторных

вирусных инфекций, хронического гастродуоденита, хронического пиелонефрита, дисметаболической нефропатии, лямблиоза, гельминтозов и сочетанной глистно-паразитарной инвазии, ожирения или избыточной массы тела, гастроинтестинальной пищевой аллергии, деформаций желчного пузыря [3,5,7]. ДБТ возникают рефлекторно по типу висцеро-висцеральных рефлексов при неправильном режиме дня (малоподвижный образ жизни, переутомление в школе), нарушенном режиме питания (нерегулярные или редкие приемы пищи с большими интервалами, переедание, избирательная диета), а также могут являться следствием неврозов, насильственного кормления, конфликтных ситуаций в школе, семье [2,4].

В настоящее время одним из ведущих факторов, вызывающих нарушение здоровья, является эмоциональный стресс с вегетативным дисбалансом, который в последующем приводит к развитию моторно-тонических нарушений билиарного тракта [1,2,3]. Локальные военные конфликты как стрессогенные факторы превосходят все вышеперечисленные предикторы по силе и комплексности воздействия, их можно рассматривать с точки зрения мультифакторного «хронического непрерывного стресса». Антистрессовое противостояние организма зависит напрямую от возможностей вегетативной нервной системы, которая «запускает программу анти-SOS», стимулируя деятельность эндокринной, нервной и иммунной систем, что не может не сказаться на состоянии местной резистентности, как первого защитного барьера.

Целью нашего исследования было определение степени нарушений местного неспецифического иммунитета у детей с билиарными дисфункциями (дискинезиями) на фоне длительных интенсивных психоэмоциональных стрессовых нагрузок.

Материалы и методы исследования

Клинико-лабораторное исследование было проведено у 37 пациентов с билиарными дисфункциями, которые подвергались длительному стрессорному воздействию в зоне военного конфликта на протяжении года (основная группа), возраст пациентов - от 10 до 15 лет. В результате клинического обследования у пациентов были диагностированы гипокинетическая дискинезия (ГПКД, 21 пациент) и гиперкинетическая дискинезия (ГПРКД, 16 пациентов). Для объективизации данных о состоянии вегетативной нервной системы и определения исходного вегетативного тонуса (ИВТ) был использован опросник, рекомендованный А.М. Вейном

(1991), адаптированный для детского возраста [1], который позволяет диагностировать вегетативную дистонию (ВД) у пациентов, не предъявляющих активных жалоб. Этот опросник пациенты заполняли самостоятельно, либо с помощью родителей (опекунов). Также оценка вегетативного статуса пациентов определялась с помощью метода кардиоинтервалографии (КИГ).

Состояние местного иммунитета определяли по содержанию в ротовой жидкости пациентов секреторного иммуноглобулина А (sIgA) и интерлейкинов 1β (IL 1β) и 4 (IL4). Исследования проводили на иммуноферментном анализаторе «Labline-90» (Австрия) с использованием тест-систем «Вектор-БЕСТ» (Россия).

В качестве группы сравнения (СГ) использовали показатели 15 детей с билиарными дисфункциями, которые избежали влияния интенсивных длительных стрессовых факторов, то есть не пребывали в зоне военного конфликта (контрольная группа). На момент проведения исследования дети обеих групп были соматически здоровы не менее 1 месяца, со стороны билиарного тракта наблюдалась клиническая ремиссия (сроком от 1 до 3 месяцев).

Также нами проводилось определение уровней показателей эпителиальных клеток (ЭК) и полиморфно-ядерных лейкоцитов (ПЯЛ) в слизистых оболочках ротовой полости у пациентов обеих групп, исследуя их функциональные особенности в буккальном отпечатке, а также смывах из зева и носа. Выбранные для изучения участки слизистой оболочки не случайны, т.к. буккальный эпителий (БЭ) считается наиболее анатомически стабильным образованием, которое наименее подвержено изменениям. Проводимое исследование, согласно Хельсинской декларации, осуществлялось при подписании информационных согласий родителями, было одобрено комиссией по биоэтике ГУ «ЛГМУ». Статистический анализ результатов проводили общепринятыми методами при помощи пакета прикладных программ «Statistica for Windows. Release 6.0», степень достоверности отличий определяли по t-критерию Стьюдента, критическое значение уровня статистической значимости при проверке нулевых гипотез принималось равным 0,05.

Полученные результаты и их обсуждение

Оценка ИВТ по таблице Вейна А.М. выявила у детей с билиарными дисфункциями преобладание дистонического варианта (56,1/60,0 %), симпатикотония отмечалась у детей с гипокинетическим типом ДБТ (42,6 %), у детей с гиперкинетическим типом

ДБТ - всего 1,1 %. Суммарные данные о вегетативном гомеостазе детей с билиарными дисфункциями на фоне воздействия стрессовых факторов представлены в таблице 1. Нормальный исходный вегетативный статус не отмечался ни в одной группе, что дает нам право говорить о нарушении вегетативного тонуса у всех пациентов с ДБТ. У детей контрольной группы число признаков симпатикотонии не превышало 3,1%, а дистония и ваготония наблюдались у большинства детей СГ, приблизительно в равных долях.

Таблица 1

Показатели вегетативного статуса детей с билиарными дисфункциями в зависимости от влияния стрессовых факторов (%)

Показатели вегетативного статуса	Основная группа ГПКД	Основная группа ГПРКД	Группа сравнения
Исходный вегетативный тонус:			
симпатикотония	47,6	1,1	3,1
ваготония	0	38,9	50,0
дистония	56,1	60,0	46,9
Вегетативная реактивность:			
нормальная	26,3	28,6	21,9
асимпатикотоническая	8,4	19,0	15,6
гиперсимпатикотоническая	65,3	52,4	62,5
Вегетативное обеспечение:			
нормальное	3,2	9,5	18,8
избыточное	2,1	0	6,2
недостаточное	94,7	90,5	75,0

Анализ вариабельности сердечного ритма, используемый для оценки состояния вегетативной нервной системы и общей адаптационной реакции у детей с ДБТ, показал, что у 49,3 % пациентов с гипотонически — гипокинетическим типом преобладала симпатикотония. Она выражалась в снижении Мо и ВР на 21,3 % и 27,8 %, увеличении АМо на 48,6 % и индекса напряжения на 162,7 % по сравнению с группой контроля. У 60,7 % исследуемых с гипертонически-гиперкинетическим типом дискинезии имела место ваготония, которая выражалась в увеличении Мо на 46,7 % и ВР на 77,8 %, снижении АМо на 31,4 % и индекса напряжения на 73,3 % по сравнению с контрольной группой (таблица 2).

В результате проведенного исследования нами было установлено, что у всех пациентов с билиарными дисфункциями, которые

попали под влияние затяжной травмирующей стрессовой ситуации, наблюдались существенные изменения в показателях местного иммунитета (табл. 3).

Таблица 2

**Оценка вегетативного тонуса у пациентов
основной группы и группы сравнения**

Показатели вегетативной регуляции	Группа сравнения	Основная группа ГПКД	Основная группа ГПКД
Мо, с	0,75±0,1	1,1±0,2	0,59±0,1
АМо, %	35	24	52
ВР,с	0,18±0,2	0,32±0,1	0,13±0,1
ИН, усл.ед	129,6±0,2	34,1±0,3	339,8±0,2

Таблица 3

Показатели местного иммунитета в ротовой жидкости пациентов

Группы	Исследуемый показатель		
	IL 1β (пг/мл)	IL 4 (пг/мл)	sIg A (мг/л)
Группа сравнения n = 15	46,21 ± 3,59	68,24 ± 7,82	205,72 ± 22,84
ГПКД n = 21	94,53 ± 10,41 * p ₁ < 0,02	42,99 ± 5,31 * p ₁ < 0,05	178,27 ± 15,46 –
ГПКРД n = 16	113,67 ± 12,68 * p ₁ < 0,01 ** p ₂ < 0,05	37,53 ± 3,82 * p ₁ < 0,05 –	148,13 ± 13,74 * p ₁ < 0,05 –

Примечание: * p₁ – достоверно относительно нормы; ** p₂ – достоверно между группами ГПКД и ГПКРД

Уровень провоспалительного IL 1β, как у пациентов с ГПКД, так и у пациентов с ГПКРД был повышен в 2 и 2,5 раза соответственно. Содержание противовоспалительных иммунных маркеров – IL 4 и sIg A – напротив, было достоверно снижено, но степень такого снижения для разных медиаторов существенно варьировала. Так, содержание sIg A в ротовой жидкости при ГПКД не имело достоверных отличий с нормой, тогда как при ГПКРД этот показатель снижался в среднем на 28 %. Уровень IL 4 был достоверно ниже показателей контроля и составлял 63 % в группе ГПКД и 55 % в группе ГПКРД.

Мы изучили цитограммы слизистых оболочек ротовой полости у 26 детей основной группы: состояние иммунокомпетентных клеток (ПЯЛ и эпителиальных клеток в буккальном отпечатке, смывах из зева и носа). Из пациентов основной группы были выбраны

две подгруппы по 13 человек с различными типами билиарных дисфункций (гипокинетический и гиперкинетический тип). Подгруппы были однородны и рандомизированы случайным образом. Анализ цитологических показателей слизистых оболочек пациентов основной группы проводился в сравнении с аналогичными показателями детей контрольной группы.

Таблица 4

Сравнительная характеристика цитологических показателей резистентности слизистых оболочек у детей основной и контрольной групп ($M \pm m$)

Показатель абсол. кол-ва клеток	Группы	Буккальный отпечаток		Зев (смыв)		Нос (смыв)	
		Подгруппы, в зависимости от типа дискинезии					
		ГПКД	ГПРКД	ГПКД	ГПРКД	ГПКД	ГПРКД
ЭП ₀	О	11,0±0,2	7,1±0,8*	20,2±9,4**	26,1±0,2	17,2±0,2	18,5±0,6
	С	12,9 ± 0,9		30,5±0,3		19,4±0,4	
ЭП _Ф	О	17,9±0,1	29,5±0,2**	30,2±0,3	37,2±0,8**	21,2±0,2	19,6±0,3
	С	21,2±1,2		32,5±0,5		21,0±0,5	
ПЯЛ ₀	О	10,9±0,2*	12,5±0,05	15,3±0,1	12,0±0,5*	13,3±0,6	14,5±0,3
	С	15,1±0,5		17,2±0,2		15,8±0,1	
ПЯЛ _Ф	О	9,2±0,1**	21,5±0,05*	21,8±0,4	29,5±0,2**	17,5±0,3	16,9±0,5
	С	18,3±0,4		22,9±1,2		18,1±0,6	

Примечание: * - $p \leq 0,05$; ** - $p \leq 0,01$; ЭП₀ - эпителиальные нулевые клетки; ЭП_ф - эпителиальные фагоцитирующие клетки; ПЯЛ₀ - полиморфно-ядерные нулевые лейкоциты; ПЯЛ_ф - фагоцитирующие полиморфно-ядерные лейкоциты; О - основная группа; С - группа сравнения.

Как видно из таблицы 4, в обеих подгруппах у детей, длительно пребывавших в стрессовой ситуации, отмечаются изменения в состоянии клеточных факторов неспецифической защиты. Достоверно увеличивается содержание ПЯЛ и ЭП клеток в фагоцитирующем состоянии ($p \leq 0,05$; $p \leq 0,01$). Содержание клеточных элементов (ПЯЛ и ЭП), находящихся в нефагоцитирующем состоянии, у больных являлось достоверно более низким по сравнению с контрольной группой. Оказалось, что явления фагоцитоза наиболее выражены у больных в области зева. Это еще раз подтверждает факт принадлежности зева к наиболее анатомически уязвимым областям, следствием чего и является изменение активности клеточных элементов его слизистых оболочек.

Приведенные показатели состояния клеточных элементов слизистой оболочки являются усредненными величинами и дают возможность охарактеризовать состояние защитного барьера слизистых оболочек в целом. Увеличение количества фагоцитирующих ПЯЛ может быть связано с повышенной их миграцией из кровяного русла, а уменьшение числа ЭП₀ клеток – свидетельствовать о нарушении мукоцилиарного клиренса. Следовательно, снижение фагоцитирующей реакции ПЯЛ благоприятствует вторжению любых возбудителей с последующим возникновением воспалительного процесса, т.к. ПЯЛ способствуют микросанации слизистой оболочки. Нами также установлена корреляционная связь слабой степени между показателями фагоцитоза клеток и количеством лейкоцитов ($r = 0,27$, $p \leq 0,01$), а также коррелятивная связь между фагоцитирующими клетками и sIgA ($r = 0,35$, $p \leq 0,01$).

Выводы

1. Функциональное состояние вегетативной нервной системы у детей с билиарной патологией характеризуется преобладанием симпатического тонуса на фоне астенизации, гиперсимпатикотонической вегетативной реактивности и недостаточного вегетативного обеспечения в связи с действием стрессовых факторов.

2. У большинства детей с билиарной патологией на фоне влияния длительно действующих стрессовых факторов диагностирован выраженный синдром вегетативной дисфункции с усилением вегетативной симптоматики.

3. У детей с ДБТ на фоне влияния длительно действующих стрессовых факторов наблюдаются выраженные фагоцитирующие реакции со стороны иммунокомпетентных клеток (ЭП и ПЯЛ), отмечается нарушение состояния защитного барьера слизистых оболочек ротовой полости.

4. У всех пациентов с билиарными дисфункциями, которые попали под влияние затяжной травмирующей стрессовой ситуации, наблюдались существенные изменения в показателях местного иммунитета. Уровень провоспалительного IL 1 β , как у пациентов с ГПКД, так и у пациентов с ГПРКД был повышен в 2 и 2,5 раза соответственно.

Литература

1. Вейн А.М. Опросник для выявления признаков вегетативной дисфункции / А.М. Вейн. - К.: ООО «ОЛФА», 1993. - 211 с.
2. Исангулова Э. А. Психозмоциональное состояние больных с дискинезией желчного пузыря / Э. А. Исангулова, Р. Н. Кильдибекова, Л. Р. Мингазова // Новые задачи современной медицины. - СПб.: Реноме, 2013. - С. 49-52.

3. Запруднов А.М. Заболевание билиарного тракта у детей: воспалительные, обменные, паразитарные, опухолевые / А.М. Запруднов // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. - 2005. - № 6. - С. 33 - 40.

4. Урсова Н.И. Дисфункциональные расстройства билиарного тракта у детей, критерии диагностики и коррекции / Н.И. Урсова // *Consilium medicum*. - 2006. - № 14. - С. 14 - 15.

5. Хавкин А.И. Дисфункции билиарного тракта с билиарным сладжем у детей и их коррекция препаратом Хофитол / А.И. Хавкин, Г.В. Вольнец // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. - 2006. - № 3. - С. 30-34.

6. Шептулин А.А. Римские критерии функциональных расстройств желчного пузыря и сфинктера Одди: спорные и нерешенные вопросы / А.А. Шептулин // *Рос. жур. гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии*. - 2005. - № 3. - С. 70 - 74.

7. Al-Homaidhi H.S. Biliary dyskinesia in children / H.S Al-Homaidhi // *Pediatr. Surg. Int.* - 2008. - Vol.18. - № 5-6. - P. 357-360.

Резюме

Сиротченко Т.А., Бобрышева А.А., Доброхотова А.В., Зайцева С.Е. Состояние местной неспецифической защиты у детей с вторичными билиарными дисфункциями в условиях затяжного стресса.

У большинства детей с билиарной патологией на фоне влияния длительно действующих стрессовых факторов диагностирован выраженный синдром вегетативной дисфункции с усилением вегетативной симптоматики. Длительно действующие стрессовые факторы формируют выраженные фагоцитирующие оболочки, отмечается нарушение состояния защитного барьера слизистых оболочек ротовой полости, что усугубляет дисфункции билиарного тракта.

Ключевые слова: дисфункции билиарного тракта, дети, слизистые оболочки, ротовая полость, местные факторы защиты, стресс.

Резюме

Сиротченко Т.А., Бобрышева А.О., Доброхотова Г.В., Зайцева С.Е. Стан місцевого неспецифічного захисту у дітей з вторинними біліарними дисфункціями в умовах тривалого стресу.

Більшість дітей з біліарною патологією на тлі впливу довготривалих стресових факторів має виражений синдром вегетативної дисфункції з посиленням вегетативної симптоматики. Довготривалі стресові фактори формують значні фагоцитуючі реакції, визначається порушення стану захисного бар'єру слизових оболонок ротової порожнини, що посилює дисфункції біліарного тракту.

Ключові слова: дисфункції біліарного тракту, діти, слизові оболонки, ротова порожнина, місцеві фактори захисту, стрес.

Summary

Sirotchenko T.A., Bobrysheva A.A., Dobrokhotova A.V., Zaitseva S.E. Status of the local non-specific protection in children with secondary biliary dysfunction in conditions of prolonged stress.

The majority of children with biliary pathology under the effect of severe stress factors had neurological dysfunction syndrome with increased autonomic symptoms. Protracted stress factors formed the high phagocytic reaction. There were the violations of the state of the protective barrier of the mucous membranes of the mouth, which exacerbated the dysfunction of the biliary tract.

Key words: dysfunction of the biliary tract, children, mucous membranes, mouth, local protective factors, stress.

Рецензент: д.мед.н., проф. Г.Н. Давидчук

**ТИМОМЕГАЛИЯ У ДЕТЕЙ:
ОСОБЕННОСТИ ДИАГНОСТИКИ И НАБЛЮДЕНИЯ
В СОВРЕМЕННЫХ УСЛОВИЯХ
(обзор литературы)**

**Т.А. Сиротченко, М.Ш. Чесноков, А.А. Хаврель,
О.Ю. Шевченко**

ГУ «Луганский государственный медицинский университет»

Уже прошло более 400 лет с того момента, когда профессор Феликс Платтер впервые привлек внимание к тимусу (вилочковой железе), описав внезапную смерть внешне здорового 5-месячного младенца, при вскрытии трупа которого не было найдено причин, способных убедительно объяснить его смерть, кроме огромного тимуса. Это послужило основанием расценить данную смерть как смерть от удушья за счет сдавления дыхательных путей (*asthma thymicum*) непомерно большой железой [2,17].

