2014
ТОМ V
Выпуск 3

Рецензируемый научно-практический журнал

Основан в 2010 году в Санкт-Петербурге

ISSN 2079-7850
Key title: Pediatr (Sankt-Peterburg)
Abbreviated key title: Pediatr (St.-Peterbg.)

Ежеквартальное издание
Журнал реферируется РЖ ВИНИТИ

Учредители:
Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, ООО «Издательство Н-Л»

Журнал зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере массовых коммуникаций, связи и охраны культурного наследия
ПИ № ФС77-53483 от 29 марта 2013 г.

Проект реализован при финансовой поддержке Комитета по науке и высшей школе Правительства Санкт-Петербурга

Проект-макет: Фролов В. Н.

Распространяется по подписке.
Электронная версия —
http://www.pediatr.gpma.ru
http://www.nauka.gpma.ru
http://elibrary.ru

Издатель, учредитель:
ООО «Издательство Н-Л»
Родин В. Г. (генеральный директор)
Багрова Т. И. (выпускающий редактор)
Донченко Е. А. (верстка)
Думова Е. Н. (корректор)

Адрес редакции: Литовская ул., 2, Санкт-Петербург, 194100;
тел/факс: (812) 784-97-51; e-mail: nl@n-l.ru
Статьи просьба направлять по адресу: scrcenter@mail.ru

Формат 60 × 90/8. Усл.-печ. л. 17.
Тираж 400 экз. Цена свободная.
Оригинал-макет изготовлен ООО «Издательство Н-Л».
Отпечатано ООО «Светлица», 199106, Санкт-Петербург, Московское шоссе, 25. Заказ 248.
Подписано в печать 30.09.2014.

На обложке — фрагмент скульптуры «Доктор и больной», автор — академик И.Я.Гинцбург (1859–1939), добрый друг Юлии Ароновны Менделевой (ректора ЛПМИ с 01.04.1925 по 1949 гг. и ее семьи).

Полное или частичное воспроизведение материалов, содержащихся в настоящем издании, допускается только с письменного разрешения редакции.
Ссылка на журнал «Педиатр» обязательна.

© ООО «Издательство Н-Л»

Педиатр

Научно-практический журнал для врачей

◆ ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

А.М. Савичева
Инфекции матери, плода и новорожденного 3

◆ ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Л.Г. Боронина, Е.В. Саматова
Верификация этиологии обострений хронических инфекционно-воспалительных заболеваний легких у детей 9

Ю.Б. Клюхина, Л.А. Желенина, Д.О. Иванов
Пульмонологический катамнез детей, находившихся на искусственной вентиляции легких в периоде новорожденности 16

Ю.Л. Набока, А.Н. Рымашевский, Э.Г. Свирава, Л.И. Васильева, Л.Е. Брагина, М.Л. Черницкая, К.Т. Джалагония
Становление микробиоты толстого кишечника новорожденных при различных способах родоразрешения 22

Е.В. Рыбина, К.Г. Кенбаева, А.М. Савичева
Особенности микрофлоры желудочно-кишечного тракта доношенных новорожденных при разных способах родоразрешения 30

С.Л. Зациорская, А.А. Крысанова, В.О. Хван, З.М. Мартикайнен, А.М. Савичева
Диагностика и профилактика инфекций, вызванных *Streptococcus agalactiae*, у беременных и новорожденных 33

Т.А. Хуснутдинова, Ю.А. Савочкина, Е.В. Шипицына, А.Е. Гущин, А.М. Савичева
Применение количественной мультиплексной ПЦР в реальном времени для выявления возбудителей инфекций мочевыводящих путей у беременных женщин 37

Н.А. Кохреидзе, Э.Г. Ануфриенко, И.В. Боброва, А.В. Миронова
Интимная гигиена девочки-подростка: принципы, современные возможности и проблемы внедрения 42

М.Э. Лозовская, В.Б. Белушков, О.П. Гурина, Е.Б. Васильева, Л.В. Клочкова
Сравнительная оценка инновационных тестов в диагностике латентной и активной туберкулезной инфекции у детей 46

Е.Г. Головачева, О.И. Афанасьева, Л.В. Осидак, Е.В. Образцова, Л.В. Волощук
Влияние системы интерферона на направленность поляризации иммунного реагирования при гриппе у детей 51

В.М. Караваев
Особенности структуры повреждений при основных видах смертельной сочетанной травмы у детей 58

М.Н. Романова, Н.Г. Жила, Е.В. Синельникова
Сонографическое исследование периферических нервов при травмах верхних конечностей у детей 64

А.В. Севастьянов, С.Б.Фищев, И.В. Орлова
Морфометрические параметры лицевого скелета у людей с уменьшенной высотой гнатической части лица 67

Н.С. Абдаладзе, Т.В. Авалиани, С.Г. Цикунов
Протекция неврологических нарушений у новорожденных омега-3 полиненасыщенными жирными кислотами 71

В.В. Востриков, С.Н. Прошин
Влияет ли возраст первого употребления наркотического вещества на дальнейшее развитие и течение заболевания 78

Э.А. Пиль, Я.Э. Булавко
Анализ и прогноз расходов на здравоохранение в странах группы G7 82

Н.Д. Шмелёва, Т.Г. Турпакова
Опыт снижения заболеваемости туберкулезом у детей на фоне проведения плановой иммунизации в республике Беларусь 85

◆ ОБЗОРЫ

К.В. Шалепо, В.В. Назарова, Ю.Н. Менухова, Е.В. Шипицына, А.М. Савичева
Диагностика и терапия бактериального вагиноза при беременности 88

А.М. Сокурова
Специфическая лабораторная диагностика вирусных гепатитов 96

Т.Х. Назаров, Н.С. Тагиров, А.Г. Васильев, С.А. Маджидов, М.А. Ахмедов
Современные аспекты этиологии и патогенеза мочекаменной болезни .. 101

◆ ИСТОРИЯ ПЕДИАТРИИ

Л.Н. Лисенкова
Ночь с 6-го на 7-е января 1918 года: трагическая страница в истории Мариинской больницы 110

А.З. Лихтшангоф
Основные этапы изучения детских инфекционных заболеваний 116

◆ ЛЕКЦИИ

Ю.А. Митин, Д.А. Вологжанин
Клиника, диагностика и профилактика латексной аллергии у пациентов и медицинского персонала лечебных учреждений 123

◆ ПСИХОЛОГИЯ И ПЕДАГОГИКА

И.А. Горьковая
Страхи у детей и их преодоление 128

Д.Д. Исаев
Психологические особенности, предшествующие формированию гомосексуальности 134

◆ ИНФОРМАЦИЯ

Правила для авторов 138

Редакционная коллегия:

Главный редактор —
д. м. н., профессор **В. В. Леванович**

Зам гл. редактора —
д. м. н., профессор **Р. А. Насыров**

Зам гл. редактора —
д. м. н., профессор **Ю. С. Александрович**

Ведущий редактор —
д. м. н., профессор **А. Г. Васильев**

Технический редактор —
М. А. Пахомова
Координатор выпуска —
д. м. н., профессор **А. М. Королюк**

Академик РАН
д. м. н., профессор **А. А. Баранов**

чл.-корр. РАН,
д. м. н., профессор **Л. С. Намазова-Баранова**

д. м. н., профессор **Л. В. Эрман**
д. м. н., профессор **В. Г. Часнык**
д. м. н., профессор **Г. А. Новик**
д. м. н., профессор **Е. М. Булатова**
д. м. н., профессор **А. В. Губин** (г. Курган)
д. м. н., профессор **Л. А. Желенина**
д. м. н., профессор **Н. Д. Савенкова**
д. м. н., профессор **Д. С. Коростовцев**
д. м. н., профессор **Е. А. Корниенко**
д. м. н., профессор **Е. Н. Имянитов**
д. м. н., профессор **В. Н. Тимченко**
д. м. н., профессор **В. И. Орел**
д. м. н., профессор **И. Б. Осипов**
д. м. н., профессор **И. А. Комиссаров**
д. м. н., профессор **В. Г. Баиров**

Редакционный совет:

к. м. н., доцент **Н. С. Абдукаева**
д. пс. н., профессор **В. А. Аверин**
д. м. н., профессор **В. В. Бржеский**
д. м. н., профессор **Э. И. Валькович**
д. м. н., профессор **С. Н. Гайдуков**
д. м. н., профессор **В. И. Гордеев**
д. м. н., профессор **И. А. Горланов**
к. м. н., доцент **С. В. Гречаный**
профессор **Алексей Гром** (A. Grom), США
д. м. н., профессор **В. И. Гузева**
д. м. н., профессор **Ю. А. Гуркин**
д. м. н., профессор **Л. А. Данилова**
профессор **Питер Зауер** (Piter J. J. Sauer), Нидерланды
д. м. н., профессор **Н. Р. Карелина**
к. м. н., доцент **А. Г. Климов**
д. м. н., профессор **А. М. Королюк**
д. м. н., профессор **Ю. В. Лобзин**
д. м. н., профессор **М. Э. Лозовская**
д. м. н., профессор **С. А. Лытаев**
д. м. н., профессор **В. Г. Мазур**
д. м. н., профессор **Г. Л. Микиртичан**
д. м. н., профессор **И. Б. Михайлов**
д. м. н., профессор **Ю. В. Наточин**
профессор **Сергей Нехай** (S. Nekhai), США
д. м. н., профессор **А. Б. Пальчик**
д. м. н., профессор **Е. В. Синельникова**
д. м. н., профессор **Г. А. Суслова**
д. м. н., профессор **Л. В. Тыртова**
д. м. н., профессор **Э. А. Цветков**
д. м. н., профессор **В. К. Юрьев**
профессор **Ф. Бистони** (Италия)
профессор **Н. Татевиан** (N. Tatevian) США

ПЕРЕДОВАЯ СТАТЬЯ

УДК: 618.2-06 + 616-053.31

ИНФЕКЦИИ МАТЕРИ, ПЛОДА И НОВОРОЖДЕННОГО

© **А.М. Савичева**

ФГБУ «Научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии им.Д.О. Отта» СЗО РАМН

Резюме. В статье рассматриваются основные проблемы диагностики, профилактики и лечения инфекций матери, плода и новорожденного и обсуждаются пути их решения. Подчеркивается необходимость стандартизации подходов к ведению беременных женщин с инфекциями, потенциально опасными для плода и новорожденного, путем разработки и внедрения национальных стандартов по диагностике, профилактике и лечению перинатальных инфекций.

Ключевые слова: инфекции матери, плода, новорожденного; врожденные инфекции; перинатальные инфекции; диагностика; профилактика; лечение.

Перинатальные инфекции занимают ведущее место среди причин перинатальной заболеваемости, материнской и перинатальной смертности. Инфекции становятся причиной прерывания каждой пятой беременности. Термин «перинатальные инфекции» принято применять к инфекциям, передающимся от матери ребенку в период внутриутробного развития (внутриутробные, или врожденные, инфекции), во время родов (собственно перинатальные, или интранатальные, инфекции) или непосредственно после родов (постнатальные инфекции). Внутриутробные инфекции передаются плоду трансплацентарным или восходящим путем, интранатальные — через инфицированные аногенитальные секреты и/или кровь матери при прохождении через родовые пути, постнатальные инфекции — посредством прямого контакта с инфицированной матерью или во время кормления грудью.

Несомненный вред инфекций во время беременности как для женщины, так и для плода, сделал вопрос высоко значимым и особенно притягательным для глубокого изучения, когда выяснилось частое сочетание инфекционного поражения плода с формированием у него пороков развития. Нарушения нормального развития эмбриона более резко выражены при малом гестационном возрасте. Особенно четко проявляется эта особенность при вирусных инфекциях, в частности краснухе, цитомегалии, но также и некоторых протозойных инвазиях, например при токсоплазмозе. Однако и в тех случаях, когда заболевание матери не сопровождается проникновением возбудителя в организм плода, проявляется токсическое действие продуктов жизнедеятельности возбудителей инфекционного заболевания. Подробное изучение особенностей инфекционных заболеваний у беременных женщин выявило такие поражения эмбриона и плода, которые проявляются не сразу после рождения и даже не в детском возрасте, например, нарушения слуха или зрения, отклонения в психическом развитии, которые могут быть замечены уже во взрослом возрасте.

В подавляющем большинстве случаев, если не всегда, врожденные инфекции начинаются с поражения плаценты. Инфекционно-воспалительный процесс в плаценте и в оболочках плода неблагоприятно сказывается на жизнедеятельности плода, в частности, нарушает трансплацентарный обмен веществ, удовлетворяющий потребностям зародыша или плода. Плацентарная мембрана проницаема для антител и тем более для микроорганизмов, включая бактерии, простейшие, вирусы, поэтому патогенные микроорганизмы с током крови попадают в ворсины хориона плаценты, фиксируются в них и вызывают очаг воспаления.

К числу инфекционных агентов, которые могут передаваться трансплацентарным путем и вызывать серьезные врожденные инфекции плода и новорожденного, относятся вирусы иммунодефицита человека (HIV), гепатита В и С (HBV и HCV), цитомегалии (CMV), герпеса (HSV), краснухи (Rubella virus), парвовирус В19 (Parvovirus B19), вирус варицелла-зостер (Varicella zoster virus), а также возбудители сифилиса (*Treponema pallidum*), токсоплазмоза (*Toxoplasma gondii*) и листериоза (*Listeria monocytogenes*). С 1944 г. после наблюдений Грегга о связи врожденных пороков сердца, катаракт

и ряда других поражений с перенесенной во время беременности краснухой, последовала серия работ, достаточно ярко охарактеризовавшая всю полноту повреждений плаценты и плода при краснухе у матери.

Периодически возникал повышенный интерес к так называемому тератогенному действию токсоплазм, вирусов краснухи, цитомегалии, герпеса. Возник термин TORCH, которым обозначили синдром у новорожденных детей, клинически сходный для всех перечисленных агентов: T — токсоплазмоз, R — rubella (краснуха), C — cytomegalia (цитомегалия), H — herpes (герпес).

В последние годы появились новые болезни, которых ранее не знало человечество: заболевания, вызванные парвовирусом B19, гепатиты, отличные от типов A и B и обозначенные следующими буквами алфавита — C, D, E, G. Кроме того, с каждым годом наблюдается рост инфекций, передаваемых половым путем. Стал регистрироваться врожденный сифилис, врожденная инфекция, вызванная вирусом иммунодефицита человека. Сифилис был, впрочем, одной из первых врожденных инфекций, которая привлекла внимание не только врачей, но и простого населения, главным образом потому, что он имеет очень яркую клиническую картину.

Интранатальные инфекции передаются через инфицированные аногенитальные секреты и/или кровь матери при прохождении через родовые пути. Постнатальные инфекции возникают при прямом контакте с инфицированной матерью или с молоком во время кормления грудью.

Наибольший риск, с точки зрения передачи ребенку во время родов и развития у него клинически выраженного заболевания, представляют стрептококки группы B (GBS) и возбудители урогенитальных инфекций, включая инфекции, передаваемые половым путем (HSV, *Chlamydia trachomatis*, *Neisseria gonorrhoeae, Candida albicans*). Деление возбудителей перинатальных инфекций на категории по способам передачи в определенной мере условно, так как некоторые патогены могут передаваться разными путями (табл. 1).

Однако выявление возбудителя той или иной инфекции у беременной далеко не всегда говорит о передаче его плоду. По данным разных авторов, риск передачи плоду хламидий составляет 50–70% [5], стрептококков группы B — 37% [2, 3], парвовируса B19 — 50% [12], вирусов цитомегалии и герпеса — 30–50% при первичной инфекции во время беременности [8, 9].