Наблюдение Ф. Платтера послужило мощным стимулом к изучению тимуса, и еще в XVII веке появилось его анатомическое описание. Однако дальнейшее исследование этого органа и связанных с ним состояний организма осуществлялось крайне медленно, и в течение последующих 350 лет оставалось совершенно не ясным, зачем он нужен организму [1,7,19].

XX век, вошедший в историю человечества как век ошеломляющих успехов во всех отраслях науки и техники, в том числе в области биологии и медицины, привел к открытию роли тимуса в регуляции иммунитета [5,11]. Однако это не дало убедительного ответа на вопрос о значении для живых организмов избыточно крупного тимуса: часть исследователей расценивает данное состояние как норму, обращая внимание на то, что крупный тимус выявляется у крупных детей, другая считает такое состояние тимуса необычным [3,6,13,17].

Мы придерживаемся мнения, что тимомегалия у большинства детей сопровождается нарушениями функции самого органа, и, поэтому, данное состояние не может рассматриваться как вариант нормы. В последнее десятилетие выявлен статистически достоверный рост (в 1,6 раза) распространенности гиперплазии ви-

лочковой железы в детской популяции. Максимальное количество диагностированных случаев тимомегалии приходится на детей первых 2 лет жизни, гиперплазия вилочковой железы встречается в 1,4 раза чаще у мальчиков, чем у девочек [3,4,8].

Тимус (вилочковая железа) является одновременно как центральным органом иммунной системы, так и железой внутренней секреции. В тимусе происходит трансформация клеток-предшественников (претимоцитов) в Т-лимфоциты, которые участвуют в регуляции клеточного и гуморального иммунитета. Кроме этого, вилочковая железа секретирует свыше 20 биологически активных веществ, среди которых гормоны и гормоноподобные вещества, влияющие на обмен веществ, регулирующие уровень сахара и кальция в крови (гипогликемический и гипокальциемический эффект), понижающие содержание органического фосфора в скелетных мышцах, влияющие на гемопоэз, рост, половое созревание, систему иммунитета и развитие лимфоидной ткани. Открытие основной функции вилочковой железы - продукции Т-лимфоцитов и регуляции иммунитета, а также принадлежность ее к системе эндокринных желез, позволяют рассматривать данный орган как коммутатор иммунной и эндокринной систем [5,14,19].



Рисунок 1. Увеличенный тимус (тимомегалия) у ребенка 10 месяцев.

К моменту рождения железа имеет максимальную относительную массу (4,4% массы тела). К периоду полового созревания происходит значительная инволюция тимуса, паренхима железы замещается фиброзной и жировой тканью.

Максимальную массу тимус имеет к моменту рождения ребенка (около 5% от общей массы тела); рост железы продолжается до 15 лет, после чего орган подвергается постепенной возрастной

инволюции – замещению железистой ткани жировой и соединительной. К развитию тимомегалии могут приводить различные эндогенные и экзогенные факторы, а также их сочетание. Определенную роль в формировании тимомегалии у ребенка играет отягощенный акушерский анамнез матери (аборты и выкидыши в анамнезе, токсикозы беременности, резус-конфликт, поздняя беременность); негативное влияние на плод медикаментов, алкоголя, рентгеновского облучения [2,4,8,11,17,18]. Доказана генетическая детерминированность тимомегалии и ее связь с HLA-антигенами B15, B18, B27 [15]. Сама врожденная тимомегалия негативно влияет на период новорожденности и раннего возраста, усугубляя такие состояния как асфиксия, недоношенность, родовые травмы, синдром дыхательных расстройств, затяжная конъюгационная желтуха, сепсис новорожденных [3,9,16].

Незначительное увеличение вилочковой железы может протекать без каких-либо выраженных клинических проявлений. Состояние, при котором клинические и параклинические методы обследования позволяют выявить у детей и подростков ряд специфических изменений организма, сочетающихся с первичной длительно сохраняющейся тимомегалией, называются синдромом Платтера [2,7,10].

По характеру изменений железы принято выделять врожденные и приобретенные; органические и функциональные; первичные и вторичные. При врожденной тимомегалии вилочковая железа сформирована правильно, однако увеличена в размерах, что сопровождается снижением ее секреторной функции, гиперплазией лимфоидной ткани и дисфункцией нейроэндокринной системы [1,4,18].

Приобретенная тимомегалия развивается вследствие первичного поражения ряда эндокринных желез: гипокортицизма, обусловленного аддисоновой болезнью, травм, воспалительного или опухолевого поражения коры надпочечников; гипоталамического синдрома при окклюзионной гидроцефалии, васкулитов, опухолей головного мозга. Увеличение тимуса можно считать функциональным, если оно реактивно возникло при таких заболеваниях как ОРВИ, пневмония, кардит, пиелонефрит, а через 3-4 месяца после выздоровления отмечается исчезновение клиники, нормализация тени тимуса и иммуногормональных показателей. Данное состояние рассматривается как нормальное фазовое состояние адаптации организма или предстает акцидентальной инволюции. Акцидентальная инволюция сочетается с чрезвычайно

высокой деятельностью коры надпочечников, при этом в кровь поступает громадное количество лимфоцитов, глюкокортикоидов и обеспечивается положительный итоговый эффект [2, 3,8,10,15,17].

Также функциональная тимомегалия раннего возраста, возникает в связи с функциональным напряжением органа и всей лимфоидной ткани в период активной адаптации организма ребенка к новым нестерильным условиям внешнего мира. Благоприятствуют этому анатомо-физиологические особенности гормонального фона ребенка в период раннего возраста: относительный функциональный покой системы гипофиз-кора надпочечников (гормоны антагонистического действия) и повышенная секреция гормона роста.

Органическая тимомегалия связана с непосредственным поражением вилочковой железы и может переходить в атрофию. Первичные поражения тимуса связаны с непосредственным его поражением, вторичные - с поражением других эндокринных желез и ЦНС [1,9,14].

Клинические проявления тимомегалии характеризуют 4 основных синдрома: синдром сдавления жизненно важных органов, иммунодефицитный синдром, лимфопролиферативный и эндокринно-обменный синдромы.

Синдром сдавления жизненно важных органов включает: симптомы сдавления трахеи, блуждающего нерва, верхней полой вены, сосудистого пучка и защитные проявления. Сдавление трахеи выражается в следующих клинических симптомах: одышке, шумном дыхании при возбуждении, храпе, «тимической астме», коклюшеподобном кашле, асфиксии, ателектазах. Сдавлением сосудистого пучка можно объяснить симптомы расширения сосудистой сети на передней поверхности грудной клетки, набухание шейных вен, пастозность шеи, систолический шум на сосудах. Результатом давления на трахею и сосудистый пучок являются симптомы гипоксии и гипоксемии: бледность кожи, цианоз, судороги. Раздражение блуждающего нерва проявляется брадикардией, осиплостью голоса, «петушиным криком», коллапсом, срыгиванием, рвотой, диспепсическими проявлениями. Защитными симптомами, уменьшающими сдавление большим тимусом жизненно важных органов, являются запрокидывание головы, сон на животе [3,9,13,16].

Основным признаком лимфопролиферативного синдрома является увеличение периферических лимфоузлов (100%); гиперплазия фолликулов корня языка; увеличение миндалин, аденоидных вегетаций,

селезенки, тимуса; лимфоцитоз, который имеет персистирующий преходящий характер. Лимфопролиферация связана с гиперфункцией систем регулирующих тимус (СТГ) в сочетании с недостаточностью надпочечников или с избытком некоторых гормонов, недостаточным созреванием тимус-зависимых зон лимфоузлов [1,2,4,7,17].

Эндокринно-обменный синдром сопровождается увеличением массы тела ребенка вплоть до ожирения, «рыхлостью» подкожно-жирового слоя, пастозностью. У ребенка наблюдается плохой либо избыточный аппетит, увеличение печени, гиперпигментация кончиков пальцев, низкое АД, костные рахитические изменения, нарушения обменных процессов в миокарде [3,5,15].

Снижение функции коры надпочечников подтверждается понижением уровня кортизола в крови, 11-ОКС, 17-КГ и 17-КС, гиперплазией или атрофией коры надпочечников при аутопсии, снижением натрий-калиевого коэффициента. Дисфункция щитовидной железы определяется понижением концентрации свободного йода, Т3 и увеличением Т4; гипофиза — увеличением ТТГ. Косвенными показателями нарушения функции паращитовидной железы являются снижение уровня фосфора крови и повышение выделения его с мочой, тенденция к снижению содержания кальция [1,4,6,9,10].

Синдром иммунных нарушений характеризуется наличием аллергических сыпей, атопического дерматита; частыми простудными заболеваниями, длительным либо частым субфебрилитетом, диспепсическими расстройствами на введение новой пищи, снижением реакции на БЦЖ, необычными реакциями на вакцинацию, особенностями течения заболеваний, склонностью к хронизации процесса [3,6,12,15,16].

При тимомегалии вырабатываются антитела к тканям собственного тимуса. Нарушения гуморального звена иммунитета проявляются не только уменьшением количества В-лимфоцитов, но и общей гипоиммуноглобулинемией. Наиболее значительно снижается концентрация IgA и IgG, которые, как известно, обеспечивают дифференцированный и аффективный иммунный ответ. В то же время, регистрируются повышение уровня IgE, что связано с гиперпродукцией реагинов в условиях снижения регулирующих функций Т-системы. Слабость местных механизмов защиты проявляется снижением уровня секреторного IgA в секрете слизистых оболочек ротоглотки и кишечника. Повышение уровня неспецифических факторов иммунитета - лизоцима, пропердина, комп-

лемента у здоровых детей с тимомегалией носит, по-видимому, компенсаторный характер [5,15]. Отмечается Т-лимфопения, которая сочетается с общим лимфоцитозом и повышением содержания "О-лимфоцитов" в крови, что свидетельствует об активации лимфоидной ткани за счет повышения числа клеток, не обладающих достаточной иммунологической компетентностью. Снижается не только содержание Т-лимфоцитов, но и их функциональная активность при воздействии митогенов. Со стороны иммунорегуляторной популяции отмечается снижение количества Т-супрессоров при одновременном повышении содержания Т-хелперов. Такое соотношение основных иммунорегуляторных популяций создает предпосылки для генерализованных системных и аллергических состояний. Является важным, что у детей с тимомегалией часто наблюдается дислипидемия (гиперлипидемия, гиперхолестеринемия); повышенное содержание в плазме крови триглицеридов, хиломикронов; склонность к гипогликемии; повышенный уровень α -протеина; часто регистрируются стигмы дизэмбриогенеза [2,7,10].

Наличие любого из этих синдромов с обязательным длительно (более 4 месяцев) существующим рентгенологическим увеличением тимуса дает право на постановку диагноза тимомегалии с тимической недостаточностью (гипотимоз).

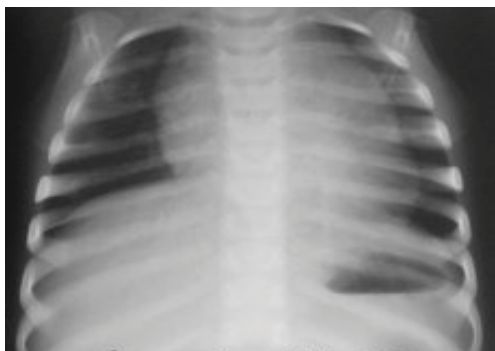


Рисунок 2. Тимомегалия с тимической недостаточностью (гипотимоз) у ребенка 1,5 лет.

Особенно важно для диагностики знание и своевременное распознавание синдромов симпатoadреналовой и глюкокортикоидной недостаточности: тенденция к артериальной гипотонии; лабильность сердечного ритма, возможные коллаптоидные состояния; "мраморный" рисунок кожи, явления гипергидроза и похолодание дистальных участков конечностей.

Необходимо отметить, что дети с тимомегалией зачастую отличаются характерными фенотипическими чертами: округлыми мягкими формами тела, крупными чертами лица и увеличенными поперечными размерами тела (широким лицом, плечами, грудной клеткой, ладонями и стопами), бледной, слабо пигментированной кожей, светлыми волосами и глазами, слабо развитой мускулатурой, повышенным аппетитом. Чаше чем в популяции у них отмечается нарушение темпов и последовательности прорезывания зубов, позднее начало ходьбы, задержка речевого развития и дислалия. Из сопутствующих заболеваний при тимомегалии часто могут встречаться паховые и пупочные грыжи, ВПС (септальные дефекты), перинатальная энцефалопатия, рахит, врожденный вывих бедра, синдактилия, крипторхизм, фимоз, гипоплазия матки и влагалища. Дети с тимомегалией склонны к артериальной гипотонии, аритмиям, повышенной потливости, необъяснимому длительному субфебрилитету [1,2,4,8,13,15,17,19].

При диагностике тимомегалии необходимо учитывать следующие факторы: избыточная масса тела при рождении, клинические проявления паратрофии, тенденция к быстрому набору и потере массы; бледность и мраморность кожных покровов при беспокойстве, развитая венозная сеть на передней поверхности грудной клетки; легко возникающий при незначительной физической нагрузке периоральный и периорбитальный цианоз в отсутствие органических поражений сердечно-сосудистой системы [5,11,15]. Кроме того, определенное значение имеют симптомы врожденного стридора, иногда сочетающиеся с узостью носовых ходов, периодические приступы коклюшеобразного кашля, усиливающегося в горизонтальном положении; признаки вегетативной лабильности - повышенная потливость, необъяснимый длительный субфебрилитет, иногда коллаптоидные состояния, транзиторные нарушения сердечного ритма, срыгивания.

Основная роль в выявлении тимомегалии принадлежит инструментальному обследованию - рентгенографии грудной клетки, УЗИ вилочковой железы, УЗИ органов брюшной полости и надпочечников. Рентгенодиагностика позволяет определить степень тимомегалии на основании вычисления кардио-тимико-торакального индекса (КТТИ) и вазокардиального индекса (ВКИ). В норме на рентгенограммах в прямой проекции тень вилочковой железы

располагается за тенью сердца и сосудистого пучка. При тимомегалии I степени тень тимуса занимает 1/2 половину грудной клетки, II степени - 1/2 - 3/4 грудной клетки, III степени - более 3/4 грудной клетки. УЗИ тимуса позволяет оценить объем и массу органа и составить более четкое представление о степени тимомегалии [13,18].

Диагностическая программа предполагает учитывать при первичном выявлении рентгенологического увеличения тимуса на фоне заболевания (ОРЗ, пневмония и другие) наличие клинических синдромов тимомегалии. Увеличение тимуса без клинических проявлений расценивают как функциональное. По окончании периода реконвалесценции, через 4 месяца проводят повторную рентгенографию, анализы крови. Если тимус на повторных рентгенограммах не определяется, нет лимфоцитоза, эозинофилии, то ставят диагноз функционального увеличения тимуса и ребенок считается здоровым.

Если на повторной рентгенограмме тимус ребенка остается увеличенным, отмечают клинические симптомы ТМ, а в анализах крови — лимфоцитоз, эозинофилия, моноцитоз, снижение гемоглобина (непостоянный признак), то необходимо взять такого ребенка на диспансерный учет с диагнозом тимомегалия. Участковый врач обязательно направляет ребенка на определение уровня общего белка и белковых фракций, калия, натрия, кальция в крови.

Все дети с тимомегалией направляются на обследование к иммунологу для решения вопроса о возможности вакцинации, проведения лечебных и профилактических мероприятий и необходимости индивидуального ухода до 2-лет. Часто болеющим детям проводится исследование иммунитета (определение Т- и В- лимфоцитов, иммуноглобулинов). Лабораторные показатели при тимомегалии характеризуются снижением субпопуляций Т-лимфоцитов (CD3, CD4, CD8); резким уменьшением количества зрелых В-клеток, низким уровнем IgG и IgA, повышенным - IgM и IgE; снижением концентрации АКГГ, кортизола, повышением уровня СТГ и ТТГ, некоторым увеличением концентрации паратиреоидного гормона.

Также, по данным современных исследователей, известно, что у детей раннего возраста с тимомегалией значительно (в 6-7 раз) снижено содержание Т-рецепторных эксцизионных колец (ТРЭК) в мононуклеарах периферической крови. ТРЭК формируются в процессе перестройки генов Т-клеточного рецептора в тимоцитах. В периферическом отделе иммунной системы ТРЭК присутствуют

в Т-клетках, недавно эмигрировавших из тимуса, и их содержание в мононуклеарах отражает интенсивность созревания и эмиграции Т-лимфоцитов. Полученные данные свидетельствуют, что функциональная активность тимуса у детей раннего возраста с тимомегалией резко снижена [3,12,17].

Детей с тимомегалией нельзя считать здоровыми, даже при адекватной противoinфекционной резистентности и отсутствии сопутствующих заболеваний, поэтому крайне важным в данной ситуации является сохранение естественного вскармливания. При искусственном вскармливании показаны только высокоадаптированные кисломолочные смеси. Учитывая генетически детерминированные нарушения обмена липидов, в диете рекомендуется ограничение легкоусвояемых углеводов и жиров. Некоторые дети испытывают потребность в больших количествах соленой пищи, ее не следует резко ограничивать, так как у детей с тимомегалией определяется уменьшение натриево-калиевого коэффициента, но необходимо контролировать потребление жидкости. Режим - по возрасту, с исключением сильных стрессовых раздражителей, разрешаются занятия спортом без участия в соревнованиях.