Почти все инфекции беременных женщин протекают бессимптомно. Диагностика бессимптомных заболеваний требует специально разработанных приемов для выявления микроорганизма — возбудителя заболевания или же специфического ответа организма на его присутствие. Разработаны и продолжают разрабатываться скрининговые программы, основанные на лабораторных тестах, которые позволяют выявить бессимптомно протекающее инфекционное заболевание [4, 5].

Примером скринингового исследования может служить диагностика бессимптомной бактериурии у беременных, поскольку присутствие в моче боль-

Таблица 1

Пути передачи перинатальных инфекций

Патоген	Способ передачи		
	Внутриутробный	Интранатальный	Постнатальный
Rubella virus	±±	–	±
Treponema pallidum	±±	–	–
Toxoplasma gondii	±±	–	–
CMV	±±	±± (G, H)	±
Parvovirus B19	±±	–	–
Varicella zoster virus	±	±± (H)	–
HIV	±	±± (H)	±
HBV	±	±± (H)	±
HCV	±	±± (H)	–
HSV	±	±± (G, H)	–
Chlamydia trachomatis	–	±± (G)	–
Neisseria gonorrhoeae	–	±± (G)	–
Listeria monocytogenes	±±	± (G, H)	–
GBS	±	±± (G, H)	–

±± – основной способ передачи; ± – возможный способ передачи (встречается реже); ± – описаны отдельные случаи (встречается крайне редко); – – не описан для данной инфекции; G – инфицирование через генитальные секреты; H – гематогенный способ передачи

Таблица 2

Оценка результатов реакции с TORCH -антигенами

IgG	IgM	Интерпретация результатов
–	±	Ранняя фаза острой инфекции
±	±	Острая инфекция или обострение хронической инфекции
±	–	Состояние иммунитета
–	–	Группа риска Нет иммунитета Опасность возникновения инфекции

шого количества бактерий (более 10^5 микробных тел в одном миллилитре) свидетельствует о скрыто протекающем воспалительном заболевании мочевыводящих органов, требующем назначения антимикробного лечения.

На сегодняшний день в нашей стране не существует стандартов диагностики и профилактики перинатальных инфекций, не установлены алгоритмы диагностики и профилактики внутриутробных инфекций как на этапе предгравидарной подготовки, так и на раннем сроке беременности. Скрининг инфекций у беременных не всегда оправдан, не всегда существует взаимопонимание между акушерами-гинекологами, неонатологами, врачами лабораторной службы по вопросам диагностики и профилактики внутриутробных инфекций.

В мировой практике имеются рекомендации по ведению женщин с той или иной конкретной инфекционной патологией, однако нам не удалось найти достаточно полного руководства по ведению пациентов с перинатальными инфекциями. Лишь в руководстве по перинатальным инфекциям Австралийского общества по инфекционным болезням, опубликованном в 2002 и переизданном в 2006 годах, суммированы основные алгоритмы диагностики и профилактики внутриутробных инфекций [13]. В нем отмечено, что инфекции, в действительности опасные для плода, гораздо более редкое явление, чем страх перед этими инфекциями. В руководстве указаны критерии целесообразности скрининга беременных на наличие явных и скрытых инфекционных заболеваний. Скрининг следует проводить, если доказано, что инфекция матери может передаваться плоду и вызывать его поражение, если существует надежный скрининговый тест по их выявлению, если разработаны безопасные и эффективные меры минимизации риска передачи инфекции плоду и его инфицирования (меры профилактики). Скрининг без учета этих положений — бесполезная затрата времени, сил и денег.

Имеются программы скрининга, основанные на определении антител к распространенным микроорганизмам — возбудителям внутриутробных инфекций. Учитывается не только присутствие антител, но также класс иммуноглобулинов и авидность антител. В значительной степени это относится к определению иммуноглобулинов к возбудителям, составляющим так называемый TORCH-синдром у новорожденных детей [10, 11, 14, 15, 16].

Известно, что для плода опасна первичная инфекция у матери, т. е. инфекция, впервые возникшая во время данной беременности [12]. Определение класса иммуноглобулинов G или M, а также авидности иммуноглобулинов G позволяет решить вопрос о времени заражения матери (табл. 2).

Наличие иммуноглобулинов M или одновременно M и G свидетельствует о недавнем инфицировании матери данным микроорганизмом. Наличие в крови матери только иммуноглобулинов M говорит об острой фазе заболевания, а наличие лишь иммуноглобулинов G — о заболевании в прошлом, что также свидетельствует о состоянии иммунитета. Группу риска составляют беременные, у которых отсутствуют как иммуноглобулины G, так и иммуноглобулины M. Именно у этих женщин возможно первичное инфицирование из-за отсутствия специфического иммунитета.

Следует особо подчеркнуть, что при беременности наличие антител класса M возможно является ложноположительным результатом вследствие перекрестной реакции с различными белками крови беременных. Поэтому при выявлении специфических антител класса M необходимо проводить повторное исследование с интервалом в 2 недели.

Колебания в количестве антител, возможность получения ложноположительных и ложноотрицательных реакций, в особенности показывающих наличие M-антител, побудили провести поиск более надежных способов уверенной диагностики первичной инфекции во время беременности и возможной трансмиссии возбудителя плоду. Универсальным методом, предложенным в 1993 г., стало определение авидности IgG, т. е. степени сродства антител к антигену и прочности образующегося комплекса антиген–антитело. По одному образцу крови стало возможным подтвердить острую ин-

фекцию с наличием низкоавидных антител (индекс авидности менее 32%) или же констатировать инфекцию в анамнезе по присутствию высокоавидных антител (индекс авидности более 42%). Наличие высокоавидных антител говорит о том, что беременная женщина в прошлом контактировала с данным инфекционным агентом и, следовательно, при данной беременности нет оснований предполагать опасную для плода первичную инфекцию. Сегодня выпускаются тест-системы, позволяющие определить индекс авидности антител.

Если учесть, что именно при первичной инфекции возможна трансплацентарная передача патогенного агента, становится очевидной польза теста на авидность G антител при скрининговом обследовании беременных.

Группу риска по инфицированию плода составляют женщины, у которых отсутствуют иммуноглобулины к возбудителям, составляющим TORCH-синдром. Для таких беременных показаны повторные серологические исследования, чтобы проследить возможное возникновение первичной инфекции, особенно опасной для плода. Кроме того, для выявления группы риска очень важно проводить обследование женщин, планирующих беременность. Сейчас стало возможным определение инфицированности плода путем исследования околоплодных вод и крови плода с помощью методов амплификации нуклеиновых кислот, в частности диагностика врожденной цитомегалии, токсоплазмоза.

Что касается урогенитальных инфекций и инфекций, передаваемых половым путем, то при постановке на учет по беременности, а лучше при планировании беременности, необходимо проводить обязательное обследование женщин на сифилис (трепонемный или нетрепонемный тест), на ВИЧ, на гепатиты В и С, а также на гонорею, трихомониаз [1].

По определенным показаниям (при наличии жалоб на выделения из влагалища, симптомов вагиноза, вагинита, цервицита, инфекций у полового партнера) проводится обследование женщин на наличие хламидий, микоплазм, уреаплазм, дрожжеподобных грибов, вируса герпеса 1/2 типов, аэробных и анаэробных бактерий, а также оценка микробиоценоза влагалища.

При наличии кондилом вульвы, влагалища, шейки матки, эрозии шейки матки, дисплазии шейки матки разной степени выраженности необходимо проводить исследования с целью выявления и типирования вируса папилломы человека.

В нашем институте в течение многих лет проводятся исследования, которые могут рекомендовать изменение стратегии скрининга беременных на наличие опасных инфекций:

- разработан и внедрен в практику способ диагностики острых и хронических инфекций, составляющих TORCH-синдром, основанный на определении индекса авидности специфических IgG, что позволяет дифференцировать острую (впервые возникшую) и хроническую инфекцию;
- показано, что чувствительность микроскопического метода диагностики гонококковой инфекции составляет 30%, т.е. у 70% женщин установление гонококковой инфекции этим методом не всегда эффективно, и необходимо применение других методов, таких как методы амплификации нуклеиновых кислот [18];
- установлены факторы патогенности стрептококков группы В, которые определяются при изучении выделенных штаммов, и показана обязательность обследования беременных на наличие этих микроорганизмов [2, 3, 19];
- в результате многолетнего международного сотрудничества с Уппсальским университетом (Швеция) созданы стандарты диагностики хламидийной инфекции, включающие в качестве основных методы амплификации нуклеиновых кислот и доказывающие недостаточную эффективность других методов, в том числе широко используемых в нашей стране таких методов, как ИФА и ПИФ для определения как антигена, так и антител к *C. trachomatis*.

В настоящее время существуют проблемы в стратегии скрининга, которые необходимо решать. Для диагностики гонококковой и хламидийной инфекции необходимо ввести в стандарт диагностики методы амплификации нуклеиновых кислот. Для выявления инфекций, составляющих TORCH-синдром, необходимо использование серологических методов с выявлением специфических иммуноглобулинов, в том числе с определением индекса авидности иммуноглобулинов G [6].

Скрининг на стрептококки группы В в нашей стране не проводится. Согласно международным стандартам, такой скрининг необходим в сроки 35–37 недель беременности путем посева содержимого влагалища и аноректальной области на специальные питательные среды [17].

Общие принципы ведения беременных при подозрении на развитие инфекции представляются следующими:

1. Необходимость подтверждения результатов
   - при подозрении на инфекцию важные решения НИКОГДА не должны приниматься на основании одного теста;
   - анализ необходимо повторить, желательно с использованием другого метода и повторно взятого образца.

2. Наблюдение за динамикой иммунного ответа
   - рекомендуется хранить сыворотки крови, направляемые для рутинного антенатального скрининга, как минимум, 12 месяцев;
   - параллельное тестирование нескольких сывороток, полученных у пациентки в разное время, может, например, доказать или исключить сероконверсию, которая является гораздо более надежным маркером недавней инфекции, чем наличие IgM.
3. Измерение индекса авидности IgG:
   - если от пациентки имеется только один образец сыворотки или на серии образцов получены одинаковые результаты, информативные результаты может дать измерение индекса авидности IgG;
   - как правило, высокая авидность исключает первичную инфекцию, однако низкая авидность не всегда свидетельствует о первичной инфекции.

На основании многолетней научно-исследовательской работы, проводимой в лаборатории микробиологии НИИ акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта СЗО РАМН, предлагается следующий алгоритм обследования беременных на наличие перинатальных инфекций:

1. серологическое исследование на гепатиты В и С, сифилис, ВИЧ/СПИД, TORCH (токсоплазмоз, краснуха, цитомегалия);
2. бактериологическое исследование мочи с целью диагностики скрытой бактериурии;
3. микроскопическое исследование вагинального отделяемого на наличие трихомонад, дрожжеподобных грибов, «ключевых клеток»;
4. микроскопическое исследование содержимого цервикального канала для оценки воспалительной реакции и при ее наличии применение методов выявления гонококков и хламидий;
5. в 35–37 недель беременности проведение исследования вагинального и аноректального мазков с целью выделения стрептококков группы В.

Учитывая высокую распространенность генитальных микоплазм в нижних отделах мочеполовой системы у практически здоровых лиц репродуктивного возраста, а также неуточненность их истинного этиологического значения, проведение скринингового обследования на генитальные микоплазмы представляется нецелесообразным.

Обоснованным следует считать определение генитальных микоплазм *(Mycoplasma genitalium, Ureaplasma urealyticum, M. hominis)* только в отдельных клинических ситуациях:

- уретрит и/или цервицит (в отсутствие другой этиологически значимой микрофлоры — *C. trachomatis, N. gonorrhoeae*, аэробно-анаэробные микробные ассоциации и др.);
- предгравидарное обследование лиц обоего пола при программах ЭКО, переносе эмбриона, искусственной инсеминации;
- привычная потеря беременности;
- хориоамнионит (многоводие, угроза прерывания беременности);
- предгравидарная подготовка при наличии в анамнезе анте- и постнатальной гибели плода инфекционного генеза [7].

С целью профилактики внутриутробного инфицирования плода при выявлении того или иного микроорганизма у беременной женщины обычно проводят лечение с назначением антибактериальных препаратов. Ошибкой врача акушера-гинеколога является назначение терапии только на основании полученных заключений из лаборатории (лечение анализов). Кроме того, не всегда обоснованно выбираются препараты, схемы терапии и пути введения медикаментов. Часто необоснованно применяют так называемую неспецифическую терапию (иммуномодуляторы, гепатопротекторы, биостимуляторы и т. д., и т. п.). И, наконец, неоправданно назначают лечение половым партнерам.

Следует отметить, что при выявлении *M. genitalium* проводят обязательное лечение не зависимо от срока беременности. При выявлении других микоплазм (*U. urealyticum, M. hominis*) лечение следует назначать, если другие возбудители (кроме микоплазм) не обнаружены, но установлен диагноз уретрита/цервицита, хориоамнионита (многоводие, угроза прерывания беременности), а также в случаях привычной потери беременности и предгравидарной подготовки, если в анамнезе были случаи анте- и постнатальной гибели плода инфекционного генеза. При программах ЭКО, переносе эмбриона, искусственной инсеминации следует обследовать пациентов на наличие генитальных микоплазм. При этом рутинное определение антибиотикочувствительности генитальных микоплазм нецелесообразно. Для лечения беременных целесообразно назначение джозамицина 500 мг 3 раза в сутки внутрь в течение 7–10 дней.

Таким образом, для решения проблемы рациональной диагностики и терапии перинатальных инфекций насущно необходимо создание отсутствующих сейчас национальных стандартов по ведению пациентов с инфекциями репродуктивного тракта. Также необходимо создание экспертного совета по пересмотру существующих стандартов и создание алгоритмов обследования женщин для профилактики внутриутробной инфекции на этапе планирования беременности и на раннем сроке бе-

ременности. Необходимо также осознание врачами принципов доказательной медицины и использования предложенных стандартов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Инфекции, передаваемые половым путем. Руководство для врачей / Соколовский Е.В., Савичева А.М., Домейка М., Айламазян Э.К., Беляева Т.В. — М.: Медпресс-Информ, 2006. — 256 с.
2. *Оганян К.А., Зациорская С.Л., Аржанова О.Н., Савичева А.М.* Колонизация мочевых путей беременных стрептококками группы В и перинатальные исходы // Ж. акуш. и жен. болезн. — 2006. — Т. LV, № 1. — С. 26–31.
3. *Оганян К.А., Суворов А.Н., Зациорская С.Л., Аржанова О.Н., Осипов К.В., Савичева А.М.* Течение и исход беременности при колонизации урогенитального тракта женщин стрептококками группы В, содержащими гены SSPB семейства // Ж. акуш. и жен. болезн. — 2006. — Т. LV, № 2. — С. 47–52.
4. *Савичева А.М., Башмакова М.А.* Урогенитальный хламидиоз у женщин и его последствия. — Н.-Новгород: Изд. НГМА, 1998. — 181 с.
5. *Савичева А.М., Башмакова М.А., Аржанова О.Н., Кошелева Н.Г.* Инфекции у беременных (диагностика, лечение, профилактика) // Ж. акуш. и жен. болезн. — 2002. — № 2. — С. 71–77.
6. *Савичева А.М.* Внутриутробные инфекции — проблемы и перспективы диагностики и терапии // Трудный пациент. — 2008. — Т. 6, № 8. — С. 4–8.
7. *Савичева А.М., Прилепская В.Н., Соколовский Е.В., Кисина В.И., Гущин А.Е., Забиров К.И.* Роль микоплазм в урогенитальной патологии женщин и их половых партнеров // Ж. акуш. и жен. болезн. — 2008. — Т. LVII, № 1. — С. 11–22.
8. *Britt W.J., Alford C.A.* Cytomegalovirus // Virology. — New York: Raven Press, 1996.
9. *Brown Z.A., Selke A., Zeh J.* et al. The acquisition of herpes simplex virus during pregnancy // N. Engl. J. Med. — 1997. — Vol. 337. — P. 509–515.
10. *Dunn D., Wallon M., Peyron F.* et al. Mother–to–child transmission of toxoplasmosis, risk estimates for clinical counselling // Lancet. — 1999. — Vol. 353. — P. 1829–1833.
11. *Gilbert R.* Toxoplasmosis // Congenital and prenatal infections. — Cambrige university press, 2000. — P. 305–320.
12. *Koch W.C., Harger J.H., Barnstein B.* et al. Serologic and virologic evidence for frequent intrauterine transmission of human parvovirus B19 with a primary maternal infection during pregnancy // Pediatr. Infect. Dis. J. — 1998. — Vol.17. — P. 489–494.
13. Management of perinatal infections/Australasian society for infectious diseases // Palasanthiran P., Starr M., Jones G. — Sydney: Wild & Woolley, 2002. — 71 p.
14. *Nicolini U., Kusterman A., Tassis B.* et al. Prenatal diagnosis of congenital human cytomegalovirus infection // Prenatal. Diagn. — 1997. — Vol. 14. — P. 903–906.
15. *Peckman C.S.* Cytomegalovirus infection, congenital and neonatal disease // Scand.J. Infect. — 1991. — Vol.78. — P. 82–87.
16. *Pratlong F., Boulot P., Villen G.* et al. Antenatal diagnosis of congenital toxoplasmosis: evaluation of biological parameters in a cohort of 286 patients // Br. J. Obstet. Gynecol. — 1996. — Vol. 103. — P. 552–557.
17. Prevention of Perinatal Group B Streptococcal Disease: Revised Guidelines from CDC. CDC // MMWR. — 2002. — Vol. 51. — N RR-11. — P. 1–22
18. *Shipitsyna E., Guschin A., Maximova A., Tseslyuk M, Savicheva A, Sokolovsky E, Shipulin G, Domeika M, Unemo M.* Comparison of microscopy, culture and in-house PCR and NASBA assays for diagnosis of Neisseria gonorrhoeae in Russia // APMIS. — 2008. — Vol. 116, N 2. — P. 133–138.
19. *Zatsiorskaya S., Bashmakova M.* Puerperal and neonatal infections due to group B streptococcus. Pathogenic Streptococci — present and future/Pathogenic Streptococci — present and future // Lancer publication. — St. Petersburg, 1994. — P. 351–352.

INFECTIONS IN MOTHER, FETUS AND NEWBORN INFANT

Savicheva A.M.

◆ **Resume.** The article reviews some major problems of diagnosis, prophylaxis and treatment of infections in mother, fetus and newborn infant and discusses possible ways of solving them. It is emphasized that there is a need in standardized approaches to management of pregnant women with infections imposing a risk of adverse effects on fetus or newborn infant, which can be achieved by development and implementation of national guidelines on management of perinatal infections.

◆ **Key words:** infections of mother, fetus and neonates; intrauterine infections; perinatal infections; diagnostics; prophylaxis; treatment.

◆ Информация об авторе

Савичева Алевтина Михайловна — д-р мед. наук, профессор, лаборатория микробиологии. ФГБУ «Научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии им. Д.О. Отта» СЗО РАМН. 199034, Санкт-Петербург, Менделеевская линия д. 3. E-mail: savitcheva@mail.ru.

Savicheva Alevtina Mikhailovna — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Laboratory of Microbiology. D.O. Ott Research Institute of Obstetrics and Gynecology RAMS. 3, Mendeleyevskaya line, St. Petersburg, 199034, Russia.
E-mail: savitcheva@mail.ru.

УДК: 616.9/.24-053.3

ВЕРИФИКАЦИЯ ЭТИОЛОГИИ ОБОСТРЕНИЙ ХРОНИЧЕСКИХ ИНФЕКЦИОННО-ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЛЕГКИХ У ДЕТЕЙ

© **Л.Г. Боронина, Е.В. Саматова**

ГБОУ ВПО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России

Резюме. При обследовании 45 детей с обострением хронических инфекционно-воспалительных заболеваний легких комплексом лабораторных методов (культуральным, полимеразной цепной реакцией, непрямой иммунофлюоресценции, газожидкостной хроматографии, иммуноферментным анализом) установлено, что обострения связаны как с монокультурами (62,2 %): аэробных – 40 %, в том числе факультативно-анаэробных, бактерий, неспорообразующих анаэробных бактерий – 17,8 %, вирусами – 4,4 %, так и с ассоциациями микроорганизмов (26,4 %): бактериально-бактериальными – 15,4 %, бактериально-вирусными – 8,8 %, бактериально-грибковыми – 2,2 %.

Ключевые слова: обострения хронических инфекционно-воспалительных заболеваний легких; дети; верификация; этиология.

ВВЕДЕНИЕ

До 40–50-х годов XX века ведущим этиологическим фактором обострений хронических инфекционно-воспалительных заболеваний легких (ХИВЗЛ) считался пневмококк. В 1960-е годы появляются исследования, в которых ведущую роль в возникновении и поддержании воспалительного процесса в бронхах отводят микрофлоре, в норме обитающей в верхних дыхательных путях, особенно стафилококкам. В 1980–1990-е годы на основании клинико-микробиологических и клинико-иммунологических данных, а также экспериментальных исследований наряду с пневмококком была показана этиологическая роль *Haemophilus influenzae* в развитии обострения ХИВЗЛ [4].

Воспалительный процесс при обострении ХИВЗЛ у детей реализуется и поддерживается, как доказано исследователями, бактериальной флорой, среди которой, в первую очередь, этиологическую роль играют следующие микроорганизмы: *H. influenzae* и *Streptococcus pneumoniae*, а также недооцененный ранее — *Moraxella catarrhalis* [2, 3, 9, 12, 15, 17, 21].

В последние десятилетия в этиологической структуре обострений ХИВЗЛ отмечено увеличение удельного веса заболеваний, вызванных грамотрицательными неферментирующими бактериями, энтеробактериями и неспорообразующими анаэробами [1, 14, 16]. Кроме того, у пациентов с хроническими бронхолегочными заболеваниями обнаружена связь в ассоциативном взаимодействии микробной флоры между бактериальными и вирусными, бактериальными и грибковыми патогенами [5, 19, 20]. Микроорганизмы-ассоцианты взаимно влияют на основные биологические свойства друг друга. Например, стафилококки активируют факторы патогенности дрожжеподобных грибов и этим повышают их устойчивость к антимикотическим препаратам. Грибы рода *Candida* усиливают размножение *Pseudomonas aeruginosa* [5, 13, 18].

Из-за трудностей, связанных с выделением, в частности, труднокультивируемых, анаэробных бактерий, вирусов и необходимым для этого временем, антимикробная терапия проводится без своевременно начатого процесса этиологического подтверждения, что приводит к последующим новым обострениям хронического инфекционно-воспалительного процесса, и, в конечном итоге, существенно ухудшает качество жизни растущего организма. В этих условиях роль ранней этиологической диагностики обострений ХИВЗЛ чрезвычайно высока.

Цель исследования — определить роль основных инфекционных агентов и условно-патогенных бактерий, а также состав микробных ассоциаций, участвующих в этиологии обострений хронических инфекционно-воспалительных заболеваний легких у детей с помощью различных лабораторных методов.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для решения поставленной цели 45 детей в возрасте от года до 17 лет, проходившее лечение в ГБУЗ СО «Областная детская клиническая больница № 1»

г. Екатеринбурга, с обострением бронхоэктатической болезни и хронического бронхита обследованы комплексом методов: культуральным, полимеразной цепной реакцией (ПЦР), непрямой иммунофлюоресценции, газожидкостной хроматографии (ГЖХ), иммуноферментным анализом.

В контрольную группу были включены дети без инфекционной бронхолегочной патологии (воронкообразная деформация грудной клетки, инородное тело дыхательных путей, атрезия пищевода, рубцовый стеноз пищевода, стеноз трахеи, у которых не выявлены признаки воспаления клинико-лабораторными методами; n=45).

Материалом для культурального исследования у детей с обострением ХИВЗЛ служили образцы бронхоальвеолярного лаважа (БАЛ, n=25), полученного при бронхоскопии с помощью жесткого бронхоскопа типа «Storz» (Германия), мокроты (n=10), плеврального выпота (острая гнойно-деструктивная пневмония с экссудативным плевритом, возникшая на фоне обострения хронического бронхита, n=10). У детей без инфекционной бронхолегочной патологии — БАЛ (n=10) и отделяемое со слизистой зева (n=35). Сбор и доставку клинических материалов проводили согласно МУ 4.2.2039–05 [10]. Методика посева и набор питательных сред определялись видом исследуемого клинического материала. Диагностический титр для мокроты $\geq 10^6$ КОЕ/мл, БАЛ$\geq 10^4$ КОЕ/мл. Каждая партия питательных сред подлежала внутреннему контролю согласно нормативным документам [6, 8]. У выделенных микроорганизмов проводили видовую идентификацию классическими бактериологическими методами и с использованием тест-систем для полуавтоматического (ATB Expression, bioMerieux, Франция) и автоматического (MicroScan WalkAway 96, Siemens, Германия) анализаторов.

IgM и IgG определяли методом непрямой иммунофлюоресценции к основным вирусным и труднокультивируемым бактериальным агентам инфекционных заболеваний респираторного тракта — пневмотропам: *Parainfluenza*, серотипы 1, 2, 3; *Influenza A*, *B*; *Respiratory Syncytial Virus*; *Adenovirus*; *Chlamidophyla pneumoniae*; *Mycoplasma pneumoniae*; *Coxiella burnetii*; *Legionella pneumophila*, серогруппа 1 (Vircell microbiologists, pneumoslide, Испания) в сыворотке крови 45 детей с обострением ХИВЗЛ. Исследование проводилось согласно инструкции производителя, с обязательной постановкой отрицательной и положительной контрольной сыворотки, входящих в состав наборов pneumoslide IgM и IgG.

Методом иммуноферментного анализа в парных сыворотках крови 45 детей с обострением ХИВЗЛ и 45 детей без инфекционной бронхолегочной патологии определяли уровень IgG к полирибозилрибитолфосфату *H. influenzae* типа b и к бактериальным антигенам, полученным из клеток микроорганизмов: бескапсульного штамма *H. influenzae*; *S. pneumoniae*; *Staphylococcus aureus*; *Escherichia coli*; *Klebsiella pneumoniae*; *P. aeruginosa*. Использовали скрининговые иммуноферментные тест-системы для определения IgG к условно-патогенным бактериям и «ИФА-IgG-АТ HIB» (ООО «Навина», Россия) [11]. Первая проба крови забиралась в начале обострения (3–4-й день госпитализации), а вторая в конце второй недели с соблюдением всех правил асептики и антисептики. Материалы для исследования взяты у детей, не вакцинированных против *H. influenzae* типа b и *S. pneumoniae*.

Методом ПЦР исследована мокрота (n=10), плевральный выпот (n=10), БАЛ (n=25) у детей с обострением ХИВЗЛ и БАЛ (n=10) у детей без инфекционной бронхолегочной патологии. Для выявления ДНК *H. influenzae* и *S. pneumoniae* применяли набор реагентов для выделения ДНК микроорганизмов следующих родов *Neisseria*, *Haemophilus*, *Streptococcus* в клиническом материале методом ПЦР с электрофоретической детекцией продуктов амплификации в агарозном геле «АмлиСенс *Neisseria spp.*, *Haemophilus spp.*, *Streptococcus spp.* — EPh», ФГУН ЦНИИЭ Роспотребнадзора, Москва.

Методом ГЖХ исследована мокрота (n=10), плевральный выпот (n=10), БАЛ (n=25) у детей с обострением ХИВЗЛ и БАЛ (n=10) у детей без инфекционной бронхолегочной патологии. Газожидкостный хроматографический анализ проводили по методике предложенной М.Д. Ардатской с соавт. [7]. Способ определения короткоцепочечных жирных кислот (КЖК, C_2-C_6 с изомерами) в биосубстратах складывался из двух этапов: процесса пробоподготовки и непосредственно анализа на газовом хроматографе модели 6890 фирмы Hewlett Packard (США). В пробах, определяли следующие продукты микробного метаболизма (маркеры): C_2 — уксусная кислота; C_3 — пропионовая кислота; iC_4 — изомасляная кислота; C_4 — масляная кислота; iC_5 — изовалериановая кислота; C_5 — валериановая кислота; iC_6 — изокапроновая кислота; C_6 — капроновая кислота.

Исследование одобрено локальным комитетом по этическим вопросам при ГБУЗ СО «ОДКБ № 1» протокол № 24 от 30.10.2012 года.

Статистическую обработку данных проводили с помощью программы STATISTICA® (Data analysis software system, StatSoft) версия 6.0.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты комплексного использования методов диагностики для установления этиологии обострений ХИВЗЛ у детей показаны на рисунке 1 и 2.

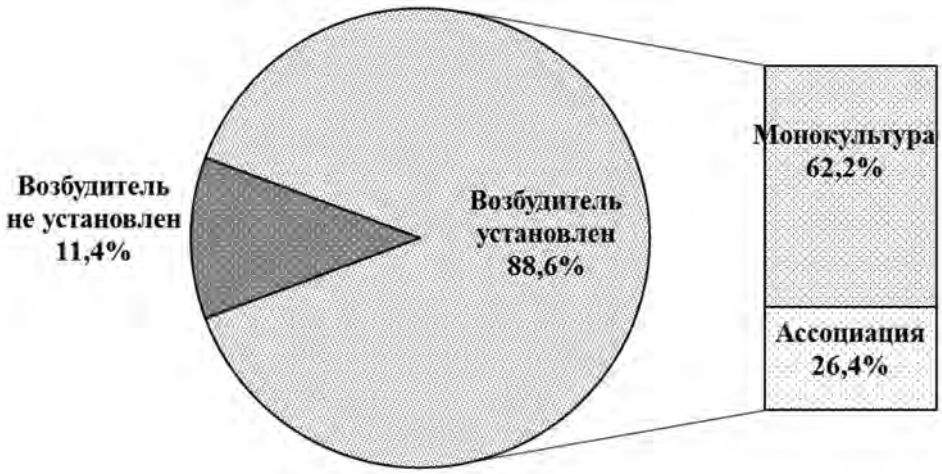

Рис. 1. Частота установления этиологии обострений ХИВЗЛ при комплексном обследовании детей (n = 45)

Как видно из рисунка 2, обострения ХИВЗЛ у детей связаны как с монокультурами: аэробных, в том числе факультативно-анаэробных, бактерий (*H. influenzae* — 15,6%; *S. pneumoniae* — 6,7%; *M. catarrhalis* — 6,7%; *S. aureus* — 2,2%; *C. pneumoniae* — 4,4%; *M. pneumoniae* — 2,2%; *L. pneumophila*, серогруппа 1–2,2%), неспорообразующих анаэробных бактерий (*Bacteroides spp.* — 6,7%; *Fusobacterium nucleatum* — 6,7%; *Peptostreptococcus spp.* — 4,4%) и вирусами (*Parainfluenza* серотипы 1, 2, 3–2,2%; *Influenza A* — 2,2%), так и с ассоциациями микроорганизмов: бактериально-бактериальными (*S. pneumoniae* + *H. influenzae* — 2,2%; *M. pneumoniae* + *H. influenzae* — 2,2%; *Propionibacterium spp.* + *P. aeruginosa* + *E. coli* — 4,4%; *Bacteroides spp.* + *S. pneumoniae* — 4,4%; *Peptostreptococcus spp.* + *Bacteroides ureolyticus* + *S. aureus* — 2,2%), бактериально-вирусными (*Stenotrophomonas maltophilia* + *Influenza A* — 4,4%; *Enterobacter cloacae* + *Influenza B* — 2,2%; *Eubacterium spp.* + *Respiratory Syncytial Virus* — 2,2%), бактериально-грибковыми (*E. coli* + *Candida glabrata* + *Candida krusei* + *Candida tropicalis* — 2,2%). Таким образом, ХИВЗЛ у детей характеризуются полиэтиологичностью обострений.