В питании обязательно должно быть достаточное количество продуктов содержащих аскорбиновую кислоту. Для улучшения синтеза стероидных гормонов витамин С употребляется в повышенных дозах 25 -50 мг 2 раза в сутки на 10-15 дней (до 200 мг в сутки). Затем 1 месяц в обычных возрастных дозировках. На фоне нетяжелых вирусных инфекций используется дибазол в дозе: детям до года 0,01; от 1 до 3 лет - 0,02, с 4-х до 8 лет - 0,03 (суточная доза). Препарат способствует стимуляции выработки эндогенного интерферона. При тенденции к лейкопении применяют нуклеинат натрия, пентоксил, метилурацил. Детям с синдромом увеличения тимуса не рекомендуется использовать НПВС. В качестве неспецифического стимулятора коры надпочечников используется солодка (глицирам) по 0,005 – 0,03 2 раза в день за 30 минут до еды. Курс лечения 2 недели. Корень солодки в виде настоя 15.0:200 по 1 чайной ложке 4 раза в день - 2 недели. Лечение индукторами синтеза глюкокортикоидов (этимизол, глицерам) следует проводить до 5-6-летнего возраста ребенка 2 раза в год в течение одного месяца (осень-весна). Можно использовать естественные адаптогены (элеутерококк, женьшень, пантокрин, золотой корень, заманиха,

левзея) 1-2 капли на год жизни в течение 1 месяца каждые 3-4 месяца в году (за исключением летнего периода) до 5-6 летнего возраста.

Одним из самых сложных является вопрос о проведении профилактических прививок детям с ТМ. В целом он требует специального изучения, поскольку, с одной стороны, у многих детей этой группы нередко возникают бурные реакции на вакцинацию, включая энцефалические, кардиоваскулярные, а также обострения аллергических заболеваний. С другой стороны, у детей на фоне существующей тимомегалии наблюдается недостаточная выработка антител против дифтерии и коклюша при нормальной (и даже высокой) выработке антител против столбняка, кори, краснухи.

Тимомегалия I и II степени не является противопоказанием к вакцинации, при условии клинического здоровья. Вакцинацию следует проводить на фоне гипоаллергенной диеты, назначения витаминов, а также гипосенсибилизирующей терапии (по показаниям) при I степени ТМ, и с обязательной гипосенсибилизирующей терапией (за 3 дня до прививки, в день прививки и 3 дня после прививки) у детей с увеличением вилочковой железы II степени. Вакцинацию этим детям следует рекомендовать только после проведения курса лечения, назначенного совместно с невропатологом.

При выраженной клинике тимомегалии, увеличении тимуса до 2-3 степени и снижении иммунитета дети освобождаются от профилактических прививок на срок от 6 месяцев до 2 лет (кроме прививки против полиомиелита)

Представленные в данном обзоре сведения указывают на то, что у детей с тимомегалией и синдромом Платтера имеет место нейроэндокринно-иммунная дисфункция. Здесь остается много нерешенных вопросов, в частности: сохраняется ли синдром Платтера на протяжении всей жизни человека, или он присущ только детскому и подростковому возрасту? Если это состояние сохраняется на протяжении всей жизни, это значит, что мы имеем дело с особой конституцией, предрасполагающей к развитию определенных заболеваний. Указанная проблема требует дальнейшего изучения с целью поиска адекватных профилактических воздействий, направленных на предотвращение развития заболеваний у лиц с указанной конституцией.

Литература

1. Азова М.М. Тимомегалия и раннее инфицирование вирусами Эпштейн-Барр и цитомегаловирусами / М.М.Азова // *Детские инфекции*. - 2004. - № 4. - С. 23-24.

2. Ваганов П.Д. Ослабление эмиграции Т-лимфоцитов из тимуса при тимомегалии у детей раннего возраста / П.Д. Ваганов, А.Д. Донецкова, М.Ф. Никонова, И.М. Данько // Российский медицинский журнал. - 2012. - № 5. - С. 27-29.
3. Вычужжанина Е.Ю. О влиянии гиперплазии вилочковой железы на развитие детей раннего возраста / Е.Ю. Вычужжанина, Е.В. Коледаева // Вятский медицинский вестник. - 2015. - № 2. - С. 33-34.
4. Заболотских Т.В. Изменение ультразвукового и морфологического строения вилочковой железы у новорожденных с внутриутробным парагриппом 1 и 3 типов / Т.В. Заболотских, А.А Григоренко, И.Н. Гориков // Бюллетень физиологии и патологии дыхания. - 2013. - № 50. - С. 94-98.
5. Кузьменко Л.Г. Особенности сердца у детей, подростков и лиц молодого возраста с тимомегалией в анамнезе / Л.Г. Кузьменко // Вестник РУДН. Серия "Медицина". - 2003. - № 2. - С. 98-102.
6. Кузьменко Л.Г. Концептуальный взгляд на генез врожденной тимомегалии / Л.Г. Кузьменко // Педиатрия. - 2012. - № 3. - С. 37-43.
7. Мартынова М.И. Клинико-иммунологические характеристики детей с синдромом увеличенной вилочковой железы и их коррекция / М.И. Мартынова // Российский вестник перинатологии и педиатрии. - 2001. - № 3. - С. 59-60.
8. Михеева И.Г. Профилактическая и оздоровительная тактика ведения детей с синдромом тимомегалии / И.Г. Михеева, В.Я. Арион // Педиатрия. - 2005. - № 6. - С. 111-113.
9. Неудахин Е.В. Особенности нейроэндокринно-иммунной системы у детей с тимомегалией / Е.В. Неудахин, А.Ю. Кугушев, Л.В. Лопатин // Детская хирургия. - 2009. - № 6. - С. 45-48.
10. Никулин Л.А. Иммуномодулирующая терапия рекомбинантным интерфероном альфа-2Б у детей с тимомегалией / Л.А. Никулин, М.Г. Кулагина, Е.В. Боровикова, Д.А. Каюмова // Педиатрическая фармакология. - 2007. - № 4. - С. 26-29.
11. Пыков М.И. Значение ультразвукового исследования в диагностике тимомегалии / М.И. Пыков, В.А. Фисенко, Н.Н. Кулагина, Ю.Ю. Фисенко // Ультразвуковая и функциональная диагностика. - 2001. - № 4. - С. 64-68.
12. Сиротина О.Б. Состояние щитовидной железы у детей с тимомегалией / О.Б. Сиротина // Российский вестник перинатологии и педиатрии. - 2010. - № 4. - С. 66-69.
13. Сиротина О.Б. Особенности ультразвуковой характеристики тимуса у детей, вакцинированных АКДС / О.Б. Сиротина // Детские инфекции. - 2007. - № 2. - С. 23-26.
14. Тюрин Н.А. Структурные изменения тимуса и иммунный статус в динамике осложненного течения острых респираторных заболеваний у детей раннего возраста / Н.А.Тюрин, Л.Г. Кузьменко // Иммунология. - 2004. - № 6. - С. 371-374.

15. Халматова Б.Т. Некоторые показатели иммунного статуса и уровень кортизола у детей с тимомегалией / Б.Т. Халматова // Педиатрия. - 2005. - № 6. - С. 119-123.

16. Ярилин А.А. Особенности популяции Т-лимфоцитов у детей с тимомегалией / А.А. Ярилин, П.Д. Ваганов, М.Ф. Никонова, И.М. Данько // Иммунология. - 2008. - № 4. - С. 201-206.

17. Carr J. L. Status Thymico-limphaticus | J.L.Carr // J. Pediatr. - 1945. - № 271. - P. 41-43.

18. Gewolb J. Thymus size and ist relationship to the respiratory distress-syndrome / J. Gewolb, L. K. Lebowitz, H. W. Taeusch // J. Pediatr. - 1999 - 95: 1. - P. 108-111.

19. Paltauf A. Uber die Beziehungen der Thymus zum plotzlichen Tod / A. Paltauf // Wien. klein. Wschr. - 1889. - № 46. - P. 877-880.

Резюме

Сиротченко Т.А., Чесноков М.Ш., Хаврель А.А., Шевченко О.Ю. Тимомегалия у детей: особенности диагностики и наблюдения в современных условиях (обзор литературы).

У детей с тимомегалией и синдромом Платтера имеет место нейроэндокринно-иммунная дисфункция. Указанная проблема требует дальнейшего изучения с целью поиска адекватных профилактических воздействий, направленных на предотвращение развития заболеваний у лиц с указанной конституцией.

Ключевые слова: дети, тимомегалия, синдром Платтера, наблюдение, диагностика.

Резюме

Сиротченко Т.А., Чесноков М.Ш., Хаврель А.А., Шевченко О.Ю. Тимомегалія у дітей: особливості діагностики та спостереження в сучасних умовах (огляд літератури).

У дітей з тимомегалією і синдромом Платтера має місце нейроендокринно-імуна дисфункція. Зазначена проблема потребує подальшого вивчення з метою пошуку адекватних профілактичних впливів, спрямованих на запобігання розвитку захворювань у осіб з вказаною конституцією.

Ключові слова: діти, тимомегалія, синдром Платтера, спостереження, діагностика.

Summary

Sirotenchenko T.A., Chesnokov M.Sh., Havrel A.A., Shevchenko O.Yu. Thymomegalia in children: diagnosis and monitoring in modern conditions (review).

Children with the thymomegalia and the Platter' syndrome had neuroendocrine-immune dysfunction. This problem required further study in order to find adequate preventive actions aimed at preventing the development of disease in individuals with this constitution.

Key words: children, thymomegalia, Platter' syndrome, monitoring, diagnostics.

Рецензент: д.мед.н., проф. Б.А. Безкаравайний

ОСОБЕННОСТИ ФОРМИРОВАНИЯ ИММУННОЙ СИСТЕМЫ У ДЕТЕЙ

М.Ю. Сульженко, В.В. Соннов

ГУ «Луганский государственный медицинский университет»

Иммунная система (ИС) (от лат. *Immunitas* – неприкосновенность) – система слежения за реализацией генетической программы онтогенеза, способной отличить собственные структуры от генетически чужеродных структур и элиминировать последние.

ИС состоит из центральных и периферических органов. К первым относятся костный мозг и вилочковая железа, ко вторым – селезенка, лимфоузлы, лимфоидная ткань, ассоциированная со слизистыми оболочками и кожей.

Главной клеткой ИС является лимфоцит. Кроме того, в обеспечении иммунного ответа участвуют также тканевые макрофаги, нейтрофилы, натуральные киллеры (НК).

Выделяют врожденный и приобретенный (адаптивный) иммунитет. Врожденный иммунитет обеспечивается факторами естественной резистентности. Некоторые механизмы борьбы с инфекцией являются врожденными, то есть присутствуют в организме до встречи с любым инфекционным агентом и их активность не зависит от предыдущей встречи с микроорганизмами.

Основным внешним защитным барьером, предотвращающим проникновение микроорганизмов в организм человека, являются кожа и слизистые оболочки. Защитные свойства кожи – это прежде всего ее непроницаемость (физический барьер) и наличие на поверхности ингибиторов микроорганизмов (молочная кислота и жирные кислоты в поте и секрете сальных желез, низкий pH на поверхности).

Слизистая оболочка обладает многокомпонентным механизмом защиты. Слизь, выделяемая ее клетками, препятствует прикреплению к ней микроорганизмов; движение ресничек способствует «выметанию» чужеродных веществ из дыхательного тракта. Слезы, слюна и моча активно вымывают чужеродные вещества со слизистых оболочек. Многие секретируемые организмом жидкости обладают специфическими бактерицидными свойствами. На-

пример, соляная кислота желудка, спермин и цинк в сперме, лактопероксидаза в грудном молоке и лизоцим во многих внешних секретах (носовой, слезы, желчь, дуоденальное содержимое, грудное молоко и др.) обладают мощными бактерицидными свойствами. Бактерицидным действием обладают также некоторые ферменты, например, гиалуронидаза, α 1-антитрипсин, липопроотеиназа.

Особый механизм защиты обеспечивает микробный антагонизм, когда нормальная кишечная микрофлора организма подавляет рост многих потенциально патогенных бактерий и грибов. В основе антагонизма лежит конкуренция за питательную среду или продукция агентов, обладающих бактерицидными свойствами.

Фагоцитоз является важнейшим механизмом неспецифической защиты. Моноциты, тканевые макрофаги, полиморфноядерные нейтрофилы участвуют в процессе, который способствует обработке антигена (АГ) с последующим представлением его лимфоцитам для развития собственно иммунного ответа.

Система комплемента существенно повышает эффективность фагоцитоза и помогает уничтожению многих бактерий. В организме в наибольшем количестве содержится С3-компонент комплемента. Система комплемента участвует в развитии острой воспалительной реакции в ответ на внедрение инфекционного агента. Есть данные, что С3-компонент комплемента (С3b) играет определенную роль в антителообразовании.

К неспецифическим факторам защиты относятся и белки острой фазы воспаления. Они способны инициировать реакции преципитации, агглютинации, фагоцитоза, связывания комплемента (черты, сходные с иммуноглобулинами), повышают подвижность лейкоцитов, могут связываться с Т-лимфоцитами.

Интерферон также входит в перечень факторов неспецифической защиты, хотя и занимает среди них особое место. Он продуцируется многими клетками, появляется спустя несколько часов после заражения клетки вирусом. Воздействие «текущей инфекции» сопровождается образованием в клетке инактивированного вируса, который стимулирует интерферонообразование.

Специфический иммунный ответ обеспечивают антитела (АТ), которые в результате связывания с микробом активируют комплемент по классическому пути. Специфический иммунный ответ реализуют лимфоциты (В и Т). Предшественником всех

иммунокомпетентных клеток является полипотентная стволовая клетка костномозгового происхождения. В-лимфоциты запрограммированы на продукцию АТ одной-единственной специфичности. Эти АТ присутствуют на его поверхности в качестве рецепторов для связывания антигенов. Один лимфоцит имеет на своей поверхности до 105 идентичных молекул АТ. АГ взаимодействует только с теми АТ-рецепторами, к которым имеет сродство. В результате связывания АГ с АТ генерируется сигнал, который стимулирует увеличение размеров клетки, ее размножение и дифференцировку в плазматические клетки, которые продуцируют АТ. Значимое для определения в сыворотке количество АТ образуется чаще всего через несколько суток.

Все АТ представлены основными классами иммуноглобулинов – IgG, IgA, IgM, IgE, IgD, – которые в биологических жидкостях отражают состояние гуморального иммунитета. Классы иммуноглобулинов отличаются антигенными особенностями константных доменов тяжелых цепей (Fc-фрагмент). АТ к живым и не живым АГ входят в состав существующих классов иммуноглобулинов. Количественное соотношение иммуноглобулинов представлено следующим образом: IgG – 75% (6-15 г/л); IgA – 15-20% (0,6-2,5 г/л); IgM – 7-10% (0,8-1,6 г/л); IgE – 0,02-0,04 г/л; IgD – 0,000001-0,0003 г/л.

Так как возрастание количества АТ происходит в результате взаимодействия с АГ, то основанная на этом реакция получила название «приобретенный иммунный ответ». Первичный контакт с АГ оставляет отпечаток в виде некой информации – иммунологической памяти, благодаря которой организм получает способность эффективно противостоять повторному заражению тем же возбудителем, т.е. приобретает состояние иммунитета. Приобретенный иммунитет характеризуется антигенной специфичностью, то есть иммунитет к одному микробу не обеспечивает защиты от другого инфекционного агента.

Многие микроорганизмы обитают внутри клеток организма-хозяина и поэтому недоступны для действия АТ. Obligатные внутриклеточные паразиты, в частности вирусы, способны размножаться только внутри клеток. Факультативно внутриклеточные микроорганизмы (микобактерии, лейшмании и др.) могут размножаться как в клетках, главным образом в макрофагах, так и вне их. Внутриклеточный способ все же остается предпочтительнее, т.к. обеспечивает защиту от факторов иммунитета. Против внутриклеточных паразитов в организме действует

особый механизм приобретенного иммунитета. Он обеспечивается отдельной субпопуляцией Т-лимфоцитов.

Местный иммунитет обеспечивается лимфоидным аппаратом субэпителиальных пространств и эпителиальными клетками, покрывающими слизистые оболочки органов, сообщающихся с внешней средой. Главным иммуноглобулином является sIgA. Ребенок рождается без sIgA. Секреторный компонент IgA – (SC) у новорожденного ребенка также отсутствует. Его следовые количества появляются к 5-7-му дню жизни. Иногда вместо sIgA у ребенка обнаруживают sIgM, который в определенной степени берет на себя функцию sIgA, что отражает эволюционные особенности развития иммунного ответа. Этот факт важно учитывать при оценке секреторного иммунитета у младенцев и детей дошкольного возраста. Возрастная динамика секреторного иммуноглобулина А совпадает с динамикой сывороточного IgA. Секреторный иммуноглобулин достигает в секретах максимальной концентрации к 10-11 годам.

Для понимания функциональных возможностей иммунитета растущего организма важно знать физиологию его становления, которая характеризуется наличием пяти критических периодов развития.

Первый критический период приходится на первые 28-30 дней жизни, второй – 3-6 мес., третий – до 2 лет, четвертый – 4-6 лет, пятый – до 12-15 лет.

По важности для становления иммунной системы перинатальный период уникальный. Созревание, «обучение» лимфоцитов и «приобретение» ими антиген-распознавательного репертуара, формирование иммунного ответа, иммунологической памяти, цитотоксичности, феномен иммунологической толерантности, которая существует у новорожденных, – вот далеко не полный перечень фундаментальных событий, которые происходят в перинатальный период и у детей в возрасте до 6 лет.

В норме здоровый доношенный новорожденный ребенок имеет особое, отличное от взрослого состояние иммунной системы, биологически целесообразное. Из стерильных условий внутриутробного существования ребенок переходит в мир, где его с первой секунды жизни и даже уже в родах атакует большое количество экзогенных антигенов вирусной, бактериальной и грибковой природы.