Обнаружение микробных ассоциаций при обострениях ХИВЗЛ приводит к необходимости оценки результатов их чувствительности только в совокупности. Так как, например, наличие в ассоциации одного из микроорганизмов, обладающего каким-либо механизмом резистентности к β-лактамам, которые наиболее часто используются как стартовые антибиотики, может привести к неудачам в терапии данным классом антимикробных препаратов.

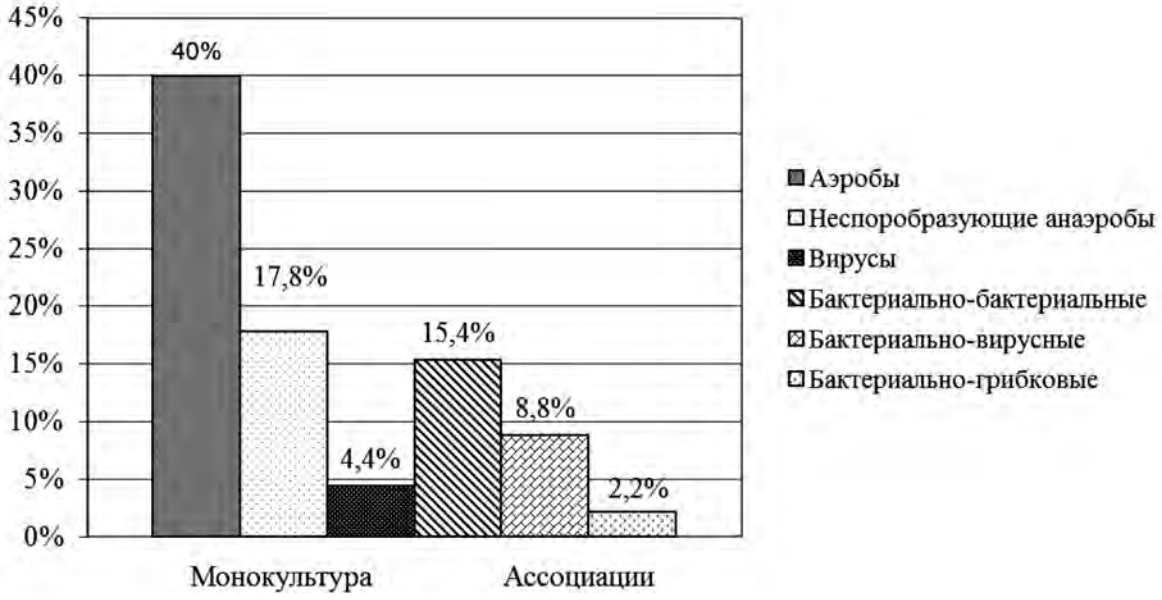

Рис. 2. Этиологическая структура обострений ХИВЗЛ при комплексном обследовании детей (n = 45)

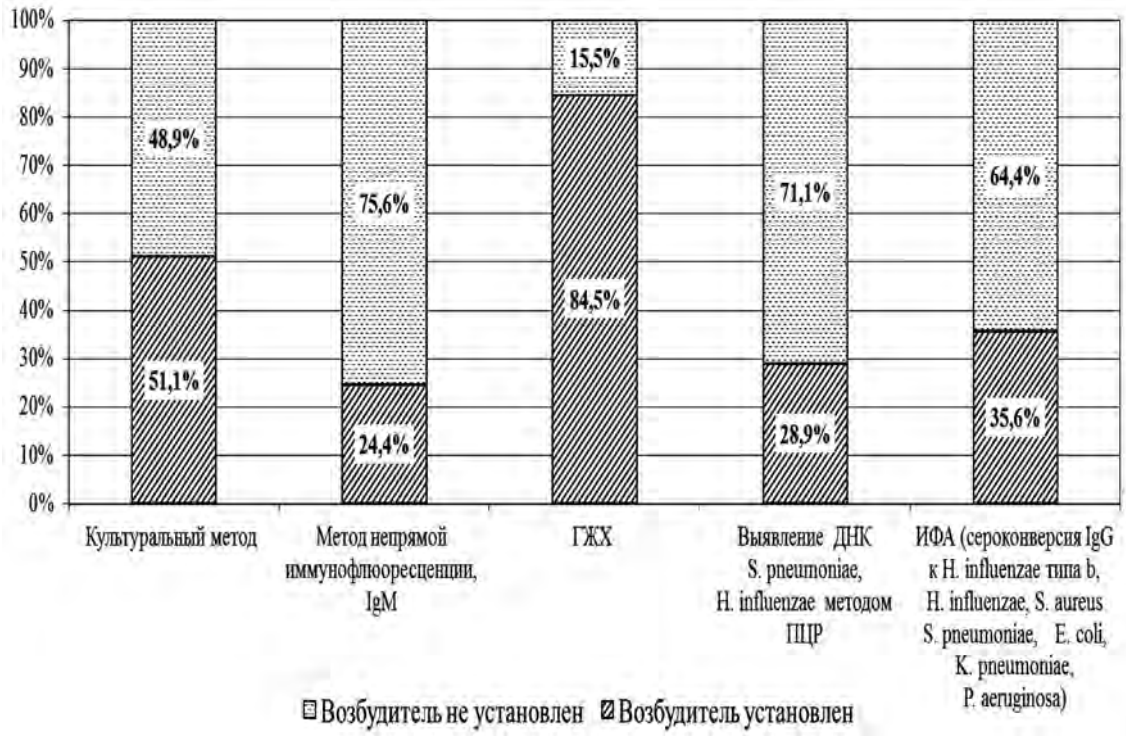

Рис. 3. Сравнительная характеристика диагностических возможностей разных методов определения этиологии обострений ХИВЗЛ у детей (n = 45)

Интерес представляла также оценка диагностической значимости примененных лабораторных методов в определении этиологической роли разных микроорганизмов при обострениях ХИВЗЛ у детей (рис. 3).

Установлено, что при использовании только культурального исследования возбудитель обнаружен у 51,1% пациентов. При этом лидируют следующие монокультуры микроорганизмов: на первом месте *H. influenzae* — 15,6%, на втором *S. pneumoniae* — 6,7%, на третьем *M. catarrhalis* — 6,7%.

В свою очередь, применение только метода непрямой иммунофлюоресценции (IgM) позволило выявить патоген у 24,4% детей: *C. pneumoniae* (4,4%), *M. pneumoniae* (4,4%), *Respiratory Syncytial Virus* (2,2%), *Influenza A* (6,7%), *Influenza B* (2,2%), *Parainfluenza*, серотипы 1, 2, 3 (2,2%), *L. pneumophila*, серогруппа 1 (2,2%). Во всех случаях IgM выявлены только к одному из перечисленных выше возбудителей. В свою очередь IgG обнаруживались с большей частотой и к следующим микроорганизмам: *M. pneumoniae* (8,8%), *C. pneumoniae* (8,8%), *Adenovirus* (40%), *Respiratory Syncytial Virus* (57,8%), *Influenza A* (26,7%), *Influenza B* (31,1%), *Parainfluenza*, серотипы 1, 2, 3 (28,9%). Как правило, у пациентов одновременно встречались IgG к двум и более возбудителям — 53,3% случаев.

В связи с тем, что у детей и без инфекционной бронхолегочной патологии возможно выделение пневмококка и гемофильной палочки из отделяемого со слизистой зева и даже из БАЛ в недиагностическом титре, возникает вопрос о значимости этих возбудителей при конкретном обострении. Несмотря на трудности в выявлении специфического иммунного ответа удалось выяснить, что у детей с обострением ХИВЗЛ наблюдалась сероконверсия IgG к: *H. influenzae* типа b в 15,6% случаев, бескапсульному штамму *H. influenzae* — 6,7%, *S. pneumoniae* — 11,1%, *E. coli* — 2,2%, *P. aeruginosa* — 2,2%, *S. aureus* — 4,4%. При этом одновременное обнаружение сероконверсии IgG сразу к двум микроорганизмам, в том числе к *H. influenzae* типа b и бескапсульному штамму *H. influenzae*, выявлено у троих детей, таким образом, применение иммуноферментного анализа позволило достоверно подтвердить этиологическую роль возбудителя у 35,6% детей с обострением ХИВЗЛ.

Одновременно ДНК *H. influenzae* и *S. pneumoniae* в БАЛ обнаружено у одного ребенка; всего методом ПЦР в материале из нижних дыхательных путей ДНК гемофильной палочки и пневмококка выявлены у 28,9% детей с обострением ХИВЗЛ. В БАЛ у детей без инфекционной бронхолегочной патологии ДНК *H. influenzae* и *S. pneumoniae* не обнаружена.

Таблица 1

Сравнение относительного содержания КЖК у детей с обострением ХИВЗЛ и без инфекционной бронхолегочной патологии (медиана и диапазон; условные единицы)

Клинический материал		Тип микроорганизма		
		анаэробный		аэробный
		Пропионовая кислота	Масляная кислота	Уксусная кислота
Без инфекционной бронхолегочной патологии	БАЛ, n = 10	0,016 (0,015–0,017)	0,016 (0,015–0,017)	0,968 (0,899–1,037)
С обострением ХИВЗЛ	БАЛ, n = 25	0,049[1] (0,046–0,052)	0,024 (0,022–0,026)	0,928 (0,865–0,991)
	Мокрота, n = 10	0,197[2] (0,186–0,208)	0,011 (0,010–0,012)	0,792[4] (0,733–0,851)
	Плевральный выпот, n = 10	0,063 (0,059–0,067)	0,092[3] (0,085–0,099)	0,845[5] (0,778–0,912)

[1] – p = 0,02 при сопоставлении с детьми без инфекционной бронхолегочной патологии; [2] – p = 0,001, [3] – p = 0,03, [4] – p = 0,011, [5] – p = 0,014 при сопоставлении с БАЛ от детей с обострением ХИВЗЛ

Основными маркерами (метод ГЖХ), выделяемыми аэробными, в том числе и факультативно-анаэробными микроорганизмами, являются уксусная (C_2), а анаэробными — пропионовая (C_3) и масляная (C_4) кислоты. Анаэробный индекс — это отношение суммы концентраций пропионовой и масляной кислот к уксусной кислоте. Результаты собственных исследований, подтвержденные посевами образцов на питательные среды, приведенные в таблице 1 и 2, и анализ данных литературы [1, 7] позволили установить, что увеличение уксусной кислоты и изокислот свидетельствуют о наличии в клиническом материале аэробных микроорганизмов. И наоборот преимущественное повышение пропионовой и/или масляной кислот, а следовательно, и смещение анаэробного индекса в более отри-

Таблица 2

Изменение качественного и количественного состава КЖК, характеризующего тип микроорганизма в различных клинических материалах у детей с обострением ХИВЗЛ (медиана и диапазон)

Клинический материал	∑ КЖК, мкг/г	Уксусная кислота C_2, мкг/г	Пропионовая (масляная) кислота[1] C_3 (C_4), мкг/г	Изокислоты (∑ изоC_n, мкг/г)	Анаэробный индекс, усл. ед.	Тип микроорганизма, определяемого при бактериологическом анализе
БАЛ	7 (6,7–7,3)	6,1 (5,8–6,4)	0,1 (0,095–0,105)	0,3 (0,28–0,032)	–0,033 (–0,031– –0,035)	Микроорганизм отсутствует
	17 (16,1–17,9)	15,4 (14,8–16)	–[2]	1 (0,93–1,07)	–0,022 (–0,021– –0,023)	Аэробный микроорганизм
	10 (9,5–10,5)	8,3 (7,9–8,7)	1,2 (1,12–1,28)	–	–0,087 (–0,083– –0,091)	Анаэробный микроорганизм
	15 (14,4–15,6)	12 (11,5–12,5)	1,2 (1,12–1,28)	1,2 (1,12–1,28)	–0,075 (–0,072– –0,079)	Ассоциация микроорганизмов (анаэробы и аэробы)
Плевральный выпот	В норме данный клинический материал отсутствует					
	0	20 (18,8–21,2)	–	1,2 (1,12–1,28)	–0,083 (–0,079– –0,087)	Аэробный микроорганизм
	0	11 (10,4–11,6)	1,5 (1,4–1,6)	–	–0,335 (–0,314– –0,356)	Анаэробный микроорганизм
	0	17,2 (16,2–18,2)	1,5 (1,4–1,6)	1,5 (1,4–1,6)	–0,308 (–0,289–0,327)	Ассоциация микроорганизмов (анаэробы и аэробы)
Мокрота	В норме данный клинический материал отсутствует					
	0	51 (48,5–53,5)	–	4,3 (4,09–4,51)	–0,080 (–0,077– –0,083)	Аэробный микроорганизм
	0	30 (28,3–31,7)	4,1 (3,85–4,35)	–	–0,328 (–0,308– –0,358)	Анаэробный микроорганизм
	0	42 (39,8–44,2)	4,1 (3,87–4,33)	4,3 (4,09–4,51)	–0,298 (–0,280– –0,316)	Ассоциация микроорганизмов (анаэробы и аэробы)

[1] – в пробе может обнаруживаться одновременно C_3 и C_4 или только одна из кислот; [2] – показатель не изменяется или имеются минимальные изменения

цательные значения указывают на анаэробные микроорганизмы. При этом, например, преобладание в образцах пропионовой кислоты говорит в пользу присутствия в клиническом материале бактерий рода *Bacteroides*. В то время как превалирование масляной кислоты о более вероятном содержании бактерий рода *Fusobacterium*. Совместное повышение уксусной, пропионовой, масляной кислот и изомеров КЖК указывает на ассоциацию микроорганизмов (аэробных и анаэробных) в клиническом материале.

Маркеры микроорганизмов обнаружены хроматографически у 84,5% детей, таким образом, наибольшую эффективность имеет ГЖХ. С одной стороны, хроматографический метод позволяет выявить обострения ХИВЗЛ, в которых принимают участие анаэробы — в 31% случаев, тогда как культуральный — только в 13,3% ($p=0,03$). Но, с другой стороны, достоверных различий в обнаружении аэробных бактерий данными методами нет ($p>0,05$). Таким образом, использование ГЖХ не отменяет культуральное исследование, но может применяться в совокупности с ним для ускоренного (в течение одного часа от момента доставки клинического материала в лабораторию) выявления маркеров бактериальных возбудителей обострений ХИВЗЛ, в первую очередь анаэробных микроорганизмов, значительно сокращая время, необходимое для их выделения.

ВЫВОДЫ

Использование описанных методов как общепринятых, так и инновационных технологий в обследовании детей позволяло верифицировать этиологию инфекции в 88,6% случаев обострений хронических инфекционно-воспалительных заболеваний легких, из них ассоциации микроорганизмов — 26,4%, а в монокультуре — 62,2%. При этом лидируют следующие монокультуры микроорганизмов: на первом месте *H. influenzae* — 15,6% , на втором *S. pneumoniae* — 6,7%, на третьем *M. catarrhalis* — 6,7%. Кроме того, следует отметить, что помимо основных пневмотропных микроорганизмов, неспорообразующие анаэробы вызывают обострение хронических инфекционно-воспалительных заболеваний легких в 31% случаев, среди которых превалируют как в монокультуре, так и в составе ассоциаций *Bacteroides spp*.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Белобородова Н.В., Курчавов В.А., Бойко Н.Б.* и др. Диагностика анаэробной инфекции у детей методом хроматографии: Метод. рекомендации. — URL: http://www. rusmedserv.com/microbiology/mikrdiag/article_10.html.
2. *Боронина Л.Г.* Микробиологические аспекты инфекций, вызванных *Haemophilus influenzae*, у детей: Автореф. дис… д-ра мед. наук. — СПб., 2007. — 38 с.
3. *Зайцев А.А.* Современные режимы антибактериальной терапии инфекций нижних дыхательных путей // Лечащий врач. — 2011. — № 9. — С. 10–15.
4. *Катосова Л.К.* Клинико-биологическая оценка пневмотропной флоры при острых и хронических бронхолегочных болезнях у детей: Автореф. дис… д-ра биол. наук. — М., 1990. — 48 с.
5. *Климко Н.Н.* Микозы: руководство для врачей — М.: Премьер МТ, 2008. — 336 с.
6. Методы контроля бактериологических питательных сред: Метод. указания 4.2.2316–08 // Федеральная служба по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека. — М., 2008. — 152 с.
7. *Минушкин О.Н., Ардатская М.Д., Иконников Н.С.* Способ определения короткоцепочечных жирных кислот (фракции С2-С6 с изомерами) в различных биологических субстратах методом газожидкостной хроматографии: Метод. рекомендации для врачей, руководителей органов управления здравоохранением и ЛПУ // Российская медицинская академия последипломного образования. — М., 2005. — 61 с.
8. Организация внутреннего контроля качества санитарно-микробиологических исследований воды: Метод. указания 2.1.4.1057–01 // М-во здравоохранения Рос. Федерации. — М., 2001. — 40 с.
9. *Рябис Л.А.* Проблема пневмококковых инфекций в России // Эпидемиология и инфекционные болезни. — 2010. — № 1. — С. 4–8.
10. Техника сбора и транспортирования биоматериалов в микробиологические лаборатории: Метод. указания 4.2.2039–05 // Федеральный центр Госсанэпиднадзора Минздрава России. — М., 2005. — 116 с.
11. *Ястребова Н.Е., Ванеева Н.П., Цветкова Н.В.* Характеристика скрининг-иммуноферментного теста для определения антител к условно-патогенным бактериям // Аллергия, астма и клиническая иммунология — 1999. — № 9. — С. 148–151.
12. *Gupta N., Arora S., Kundra S.* Moraxella catarrhalis as a respiratory pathogen // Pathology and Microbiol. — 2011. — Vol. 54, N 4. — P. 769–771.
13. *Hacken N.H.* Bronchiectasis // BMJ. — 2010. — Vol. 3. — P. 341.
14. *Jivcu C., Mathew M., Gotfried M.* Acute bacterial exacerbation of chronic bronchitis // US Respiratory Dis. — 2008. — Vol. 4, N 2. — P. 79–82.
15. *King P.* Haemophilus influenzae and the lung (Haemophilus and the lung) // Clinical and Translational Med. — 2012. — Vol. 1. — P. 2–10.
16. *Machlintyre N., Huang Y.C.* Acute exacerbations and respiratory failure in chronic obstructive pulmonary

disease // Proc. Am. Thorac. Soc. — 2008. — Vol. 5, N 4. — P. 530–535.
17. *Mitchell I.* Treatment of RSV bronchiolitis: drugs, antibiotics // Pediatr. Respir. Rev. — 2009. — Vol. 10, Suppl. 1. — P. 14–15.
18. *Murphy T.F., Bakaletz L.O., Smeesters P.R.* Microbial interaction in the respiratory tract // Pediatr. Journal Infect. Dis. — 2009. — Vol. 28, Suppl. 10. — P. 121–126.
19. *Ott S.R., Rohde G., Lepper P.M.* et al. The impact of viruses in lower respiratory tract infections of the adult. Part II: acute bronchitis, acute exacerbated COPD, pneumonia, and influenza // Pneumologie. — 2010. — Vol. 64, N 1. — P. 18–27.
20. *Tregoning J.S., Schwarze J.* Respiratory viral infections in infants: causes, clinical symptoms, virology, and immunology // Clin. Microbiol. Rev. — 2010. — Vol. 23, N 1. — P. 74–98.
21. *Watt J.P., Wolfson L.J., O'Brien K.L.* et al. Burden of disease caused by *Haemophilus influenzae* type b in children younger than 5 years: global estimates // Lancet. — 2009. — Vol. 374. — P. 903–911.

VERIFICATION ETIOLOGY OF CHRONIC INFECTIOUS-INFLAMMATORY PULMONARY DISEASES EXACERBATIONS IN CHILDREN

Boronina L.G., Samatova E.V.

◆ **Resume.** During the examination of 45 children with exacerbation of chronic infectious-inflammatory pulmonary diseases complex of laboratory methods (culture, polymerase chain reaction, indirect immunofluorescence, gas-liquid chromatography, immune-enzyme analysis) established that the exacerbation associated with monoculture (62.2%): aerobic — 40%, including facultative anaerobic bacteria, nonspore-forming anaerobic bacteria — 17.8%, viruses — 4.4%, and with associations of microorganisms (26.4%): bacterial-bacterial — 15.4%, bacterial-viral — 8.8%, bacterial-fungal — 2.2%.

◆ **Key words:** exacerbations of chronic infectious-inflammatory pulmonary diseases; children; verification; etiology.

◆ Информация об авторах

Боронина Любовь Григорьевна — д-р мед. наук, профессор кафедры клинической лабораторной диагностики и бактериологии ФПК и ПП. ГБОУ ВПО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России. 620028, Екатеринбург, ул. Репина, д. 3. E-mail: boroninalg@odkb.ru.

Саматова Елена Валерьевна — аспирант кафедры клинической лабораторной диагностики и бактериологии ФПК и ПП. ГБОУ ВПО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России. 620028, Екатеринбург, ул. Репина, д. 3. E-mail: lavrinenko@eka-net.ru.

Boronina Lyubov Grigoryevna — MD, PhD, Dr. Med. Sci., Professor of the Clinical Laboratory and Bacteriology Diagnosis Department, Faculty of Postgraduate Education. Ural State Medical University. 3, Repina St., Ekaterinburg, 620028, Russia. E-mail: boroninalg@odkb.ru.

Samatova Elena Valeryevna — Post-graduate Student of the Clinical Laboratory and Bacteriology Diagnosis Department, Faculty of Postgraduate Education. Ural State Medical University. 3, Repina St., Ekaterinburg, 620028, Russia. E-mail: lavrinenko@eka-net.ru.

УДК: 616.24-053.3

ПУЛЬМОНОЛОГИЧЕСКИЙ КАТАМНЕЗ ДЕТЕЙ, НАХОДИВШИХСЯ НА ИСКУССТВЕННОЙ ВЕНТИЛЯЦИИ ЛЕГКИХ В ПЕРИОДЕ НОВОРОЖДЕННОСТИ

© **Ю.Б. Клюхина[1,2], Л.А. Желенина[1], Д.О. Иванов[3]**

[1]ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России;

[2]СПбГБУ «Консультативно-диагностический центр для детей» Комитета по здраоохранению Санкт-Петербурга;

[3]ФБГУ «Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии им. В. А. Алмазова» МЗ РФ, Санкт-Петербург

Резюме. Патология бронхолегочной системы лидирует среди причин заболеваемости и смертности новорожденных. Успехи интенсивной помощи новорожденным, с одной стороны, приводят к снижению смертности у детей, а с другой, способствуют увеличению больных с патологией легких. В работе проанализированы данные о формировании бронхолегочной патологии у детей, перенесших реанимационные мероприятия в периоде новорожденности, прослежен пульмонологический катамнез и проведен анализ наследственной отягощенности. Установлено неблагоприятное воздействие факторов ИВЛ на легкие новорожденного ребенка как недоношенного, так и доношенного. Перенесенная в периоде новорожденности пневмония, наряду с ятрогенными факторами реанимационных мероприятий, является доминирующим фактором в формировании хронических неспецифических заболеваний легких в катамнезе.

Ключевые слова: новорожденные дети; патология легких; катамнез; реанимационные мероприятия.

Заболевания органов дыхания продолжают лидировать среди причин детской и младенческой смертности [1]. Особенно велика роль патологии бронхолегочной системы среди причин заболеваемости и смертности новорожденных [2]. Введение искусственной вентиляции легких в комплексную терапию дыхательной недостаточности привело к отчетливому снижению смертности в периоде новорожденности. Однако успехи интенсивной помощи новорожденным в определенной степени способствуют увеличению числа больных с патологией органов дыхания, в том числе вследствие неблагоприятного воздействия искусственной вентиляции легких (ИВЛ) во время проведения реанимационных мероприятий [3, 4, 5, 6, 7]. Данных о состоянии дыхательной системы в отдаленные периоды жизни у доношенных детей, находившихся на ИВЛ, в зависимости от длительности и режима ИВЛ и кислородотерапии в доступной литературе мало [4, 5], мнения же иностранных ученых противоречивы [7, 8, 9].

Целью настоящего исследования было изучение пульмонологического катамнеза у недоношенных и рожденных в срок детей, находившихся на ИВЛ в периоде новорожденности.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Было проведено динамическое наблюдение за 127 детьми, находившимися в период новорожденности на отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ). Все дети родились в родильных домах г. Санкт-Петербурга и были переведены на ОРИТ ДГБ № 1 в возрасте 0–14 суток жизни. На сроке гестации 30–31 неделя родились 7 детей (5,5%); 32–34 недели — 20 детей (15,7%); 35–36 недель — 16 детей (12,6%); 37–42 недели — 84 детей (66,2%). В группу сравнения включены 43 ребенка соответствующего возраста с неосложненным неонатальным периодом.

В катамнезе дети обследованы в возрасте 11 и 8 лет (46 и 81 детей соответственно). Данные о состоянии здоровья детей получены в результате опроса матерей, осмотра детей, обследования врачами-специалистами и анализа амбулаторных карт.

Лабораторно-инструментальное обследование проводилось на базе Консультативно-Диагностического центра для детей Санкт-Петербурга.

Статистическая обработка результатов проведена с помощью компьютерной программы для статистической обработки информации INSTAT.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

У 85 детей (66,9%) отмечено поражение дыхательной системы в неонатальном периоде. Достоверно реже была диагностирована патология бронхолегочной системы у доношенных детей (47 из 84 — 56%), чем у недоношенных (38 из 43 — 88,4%), ($p = 0,0003$).

Структура патологии бронхо-легочной системы в неонатальном периоде у доношенных и недоношенных детей значительно различалась (табл. 1). У недоношенных детей ведущей патологией являлся синдром дыхательных расстройств 1-го типа (СДР), у доношенных — синдром аспирации околоплодных вод (ОПВ). Транзиторное тахипноэ новорожденных (ТТН) достоверно чаще встречалось в группе доношенных детей ($p = 0,026$).

Пневмония развилась у 15 из 47 доношенных детей с патологией бронхолегочной системы и у 23 из 38 недоношенных детей ($p = 0,009$).

Патология бронхолегочной системы в неонатальном периоде у недоношенных детей в зависимости от срока гестации представлена в таблице 2.

Таблица 1

Патология дыхательной системы у недоношенных и доношенных детей основной группы

	Доношенные с патологией легких в неонатальном периоде, n = 47	Недоношенные с патологией легких в неонатальном периоде, n = 38	P
СДР	–	8 (21 %)	*0,001*
СДР, осложнившийся пневмонией	–	9 (24 %)	*0,0004*
СДР (все случаи)	–	17 (45 %)	*<0,0001*
Аспирация ОПВ	14 (30 %)	4 (11 %)	*0,036*
Аспирация ОПВ, осложнившаяся пневмонией	3 (6 %)	1 (3 %)	*0,625*
Аспирация ОПВ (осложнившаяся пневмонией и без осложнений)	17 (36 %)	5 (13 %)	*0,024*
ТТН	12 (26 %)	2 (5 %)	*0,017*
ТТН, осложнившийся пневмонией	1 (2 %)	1 (2 %)	1,0
ТТН (осложнившийся пневмонией и без осложнений)	13 (28 %)	3 (7 %)	*0,026*
Синдром аспирации мекония	6 (13 %)	–	*0,032*
Пневмонии (как первичное поражение легких)	10 (21 %)	12 (32 %)	0,319
Пневмонии, осложнившие течение другого заболевания (кроме аспирации мекония)	5 (10,6 %)	11 (29 %)	*0,049*
Пневмонии (все случаи)	15 (32 %)	23 (60,5 %)	*0,009*
ВПР	1 (2 %)	1 (2 %)	1,0

Таблица 2

Патология бронхолёгочной системы по срокам гестации у недоношенных детей

	1-я группа 30–31 нед.	2-я группа 32–34 нед.	3-я группа 35–36 нед.	Всего, n	P 1-я и 2-я группа	P 1-я и 3-я группа	P 2-я и 3-я группа
Неосложненный СДР	0	4 (20 %)	4 (25 %)	8	>0,05	>0,05	>0,05
СДР, осложнившийся пневмонией	5 (71,4 %)	3 (15 %)	1 (6,2 %)	9	*<0,05*	*<0,01*	*>0,05*
ТТН без осложнений	0	1 (5 %)	1 (6,2 %)	2	>0,05	>0,05	>0,05
ТТН, осложнившийся пневмонией	0	1 (5 %)	0	1	>0,05	>0,05	>0,05
Аспирация околоплодных вод	0	2 (10 %)	2 (12,5 %)	4	>0,05	>0,05	>0,05
Синдром аспирации околоплодных вод, осложнившийся пневмонией	0	0	1 (6,2 %)	1	>0,05	>0,05	>0,05
Пневмония (как первичное поражение лёгких)	2 (28,6 %)	7 (35 %)	3 (18,8 %)	12	>0,05	>0,05	>0,05
В том числе сепсис	2 (28,6 %)	2 (10 %)	0	4	>0,05	>0,05	>0,05
Пневмонии, осложнившие течение другого заболевания	5 (71,4 %)	4 (20 %)	2 (12,5 %)	11	*<0,05*	*<0,05*	*>0,05*
Все пневмонии	7 (100 %)	11 (50 %)	5 (31,2 %)	23	<0,1	<0,01	>0,05
ВПР бронхо-легочной системы	0	1 (5 %)	0	1	>0,05	>0,05	>0,05
Без поражения легких	0	1 (5 %)	4 (25 %)	5	>0,05	>0,05	>0,05
Всего, n	7	20	16	43	–	–	–

Таблица 3

Структура патологии бронхолёгочной системы в катамнезе у детей основной группы и группы сравнения

	1. Недоношенные дети основной группы, n (%)	2. Доношенные дети основной группы n (%)	3. Группа сравнения n (%)	P, 1-я и2-я гр.	P, 1-я и 3-я гр.	P, 2-я и 3-я гр.
Пульмонологически здоровы	27 (62,7 %)	62 (73,8 %)	36 (84 %)	>0,05	<0, 1	>0,05
Имеющие заболевания бронхо-легочной системы	16 (37,2 %)	22 (22,2 %)	7 (16 %)	>0,05	<0,1	>0,05
Бронхиальная астма	9 (20,9 %)	14 (16,3 %)	5 (11,6 %)	>0,05	>0,05	>0,05
Рецидивирующий бронхит	4 (9,3 %)	6 (7,1 %)	1 (2,3 %)	>0,05	>0,05	>0,05
Хроническое неспецифическое заболевание легких	2 (4,6 %)	1 (1,2 %)	1 (2,3 %)	>0,05	>0,05	>0,05
Врожденный порок развития легких	1 (2,3 %)	1 (1,2 %)	0	>0,05	>0,05	>0,05
Всего, N	43	84	43			

Пневмонии (табл. 2) чаще осложняли течение СДР в группе недоношенных детей, причем обратно пропорционально сроку гестации. У всех детей, родившихся на сроке гестации 30–31 неделя, в неонатальном периоде развилась пневмония.