Состояние иммунной системы новорожденного в норме не иммунодефицитное. Просто большинство существующих механизмов

направлены им на сдерживание убыточной реакции и постепенное формирование нормэргического иммунного ответа. Если бы на каждый из антигенов у новорожденного формировался нормальный иммунный ответ по взрослому типу, то это привело бы к развитию запредельных, гиперэргических реакций и в конце концов к смерти ребенка.

Необходимо учитывать способность показателей крови детей к широким и индивидуальным колебаниям. Кроме того, на уровень лейкоцитов могут влиять: кормление, плач, беспокойство. Причем их количество может увеличиваться на 50%. Кроме того, если у ребенка имела место пренатальная патология, или он перенес хроническую внутриутробную гипоксию или острую асфиксию в родах, то при среднетяжелых и тяжелых формах перинатального поражения центральной нервной системы вследствие нарушения проницаемости гематоэнцефалического барьера в кровь попадают особые эндогенные антигены забарьерных органов (головного мозга), на которые иммунная система должна надлежащим образом реагировать, а это могло бы привести к развитию аутоиммунных реакций. Доказано, что в возникновении перивентрикулярной лейкомаляции ведущую роль играет именно такой патогенетический механизм.

Иммунная система новорожденного ребенка характеризуется следующими особенностями. Плод синтезирует собственные антитела, которые, независимо от природы антигенной стимуляции, являются полиреактивными IgM. В-лимфоциты новорожденного ребенка с фенотипом CD5⁺ способны к синтезу IgG₁ и IgG₃, но не IgG₂ или IgG₄, к которым относятся антитела к капсулярному полисахариду бактерий. Основное количество IgG ребенок получает от матери трансплацентарно, начиная с 35-й недели гестации. При этом IgG₂ плохо проникают через плацентарный барьер.

В В-клеточном репертуаре новорожденного ребенка преобладают незрелые В-лимфоциты. Для их фенотипа характерен высокий уровень экспрессии поверхностной молекулы sIgM и отсутствие sIgD, в то время как на большинстве В-лимфоцитов взрослых преобладают sIgD, и содержится лишь незначительное количество sIgM. У новорожденных связь антигена с поверхностным sIgM приводит к апоптозу незрелых В-лимфоцитов, поскольку они не связаны с инозитолфосфолипидным путем трансдукции сигнала внутрь клетки.

В-лимфоциты новорожденного ребенка не получают второго сигнала при кооперации с неонатальными Т-клетками, поскольку

для неонатальных Т-лимфоцитов характерен очень низкий уровень экспрессии CD^{40L}. Это снижает способность В-лимфоцитов новорожденного ребенка к изотипичному переключению классов иммуноглобулинов, а также подавляет способность Т-лимфоцитов к дифференцировке в Th1, которые должны усиливать макрофагальные реакции.

Отсутствие взаимодействия CD⁴⁰-CD^{40L} может обусловить преимущественно несоответствующее представление антигенов Т-лимфоцитам, так как нарушается экспрессия В-7 молекул на антиген-презентирующих клетках.

Соотношение между количеством профессиональных и непрофессиональных (преобладающих у новорожденного ребенка) клеток, которые «рекомендуют» антиген «наивным» Т-лимфоцитам, влияет на характер иммунного ответа на антиген: завершится он праймингом или толерантностью.

Однако в периферической крови новорожденного ребенка содержится небольшое количество зрелых В-лимфоцитов, которые имеют на своей поверхности достаточное количество sIgD. Низкие дозы антигенов, вводимых новорожденному ребенку, могут быть достаточными только для «премирования» зрелых, дифференцированных В-лимфоцитов и развития гуморального ответа. Если же доза антигена превышает определенный порог, то большинство незрелых про-В-лимфоцитов погибают путем апоптоза, а в зрелых развивается анэргия.

Субпопуляция Т-лимфоцитов-хелперов CD⁴⁺ является гетерогенной В ней преобладают «наивные», то есть те, которые не принимали ранее участия в иммунном ответе, «непремированные» Т-лимфоциты с фенотипом CD^{45RA+}, которые функционируют как индукторы супрессорных механизмов. Они продуцируют, главным образом, ИЛ-2 (80% «непремированных» Т-лимфоцитов у новорожденного ребенка в сравнении с 50% у взрослых). При этом доля этих «непремированных» Т-лимфоцитов достоверно выше у новорожденных детей, перенесших хроническую внутриутробную гипоксию (увеличивается до 90-92%).

Такие онтогенетические особенности иммунной системы новорожденного ребенка одновременно делают его организм уязвимым к срыву защитных реакций и развития инфекционных заболеваний. В дальнейшем, в ранний период адаптации, а именно на 1-й неделе жизни ребенка наблюдают кардинальные изменения в ге-

мограмме, известные как физиологический перекрест в формуле крови. Они отражают процессы иммунологической перестройки, происходящие в организме новорожденного. Большинство авторов рассматривают адаптацию как стрессовую реакцию, то есть комплекс гематологических и иммунологических изменений – проявление стресса новорожденного ребенка.

В отличие от плода, организм новорожденного ребенка подвергается влиянию большого количества раздражителей. Это приводит к своеобразной динамике показателей периферической крови.

Особенно интересными и важными являются изменения лейкоцитарной формулы. У новорожденных детей соотношение между нейтрофилами и лимфоцитами примерно такое же, как и у взрослых, или несколько преобладает количество нейтрофилов (как у беременных). В первые дни жизни количество нейтрофилов начинает быстро снижаться, а количество лимфоцитов – увеличиваться. Примерно к 4-5-му дню жизни процентное соотношение нейтрофилов и лимфоцитов уравнивается. Это так называемый первый физиологический перекрест лейкоцитов. По данным разных авторов, он может наблюдаться с 3-х по 7-е сутки жизни. Значительное индивидуальное различие в наступлении времени перекреста объясняют разными гено- и фенотипическими особенностями новорожденного ребенка (особенностями генотипа родителей, течения антенатального периода), характером родов, условиями окружающей среды и степенью его микробного заселения. На момент рождения у ребенка сформированы механизмы адаптации к новой среде. Одним из них является увеличенное количество лейкоцитов (в 3-4 раза выше нормы взрослого), что, учитывая массовую гибель нейтрофилов в реакциях фагоцитоза в первые часы и дни жизни, обеспечивает защиту кожи и слизистых оболочек.

Именно таким образом происходит презентация большого количества разнообразных экзогенных антигенов, что в свою очередь дает мощный импульс сформированному антенатально лимфоидному комплексу для его вовлечения в реакции иммунного ответа путем резкого повышения продукции лимфоцитов.

В дальнейшем доля лимфоцитов продолжает повышаться, а нейтрофилов – снижаться, и постепенно формируется обратное соотношение содержания нейтрофилов и лимфоцитов. С 10 мес. До 2,5 лет у детей отмечают максимальный физиологический лимфоцитоз (около 65%). В течение этого периода организм ребенка подвергается специфическо-

му антигенному воздействию (профилактические прививки, вирусы, бактерии и т.д.). Наблюдается количественное увеличение лимфоидной ткани (аденоиды, миндалины, лимфатические узлы). В конце концов под влиянием антигенной нагрузки клетки иммунной системы организма постепенно приобретают компетентность. У большинства детей к концу 2-го года жизни на некоторые инфекции развивается вторичный иммунный ответ. Постепенно происходит снижение процентного содержания лимфоцитов, при этом процессы гиперплазии лимфоидной ткани еще продолжают. Примерно к 4-5-му году жизни отмечают повторное равновесие между лимфоцитами и нейтрофилами. Это так называемый второй физиологический перекрест лейкоцитов. Возраст наступления второго перекреста имеет индивидуальные колебания – от 4 до 7 лет, зависит от фенотипических особенностей ребенка, функционального состояния основных органов и систем и условий его существования (материально-бытовые условия жизни, индивидуальное и коллективное воспитание, экология). Детей в возрасте 6-7 лет с немотивированным лимфоцитозом относят к «поздно стартующим», то есть имеющим задержку иммунного созревания.

В дальнейшем происходит постепенная инволюция лимфоидной ткани с одновременным совершенствованием ее функции, процент лимфоцитов начинает снижаться, а процент нейтрофилов – увеличиваться, достигая нормы взрослого человека.

Таким образом, первый критический период характеризуется тем, что иммунная система ребенка подавлена. Иммунитет имеет пассивный характер и обеспечивается материнскими АТ. В то же время собственная иммунная система находится в состоянии супрессии. Супрессорную функцию продолжают выполнять не только супрессоры CD⁸⁺, но и незрелые Т- и нулевые лимфоциты, что предотвращает развитие аутоагрессии. Значительно снижено содержание НК, обуславливая слабую противоопухолевую и противовирусную защиту. Система фагоцитоза не развита. Из факторов естественного иммунитета наиболее эффективен лизоцим (один из основных механизмов местной защиты). Система пропердина активируется благодаря большой антигенной нагрузке в первые дни жизни. Несовершенны барьеры кожи и слизистых оболочек, что обуславливает необходимость тщательного ухода за ними. Реакции активации комплемента по классическим и альтернативным путям ослаблены, дефицит С5-компонентов клинически проявляются в низкой опсонизирующей активности крови

(слабость антибактериальной защиты), склонности к избыточному накоплению продуктов воспаления. Ограничена секреция цитокинов, в том числе интерферонов и их быстрое истощение. Новорожденный проявляет слабую резистентность к условно-патогенной, гноеродной, грамотрицательной флоре. Характерна склонность к генерализации микробно-воспалительных процессов (*Pneumococcus*, *Klebsiella*, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus*), к септическим состояниям. Очень высока чувствительность ребенка к вирусным инфекциям, против которых он не защищен материнскими АТ.

Второй критический период (3–6 мес.) обусловлен разрушением материнских антител. Первичный иммунный ответ на проникновение инфекции развивается за счет синтеза IgM и не оставляет иммунологической памяти. Такой тип иммунного ответа наступает также при вакцинации против инфекционных заболеваний, и только ревакцинация формирует вторичный иммунный ответ с продукцией антител класса IgG. С 3-месячного возраста повышается синтез секреторного IgA, но недостаточность иммунного ответа сохраняется до 4 лет. Недостаточность системы местного иммунитета проявляется повторными ОРВИ, кишечными инфекциями и дисбактериозом, кожными заболеваниями. Дети отличаются очень высокой чувствительностью к респираторному синцициальному вирусу, ротавирусу, вирусам парагриппа, аденовирусам (высокая подверженность воспалительным процессам органов дыхания, кишечным инфекциям), чему также способствует низкая способность к синтезу интерферона. Развитие только первичного иммунного ответа без сохранения иммунологической памяти клинически также проявляется в том, что атипично протекают коклюш, корь, не оставляя иммунитета. Сохраняется супрессорная направленность иммунных реакций, биологическая суть которой заключается в предотвращении развития тяжелой иммунокомплексной патологии. Дебютируют многие наследственные болезни, включая первичные иммунодефициты. Резко нарастает частота пищевой аллергии, маскируя у детей атопические проявления.

В третьем критическом периоде (2-й год жизни) значительно расширяются контакты ребенка с внешним миром (свобода передвижения, социализация). Сохраняется первичный иммунный ответ (синтез IgM) на многие антигены. Вместе с тем, начинается переключение иммунных реакций на образование антител класса IgG, которые достигают 50% уровня у взрослых, IgA – 30%. Дефицит

IgG₂ сохраняется до 2-х лет. Система местного иммунитета остается незрелой, по-прежнему низкая способность к синтезу интерферона. Поэтому дети остаются чувствительными к вирусным и микробным инфекциям. В этот период впервые проявляются многие первичные иммунодефициты, аутоиммунные и иммунокомплексные болезни (гломерулонефрит, васкулиты и др.). Дети склонны к повторным вирусным и микробно-воспалительным заболеваниям органов дыхания, ЛОР-органов. Становятся более четкими признаки иммунодиатезов (атопический, лимфатический, аутоаллергический). Проявления пищевой аллергии постепенно ослабевают. По иммунобиологическим характеристикам значительная часть детей второго года жизни не готова к условиям пребывания в детском коллективе.

Четвертый критический период (4–6 лет) отличается тем, в первую очередь, что происходит второй физиологический перекрест в лейкоцитарной формуле крови: абсолютное содержание лимфоцитов снижается, а содержание нейтрофилов повышается. Средняя концентрация IgG и IgM в крови соответствует уровню взрослых, однако уровень IgA в крови еще не достигает окончательных значений. Формируется вторичный иммунный ответ, и в этом возрасте иммунологическая память обусловлена жизненным опытом каждого ребенка, повышается иммунорегуляторный индекс, уменьшается абсолютное количество В-лимфоцитов. При этом уровень секреторного IgA остается значительно ниже нормы, а значит сохраняется недостаточность иммунитета слизистых оболочек, учащаются рецидивы заболеваний носоглотки. Это нередко рассматривается как фактор риска формирования многих хронических заболеваний полигенной природы. Содержание IgE в плазме крови отличается максимальным уровнем в сравнении с другими возрастными периодами, что отчасти обусловлено довольно частыми в это период паразитарными инфекциями – лямблиозом, гельминтозами. Может нарастать аллергическая патология. Повышается частота проявлений иммунодефицитов, иммунопатологических заболеваний.

Пятый критический период (12–15 лет) происходит на фоне бурной гормональной перестройки (приходится на 12–13 лет у девочек и 14–15 лет – у мальчиков). На фоне повышения секреции половых стероидов уменьшается объем лимфоидных органов. Секреция половых гормонов ведет к подавлению клеточного звена иммунитета. Клиническим отражением этих процессов является повышение чувствительности к микобактериям туберкулеза

и другим инфекциям, от которых защищает преимущественно Т-звено. Содержание IgE в крови снижается. Окончательно формируются сильный и слабый типы иммунного ответа. Нарастает воздействие экзогенных факторов (курение, ксенобиотики и др.) на иммунную систему. После некоторого спада отмечается подъем частоты хронических воспалительных, а также аутоиммунных и лимфопролиферативных заболеваний. Тяжесть атопических болезней (бронхиальная астма и др.) у многих детей временно ослабевает, но они могут рецидивировать в молодом возрасте.

В современных условиях дети подвергаются воздействию вышеперечисленных факторов риска нарушений работы иммунной системы. Эти факторы неблагоприятно влияют на иммунитет у населения всех возрастных групп.

Учитывая изложенное, очевидно, что иммунореабилитационные мероприятия заслуживают особого внимания и должны стать составляющими программ сохранения и восстановления здоровья.

Литература

1. Зайчик А.Ш. *Общая патофизиология* / А.Ш. Зайчик, Л.П. Чурилов. - СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2008. - 624 с.
2. Казмирчук В.Е. *Клиническая иммунология и аллергология с возрастными особенностями: учебник* / В.Е. Казмирчук, Л.В. Ковальчук, Д.В. Мальцев. - [2-е изд., переработ. и допол.]. - К.: Медицина, 2012. - 520 с.
3. Кетлинский С.А. *Цитокины* / С.А. Кетлинский, А.С. Симбирцев. - СПб.: Фолиант, 2008. - 552 с.
4. *Клінічна імунологія та алергологія: підручник* / Г.М. Драннік, О.С. Прилуцький, Ю.І. Бажора та ін.; за ред. проф. Г.М. Дранніка. - К.: Здоров'я, 2006. - 888 с.
5. Ковальчук Л.В. *Врождённые компоненты иммунитета: Toll-подобные рецепторы в норме и при патологии* / Л.В. Ковальчук, М.В. Хорева, А.С. Варидова // ЖМЭИ. - 2005. - № 4. - С. 96-104.
6. Кокряков В.Н. *Очерки о врождённом иммунитете* / Кокряков В.Н. - СПб.: Наука, 2006. - 261 с.
7. Колхир П.В. *Доказательная аллергология-иммунология* / Колхир П.В. - М.: Практическая медицина, 2010. - 528 с.
8. Меджито Р. *Врождённый иммунитет* / Р. Меджито // Казанский мед. журнал. - 2004. - № 3. - С. 161-169.
9. Мейл Д. *Иммунология* / Д. Мейл, Дж. Бростофф, Д.Б. Рот, А. Ройтт; пер. с англ. - М.: Логосфера, 2007. - 568 с.
10. Новиков Д.К. *Клиническая иммунопатология: руководство* / Д.К. Новиков, П.Д. Новиков. - М.: Мед. лит., 2009. - 464 с.

11. Пособие по клинической иммунологии для практических врачей. Справочник врача «Иммунолог» / В.Е. Казмирчук, Д.В. Мальцев. – К.: Доктор-Медиа, 2010. – 328 с. – (Серия «Бібліотека «Здоров'я України»).
12. Семёнов Б.Ф. Концепция создания быстрой иммунологической защиты от патогенов / Б.Ф. Семёнов, В.В. Зверев // Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии. – 2007. – № 4. – С. 93-100.
13. Стефани Д.В., Вельтищев Ю.Е. Клиническая иммунология и иммунопатология детского возраста: руководство для врачей / Д.В. Стефани, Ю.Е. Вельтищев. – М.: Медицина, 1996. – 384 с., ил.
14. Хаитов Р. М. Иммунология: структура и функции иммунной системы: учебное пособие / Р.М. Хаитов. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 280 с., 12 табл., 68 рис. (цв.).
15. Ahrens P. Mutation of genes involved in the innate immune system as predictors of sepsis in very low birth weight infants / P. Ahrens, E. Kattner, B. Kohler [et al.] // J. Pediatr. Res. – 2004. – Vol. 55. – P. 652-656.
16. Akira S. Toll-like receptors in innate immunity / S. Akira, K. Takeda // Immunology. – 2005. – Vol. 17 (1). – P. 1-14.
17. Faber J. Human toll-like receptors 4 mutations are associated with susceptibility to invasive meningococcal disease in infancy / J. Faber, C.U. Meyer, C. Gemmer [et al.] // J. Pediatr. Infect. – 2006. – Vol. 25 (1). – P. 80-81.
18. Forno E. Diversity of the gut microbiota and eczema in early life / E. Forno, A. Onderdonk, J. VcCracken [et al.] // Clinical and Molecular Allergy. – 2008. – Vol. 6. – P. 11-20.
19. Lewis D.B. Developmental immunology and role of host defenses in fetal and neonatal susceptibility to infection / D.B. Lewis, C.B. Wilson // Infectious diseases of the fetus and newborn infants 25. – Saunders. Philadelphia, 2001. – P. 25-138.
20. Marodi L. Neonatal innate immunity to infectious agents / L. Marodi // J. Infect. Immun. – 2006. – Vol. 74 (4). – P. 74-19.
21. Montes A.H. The tlr4 (tlr4 Asp 299Gly) polymorphism is a risk factor for gram-negative and haematogenous osteomyelitis / A.H. Montes, V. Asensi, V. Alvarez [et al.] // J. Clin. Exp. Immunol. – 2006. – Vol. 143 (3). – P. 404-413.
22. Nutten S. Antibiotic administration early in life impaires specific humoral responses to an oral antigen and increases intestinal mast cell numbers and mediators concentrations / S. Nutten, A. Schumann, D. Donnicola [et al.] // Clinical and Vaccine Immunology. – 2007. – Vol. 2. – P. 190-197.
23. Renz-Polster H. Caesarean section delivery and the risk of allergic disorders in childhood / H. Renz-Polster, M.R. David, A.S. Buist [et al.] // Clin. Exp. Allergy. – 2005. – Vol. 35. – P. 1466-1472.
24. Romagnani S. The increased prevalence of allergy and the hygiene hypothesis: missing immune deviation, reduced immune suppression or both? / S. Romagnani // Immunology. – 2004. – Vol. 112. – P. 352-363.

25. Sadeghi K. Immaturity of infection control in preterm and term newborns is associated with impaired toll-like receptor signaling / K. Sadeghi, A. Berger, M. Langgartner [et al.] // J. Infect. Dis. – 2007. – Vol. 195 (2). – P. 296–302.

26. Viemann D. Expression of Toll-like receptors in neonatal sepsis / D. Viemann, G. Dubbel, S. Schleifenbaum // J. Pediatr. Res. – 2005. – Vol. 58. – P. 654–659.

27. Xu J. Expression of TLR and their association with cytokine responses in peripheral blood mononuclear cells of children with acute rotavirus diarrhea / J. Xu, Y. Yang, J. Sun [et al.] // J. Clin Exp. Immunol. – 2006. – Vol. 144 (3). – P. 376–381.

28. Yan S.R. Role of MyD88 in diminished tumor necrosis factor alpha production by newborn mononuclear cells in response to lipopolysaccharide / S.R. Yan, G. Qing, D.M. Byers [et al.] // J. Infect. Immun. – 2004. – Vol. 27 (3). – P. 1223–1229.

29. Zhang J.P. Changes and clinical significance of Toll-like receptor 2 and 4 expression in neonatal infections / J.P. Zhang, C.C. Yang, Y. Changes // Zhonghua Er Ke Za Zhi. – 2007. – Vol. 45 (2). – P. 130–133.

30. Zinkernagel R.M. Maternal antibodies, childhood infections, and autoimmune diseases / R.M. Zinkernagel // N. Engl. J. Med. – 2001. – Vol. 345. – P. 1331–1335.

Резюме

Сутьженко М.Ю., Соннов В.В. Особенности формирования иммунной системы у детей.

В статье обговариваются особенности строения и формирования иммунной системы у детей. Отдельно уделено внимание критическим периодам становления иммунной системы в разных возрастных группах, с акцентом на их клиническом отображении. Обоснована необходимость учета возрастного аспекта при подборе иммунореабилитационной программы.

Ключевые слова: иммунная система, клеточный иммунитет, гуморальный иммунитет, дети.

Резюме

Сутьженко М.Ю., Соннов В.В. Особливості формування імунної системи у дітей.

У статті обговорюються особливості будови і формування імунної системи у дітей. Окремо приділено увагу критичним періодам становлення імунної системи в різних вікових групах, з акцентом на їх клінічному відображенні. Обґрунтовано необхідність врахування вікового аспекту при підборі імунореабілітаційних програм.

Ключові слова: імунна система, клітинний імунітет, гуморальний імунітет, діти.

Summary

Sulzhenko M.Yu., Sonnov V.V. Peculiarities of the immune system in children.

The article deals with features of the structure and the formation of the immune system in children. Attention to the critical period of the formation of the immune system in different age groups is separately paid, with an emphasis on their clinical display. The necessity of taking into account the age aspect in selecting immunorehabilitation program is emphasized.

Key words: immune system, cellular immunity, humoral immunity, children.

Рецензент: д.мед.н., проф. Т.А. Сиротченко

ОСОБЕННОСТИ СОСТОЯНИЯ БИЛИАРНОЙ СИСТЕМЫ У ПОДРОСТКОВ С ВЕГЕТАТИВНЫМИ ДИСФУНКЦИЯМИ

Л.И. Таловерова, Т.А. Рычкова, М.Ф. Семенова

ГУ «Луганский государственный медицинский университет»

Введение

Болезни билиарной системы у детей школьного возраста составляют 80% всех хронических заболеваний желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [4], а функциональные расстройства билиарного тракта (ФРБТ) являются самыми распространенными среди них. По данным некоторых авторов, частота дисфункций желчных путей составляет от 50-60 до 90-95% [2,3].

Функциональные расстройства приводят к застою желчи в желчном пузыре (ЖП), что сопровождается осаждением большинства желчных кислот в промежутки между приемами пищи, а это в свою очередь создает условия для формирования сладжа и осаждению твердых веществ, что в дальнейшем может привести к камнеобразованию [2].

В зависимости от ведущих клинических проявлений дисфункциональные расстройства билиарного тракта подразделяются на дисфункции желчного пузыря (ДЖП) и сфинктера Одди, которые, в свою очередь, могут быть первичными и вторичными (Римский консенсус III). К первичным дискинезиям относят функциональные нарушения желчевыделительной системы на почве расстройства нейрогуморальных регуляторных механизмов. Вторичные дискинезии возникают рефлекторно при различных заболеваниях органов брюшной полости, отличительной особенностью которых является их прямая зависимость от степени выраженности основного заболевания [1.].

В настоящее время не вызывает сомнения, что ЖП, являясь висцеральным органом, находится под контролем многочисленных регулирующих влияний со стороны центральной нервной системы, периферической нервной системы, гормонов и желудочно-кишечных пептидов, которые обеспечивают синхронизацию последовательных физиологических процессов желчевыделения. Установлено, что характер моторно-эвакуаторной функции ЖП

определяется чувствительностью нервно-мышечного аппарата билиарного тракта к увеличению концентрации холецистокинина при воздействии различных желчегонных стимулов. На чувствительность гладкой мускулатуры к холецистокинину у пациентов с билиарными дискинезиями может влиять функциональное состояние вегетативной нервной системы [6].

Клинические проявления дисфункциональных расстройств билиарного тракта достаточно широки и неспецифичны, а их выраженность определяет качество жизни и самочувствие больного.

Тема статьи является фрагментом работы кафедры пропедевтики педиатрии с уходом за больными ГУ «Луганский государственный медицинский университет» №0113U006414 «Клинико-патогенетические аспекты дисплазии соединительной ткани у детей с патологией бронхо-легочной, сердечно-сосудистой и костно-мышечной систем и пути их реабилитации».

Целью исследования было изучить частоту встречаемости и особенности клинического течения функциональных расстройств желчного пузыря у подростков с вегетативными дисфункциями.

Материалы и методы исследования

Для реализации поставленной задачи обследован 71 подросток в возрасте от 13 до 16 лет, которые находились на стационарном лечении в кардио-ревматологическом отделении городской многопрофильной детской больницы №1 г. Луганска по поводу вегетативной дисфункции (ВД). Всем детям проведены общие клинические методы обследования. Для оценки функционального состояния билиарного тракта проведено биохимическое исследование крови по печеночному комплексу и ультразвуковое исследование (УЗИ) с дачей желчегонного завтрака.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью программы STATISTIKA 8 с использованием z-критерия для долей (тип критерия – двусторонний) [5].

Полученные результаты и их обсуждение

В зависимости от нозологии подростки были распределены на группы: 41 (57,7%) ребенок с ВД с преобладанием ваготонии (первая группа), 30 (42,3%) с преобладанием симпатикотонии (вторая группа). Группы были сопоставимы по полу и возрасту ($p=0,3083$). При этом у девочек чаще выявляли ВД с преобладанием ваготонии, а у мальчиков ВД с преобладанием симпатикотонии.

При объективном обследовании у большинства подростков (54,9%) наряду с симптомами, свойственными ВД, отмечались боли в верхних отделах живота. 25 (35,2%) детей жаловались на боли в верхних отделах живота справа, которые чаще носили тупой характер и были длительными. У 14 (19,7%) подростков отмечались боли в животе, в основном приступообразного характера. Абдоминалгии, как правило, усиливались после приема пищи и погрешностей в диете.

Вероятно болевой синдром, возникавший вследствие растяжения стенки ЖП, способствовал избыточному выделению ацетилхолина, значительно снижавшего образование холецистокинина в двенадцатиперстной кишке. Это, в свою очередь, вероятно, замедляло сократительную функцию ЖП [4].

Из диспепсических расстройств наиболее частыми были тошнота, отрыжка горьким, горечь во рту по утрам. Последние более характерны для подростков первой группы и отмечались в 53,6% случаев. У подростков второй группы горечь во рту и отрыжка отмечались в 16,7% случаев. Клинически дисфункции билиарного тракта у 7 (13,2%) подростков сопровождались снижением аппетита, нарушением стула (преимущественно запорами), эпизодическими приступами тошноты. При грубых нарушениях диеты у 9 (16,9%) подростков возникала рвота, которая приносила облегчение, в рвотных массах присутствовала желчь.

При пальпации живота преобладала локализация боли в правом подреберье, у 22 (30,9%) подростков были слабо положительными симптомы Кера и Мерфи.

При проведении УЗИ с дачей желчегонного завтрака, ДЖП выявлена у 53 (74,6%) подростков. Гипотонический тип дисфункции ЖП был констатирован у 37 детей (69,8%), гипертонический тип – у 16 (30,2%) детей. Перегибы ЖП выявлены у 14 (26,4%) пациентов. Признаки воспаления в ЖП диагностированы в 3,7% случаях. При этом более чем у 1/3 подростков (35,8%) течение ДЖП было бессимптомным.

Анализ полученных данных свидетельствовал о том, что ДЖП чаще – в 87,8% случаев отмечалась у подростков с ВД с преобладанием ваготонии и у 17 (56,7%) пациентов с симпатикотонией, что было статистически значимым ($p=0,004$). При анализе типа ДЖП в исследуемых подгруппах установлено, что в первой подгруппе чаще ДЖП по гипомоторному типу отмечалась у 28 (68,3%) пациентов, а гипермоторный

тип ДЖП составил 19,5% ($p < 0,001$). Приблизительно с одинаковой частотой встречался гипомоторный (30,0%) и гипермоторный (26,7%) тип ДЖП у подростков второй группы ($p = 0,3855$).

Таким образом, появление дезинтегративных и дезадаптивных реакций в работе вегетативной нервной системы, изменение тонуса ее симпатического и парасимпатического отделов и преобладание тонуса одного из них, оказывают неблагоприятное влияние на моторные процессы в ЖП.

Выводы

1. Проведенные исследования показали, что формирование дисфункции билиарного тракта у подростков имело тесную связь с выраженностью синдрома вегетативной дисфункции.

2. Дисфункции желчного пузыря отмечались у 36 (87,8%) подростков с ВД с преобладанием ваготонии и у 17 (56,7%) пациентов с симпатикотонией, что было статистически значимым ($p = 0,004$).

3. У пациентов с преобладанием тонуса парасимпатической нервной системы чаще наблюдались дисфункции желчного пузыря по гипомоторному типу ($p < 0,001$), с преобладанием симпатической – с одинаковой частотой встречались оба типа дисфункции желчного пузыря ($p = 0,3855$).

4. Учитывая бессимптомное течение дисфункции желчного пузыря более чем у 1/3 подростков, целесообразно проведение ультразвукового исследования функции желчного пузыря всем подросткам, находящимся на лечении по поводу вегетативной дисфункции.

5. Перспективы дальнейших исследований. Планируется провести сравнение качественных и количественных характеристик в двух независимых группах, корреляционный и регрессионный анализ для понимания механизмов развития дисфункций желчного пузыря, разработки эффективных схем лечения и реабилитации данной группы пациентов.

Литература

1. Майданник В.Г. Римські критерії III (2006) діагностики функціональних гастроінтестинальних розладів у дітей / В.Г. Майданник // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2007. – № 3. – С. 5-13.
2. Белоусов Ю.В. Опыт применения препарата холудексан при лечении билиарных дисфункций у детей / Ю.В. Белоусов, Е.В. Шутова // Здоровье ребенка. – 2012. – № 6 (41). – С. 137-141.
3. Запруднов А.М. Билиарная патология у детей / А.М. Запруднов, Л.А. Харитоновна. – М.: Медицинское информационное агентство, 2008. – 376 с.

4. Козловский А.А. Функциональные заболевания билиарного тракта у детей / А.А. Козловский // Медицинские новости. – 2008. – № 2. – С. 34-38.

5. Трухачева Н.В. Математическая статистика в медико-биологических исследованиях с применением пакета STATISTICA / Н.В. Трухачева. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. – С. 198-200.

6. Федоров Н.Е. Показатели секреции холецистокинина, вегетативной регуляции сердечного ритма и уровень тревожности у больных с моторной дисфункцией желчного пузыря / Н.Е. Федоров, Л.М. Немцов // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2003. – № 3. – С. 50-54.

Резюме

Таловерова Л.И., Рычкова Т.А., Семенова М.Ф. Особенности состояния билиарной системы у подростков с вегетативными дисфункциями.

В настоящее время не вызывает сомнений факт единства вегетативных нарушений с дисфункциями желчного пузыря. Исследована функция желчного пузыря у 71 подростка в возрасте от 13 до 16 лет с вегетативными дисфункциями. Среди них дисфункция желчного пузыря выявлена у 53 (74,6%) подростков. У детей с преобладанием тонуса парасимпатической нервной системы чаще наблюдаются гипомоторные дисфункции желчного пузыря ($p < 0,001$), с преобладанием симпатической – с одинаковой частотой встречались оба типа дискинезии желчного пузыря ($p = 0,3855$).

Ключевые слова: подростки, функциональные нарушения билиарной системы, вегетативные дисфункции.

Резюме

Таловерова Л.И., Рычкова Т.А., Семенова М.Ф. Особливості стану біліарної системи у підлітків із вегетативними дисфункціями.

У наш час не викликає сумнівів факт спорідненості вегетативних розладів з дисфункціями жовчного міхура. Вивчена функція жовчного міхура у 71 підлітка віком від 13 до 16 років з вегетативними дисфункціями. Дисфункцію жовчного міхура виявлено у 53 (74,6%) з них. У дітей з переважанням тонусу парасимпатичної нервової системи частіше спостерігались гипомоторні дисфункції жовчного міхура ($p < 0,001$), з переважанням симпатичної – з однаковою частотою зустрічались обидва типи дисфункції жовчного міхура ($p = 0,3855$).

Ключові слова: підлітки, функціональні порушення біліарного тракту, вегетативні дисфункції.

Summary

Taloverova L.I., Rychkova T.A., Semenova M.F. State of biliary system in adolescents suffering from vegetative dysfunctions.

The primary dyskinesia is functional disorder of biliary system on a background of disorder of neurohumoral regulator mechanisms. The function of gallbladder was determined in 71 adolescents within the age group of 13 to 16 years old who were suffering from vegetative dysfunctions. However, dysfunction of gallbladder was detected in 53 (74.6%) of them. Children with predominance of tone of the parasympathetic nervous system had more frequent hypomotor dysfunctions of gallbladder ($p < 0,001$), with predominance sympathetic – both types of dyskinesia of gallbladder were determined with identical frequency ($p = 0,3855$).

Key words: adolescent, functional disorders of biliary tract, vegetative dysfunctions.

Рецензент: д.мед.н., проф. Т.А. Сиротченко

**ЕКОЛОГІЧНІ ПРОБЛЕМИ
ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ
ТА КЛІНІЧНОЇ МЕДИЦИНИ**

**СОСТОЯНИЯ ГУМОРАЛЬНОГО ЗВЕНА ИММУНИТЕТА
И ЦИТОКИНОВОГО ПРОФИЛЯ У БОЛЬНЫХ
ИШЕМИЧЕСКОЙ БОЛЕЗНЬЮ СЕРДЦА В СОЧЕТАНИИ
С ХРОНИЧЕСКИМ ОБСТРУКТИВНЫМ ЗАБОЛЕВАНИЕМ
ЛЕГКИХ НА ФОНЕ ПОСТТРАВМАТИЧЕСКОГО
СТРЕССОВОГО РАССТРОЙСТВА**

Л.Н. Иванова, Ю.В. Сидоренко, Е.А. Холина

ГУ «Луганский государственный медицинский университет»

Введение

Согласно данным ООН, с начала конфликта на Донбассе погибли более 8 тыс. человек, более 15 тыс. – получили ранения и около 7 тыс. человек стали инвалидами. В последнее время появилось понятие «синдром АТО» как разновидность посттравматического стрессового расстройства (ПТСР), возникающего не только у военнослужащих, но и у мирного населения Донбасса, попавшего в негативные дистрессовые условия, влияющие на качество жизни и изменяющие клиническое течение патологии внутренних органов, в том числе и сочетанной. Частота сочетанного течения ишемической болезни сердца (ИБС) и хронического обструктивного заболевания легких (ХОЗЛ), по данным различных авторов, составляет от 18,7 до 53,3% [4].