В таблице 3 представлена структура патологии дыхательной системы у детей в младшем школьном возрасте.

Было установлено, что все дети с врожденными пороками легких (ВПРЛ) и хроническим неспецифическим заболеванием легких (ХНЗЛ), независимо от срока гестации, в неонатальном периоде переносили пневмонию (табл. 3). У доношенных и недоношенных детей с бронхиальной астмой (БА) в катамнезе не было выявлено различий в структуре патологии легких в неонатальном периоде. Недоношенные дети с рецидивирующим бронхитом (РБ) достоверно чаще переносили пневмонию в неонатальном периоде (P<0,05) (рис. 1).

У доношенных детей с бронхиальной астмой и пульмонологически здоровых не было выявлено различий по частоте патологии легких в неонатальном периоде. Однако на формирование хронического бронхолегочного процесса влияет пневмония, перенесенная в неонатальном периоде, независимо от срока гестации.

При анализе длительности и «агрессивности» респираторной терапии было выявлено, что дети с врожденными пороками легких и с ХНЗЛ в катамнезе, длительнее нуждались в ИВЛ, чем пульмоно-

Примечание:
ЗД – пульмонологически здоровые;
БА – бронхиальная астма;
РБ – рецидивирующий бронхит;
ХНЗЛ, ВПРЛ – хроническое неспецифическое заболевание лёгких, врождённый порок развития лёгких.

Рис. 1. Структура респираторной патологии

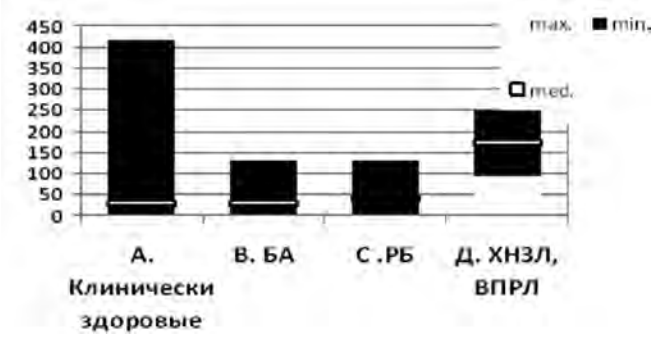

Рис. 2.1. Продолжительность ИВЛ у доношенных детей основной группы с различной патологией дыхательной системы в 8 (11) лет (p < 0,05 между А–Д, В–Д)

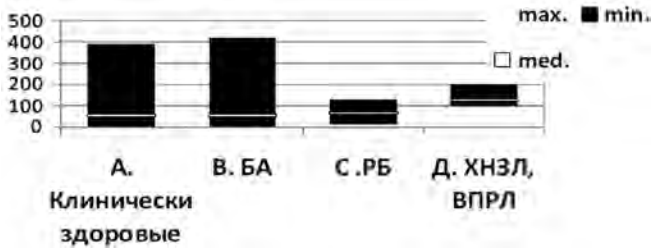

Рис. 2.2. Продолжительность ИВЛ у недоношенных детей основной группы с различной патологией дыхательной системы в 8 (11) лет (p < 0,05 между А–Д, В–Д)

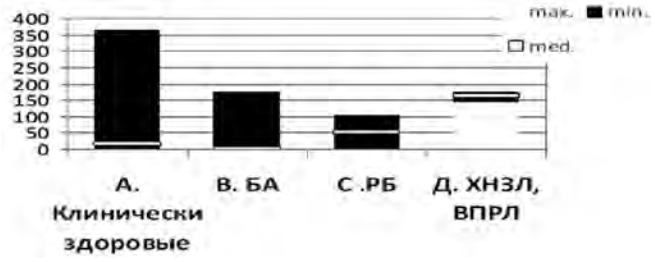

Рис. 2.3. Продолжительность ИВЛ с «жесткими» параметрами у недоношенных детей основной группы с различной патологией легких в 8 (11) лет (p < 0,05 между А–Д, В–Д, С–Д)

логически здоровые и страдающие БА, родившиеся в те же сроки (рисунок 2.1–2.2).

По длительности O_2-поддержки различия между этими подгруппами не были выявлены. Продолжительность ИВЛ и кислородотерапии у детей с бронхиальной астмой и рецидивирующим бронхитом не отличалась от таковой у пульмонологически здоровых детей, родившихся на тех же сроках гестации. В подгруппе недоношенных детей, в дальнейшем сформировавших ХНЗЛ, длительнее проводили ИВЛ с «жесткими» параметрами, чем у пульмонологически здоровых, детей с бронхиальной астмой и рецидивирующим бронхитом (рисунок 2.3).

При рецидивирующем бронхите у доношенных и недоношенных детей длительность ИВЛ и кислородотерапии была несколько выше, чем у пульмонологически здоровых и страдающих бронхиальной астмой детей.

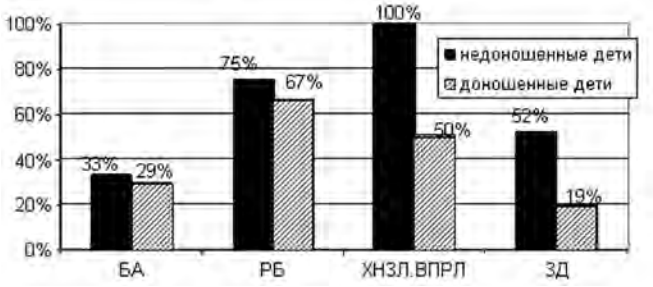

Рис. 3. Структура респираторной патологии (БА — бронхиальная астма, РБ — рецидивирующий бронхит, ХНЗЛ, ВПРЛ — хроническое неспецифическое заболевание лёгких, врождённые пороки лёгких, ЗД — пульмонологически здоровые)

На рисунке 3 показана доля доношенных и недоношенных детей с различной патологией бронхолегочной системы в возрасте 8 (11) лет, требовавших «жестких» параметров респираторной поддержки.

В подгруппе недоношенных все дети с ХНЗЛ и большая часть детей с РБ (3 из 4 — 75%), независимо от срока гестации получали ИВЛ с «жесткими» параметрами (рис. 3). Дети с БА и пульмонологически здоровые в подгруппах доношенных и недоношенных не различались по этому показателю. В подгруппе доношенных при РБ и ХНЗЛ чаще приходилось использовать «жесткие» параметры ИВЛ по сравнению со здоровыми и страдающими БА.

При сборе семейного анамнеза было установлено, что у части пациентов отмечалась отягощенность по бронхолегочной патологии (табл. 4).

Таблица 4

Количество детей с отягощённой по заболеваниям лёгких наследственностью в основной группе

	1.А. Доношенные с патологией легких % (n)	1.В. Недоношенные с патологией легких % (n)	2.А. Пульм. здоровые доношенные % (n)	2.В. Пульм. здоровые недоношенные % (n)
Всего	63,6 %*, **** (14)	50 % (8)	19 %*, ** (12)	18,5 % *** (5)
При бронхиальной астме у детей	66,5 %** (10 из14)	66,7 %*** (6 из9)	–	–
При рецидивирующем бронхите	66,7 %**** (4 из 6)	25 % (1 из4)	–	–
При хроническом бронхите	0 (0 из 1)	50 % (1 из 2)	–	–
При врожденных пороках бронхолегочной системы	0 (0 из 1)	0 (0 из1)	–	–
Всего	22	16	62	27
* – p < 0,001, ** – p < 0,001, *** – p < 0,05, **** – p < 0,05				

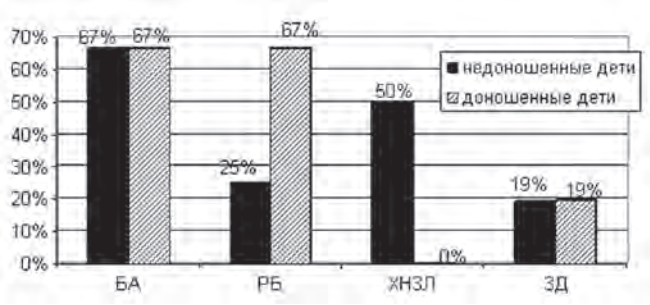

Рис. 4. Доля детей с отягощённой по бронхолёгочным заболеваниям наследственностью (БА — бронхиальная астма, РБ — рецидивирующий бронхит, ХНЗЛ — хроническое неспецифическое заболевание лёгких, врождённые пороки лёгких, ЗД — пульмонологически здоровые)

У детей с выявленными в катамнезе бронхолегочными заболеваниями наследственность по патологии легких была отягощена чаще, чем у пульмонологически здоровых, как у доношенных (63 %), так и у недоношенных (50 %). Однако достоверные различия выявлены только в подгруппе доношенных ($p < 0,001$), у недоношенных различия недостоверны ($p < 0,1$). Чаще всего отягощенная наследственность по бронхолегочным заболеваниям отмечалась при формировании бронхиальной астмы у доношенных ($p < 0,001$), и недоношенных детей ($p < 0,05$). У доношенных детей наследственность также была отягощена чаще при рецидивирующем бронхите, чем у пульмонологически здоровых.

У пульмонологически здоровых детей реже встречается отягощенная наследственность по бронхолегочной патологии (в 19 %), независимо от срока гестации при рождении (табл. 4).

На рисунке 4 представлена связь между отягощенной по бронхолегочным заболеваниям наследственностью и патологией легких в отдаленные периоды жизни у детей основной группы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные данные свидетельствуют о важной роли неблагоприятного воздействия факторов интенсивной терапии на легкие новорожденного ребенка, как недоношенного, так и доношенного. Перенесенная в неонатальном периоде пневмония, наряду с ятрогенным воздействием реанимационных мероприятий, является доминирующим фактором в формировании хронических неспецифических заболеваний легких (ХНЗЛ) в катамнезе. Отягощенная наследственность по аллергопатологии чаще была выявлена у детей с бронхиальной астмой в катамнезе, чем у пациентов с ХНЗЛ, что указывает на лидирующую роль атопии в формировании БА. Все дети, находившиеся на лечении в реанимационном отделении в раннем неонатальном периоде, должны относиться к группе высокого риска по развитию патологии бронхолегочной системы в отдаленные периоды жизни, и наблюдаться как педиатром, так и пульмонологом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аналитические материалы о положении детей в Санкт-Петербурге: http://homekid.ru/kidinspb2011/index.htm.
2. *Баранов А.А., Альбицкий В.Ю.* Смертность детского населения России. — М. — 2007. — 328 с.
3. *Любименко А.В., Мостовой А.В., Иванов С.Л.* Высокочастотная искусственная вентиляция легких в неонатологии. — М., 2002. — 126 с.
4. *Сокол Е.Б.* Формирование бронхолегочной патологии у детей, находившихся на искусственной вентиляции легких в неонатальном периоде. Автореф. дисс... канд. мед. наук. — Воронеж. — 2011. — 21 с.
5. *Уфимцева Л.А., Аронскинд Е.В., Курова Э.Г. и др.* Здоровье детей, перенесших ИВЛ в периоде новорожденности // Российский педиатрический журнал. — 2003. — № 6. — С. 13–15.
6. *Coalson J.J., Winter V.T.* Pathology of new bronchopulmonary dysplasia // Seminars in neonatology. — 2003. — Vol. 8. — P. 73–81.
7. *Dreyfus D., Saumon G.* Ventilator-induced lung injury // Int. Anesthesiol. Clin. — 1999. — Vol. 37. — P. 47–64.
8. *Saugstad O.* Is Oxygen More Toxic Than Currently Believed? // Pediatrics. — 2001. — Vol. 108(5). — P. 1203–1205.
9. *Webb H.H., Tierney D.* Experemental pulmonary edema due to intermittent positive pressure ventilation with high inflation pressures, protection by positive end-expiratory pressure // Am. Rev. Respir.Disease. — 1974. — Vol. 110. — P. 556–565.

PULMONARY CATAMNESIS IN CHILDREN ON ARTIFICIAL LUNG VENTILATION IN THE NEONATAL PERIOD

Klyukhina Yu.B., Zhelenina L.A., Ivanov D.O.

◆**Resume.** Bronchopulmonary pathology is the most frequent cause of morbidity and mortality among newborn infants. Emergency aid and inten-sive care to newborn infants decrease death rate among children; at the same time, they cause an increase in pulmonary morbidity. The article deals with data concerning generation of bronchopulmonary diseases in children who underwent resuscitation in neonatal period, tracks pulmonary catamnesis, and analyzes hereditary load. The article confirms the adverse effect of artificial lung ventilation on lungs of both mature and premature babies. Neonatal pneumonia, together

with iatrogenic factors of emergency care, is a dominating factor in formation of chronic non-specific pulmonary diseases in catamnesis.

◆ **Key words:** newborn infants; lung pathology; catamnesis; emergency care.

◆ Информация об авторах

Клюхина Юлия Борисовна — канд. мед. наук, ассистент. Кафедра педиатрии, эндокринологии и абилитологии ФП и ДПО. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. СПбГБУ «Консультативно-диагностический центр для детей» Комитета по здравоохранению Санкт-Петербурга. 192289, Санкт-Петербург, ул. Олеко Дундича, д. 36-2.
E-mail: julich74@mail.ru.

Klyukhina Yuliya Borisovna — MD, PhD, Assistant Professor, Department of Pediatry, Endocrinology and Abilitology. Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. St. Petersburg Konsultate Diagnostic Centre for Children. 36-2, Oleko Dundicha St., St. Petersburg, 192289, Russia. E-mail: julich74@mail.ru.

Желенина Людмила Александровна — д-р мед. наук, профессор. Заведующая кафедрой педиатрии, эндокринологии и абилитологии ФП и ДПО. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: jelenina@mail.ru.

Zhelenina Lyudmila Aleksandrovna — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Head of Department of Pediatry, Endocrinology and Abilitology. Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia.
E-mail: jelenina@mail.ru.