Столь разные факторы риска развития атеросклероза и ССЗ [1], объединенных лишь респираторной системой как точкой приложения, заставили вести поиск в направлении такого процесса в легких, который мог бы вызывать и системный ответ. О наличии системных эффектов при ХОБЛ писали многие авторы [5,7,11], а клинические наблюдения показали, что пациенты с сочетанием ИБС и ХОБЛ имеют значительно большую летальность по сравнению с пациентами, у которых ХОБЛ не отмечалась [6].

Было получено множество данных о связи системного воспаления с риском ИБС. Например, Thomsen et al. проверили базовый уровень С-реактивного белка (СРБ), фибриногена и лейкоцитов у 8656 пациентов с ХОБЛ. Затем провели мультифакторный анализ риска развития в течение 5 лет целого ряда других заболеваний. Было выявлено, что у пациентов с повышенным уровнем всех 3-х

указанных маркеров (СРБ >3 мг/л, фибриноген >14 мкмоль/л, лейкоциты $>9 \times 10^9$ /л) 5-летний риск развития ИБС был повышен в 2,19 раза, инфаркта миокарда (ИМ) – в 2,32 раза, сердечной недостаточности (СН) – в 2,63 раза [8].

Полученные результаты заставляют задуматься о том, что такое положение вещей можно расценивать именно как синтропию, а не простой набор болезней, объединенных одним фактором риска [9].

Увеличение содержания СРБ при воспалительных процессах приводит к усилению продукции провоспалительных цитокинов, активации системы комплемента, способствует захвату липопротеидов низкой плотности макрофагами, адгезии лейкоцитов сосудистым эндотелием, т. е. активирует воспалительный каскад [3].

Целью нашего исследования было изучение состояния гуморального звена иммунитета, цитокинового профиля и уровня СРБ у больных ишемической болезнью сердца в сочетании с хроническим обструктивным заболеванием легких на фоне ПТСТР.

Материалы и методы исследования

Под нашим наблюдением находилось 53 больных ИБС в сочетании с ХОЗЛ на фоне ПТСТР, в возрасте от 23 до 69 лет, проживающих в зоне АТО. Верификацию ИБС осуществляли в соответствии с Приказом МЗ Украины № 436 (2006) и рекомендациями Европейского общества кардиологов (2011, 2014) [2], ХОЗЛ – Приказом МЗ Украины № 128 (2007) [7].

Для определения СРБ в сыворотке использовали метод латекс-агглютинации «СРБ-латекс-тест» с помощью диагностических наборов «Cormaу» (Польша). Циркулирующие иммунные комплексы (ЦИК) исследовали по методике Ю.А. Гриневича и Л.Я. Каменец (1989), используя ПЭГ-тест ОП 280. Определение концентрации провоспалительных цитокинов (TNF α , IL - 1 β , IL-2 и IL-6) и противовоспалительного (IL-10) в сыворотке крови проводили методом ИФА с использованием реагентов производства «ProCon» («Протеиновый контур» РФ, СПб) по методикам производителя. Статистическая обработка материала проведена с помощью математического пакета STATISTICA версия 6.0 (StatSoft Inc., США).

Полученные результаты и их обсуждение

У обследованных больных с сочетанной патологией отмечалось увеличение уровня СРБ в сыворотке крови, который составлял в среднем $45,7 \pm 4,6$ мг/мл (при норме $6,3 \pm 1,1$ мг/мл; $p < 0,05$), а у па-

циентов с выраженным процессом атерогенеза (гиперлипидемия II б типа) - $58,8 \pm 6,3$ мг/мл, что было выше нормы в 9,33 раза ($p < 0,01$).

Анализ полученных результатов показал, что у больных ИБС в сочетании с ХОБЛ на фоне ПТСР имеются нарушения гуморального звена иммунного гомеостаза. Уровень ЦИК в сыворотке крови составлял $3,72 \pm 0,37$ г/л (при норме $1,65 \pm 0,09$ г/л; $p < 0,01$), что было в 2,25 раза выше нормы. Мелкомолекулярные фракции иммунных комплексов равнялись $1,16 \pm 0,19$ г/л (при норме $0,34 \pm 0,03$ г/л; $p < 0,01$), средномолекулярные - $1,71 \pm 0,42$ г/л (при норме $0,58 \pm 0,04$ г/л; $p < 0,01$), крупномолекулярные - $0,85 \pm 0,12$ г/л (при норме $0,73 \pm 0,06$ г/л; $p > 0,05$). Таким образом, у больных с сочетанной патологией сердечно-сосудистой и бронхолегочной систем на фоне ПТСР наблюдалось формирование иммуннокомплексных реакций.

При исследовании ЦК в сыворотке крови больных ИБС в сочетании с ХОБЛ на фоне ПТСР наблюдался существенный рост концентрации провоспалительных (TNF α , IL-1 β , IL-2, IL-6) на фоне умеренного повышения противовоспалительного (IL-10) ЦК. Уровень TNF α в периферической крови больных возрастал в 4,88 раза (при норме $9,4 \pm 1,3$ пг/мл; $p < 0,01$), IL-1 β - в 2,77 раза (при норме $12,3 \pm 1,4$ пг/мл; $p < 0,01$), IL-2 - в 1,62 раза (при норме $17,3 \pm 1,6$ пг/мл; $p < 0,01$) и IL-6 - в 2,13 раза (при норме $19,6 \pm 2,1$; $p < 0,01$).

У обследованных пациентов с сочетанной патологией на фоне ПТСР наблюдалось также умеренное повышение концентрации противовоспалительного цитокина IL-10 в сыворотке крови ($29,8 \pm 2,9$ пг/мл; при норме $17,2 \pm 2,0$ пг/мл; $p < 0,01$).

Таким образом, у больных ИБС в сочетании с ХОЗЛ на фоне ПТСР отмечались сдвиги со стороны показателей ЦК, которые характеризовались существенным повышением содержания провоспалительных ЦК (IL-1 β , IL-2, IL-6, TNF α) при умеренном росте концентрации противовоспалительного (IL-10) ЦК.

Выводы

1. У больных ишемической болезнью сердца в сочетании с хроническим обструктивным заболеванием легких на фоне посттравматической стрессовой реакции прослеживалось достоверное повышение уровня ЦИК в сыворотке крови, преимущественно за счет содержания патогенных средне- и мелкомолекулярных иммунных комплексов, а также дисбаланс содержания про- и противовоспалительных цитокинов крови.

2. В дальнейшем планируется изучить динамику иммунных и биохимических показателей при дополнительном использовании в комплексной терапии иммуностимулирующих лекарственных препаратов.

Литература

1. Горбась І.М. Популяційні аспекти серцево-судинних захворювань у до-рослого населення України / І.М. Горбась, І.П. Смирнова // Український карді-ологічний журнал.- Спеціальний випуск. - 2006. - С.44-48.

2. Серцево-судинні захворювання: Методичні рекомендації діагностики та лікування / За ред. В.М. Коваленка та М.І. Лутая. - Київ: Здоров'я Укра-їни, 2005. - 542 с.

3. Типовые реакции иммунной системы при различных патологических процессах / А.М. Земсков, М.А. Земсков, В.И. Золодедов [и др.] // Журн. теоретической и практической медицины. - 2004. - Т. 2, № 1. - С. 6 - 12.

4. Cardiovascular disease in patients with chronic obstructive pulmonary disease, Saskatchewan Canada cardiovascular disease in COPD patients / S.M. Curkendall, C. Deluise, J.K. Jones [et al.] // Ann. Epidemiol. - 2006. - Vol. 16. - P. 63-70.

5. Fox K. Guidelines on the management of stable angina pectoris. The task force on the management of stable angina pectoris of European society of cardiology / K. Fox // Europ. Heart J. - 2006. -Vol. 27, № 11. - P. 1341-1381.

6. ERS task force in collaboration with ESCMID. Guidelines for the manage-ment of adult lower respiratory tract infections // Eur. Respir. J. - 2005. - Vol. 26, № 6. - P. 1138-1180.

7. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of COPD: revised 2011. - http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_Report_2013_Feb20.pdf

8. Inflammatory biomarkers and comorbidities in chronic obstructive pulmonary disease / Thomsen M., Dahl M., Lange P. [et al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. - 2012. Vol. 186, № 10. - P. 982-988. 35.

9. Sin D.D. Chronic obstructive pulmonary disease as a risk factor for cardiovascular morbidity and mortality / D.D. Sin, S.F. Man // Proc. Am. Thorac. Soc. - 2005. - Vol. 2 (1). - P. 8-11.

10. The Relationship between Lung Inflammation and Cardiovascular Disease / Van Eeden S., Leipsic J., Man S.F.P., Sin D.D. // Am J Respir Crit Care Med. 2012. Vol. 186. № 1. P. 11-16.

11. The Spanish Study. Distribution and prognostic validity of the new global initiative for chronic obstructive lung disease grading classification / Joan B. Soriano [et al.] // Chest. - 2013. - Vol. 143(3). - P. 694-702.

Резюме

Иванова Л.Н., Сидоренко Ю.В., Холина Е.А. *Состояния гуморального звена иммунитета и цитокинового профиля у больных ишемической болезнью сердца в сочетании с хроническим обструктивным заболеванием легких на фоне посттравматического стрессового расстройства.*

У больных ишемической болезнью сердца в сочетании с хроническим обструктивным заболеванием легких на фоне посттравматической стрессовой реакции прослеживалось достоверное повышение уровня ЦИК в сыворотке крови, преимущественно за счет содержания патогенных средне- и низкомолекулярных иммунных комплексов, а также дисбаланс содержания про- и противовоспалительных цитокинов крови.

Ключевые слова: ишемическая болезнь сердца, хроническое обструктивное заболевание легких, посттравматическая стрессовая реакция, гуморальное звено иммунитета, цитокиновый профиль крови.

Резюме

Иванова Л. М., Сидоренко Ю. В., Холина О. А. *Стан гуморальної ланки імунітету та цитокинового профілю у хворих на ішемічну хворобу серця у поєднанні з хронічним обструктивним захворюванням легень на фоні посттравматичного стресової реакції.*

У хворих на ішемічну хворобу серця у поєднанні з хронічним обструктивним захворюванням легень на фоні посттравматичної стресової реакції простежувалося достовірне підвищення рівня ЦІК в сироватці крові, переважно за рахунок вмісту патогенних середньо- і мікромолекулярних імунних комплексів, а також дисбаланс вмісту про- і протизапальних цитокінів крові.

Ключові слова: ішемічна хвороба серця, хронічне обструктивне захворювання легень, посттравматична стресова реакція, гуморальна ланку імунітету, цитокиновий профіль крові.

Summary

Ivanova L. N., Sydorenko Yu. V., Kholina E.A. *State of humoral immunity and cytokine profile in patients with coronary heart disease combined with chronic obstructive pulmonary disease on the background of post-traumatic stress disorder.*

In patients with coronary heart disease combined with chronic obstructive pulmonary disease on the background of posttraumatic stress reactions was observed a significant increase in the level of the CEC in the serum, mostly due to the content of pathogenic medium to small molecule immune complexes, as well as the imbalance of pro- and anti-inflammatory cytokines of blood.

Key words: ischemic heart disease, chronic obstructive lung disease, post-traumatic stress reaction, humoral immunity, cytokine profile of blood.

Рецензент: д.мед.н., проф. Я.А. Соцкая

ИШЕМИЧЕСКАЯ БОЛЕЗНЬ СЕРДЦА И ЛЕЧЕНИЕ РОЗУВАСТАТИНОМ: ЗА И ПРОТИВ

А.С. Липатникова

Луганский государственный медицинский университет

Одной из основных причин смертности, развитием серьезных осложнений во всех странах мира считается ишемическая болезнь сердца (ИБС) и другие сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) [1,2,3]. Конечно, за последние годы в лечении этих заболеваний был достигнут определенный прогресс [4]. Это привело к значительному улучшению прогноза и качества жизни больных, однако до сих пор остается достаточно высоким риск развития сердечно-сосудистых осложнений. И, несмотря на использование современных стратегий лечения: применение препаратов с доказанным положительным действием - ацетилсалициловой кислоты, β -блокаторов, ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента, у большинства больных происходит прогрессирование заболевания [5].

Сегодня наиболее важным аспектом в лечении пациентов считается использование препаратов снижающих уровень липидов крови с целью уменьшения риска развития сердечно-сосудистых осложнений.

Такие крупные международные эпидемиологические исследования, как PSC [6], MRFIT [7] и INTERHEART [8] показали прямую зависимость между уровнем холестерина (ХС) и риском развития ИБС. В метаанализе проспективных рандомизированных контролируемых клинических исследований по снижению ХС, включавший 90 тыс. пациентов, принимавших различные группы статинов была продемонстрирована польза статинов и снижение уровня липидов крови [9]. Так, было показано, что при снижении ХС липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) только на 1 ммоль / л - происходит снижение риска смерти: на 12% - от всех причин, на 23% - от всех основных коронарных событий, на 26% - от острого инфаркта миокарда на 24% - от процедур коронарной реваскуляризации, на 17% - от инсульта и на 21% - от всех сердечно-сосудистых событий.

В других рандомизированных клинических исследованиях было показано, повышение ХС липопротеидов высокой плотности

(ЛПВП) может принести дополнительную пользу особенно в сочетании со снижением уровня ХС ЛПНП [10-12]. Также и различные лекарственные средства. Безусловно, среди используемых препаратов, влияющих на липидный спектр, статины (ингибиторы 3-гидрокси-3-метил-глутарил-коэнзим-А-редуктазы-ГМГ-КоА-редуктазы), являются средствами первой линии в лечении дислипидемии у пациентов с факторами риска ССЗ.

Статины, конкурентно ингибируют один из важнейших ферментов синтеза ХС - редуктазы ГМГ-КоА на ранней стадии процесса образования мевалоновой кислоты с ГМГ-КоА, в результате чего в гепатоцитах возникает недостаток ХС, что в свою очередь вызывает экспрессию на поверхности гепатоцитов дополнительных рецепторов для ЛПНП. При этом повышается их активность, что ведет к снижению концентрации ХС ЛПНП в плазме крови [13].

За последние годы миллионы пациентов во всем мире, относящихся к группе высокого риска, получают препараты этого класса в рамках вторичной профилактики. Сегодня в клинической практике широко применяется несколько классов статинов, среди которых особое место занимает препарат последнего поколения - розувастатин.

Розувастатин обладает неоспоримыми преимуществами относительно фармакологических и клинических свойств по сравнению с другими статинами. Этот препарат имеет наиболее длительный период полувыведения среди всех статинов и является единственным статином, который минимально метаболизируется системой цитохрома Р450 (Суры 450) без значительного привлечения изофермента 3А4.

Следовательно, вероятность лекарственных взаимодействий розувастатина и других препаратов очень низка [19]. Биодоступность розувастатина при пероральном приеме составляет 20%. Постоянная концентрация находится в пределах 3-5 ч, что больше, чем у других статинов (обычно менее 3 ч). Стартовая доза розувастатина составляет 5-10 мг, а терапевтический эффект появляется в течение первой недели после начала терапии. Через две недели эффект лечения достигает 90%. Максимальное действие препарата регистрируется обычно в четвертое воскресенье и поддерживается при постоянном приеме.

Так, было доказано, что розувастатин в дозе 10 мг / сут. уменьшает уровень ХС ЛПНП на 50% (примерно на 2,1 ммоль / л при среднем уровне ХС) и приводит к повышению уровня ХС ЛПВП на 8-14% [14-17]. В отличие от ловастатина, симвастатина и аторвастатина, подвергается минимальному метаболизму в печени. При-

мерно 90% выводится в неизмененном виде через кишечник, примерно 5% выводится в неизмененном виде почками.

Очевидные преимущества розувастатина, по сравнению с другими статинами, вызванные его способностью в большей степени взаимодействовать с ГМГ-КоА-редуктазой, что связано с высокой аффинностью к активному центру этого энзима [18]. По данным клинических исследований и маркетинговых наблюдений, было показано, что препарат хорошо переносится. Серьезные неблагоприятные явления, такие как миопатия ($<0,1\%$), рабдомиолиз ($<0,01\%$) или гепатит ($<0,01\%$), крайне редки при лечении в суточной дозе 5-20 мг [20,21]. Во время приема розувастатина был зарегистрирован низкий процент появления протеинурии (0,2-1,2%). По данным исследований, протеинурия была преходящей и не была связана с нарушением функции почек [20,21].

Холестеринснижающая терапия стала важнейшим компонентом в лечении и профилактике заболеваний, связанных с атеросклерозом. Так, в крупной клинической программе GALAXY было проведено 18 многоцентровых рандомизированных контролируемых исследований с применением статинов для изучения связи между оптимальным контролем липидов, атеросклерозом, сердечно-сосудистой заболеваемостью и смертностью [13]. Исследование делилось на три большие категории:

- 1) изучение влияния розувастатина на липиды и маркеры воспаления: COMETS, DISCOVERY, ECLIPSE, EXPLORER, LUNAR, MERCURY I, MERCURY II, ORBITAL, POLARIS, PULSAR, STELLAR;
- 2) изучение влияния розувастатина на атеросклеротическое поражение коронарных и сонных артерий: ASTEROID, METEOR, ORION;
- 3) изучение влияния розувастатина на риск развития сердечно-сосудистых осложнений, сердечно-сосудистую и общую смертность: AURORA, CORONA, JUPITER.

В ходе реализации программы GALAXY были показаны преимущества розувастатина в нормализации показателей липидного обмена, маркеров воспаления и обратного развития атеросклероза в коронарных и сонных артериях.

Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование JUPITER оценивало снижает ли терапия розувастатином (20 мг / сут) по сравнению с плацебо частоту основных кардиоваскулярных событий [24]. Было показано положительное влияние розувастатина на прогноз у лиц с уже имеющимися ССЗ;

снижение заболеваемости и смертности, в группе пациентов, ассоциированной с сердечно - сосудистыми событиями. При анализе 15548 пациентов, участвовавших в исследовании JUPITER, выяснилось, что частота сосудистых событий среди лиц, получавших розувастатин, уменьшилась на 55%, а уровень ЛПНП был $<1,8$ ммоль / л. В данном исследовании розувастатин доказал эффективность, как препарат для первичной профилактики сердечно - сосудистых осложнений.

Кроме доказанного гиполипидемического действия розувастатин обладает множеством и других терапевтических свойств, так называемых «плейотропных эффектов» [25]. Так, розувастатин нормализует функцию эндотелия за счет непосредственного влияния на эндотелий сосудов. Ингибирует агрегацию тромбоцитов, изменяя содержание холестерина в их мембране, и снижает содержание изопростаноидов, которые являются маркерами оксидативного стресса и сильными активаторами тромбоцитов. Подавляет экспрессию ингибитора активатора плазминогена-1 на поверхности гладкомышечных клеток и усиливает экспрессию тканевого активатора плазминогена на поверхности эндотелиальных клеток, причем данный эффект является дозозависимым. Имеющиеся антитромботические свойства крайне важны, потому, что основной причиной смертности при ССЗ являются именно проявления атеротромбоза.

Было доказано, что главным фактором острого коронарного синдрома в большинстве случаев служат «нестабильные» атеросклеротические бляшки, которые содержат большое количество клеток воспаления. С учетом этого, особую ценность представляют исследования, посвященные влиянию розувастатина на воспаление. Так, было доказано, что розувастатин уменьшает адгезию лейкоцитов к эндотелию в ответ на воздействие провоспалительных медиаторов (фактор активации тромбоцитов, лейкотриен В₄).

Розувастатин зарегистрирован во многих странах и с успехом применяется в течение последних нескольких лет. Появление розувастатина дает основание предполагать, что это эффективное средство как для лечения, так и профилактики ССЗ. А благодаря появлению дженериков применение препарата стало доступным широкому кругу пациентов. Розувастатин выпускается с полным набором дозировок (5, 10, 20 и 40 мг), что облегчает подбор дозы препарата в различных клинических ситуациях, повышает приверженность пациента к лечению. Таким образом, розувастатин является высокоэффективным и безопасным препаратом для первичной и вторичной профилактики ССЗ.

Под нашим наблюдением находилось 62 больных с диагнозом: ИБС. Стабильная стенокардия напряжения функциональный класс (ССН ФК) II и III, которым на фоне базовой терапии был назначен розувастатин в дозе 5-20 мг в сутки в течение двух недель. Всем пациентам был проведен тщательный сбор жалоб, анамнеза, физикальное обследование, клиническое исследование. Для верификации диагноза использовались электрокардиография (ЭКГ), велэргометрия (ВЭМ) и эхокардиография (ЭхоКГ), лабораторное исследование включало в себя исследование спектра ХС (ЛПВП, ЛПНП и ТГ) и функциональных проб печени.

После двухнедельной терапии у 42% больных с ССН ФК II на фоне клинически значительного урежения (вплоть до отсутствия) приступов стенокардии было отмечено лабораторно- достоверное снижение уровня ХС, ЛПНП и ТГ в пределах 1 ммоль\л. 28% пациентов с ССН ФК II клинически отмечали уменьшение частоты приступов до 5 в неделю, и подтверждалось лабораторными показателями - снижение уровня ХС, ЛПНП и ТГ в пределах 0,5 ммоль\л.

У 46% больных с III ФК ССН было также установлено уменьшение частоты и интенсивности приступов - менее 10 в неделю, 54% пациента отмечали первично уменьшение интенсивности приступов, а затем их частоты - от 10 до 15 в неделю. У всех пациентов с ССН ФК III было также отмечено снижение уровня ХС, ЛПНП и ТГ в пределах 1 ммоль\л.

Согласно данным ЭКГ у 58% больных с ССН ФК II исчезла депрессия сегмента ST, а 42% отмечают повышение толерантности к физической нагрузке при II ФК ССН. Что касается больных с III ФК ССН, то исчезновение депрессии сегмента ST отмечалось у 38%, а 62% пациентов отмечали некоторое повышение толерантность к физической нагрузке. Все пациенты отмечали приемлемый уровень переносимости препарата. Таким образом, следует отметить, что розувастатин является эффективным статином и антиишемическим препаратом при II и III ФК ССН. Он обеспечивает стабильный эффект при длительном применении. А, в сочетании с базисной терапией, повышает толерантность к физической нагрузке и приводит у уменьшению частоты и интенсивности ангинозных приступов.

Литература

1. Шальнова С.А. Ишемическая болезнь сердца: распространенность и лечение (по данным клинико-эпидемиологических исследований) / С.А. Шальнова, А.Д. Деев // Терапевтический архив. – 2011. – № 1. – С. 7-12.

2. Forecasting the future of cardiovascular disease in the united states: a policy statement from the american heart association / P.A. Heidenreich, J.G. Trogon, O.A. Khavjou [et al.] // *Circulation*. – 2011. – Vol. 123. – P. 933-944.
3. On behalf of the American heart association statistics committee and stroke statistics subcommittee. Heart disease and stroke statistics-2010 update: a report from the American Heart Association / D. Lloyd-Jones, R.J. Adams, T.M. Brown [et al.] // *Circulation*. – 2010. – Vol. 121. – P.e46-e215.
4. Management of angina pectoris. Recommendations of the Task Force of ESC // *Eur.Heart.J.* – 2006. – Vol.27. – P.1341-1381.
5. Lifetime risk of developing coronary heart disease / D.M. Lloyd-Jones, M.G. Larson, A. Beiser [et al.] // *Lancet*. – 1999. – Vol. 353. – P. 89-92.
6. Prospective Studies Collaboration. Collaborative overview (meta-analysis) of prospective observational studies of the associations of usual blood pressure and usual cholesterol levels with common causes of death: protocol for the second cycle of the Prospective Studies Collaboration // *J. Cardiovasc. Rick*. – 1999. – Vol. 6 (5). – P.315-320.
7. Stamler J. Is relationship between serum cholesterol and risk of premature death from coronary heart disease and graded? Findings in 356, 222 primary screeners of the Multiple Risk Factor Interventional Trial (MRFIT) / J. Stamler, D. Wentworth, J.D. Neaton // *JAMA*. – 1986. – Vol. 256 (20). – P. 2823-2828.
8. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarctions in 52 countries (the INTERHEART study): case control study / S. Yusuf, S. Hawken, S. Ounpuu [et al.] // *Lancet*. – 2004. – Vol. 364 (9438). – P. 937-952.
9. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90056 participants in 14 randomised trials of statins / C. Baigent, A. Keech, P.M. Kearney [et al.] // *Lancet*. – 2005. – Vol. 336 (9493). – P. 1267-1278.
10. Grover S.A. Improving the prediction of cardiovascular risk: interaction between LDL and HDL cholesterol / S.A. Grover, M. Dorais, L. Coupal // *Epidemiol.* – 2003. – Vol. 14 (3). – P.315-320.
11. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study Group / H.B. Rubins, S.J. Robins, D. Collins [et al.] // *New Engl. J. Med*. – 1999. – Vol. 341 (6). – P. 410-418.
12. Relation of gemfibrozil treatment and lipid levels with major coronary events: VA-HIT: a randomized controlled trial / S.J. Robins, D. Collins, J.T. Wittes [et al.] // *JAMA*. – 2001. – Vol. 285 (12). – P. 1585-1591.
13. Бритов А.Н. Клиническая, липиднормализующая и плейотропная эффективность розувастатина; обзор серии исследований GALAXY / А.Н. Бритов, М.П. Чурина // *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. – 2011. – № 10 (1). – С. 104-109.

14. Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin and pravastatin across doses (STELLAR Trial) / P.H. Jones, M.H. Davidson, E.A. Stain [et al.] // *Amer. J. Cardiol.* – 2003. – Vol. 92 (2). – P. 152–160.
15. Effect of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin and pravastatin on non-high-density lipoprotein cholesterol, apolipoproteins and lipid ratios in patients with hypercholesterolemia: additional results from the STELLAR trial / P.H. Jones, D.B. Hunninghake, K.C. Ferdinand [et al.] // *Clinical Therapeutics.* – 2004. – Vol. 26.(9). – P. 1388–1399.
16. The DISCOVERY PENTA study: a Direct Statin Comparison of LDL-C Value—an Evaluation of rosuvastatin therapy compared with atorvastatin / F.A. Fonseca, A. Ruiz, E.G. Cardona-Munoz [et al.] // *Current Medical Research & Opinion.* – 2005. – Vol. 21 (8). – P. 1307–1315.
17. MERCURY Study Group. Comparison of rosuvastatin with atorvastatin, simvastatin and pravastatin in achieving cholesterol goals and improving plasma lipids in hypercholesterolaemic patients with or without the metabolic syndrome in the MERCURY I trial / S. Stender, H. Schuster, P. Barter [et al.] // *Diabetes, Obesity & Metabolism.* – 2005. – Vol. 7 (4). – P. 430–438.
18. Rubba P. Efficacy and safety of rosuvastatin in the management of dyslipidemia / P. Rubba, G. Marotta, M. Gentile // *Vasc. Health Risk Manag.* – 2009. – Vol. 5. – P. 343–352.
19. McKenney J.M. Efficacy and safety of rosuvastatin in treatment of dyslipidemia / J.M. McKenney // *Am. J. Health Syst. Pharm.* – 2005. – Vol. 62. – P. 1033–1047.
20. Grundy S.M. The issue of statin safety: where do we stand? / S.M. Grundy // *Circulation.* – 2005. – Vol. 111 (23). – P. 3016–3019.
21. Safety of rosuvastatin / J. Shepherd, D.B. Hunninghake, E.A. Stein [et al.] // *Amer. J. Cardiol.* – 2004. – Vol. 946 (7). – P. 882–888.
22. Department of Health & Human Sciences. Food and Drug Administration. www.fda.gov/cder/infopage. 2006. Ref Type: Electronic Citation.
23. National Lipid Association. Final conclusions and recommendations of the National Lipid Association Statin Safety Assessment Task Force / J.M. McKenney, M.H. Davidson, T.A. Jacobson, J.R. Guyton // *Amer. J. Cardiol.* – 2006. – Vol. 97(8A). – P. 89C–94C.
24. Ridker P.M. Rosuvastatin in the primary prevention of cardiovascular disease among patients with low levels of low-density lipoprotein cholesterol and elevated high-sensitivity C-reactive protein: rationale and design of the JUPITER trial / P.M. Ridker // *Circulation.* – 2003. – Vol. 108. – P. 2292–2297.
25. Особенности фармакологических и клинических свойств розувастатина / В.С. Задонченко, Н.Б. Шахрай, Г.Г. Шехян [и др.] // *РМЖ. Клинические рекомендации и алгоритмы для практикующих врачей.* – 2011. – Т. 19, № 12. – С. 772–779.

Резюме

Липатникова А.С. Ишемическая болезнь сердца и лечение розувастатином: за и против.

В статье приведены обзорные данные по лечению и профилактике риска ССЗ. Рассмотрены имеющиеся преимущества применения **розувастатина**, по сравнению с другими статинами. Проанализированы данные клинических исследований и постмаркетинговых наблюдений. В результатах программы GALAXY показаны преимущества розувастатина в нормализации показателей липидного обмена, маркеров воспаления и обратного развития атеросклероза в коронарных и сонных артериях.

Ключевые слова: статины, лечение ССЗ, профилактика, розувастатин.

Резюме

Липатнікова Г.С. Ішемічна хвороба серця та лікування розувастатином: за і проти.

У статті наведено оглядові дані по лікуванню і профілактиці ризику серцево-судинних захворювань. Розглянуто наявні переваги застосування розувастатину, в порівнянні з іншими статинами. Проаналізовано дані клінічних досліджень і постмаркетингових спостережень. У результатах програми GALAXY показані переваги розувастатина в нормалізації показників ліпідного обміну, маркерів запалення і зворотного розвитку атеросклерозу в коронарних і сонних артеріях.

Ключові слова: статины, лікування ССЗ, профілактика, розувастатин.

Summary

Lipatnikova A.S. Coronary heart disease and rosuvastatin: pros and cons.

This article provides an overview on treatment and prevention of CVD risk. Considered existing advantages of rosuvastatin as compared to other statins. Bringing data from clinical studies and post-marketing observations. In the results of the program GALAXY shows the benefits of rosuvastatin in normalizing lipid metabolism, markers of inflammation and regression of atherosclerosis in the coronary and carotid arteries.

Key words: statins, treatment of CVD, prevention, rosuvastatin.

Рецензент: д.мед.н., проф. В.И. Коломиец

ДИНАМИКА ПОКАЗАТЕЛЕЙ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО ГОМЕОСТАЗА У БОЛЬНЫХ ВЕТРЯНОЙ ОСПОЙ ПРИ ВКЛЮЧЕНИИ В КОМПЛЕКС ЛЕЧЕНИЯ МЕТАБОЛИЧЕСКИ АКТИВНОГО ПРЕПАРАТА РЕАМБЕРИНА

Я.А. Соцкая, В.В. Захаров

ГУ «Луганский государственный медицинский университет»

Введение

Актуальность проблемы ветряной оспы связана с её широким распространением среди детей, подростков и взрослых лиц молодого возраста [1,2]. У таких пациентов довольно часто возникают осложнения ветряной оспы, обусловленные вторичной гнойной инфекцией (нагноение, абсцессы, геморрагические, гангренозные формы заболевания, пневмонии, сепсис), а также менингоэнцефалиты [3,4,5].

Также установлено, что у пациентов ветряной оспой в патогенетическом плане формируется так называемый клинико-биохимический синдром «метаболической интоксикации», который лабораторно проявляется в повышении уровня «средних молекул» (СМ), а также содержания в сыворотке крови продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) – диеновых конъюгат (ДК), малонового диальдегида (МДА) [6]. Кроме того, у таких пациентов наблюдаются негативные изменения со стороны показателей перекисного гемолиза эритроцитов (ПГЭ) [6]. Исходя из вышеизложенного считаем целесообразным включение в комплекс лечебных мероприятий больных ветряной оспой метаболчески активного препарата реамберина, а также изучение его влияния на показатели метаболического гомеостаза [7].

Реамберин - раствор N-(1дезоксид-Дглюцитол-1ил)-N-метиламония сукцинат натрия для внутривенной инфузии. N-метиламония сукцинат натрия обладает противогипоксическим, дезинтоксикационным, антиоксидантным, кардио-, нефро- и гепатопротекторными свойствами за счет воздействия на обменные процессы в организме. Реамберин ингибирует реакции перекисного окисления липидов в условиях гипоксии и ишемии тканей, стимулирует ферментную антиоксидантную защиту. Тем

самым препарат стабилизирует клеточные мембраны жизненно важных органов - почек, печени, головного мозга и сердечной мышцы. N-метиламония сукцинат натрия значительно увеличивает компенсаторные возможности гликолиза по аэробному пути за счет его активации. Имеет также мягкое диуретическое действие.

Воздействует на цикл Кребса в митохондриальных структурах клеток благодаря ингибированию окислительных реакций и увеличению внутриклеточного энергетического потенциала за счет накопления креатинфосфата и аденозинтрифосфата.

Целью работы было изучение показателей метаболического гомеостаза у больных с ветряной оспой до начала лечения с применением метаболически активного препарата реамберина.

Материалы и методы исследования

Под наблюдением находилось две группы пациентов – основная (34 человека) и группа сопоставления (32 пациента), всем больным был установлен и подтвержден лабораторно диагноз ветряная оспа [2,8]. Больные основной группы в качестве метаболически активного препарата получали реамберин по 400 мл 1-2 раза в день в течение 3-5 дней [9]. Группа сопоставления получала общепринятое лечение. Возраст больных в обеих группах был от 18 до 36 лет. У обследованных больных клиническое течение ветряной оспы был типичным и характеризовалась повышением температуры, наличием других симптомов интоксикации - слабостью, недомоганием, головной болью, нарушением сна, снижением аппетита, характерной сыпью на лице, туловище, на слизистых оболочках ротовой полости и на конъюнктиве век.

Для реализации цели исследования у всех обследованных изучали активность процессов ПОЛ. Показатели ПОЛ анализировали до начала лечения и повторно после выздоровления. Из показателей ПОЛ изучали содержание в сыворотке крови промежуточных продуктов липопероксидации – ДК и конечного продукта ПОЛ – МДА [10]. Кроме того, изучали показатели ПГЭ и динамику средних молекул СМ у больных ветряной оспой, находящихся под нашим наблюдением [11].

Полученные результаты и их обсуждение. Проведение специального биохимического исследования до начала коррекции метаболических нарушений обследованных больных позволило установить, что у всех пациентов с ветряной оспой имели место нарушения метаболического гомеостаза, проявлявшиеся в увеличении

концентрации СМ в сыворотке крови и повышении активности процессов липопероксидации, при этом выявлены биохимические сдвиги в обеих исследуемых группах носили однотипных характер. Так, содержание СМ у пациентов, которые составили основную группу, был выше нормы в среднем в 4,2 раза норма - $(0,52 \pm 0,02)$ г/л, ($P < 0,001$) и составил $(2,2 \pm 0,12)$ г/л (табл. 1).