Иванов Дмитрий Олегович — д-р мед. наук, директор. Институт перинатологии и педиатрии ФГБУ «Федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова» Министерства здравоохранения России. 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, д. 2 Б. E-mail: doivanov@yandex. ru.

Ivanov Dmitriy Olegovich — MD, PhD, Dr Med Sci, Director of Institute Perinatology and Pediatric. Federal Centre of Cor, Blood and Endocrinology (Federal Almazov Medical Research Centre). 2B, Akkuratova St., St. Petersburg, 197341, Russia.
E-mail: doivanov@yandex. ru.

УДК: 576.8:612.36-053.31:618.4

СТАНОВЛЕНИЕ МИКРОБИОТЫ ТОЛСТОГО КИШЕЧНИКА НОВОРОЖДЕННЫХ ПРИ РАЗЛИЧНЫХ СПОСОБАХ РОДОРАЗРЕШЕНИЯ

© **Ю.Л. Набока, А.Н. Рымашевский, Э.Г. Свирава, Л.И. Васильева, Л.Е. Брагина, М.Л. Черницкая, К.Т. Джалагония**

ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России

Резюме. Обследованы 96 условно здоровых первобеременных и 96 новорожденных. 1-я группа (n = 51): беременные с физиологическим течением беременности и родов, 2-я группа (n = 45): беременные с физиологическим течением беременности, родоразрешенные путем кесарева сечения (показания к операции — миопия высокой степени), 3-я группа (n = 51): новорожденные женщин 1-й группы, 4-я группа (n = 45): новорожденные женщин 2-й группы. Цель: изучить становление микробиоты толстого кишечника новорожденных при различных способах родоразрешения. В меконии доминировали *Enterococcus* sp. (58,2 %), *S. epidermidis* (55,7 %), *Corynebacterium* sp. (53,1 %), *E. coli* (41,7 %). На 5-е сутки в 3-й группе в фекалиях чаще ($p < 0,05$) регистрировали *Bifidobacterium* sp., *Corynebacterium* sp., *E. coli,* в 4-й группе — *Klebsiella* sp. Независимо от способа родоразрешения к 5-м суткам в фекалиях новорожденных наблюдали увеличение ($p < 0,5$) *Bifidobacterium* sp., *Lactobacillus* sp., *E. coli, Enterococcus* sp., *S. aureus*.

Ключевые слова: беременные; новорожденные; меконий; микробиота толстого кишечника.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Проблема репродуктивного здоровья нации давно вышла за рамки медицинской и стала социальной. Одной из составляющих данной проблемы является состояние здоровья женщин репродуктивного возраста, которое напрямую связано с течением беременности и родов, а также состоянием здоровья новорожденных [10, 11, 13]. Возрастающий в последние годы удельный вес экстрагенитальной и генитальной патологии, нежелательных беременностей и, как следствие, абортов, а также заболеваний, передаваемых половым путем, лишь подчеркивает масштабы данной проблемы [9]. Поэтому изучение различных аспектов физиологически протекающей беременности в современных условиях невозможно ограничивать стандартным клинико-лабораторным обследованием беременных. Известна важная роль микробиоты влагалища и кишечника, постоянно взаимодействующей с Toll-подобными рецепторами, что обеспечивает осуществление важных физиологических функций в макроорганизме: защиту от инфекции и поддержание тканевого гомеостаза. Для стабильной колонизационной резистентности в осуществлении обеих функций очень важное значение имеют лиганды и биологически активные вещества бифидобактерий и лактобацилл, населяющих организм здоровой женщины [1]. Исследование микрофлоры влагалища со сложной эволюционно сложившейся экосистемой особенно актуально для беременных, так как аксиомой является тот факт, что в первую очередь именно данный биотоп является источником симбионтной микрофлоры для новорожденного [5, 14, 16].

Однако, наряду с классической теорией заселения микроорганизмами основных экологических ниш новорожденного, появилась и другая точка зрения, свидетельствующая о транслокационном механизме заселения плода, в частности желудочно-кишечного тракта, во второй половине беременности [12]. Данное обстоятельство требует более детального изучения становления микрофлоры новорожденного при естественном родоразрешении и находится в контексте фундаментального изучения микробиома человеческого организма «Human Microbiome Project», инициированного в США (2008).

Увеличивающаяся в последние годы частота кесарева сечения [3, 8] подчеркивает актуальность изучаемой проблемы формирования и становления симбионтной микрофлоры новорожденного.

Данные литературы по становлению микрофлоры новорожденных с различными способами родоразрешения свидетельствуют о вариабельности данного процесса, чему способствует ряд факторов: анамнез беременных, их соматический и гинекологический статус, течение беременности, наличие осложнений, показания к кесареву сечению, осложнения в родах, состояние новорожденных при рождении, сроки прикладывания к груди, вид вскармливания и другие [2, 8, 17].

Более того, в современной литературе практически не освещен вопрос становления микрофлоры условно здоровых новорожденных, рожденных от условно здоровых матерей с различными способами родоразрешения, когда показанием к кесареву сечению являлась лишь миопия высокой степени. Динамическое исследование становления микрофлоры новорожденного, в частности желудочно-кишечного тракта, чаще основано не на сравнительном анализе «меконий–фекалии», а на изучении непосредственно фекальной микрофлоры в раннем неонатальном периоде [4, 15].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить становление микробиоты толстого кишечника у новорожденных при различных способах родоразрешения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

На базе кафедр акушерства и гинекологии № 1, микробиологии и вирусологии № 1 «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, МЛПУЗ «Родильный дом № 5» (2008–2012 гг.) обследованы 96 условно здоровых первобеременных женщин и 96 новорожденных. В исследование включены 4 группы. 1-я группа (n=51) — беременные с физиологическим течением беременности и родов, 2-я группа (n=45) — беременные с физиологическим течением беременности и родоразрешенные путем кесарева сечения (единственным показанием к операции являлась миопия высокой степени). Критериями включения в исследование являлись: первобеременные на 32-й неделе гестации, возраст до 30 лет, отсутствие в анамнезе внутриматочной контрацепции. Критерии исключения: наличие экстрагенитальной и генитальной патологии, наличие специфических инфекционных процессов, наличие инфекций, передающихся половым путем, бесплодие, профессиональные вредности. В 3-ю группу (n=51) включены новорожденные женщин 1-й группы, в 4-ю группу (n=45) — новорожденные женщин 2-й группы.

Беременным обеих групп проводили микробиологическое исследование микробиоты влагалища и толстой кишки на 32-й и 38-й неделях гестации. У новорожденных исследовали меконий, носоглоточную слизь и фекалии на 5-е сутки. Забор материала проводили в соответствии с методическими указаниями 4.2.2039–05 (2006). Качественное и количественное изучение микрофлоры влагалища проводили по методике Меньшикова В. В. [7] с использованием аэробной и анаэробной техники культивирования. Результаты интерпретировали, сравнивая с показателями нормоценоза, приведенными Кудрявцевой Л. В. с соавт. [6]. Оценку микробиоценоза толстой кишки беременных и новорожденных проводили в соответствии с отраслевым стандартом ОСТ 91500.11.0004–2003, Приказ МЗ РФ № 231 от 9 сентября 2003 г. Посевы инкубировали в аэробных (1–2 суток) и анаэробных (3–7 суток) условиях культивирования с использованием газовой смеси (10% CO_2, 10% H_2, 80% N_2). Идентификацию выделенных микроорганизмов проводили по морфологическим, тинкториальным, культуральным и биохимическим признакам с помощью энтеро-, стафило-, анаэротестов (Lachema, Чехия). Все статистические процедуры проводили с использованием пакета прикладных программ «Statistica 7.0» и Microsoft Excel.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При микробиологическом исследовании влагалища на 32-й неделе гестации частота обнаружения (67,7%) и количество (lg4,3±1,7 КОЕ/мл) лактобацилл (основных симбионтов) были снижены по сравнению с формально нормативными (табл. 1).

Таблица 1

Микробный спектр влагалища беременных на 32-й неделе гестации

Виды микроорганизмов	Нормативные показатели (Кудрявцева Л.В., 2001 г.)		Показатели в обеих группах		Показатели 1-й группы		Показатели 2-й группы	
	1	2	1	2	1	2	1	2
Лактобациллы	71–100	10^7–10^9	67,7	4,3±1,7*	76,5**	4,1±1,6	57,7	4,4±1,6
КОС	30–90	10^4–10^5	64,6	2,7±1,5	58,8	2,7±1,2	71,1	2,9±1,3
Коринебактерии	30–40	10^4–10^5	70,8*	3,8±1,3	64,7	3,6±1,5	77,7	3,4±1,7
Стрептококки	30–40	10^4–10^5	14,6*	3,0±0,6	17,6**	2,9±0,7	11,1	2,9±0,8
Энтерококки	***	***	11,5	2,2±0,6	9,8	2,0±0,8	13,3	2,4±0,4
Энтеробактер	5–30	10^3–10^4	9,3	2,0±0,4	11,8	2,0±0,3	6,6	1,8±0,6
Кишечная палочка	5–30	10^3–10^4	20,8	2,3±0,2	23,5	2,4±0,1	17,7	2,0±0,5
Золотистый стафилококк	***	***	62,5	2,6±1,3	58,8	2,5±1,0	66,6	2,4±0,9
Кандиды	15–20	≤10^4	32,3*	3,5±0,6	35,3	3,3±0,4	28,9	3,1±0,9
Бифидобактерии	12	10^3–10^7	26,0*	5,5±0,7	23,5	5,2±0,8	28,9	5,7±0,5
Пептострептококки	80–88	10^3–10^4	67,7	4,0±2,0	70,5	4,9±1,1	64,5	5,2±0,8
Превотеллы	9–60	≤10^4	47,0	6,0±1,2	41,2	6,4±0,6	53,3	5,8±1,2
Фузобактерии	14–40	≤10^3	11,5	5,0±0,9	17,6**	5,2±0,7	4,4	4,8±1,1
Пропионибактерии	25	≤10^4	61,4*	4,0±1,4	52,9	3,9±1,3	71,1**	4,1±1,3
Бактероиды	9–25	10^3–10^4	29,2	5,7±1,1	35,3	5,6±1,2	22,2	5,8±0,9
Эубактерии	***	***	70,9	5,1±1,8	64,7	5,2±1,4	77,7	5,1±1,7
Пептококки	***	***	10,4	2,2±0,8	17,6**	2,1±0,7	2,2	2,3±0,7

1 — частота обнаружения (%); 2 — среднее количество микроорганизмов (lg КОЕ/мл); * — $p<0,05$ (достоверная разница с нормативными показателями). ** — $p<0,05$ (достоверная разница между группами). *** — данные отсутствуют

Таблица 2

Микробный спектр влагалища беременных на 38-й неделе гестации

Виды микроорганизмов	Показатели в обеих группах на 32-й неделе		Показатели в обеих группах на 38-й неделе		Показатели 1-й группы		Показатели 2-й группы	
	1	2	1	2	1	2	1	2
Лактобациллы	67,7	4,3±1,7	91,7*	5,5±0,8	88,2	5,6±0,7	95,5	5,4±0,4
КОС	64,6	2,7±1,5	71,0	2,5±0,9	70,6	2,3±0,8	84,4	2,1±1,3
Коринебактерии	70,8	3,8±1,3	53,1*	3,4±0,6	54,9	3,3±0,6	56,1	3,2±0,8
Стрептококки	14,6	3,0±0,6	56,2*	3,2±1,1	41,2	3,1±1,1	73,3**	3,3±0,9
Энтерококки	11,5	2,2±0,6	–	–	–	–	–	–
Энтеробактер	9,3	2,0±0,4	–	–	–	–	–	–
Кишечная палочка	20,8	2,3±0,2	–	–	–	–	–	–
Золотистый стафилококк	62,5	2,6±1,3	37,5*	1,8±0,4	33,3	1,7±0,5	40,0	1,9±0,3
Кандиды	32,3	3,5±0,6	6,2*	6,0±0,3	5,8	5,0±1,3	6,6	5,8±0,5
Бифидобактерии	26,0	5,5±0,7	53,1*	3,8±1,7	60,8**	3,7±1,5	44,4	3,9±1,4
Пептострептококки	67,7	4,0±2,0	71,0	5,4±1,8	82,3**	5,2±1,7	71,1	5,5±1,7
Превотеллы	47,0	6,0±1,2	12,5*	7,2±1,5	–	–	26,7	7,2±1,5
Фузобактерии	11,5	5,0±0,9	–	–	–	–	–	–
Пропионибактерии	61,4	4,0±1,4	14,6*	6,6±1,5	11,8	6,5±1,4	17,7	6,7±1,4
Бактероиды	29,2	5,7±1,1	24,0	6,2±1,1	29,4	6,1±0,7	17,7	6,3±1,0
Эубактерии	70,9	5,1±1,8	100*	6,7±1,5	100	6,6±1,3	100	6,8±1,4
Пептококки	10,4	2,2±0,8	–	–	–	–	–	–
Вейлонеллы	–	–	9,4	3,0±0,4	–	–	20,0	3,0±0,4

Здесь и в аналогичных таблицах: 1 – частота обнаружения (%); 2 – среднее количество микроорганизмов (lg КОЕ/мл); * – $p < 0,05$ (достоверная разница с показателями 32 недели); ** – $p < 0,05$ (достоверная разница между группами)

Частота обнаружения корине-, бифидо-, пропионибактерий и дрожжеподобных грибов рода *Candida* (*C. albicans, C. tropicalis, C. krusei*) была достоверно выше ($p < 0,05$), но их среднее количество варьировало в пределах нормы. Паттерн неклостридиальных анаэробных бактерий (НАБ) был широк и колебался в пределах lg2,0–6,0 КОЕ/мл. При проведении сравнительного анализа качественного и количественного состава микрофлоры влагалища на 32-й неделе беременности женщин с естественным родоразрешением (1-я группа) и кесаревым сечением (2-я группа) достоверных различий в большинстве случаев не обнаружено. Однако у женщин 1-й группы в исследуемом биотопе достоверно чаще присутствовали лактобациллы, стрептококки и некоторые виды НАБ.

При изучении микрофлоры влагалища на 38-й неделе беременности (табл. 2) выявлено нарастание частоты обнаружения (91,7%) и среднего количества (lg5,5 ± 0,8 КОЕ/мл) лактобацилл по сравнению с 32-й неделей. Кроме того, к 38-й неделе достоверно нарастала ($p < 0,05$) частота выделения бифидобактерий, но при этом снижалось их количество (lg3,8 ± 1,7 КОЕ/мл).

Достоверно повысилась ($p < 0,05$) частота выделения и количество (lg6,7 ± 1,5 КОЕ/мл) эубактерий и снизилась ($p < 0,05$) частота обнаружения кандид, золотистого стафилококка, пропионибактерий и превотелл. На 38-й неделе во влагалище отсутствовали энтеробактерии, фузобактерии и пептококки. При анализе частоты обнаружения и количества симбионтной микрофлоры влагалища достоверных различий у женщин с последующим естественным родоразрешением и кесаревым сечением в большинстве случаев не выявлено. Исключение составили бифидобактерии, пептострептококки, которые чаще ($p < 0,05$) регистрировали в 1-й группе. Стрептококки достоверно чаще ($p < 0,05$) выделяли во 2-й группе, а превотеллы и вейлонеллы обнаруживали только во 2-й группе.

Таким образом, у условно здоровых первородящих беременных к родам во влагалищной микрофлоре увеличивается частота обнаружения стрептококков, лактобацилл, бифидо- и эубактерий. Снижается частота обнаружения золотистого стафилококка, кандид, превотелл, бактероидов, пропионибактерий, не выявляются представители семейства энтеробактерий и некоторые виды НАБ.