Таблица 1

Биохимические показатели у больных с ветряные оспой до начала проведения лечения ($M \pm m$)

Показатели	Норма	Группы обследованных больных		P_2
		основная ($n=34$)	сопоставления ($n=32$)	
СМ, г/л	$0,52 \pm 0,02$	$2,2 \pm 0,12$ $P_1 < 0,001$	$1,97 \pm 0,14$ $P_1 < 0,001$	$> 0,05$
МДА, мкмоль/л	$3,2 \pm 0,2$	$8,3 \pm 0,3$ $P_1 < 0,001$	$8,1 \pm 0,2$ $P_1 < 0,001$	$> 0,05$
ДК, ммоль/л	$9,2 \pm 0,18$	$18,8 \pm 0,28$ $P_1 < 0,001$	$18,5 \pm 0,32$ $P_1 < 0,001$	$> 0,05$
ПГЕ, %	$3,5 \pm 0,15$	$9,4 \pm 0,6$ $P_1 < 0,001$	$9,0 \pm 0,8$ $P_1 < 0,001$	$> 0,05$

Примечания: в табл. 1 и 2 P_1 отражает разницу изученных показателей относительно нормы ; P_2 - вероятность разницы между показателями основной группы и группы сравнения .

У больных в группе сопоставления уровень СМ в сыворотке крови был выше нормы в среднем в 3,8 раза ($P < 0,001$) и равен $(1,97 \pm 0,14)$ г/л. Следовательно, концентрация СМ в крови пациентов ветряной оспой до начала коррекции метаболических нарушений в целом была выше нормы, что свидетельствовало о наличии у этих больных нарушений метаболического гомеостаза. При анализе содержания продуктов липопероксидации у больных ветряной оспой до начала коррекции метаболических нарушений были получены следующие данные. На момент первого обследования у лиц, находившихся под наблюдением, имело место повышение содержания в крови конечного метаболита ПОЛ, а МДА - в основной группе до $(8,3 \pm 0,3)$ мкмоль/л, то есть в среднем в 2,56 раза выше нормы $(3,2 \pm 0,2)$ мкмоль/л, ($P < 0,01$), в группе сопоставления до начала проведения коррекции метаболических нарушений концентрация МДА в сыворотке крови была в 2,5 раза выше значе-

ний нормы и равнялась в среднем $(8,1 \pm 0,2)$ мкмоль/л ($P < 0,01$). Концентрация промежуточных продуктов липопероксидации - ДК до начала проведения лечебных мероприятий в основной группе составляла $(18,8 \pm 0,28)$ мкмоль/л и в группе сопоставления $(18,5 \pm 0,32)$ мкмоль/л, что в превышало норму $(9,2 \pm 0,18)$ мкмоль/л, $P < 0,001$) соответственно в 2,04 раза и 2 раза ($P < 0,001$). С целью исследования влияния процессов ПОЛ на состояние эритроцитарных биомембран, было также проанализирован ПГЭ, который у больных основной группы составлял $(9,3 \pm 0,6)\%$, что было выше нормы в среднем в 2,67 раза $(3,1 \pm 0,02)\%$, $P < 0,001$), а в группе сравнения - $(9,0 \pm 0,8)\%$, что превышало нормальные значения в 2,66 раза ($P < 0,001$).

При проведении повторного биохимического исследования после завершения курса коррекции метаболических нарушений было установлено выраженное положительное влияние реамберин на показатели метаболического гомеостаза у больных с ветряной оспой. Действительно, после завершения лечебных мероприятий в основной группе уровень СМ снизился в среднем в 4,2 раза и составил $(0,53 \pm 0,05)$ г/л, что соответствовало верхней границе нормы ($P > 0,05$) (табл. 2).

Таблица 2

**Биохимические показатели у больных ветряной оспой
после завершения лечения ($M \pm m$)**

Показатели	Норма	Группы обследованных больных		P_2
		основная (n=34)	сопоставления (n=32)	
СМ, г/л	$0,52 \pm 0,02$	$0,53 \pm 0,05$ $P_1 > 0,05$	$1,22 \pm 0,08$ $P_1 < 0,01$	$< 0,01$
МДА, мкмоль/л	$3,2 \pm 0,2$	$3,5 \pm 0,15$ $P_1 > 0,05$	$5,5 \pm 0,2$ $P_1 < 0,01$	$< 0,05$
ДК, ммоль/л	$9,2 \pm 0,18$	$9,6 \pm 0,16$ $P_1 > 0,05$	$13,8 \pm 0,18$ $P_1 < 0,01$	$< 0,05$
ПГЭ, %	$3,5 \pm 0,15$	$3,6 \pm 0,12$ $P_1 > 0,05$	$5,8 \pm 0,15$ $P_1 < 0,05$	$< 0,05$

В группе сопоставления также наблюдалась положительная динамика, но менее выраженная чем в основной группе, следовательно, уровень СМ оставался достоверно выше как относительно нормы, так и в отношении соответствующего показателя пациентов основной группы. Так, в группе сопоставления в этот период обследования концентрация СМ уменьшилась в среднем в 1,6 раза

относительно исходного и составляла $(1,22 \pm 0,08)$ г/л, что было в среднем в 2,3 раза выше концентрации соответствующего показателя в основной группе ($P < 0,01$), и в 2,34 раза относительно показателя нормы ($P < 0,01$). Аналогичные данные были получены в отношении показателей, характеризующих активность процессов липопероксидации. Так, концентрация МДА у обследованных основной группы понизилась относительно исходного значения в среднем в 2,4 раза, то есть до $(3,5 \pm 0,15)$ мкмоль/л, что отвечало верхней границе нормы ($P > 0,05$). В группе сопоставления данный показатель снизился до $(5,5 \pm 0,2)$ мкмоль/л, то есть в 1,5 раза относительно исходного значения, однако оставался выше нормы в среднем в 1,7 раза ($P < 0,05$). Уровень промежуточного продукта ПОЛ, а именно ДК в крови обследованных больных основной группы на момент завершения коррекции метаболических нарушений составлял $(9,6 \pm 0,16)$ мкмоль/л, что равно верхней границе нормы ($P > 0,05$). У больных группы сопоставления данный показатель в ходе лечения понизился до $(13,8 \pm 0,18)$ мкмоль/л, что было ниже исходного значения этого показателя в среднем в 1,47 раза, но все же выше нормы в 1,5 раза ($P < 0,05$) и выше аналогичного показателя в основной группе в 1,4 раза. Показатель ППЕ также уменьшался после проведенного коррекции метаболических нарушений как в основной, так и в группе сопоставления, при этом его динамика зависела от характера лечения. В основной группе отмечалось снижение этого показателя до верхней границы нормы $(3,6 \pm 0,3\%)$. В целом ППЕ понизился в этой группе относительно начального уровня в среднем в 2,6 раза ($P < 0,01$). В группе сопоставления эти изменения были менее выраженными, показатель ППЕ хоть и понизился относительно исходного значения в 1,9 раза, однако превышал как норму в 1,4 раза ($P < 0,05$), так и соответствующий показатель в основной группе в 1,37 раза ($P < 0,05$).

Таким образом, из полученных данных можно судить о четко выраженном положительном влиянии реамберина на состояние метаболического гомеостаза, которое проявляется нормализацией уровня СМ в крови и уменьшением в сыворотке крови концентрации промежуточных и конечного метаболитов ПОЛ (МДА и ДК), что свидетельствует о нормализации активности процессов липопероксидации. Исходя из этого, полученные данные свидетельствуют о патогенетической обоснованности включения реамберина в комплекс лечебных мероприятий больных ветряной оспой.

Выводы

1. Ветряная оспа является одним из наиболее распространенных заболеваний инфекционной этиологии, поражающей детей, подростков и взрослых лиц молодого возраста, что делает ее не только медицинской но и социальной проблемой. У пациентов довольно часто возникают осложнения ветряной оспы, обусловленные вторичной гнойной инфекцией, а также менингоэнцефалиты.

2. До начала лечения содержание СМ у пациентов, которые составили основную группу, был выше нормы в среднем в 4,2 раза, у больных в группе сопоставления в 3,8 раза.

3. На момент первого обследования у лиц, находившихся под наблюдением, имело место повышение содержания в крови конечного метаболита ПОЛ, а МДА - в основной группе в среднем в 2,56 раза, в группе сопоставления в 2,5 раза; концентрация ДК до начала проведения лечебных мероприятий в основной группе была выше нормы в 2,04 раза и 2 раза в группе сопоставления. Показатель ПГЭ был выше нормы в среднем в 2,67 раза, а в группе сравнения - в 2,66 раза.

4. После завершения лечения в основной группе уровень СМ соответствовал нижней границе нормы, в группе сопоставления оставался 2,34 раза выше нормы. Показатели характеризующие активность процессов ПОЛ у больных основной группы после завершения лечения соответствовали границам нормы; в группе же сопоставления не наблюдалось нормализации показателей ПОЛ: МДА – оставался в 1,7 раза выше нормы, концентрация ДК в 1,5 раза выше нормы, ПГЭ был в 1,4 раза выше нормы после завершения лечения.

5. Учитывая полученные в данной работе данные можно считать патогенетической обоснованности включение метаболически активного препарата реамберина в комплекс лечебных мероприятий больных ветряной оспой.

Литература

1. Афанасьев В.В. Клиническая фармакология реамберина. - СПб.: 2005. – 44 с.
2. Гаврилов Б.В. Анализ методов определения продуктов ПОЛ в сыворотке крови по тесту с ТБК / Б.В. Гаврилов, А.Р. Гаврилова, Л.М. Мажуль // Вопросы медицинской химии. – 1987. – Т. 33, № 1. – С. 118 – 123.
3. Громашевская Л.Л. Метаболическая интоксикация в патогенезе и диагностике патологических процессов / Л.Л. Громашевская // Лабораторная диагностика. – 2006. – № 1 (35). – С. 3-13.
4. Кузьменко Л. Г. Детские инфекционные болезни : учебник для студ. вузов по спец. "Лечеб. дело.", "Педиатрия", "Мед.-профилактик. дело" / Л.Г.

Кузьменко, Д.Ю. Овсянников, Н.М. Киселёва. – М. : Академия, 2009. – Гл. 9.: Вирусные инфекции; 9.4 Герпесвирусные инфекции. – С. 426-428.

5. Не просто вітряна віспа. Погляд на проблему / Л.П. Шевченко, О.М. Кулик, І.С. Гоменюк, Ю.В. Колішовка // Вестник физиотерапии и курортологии. – 2012. – Т. 18. № 3. – С. 58-59.

6. Реамберін (Reamberin): інструкція для клінічного застосування препарату / затверджена Наказом МОЗ України № 65 від 09.02.04 (регістраційне посвідчення № УА/0530/01/01).

7. Современные особенности течения ветряной оспы у взрослых / Е.В. Рябоконь. О.И. Гостищева, Н.С. Ушенина [и др.] // Патология. – 2010. – Т. 7, № 1. – С. 96-99.

8. Способ определения «средних молекул» / В.В. Николайчик, В.М. Моин, В.В. Кирковский [и др.] // Лабораторное дело. – 1991. – № 10. – С. 13 - 18.

9. Харченко Г.А. Ветряная оспа (Varicella) / Г.А. Харченко, Ю.В. Оганесян, И.А. Марусева // Инфекционные заболевания у детей. Протоколы диагностики и лечения: учебное пособие для студ. по спец. "Педиатрия". – Ростов н/Д : Феникс, 2007. – Разд.: Воздушно-капельные инфекции. – С. 275-279.

10. Centres for Disease Control and Prevention. Chickenpox / Atkinson W, Wolfe S, McIntyre L, Hamborsky J, editors // The Pink Book: Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases. 11th ed. Washington D.C.: Public Health Foundation. – 2009. – P. 175-195.

11. Dr. Kevin Fonseca. Virologist PLoPH. Laboratory Diagnosis of Varicella Zoster Virus Infections (Primary or Reactivation). 2010.

Резюме

Соцкая Я.А., Захаров В.В. Динамика показателей метаболического гомеостаза у больных ветряной оспой при включении в комплекс лечения метаболически активного препарата реамберина.

Изучена эффективность метаболически активного препарата реамберина в комплексной терапии больных ветряной оспой. Было обследовано 66 больных, установлен и подтвержден диагноз ветряная оспа, все больные были разделены на две группы основную (34 больных) и сопоставления (32 пациента). При биохимическом исследовании установлено, что до начала лечения отмечается увеличение уровня «средних молекул», а также содержание продуктов липопероксидации в сыворотке крови больных. Установлено, что применение метаболически активного препарата реамберина способствует нормализации изученных биохимических показателей.

Ключевые слова: ветряная оспа, метаболические нарушения, реамберин, лечение.

Резюме

Соцька Я.А., Захаров В.В. Динаміка показників метаболічного гомеостазу у хворих на вітряну віспу при включенні в комплекс лікування метаболічно активного препарату реамберіну.

Проведено дослідження ефективності метаболічно активного препарату реамберіну в комплексній терапії хворих на вітряну віспу. Було обстежено 66 хворих, встановлено і підтверджено діагноз вітряна віспа, всі хворі були розділені на дві групи основну (34 хворих) і зіставлення (32 пацієнта). При біохімічному дослідженні встановлено, що до початку лікування відзначається збільшення рівня «середніх молекул», а також вміст продуктів ліпопероксидації в сироватці крові хворих. Доведено, що застосування метаболічно активного препарату реамберіну сприяє нормалізації вивчених біохімічних показників.

Ключові слова: вітряна віспа, метаболічні порушення, реамберин, лікування.

Summary

Sotckaya Ya. A., Zaharov V.V. *Dynamics of indicators of metabolic homeostasis in patients with chickenpox inclusion in the plan of treatment metabolically active drug reamberin.*

Effectivity of metabolic actives preparation reamberin at complex treatment of the patients with chickenpox. 66 patients were examined, installed and confirmed the diagnosis of chickenpox, all patients were divided into two groups, primary (34 patients) and comparison (32 patients). The biochemical study it was set that before treatment took place increase «average molecules», as well as the content lipoperoxidation products in the serum of patients. It has been established including of metabolically active drug reamberin provided to normalization biochemical indexes.

Key words: chickenpox, metabolic disorders, reamberin, treatment.

Рецензент: д.мед.н., проф. Л.Н. Иванова

ПРАВИЛА ОФОРМЛЕННЯ РУКОПИСІВ ДЛЯ ПУБЛІКАЦІЇ

«Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології»: збірник наукових праць.

1. Збірник включений до переліку наукових фахових видань України, в яких можуть публікуватися результати дисертаційних робіт на здобуття наукових ступенів доктора і кандидата наук в галузях медицини, біології та фармації, затвердженого постановою президії ВАК України від 14.10.2009 р. № 1-05/4 (Бюлетень ВАК України 2009. - № 11. - С. 9.).

2. До публікації у збірнику приймаються рукописи, що містять результати оригінальних біологічних, медичних, фармацевтичних досліджень, лекції, огляди літератури, клінічні спостереження, наукову інформацію, рецензії та інші матеріали, що раніше не були опубліковані.

3. Мова публікації – українська, російська. Обов'язково надається англomовний варіант статті.

4. Стаття друкується у форматі А4 (береги: лівий – 3 см, правий – 1,5 см, верхній та нижній – по 2 см) через 1,5 інтервали у текстовому редакторі Word for Windows без ручних перенесень шрифтом Times New Roman Cyr 14. Обов'язково слід вказувати поштову адресу, телефон, бажано адресу електронної пошти того, з яким буде вестися листування.

5. Кожна стаття на початку повинна нести таку інформацію: індекс УДК, назва без використання абревіатур, ініціали та прізвища авторів, установа, де виконувалася робота.

6. Текст оригінальних досліджень має такі розділи: вступ, мета, матеріали та методи дослідження, отримані результати та їх обговорення, висновки.

7. Обов'язково вказується зв'язок роботи з науковими планами, програмами, темами (з зазначенням державного реєстраційного номеру).

8. Наприкінці публікуються резюме та ключові слова (3-5 слів або словосполучень) трьома мовами (українською, російською та англійською). Кожне резюме повинно мати обсяг до 200 слів і містити прізвища авторів, назву роботи, висвітлювати мету дослідження, методи, результати та висновки.

9. Матеріал може ілюструватися таблицями, рисунками, діаграмами, мікрофото та ін. Ілюстрації наводяться після їх першого згадування.

10. Висновки мають перспективи подальших досліджень.

11. Список літератури оригінальних робіт повинен бути обсягом 10-20 джерел (не менше 2-х латиницею), оглядів, лекцій – 40 джерел. Розташування джерел – за алфавітом. Посилання на бібліографічні джерела в тексті даються в квадратних дужках. Спочатку приводяться роботи українською та російською мовами, потім – іноземними в оригінальній транскрипції. Оформлення переліку літератури проводиться відповідно до вимог Державного стандарту 2006 року (бюл. ВАК 2008, № 3).

Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології: збірник наукових праць. - Київ; Луганськ, 2016. - Випуск 1 (133). - 192 с.

П $\frac{21 - 48}{03}$ Без об'яви

УДК 575.8:573.2:612.112.95

Адреса редакції: Державний заклад «Луганський державний медичний університет», кв. 50-річчя Оборони Луганська, 1. м. Луганськ, 91045.

Editorial address: LGMU, 50-let Oborony Luganska, 1, Lugansk, 91045

Заступник головного редактора:

доктор мед. наук, професор Я.А. Соцька

Контактні телефони: (0642) 52-50-72

050-98-20-895

Відповідальний секретар випуску:

канд. мед. наук Ю.В. Сидоренко

Контактний телефон: 050-233-07-39

Електронна адреса: siderman@ukr.net

Підписано до друку 21.02.2016.

Формат 60x84/16. Папір офсетний. Book Antiqua.

Друк **RISO**. Умовн. друк. аркушів 17,08.

Тираж 100 прим. Замовлення 632.

Ціна договірна.