При микробиологическом исследовании микрофлоры толстого кишечника на 32-й неделе беременности с высокой частотой обнаруживали представителей резидентной микрофлоры. Однако количественные параметры были несколько снижены для бифидо- и лактобактерий, но для кишечных палочек и энтерококков варьировали в пределах формально допустимых значений (табл. 3).

Количественные характеристики некоторых представителей факультативной микрофлоры были повышены по сравнению с нормой. Данная тенденция выявлена для кандид (lg5,0 ± 2,7 КОЕ/г) и клеб-

Таблица 3

Микрофлора толстой кишки беременных на 32-й неделе гестации

Виды микроорганизмов	Нормативные показатели**	Показатели в обеих группах		Показатели 1-й группы		Показатели 2-й группы	
		1	2	1	2	1	2
Лактобактерии	10^7–10^8	82,3	5,0±1,3	82,3	5,1±1,2	82,3	4,9±1,2
Бифидобактерии	10^9–10^{10}	79,2	6,3±1,7	80,4	6,1±1,6	77,7	6,3±1,6
Эубактерии	10^9–10^{10}	100	7,3±1,4	100,0	7,2±1,3	100,0	7,1±1,5
Кишечная палочка	10^7–10^8	83,3	8,1±1,1	86,2	8,0±1,2	80,0	8,2±1,0
Энтерококки	10^5–10^8	91,7	6,4±1,7	88,2	6,5±1,6	95,5	6,2±1,6
КОС	≤10^4	38,5	3,3±0,9	41,2	3,0±1,2	35,5	3,5±0,7
Кандиды	≤10^4	14,6	5,0±2,7	17,6	4,8±2,5	11,1	5,2±2,5
Клостридии	≤10^5	15,6	2,0±0,6	15,6	1,9±0,7	15,5	2,1±0,5
Клебсиеллы	≤10^4	17,7	7,5±0,7*	21,6	7,6±0,6	13,3	7,4±0,7
Энтеробактеры	≤10^4	10,4	3,4±0,6	11,8	3,3±0,6	8,9	3,3±0,8

* — p<0,05 (достоверная разница с нормативными показателями; ** — протокол ведения больных. Дисбактериоз кишечника: отраслевой стандарт

сиелл (lg7,5±0,7 КОЕ/г). При проведении сравнительной оценки качественной и количественной характеристик микробиоты толстой кишки у женщин на 38-й неделе гестации (табл. 4) выявлена положительная динамика в резидентном компоненте микробиоценоза данного биотопа. Во всех случаях в толстой кишке обнаруживали лакто- и бифидобактерии. Частота обнаружения данных бактерий была достоверно выше (p<0,05) по сравнению с 32-й неделей, и их количество также увеличилось. Энтерококки и эубактерии регистрировали у беременных обеих групп в формально допустимых количествах. К 38-й неделе повысилась частота обнаружения кишечных палочек (85,4%).

Среди представителей факультативной микрофлоры достоверно повысилась (p<0,05) частота выделения клостридий (43,7%), но в пределах формально допустимого количества. Аналогичная закономерность выявлена для кандид и энтеробактеров с некоторым снижением их количества по сравнению с 32-й неделей. Также достоверно чаще (p<0,05) из фекалий выделяли клебсиеллы (37,5%) в количестве, превышающем нормативные показатели.

При сравнении представителей резидентной и факультативной микрофлоры толстого кишечника на 38-й неделе беременности по частоте обнаружения и количественным критериям достоверных различий между группами с естественным родоразрешением и кесаревым сечением не выявлено. Исключение составили кандиды и клебсиеллы, которые достоверно чаще (p<0,05) обнаруживали в кишечнике беременных 2-й группы.

Таким образом, к 38-й неделе у беременных наблюдали дисбиотические сдвиги в микрофлоре толстого кишечника, но они носили компенсированный характер и протекали на субклиническом уровне, так как женщины не предъявляли жалоб на дисфункцию кишечника. Однако выявлена тенденция повышения частоты обнаружения представителей

Таблица 4

Микрофлора толстой кишки беременных на 38-й неделе гестации

Виды микроорганизмов	Показатели в обеих группах на 32-й неделе		Показатели в обеих группах на 38-й неделе		Показатели 1-й группы		Показатели 2-й группы	
	1	2	1	2	1	2	1	2
Лактобактерии	82,3	5,0±1,3	100*	6,0±0,5	100	5,8±0,7	100	6,1±0,4
Бифидобактерии	79,2	6,3±1,7	100*	7,7±1,1	100	7,4±1,4	100	7,6±1,2
Эубактерии	100	7,3±1,4	100	7,0±1,1	100	6,9±1,2	100	7,2±0,9
Кишечная палочка	83,3	8,1±1,1	85,4	7,1±1,3	88,2	6,5±1,9	82,0	7,2±1,2
Энтерококки	91,7	6,4±1,7	100	7,1±1,6	100	7,0±1,7	100	7,4±1,3
КОС	38,5	3,3±0,9	47	4,0±1,1	49,0	4,2±0,9	48,8	3,9±1,2
Кандиды	14,6	5,0±2,7	62,5*	4,0±2,1	47,0	4,2±1,9	76,0**	3,8±2,1
Клостридии	15,6	2,0±0,6	43,7*	2,5±0,9	35,0	2,4±0,8	58,5	2,6±0,7
Клебсиеллы	17,7	7,5±0,7	37,5*	7,6±1,2	29,4	7,7±1,1	51,2**	7,4±1,4
Энтеробактеры	10,4	3,4±0,6	20,8*	3,2±0,7	17,6	3,4±0,5	24,4	3,0±0,9

* — p<0,05 (достоверная разница с показателями 32-й недели); ** — p<0,05 (достоверная разница между группами)

Таблица 5

Микрофлора мекония у детей 3-й и 4-й групп

Виды микроорганизмов	Показатели в обеих группах		Показатели 3-й группы		Показатели 4-й группы	
	1	2	1	2	1	2
Энтерококки	58,2	6,8±0,9	60,0	6,7±1,0	56,4	6,9±0,8
Эпидермальный стафилококк	55,7	4,0±1,1	42,5	4,2±0,9	69,2*	4,4±0,7
Коринебактерии	53,1	4,2±1,2	55,0	4,5±0,9	51,3	4,3±1,1
Кишечная палочка	41,7	6,4±0,5	45,0	6,1±0,8	38,5	5,9±1,0
Золотистый стафилококк	35,4	2,9±1,5	40,0*	3,1±1,3	30,8	2,8±1,6
Бифидобактерии	6,3	3,0±0,6	–	–	12,8*	3,0±0,6
Микрококки	11,3	2,5±0,8	22,5	2,5±0,8	–	–
Гафнии	5,1	4,4±1,2	10,0	4,4±1,2	–	–
Энтеробактеры	3,8	2,0±0,4	7,5	2,0±0,4	–	–
* – p<0,05 (достоверная разница между группами)						

резидентной (бифидо-, лактобактерии, кишечные палочки, энтерококки) микрофлоры толстого кишечника. Среди представителей факультативной микрофлоры к родам достоверно ($p<0,05$) увеличивалась частота обнаружения кандид, клебсиелл, энтеробактеров и клостридий.

У 79 (82,3%) условно здоровых новорожденных, рожденных от условно здоровых матерей, в меконии обнаружены различные виды микроорганизмов. Отсутствие роста микроорганизмов регистрировали у 11 (11,4%) новорожденных 3-й группы и у 6 (6,3%) — 4-й группы. В меконии (табл. 5) доминировали энтерококки (58,2%), эпидермальный стафилококк (55,7%), коринебактерии (53,1%) и кишечные палочки (41,7%). Обращает внимание достаточно высокая (35,4%) частота обнаружения золотистого стафилококка, однако в небольшом количестве (lg2,9±1,5 КОЕ/г). Бифидобактерии как основные представители симбионтной микрофлоры толстого кишечника присутствовали у 5 (6,3%) новорожденных.

При сравнительном анализе частоты обнаружения и количественных характеристик выделенных из мекония микроорганизмов у новорожденных 3-й и 4-й групп достоверных различий для большинства видов не обнаружено. Однако достоверно чаще ($p<0,05$) золотистый стафилококк регистрировали у новорожденных 3-й группы, а эпидермальный стафилококк — 4-й группы. Микрококки, гафнии и энтеробактеры обнаруживали у новорожденных только 3-й группы, а бифидобактерии — у новорожденных 4-й группы.

При анализе результатов микробиологического исследования фекалий новорожденных на 5-е сутки независимо от способа родоразрешения четко прослеживалась закономерность колонизации толстой кишки как представителями резидентной, так и факультативной симбионтной микрофлоры (табл. 6).

Обращает на себя внимание экспоненциальный рост представителей резидентной микрофлоры к 5-м суткам. Практически с одинаковой частотой регистрировали бифидо- и лактобактерии (76,0%

Таблица 6

Микрофлора фекалий на 5-е сутки у детей 3-й и 4-й групп

Виды микроорганизмов	Показатели в обеих группах		Показатели 3-й группы		Показатели 4-й группы	
	1	2	1	2	1	2
Энтерококки	100	7,6±1,1	100	7,5±1,2	100	7,7±0,9
Эпидермальный стафилококк	100	4,5±1,5	100	4,4±1,4	100	4,6±1,4
Коринебактерии	33,3	3,7±0,9	45,1*	3,6±0,8	20,0	3,8±0,8
Кишечная палочка	70,8	5,7±0,4	78,4*	5,5±0,6	62,2	5,8±0,3
Золотистый стафилококк	22,9	2,2±1,1	23,5	2,1±1,2	22,2	2,4±0,9
Бифидобактерии	76,0	6,8±2,5	86,3*	6,7±2,4	64,4	6,5±1,8
Микрококки	9,4	1,8±0,5	17,6	1,8±0,5	–	–
Энтеробактеры	4,2	2,0±0,7	7,8	2,0±0,7	–	–
Лактобактерии	88,5	4,9±2,0	88,2	4,8±1,1	88,9	5,1±1,8
Клебсиеллы	40,6	8,2±1,2	33,3	8,5±0,9	48,9	7,9±1,5
Клостридии	20,8	2,6±0,9	17,6	2,7±0,8	24,4	2,4±1,1
Кандиды	10,4	3,3±1,1	9,8	3,2±1,2	11,1	3,4±1,0
* – p<0,05 (достоверная разница между группами)						

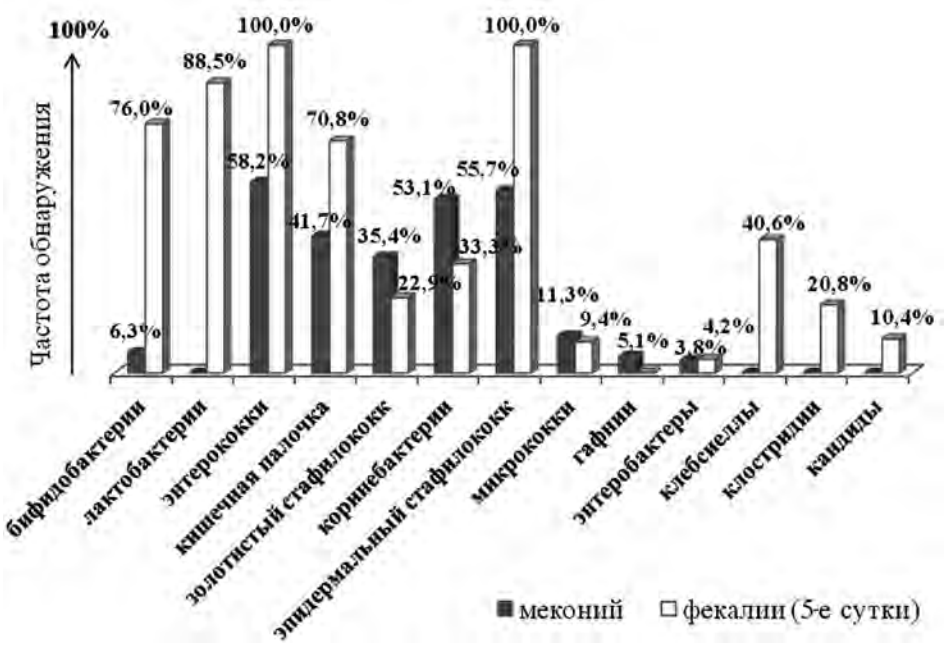

Рис. 1. Динамика колонизации толстой кишки новорожденных независимо от способа родоразрешения

и 88,5% соответственно). Причем количество бифидобактерий было на 2 порядка выше, чем лактобактерий. Более чем у половины новорожденных (70,8%) из толстого кишечника выделяли кишечные палочки. Энтерококки к 5-м суткам обнаруживали у всех детей в формально нормативных количествах (lg 7,6±1,1 КОЕ/г).

Из представителей факультативной микрофлоры эпидермальный стафилококк регистрировали во всех случаях (lg4,5±1,5 КОЕ/г). К 5-м суткам в фекалиях обнаруживали кандиды (10,4%) и клебсиеллы (40,6%). Снижалась частота обнаружения золотистого стафилококка (22,9%) по сравнению с предыдущим сроком обследования.

При сравнении частоты обнаружения представителей облигатной и факультативной групп симбионтной микрофлоры фекалий на 5-е сутки выявлено, что у детей, рожденных естественным путем, достоверно чаще ($p<0,05$) регистрировали бифидо-, коринебактерии, кишечные палочки. Энтеробактеры и микрококки обнаруживали только у новорожденных 3-й группы. Клебсиеллы чаще регистрировали у новорожденных 4-й группы.

Таким образом, независимо от способа родоразрешения к 5-м суткам в фекалиях новорожденных наблюдали (рис. 1) достоверное увеличение ($p<0,05$) бифидо-, лактобактерий, кишечных палочек, энтерококков и эпидермального стафилококка. К 5-м суткам в фекалиях новорожденных появлялись клостридии, кандиды и клебсиеллы. Снижалась частота обнаружения коринебактерий и золотистого стафилококка. Выделенные ранее из мекония гафнии к 5-м суткам не обнаруживали.

При анализе коррелятивной связи по Спирмену между изучаемыми биотопами получена слабая и недостоверная ($p>0,05$) теснота связи для эпидермального стафилококка, выделенного из толстой кишки ($r=0,22$), влагалища ($r=0,29$) и мекония в обеих группах новорожденных (табл. 7, 8).

Для бифидобактерий, выделенных из толстой кишки беременных и мекония (табл. 7), обнаружена умеренная, но статистически достоверная

Таблица 7

Коррелятивные связи в биотопах кишечник беременных–меконий

Микроорганизмы	Вся выборка		Естественные роды		Кесарево сечение	
	r	p	r	p	r	p
Эпидермальный стафилококк	0,22	p>0,05	0,21	p>0,05	0,28	p>0,05
Бифидобактерии	0,64	p<0,01	–	–	0,64	p<0,01
Энтерококки	0,78	p<0,01	0,78	p<0,01	0,73	p<0,01
Кишечная палочка	0,93	p<0,01	0,93	p<0,01	0,87	p<0,01
Энтеробактеры	0,63	p<0,01	0,63	p<0,01	–	–

$r \leq 0,3$ – слабая теснота коррелятивной связи; $0,4 \leq r \leq 0,7$ – умеренная теснота коррелятивной связи; $r \geq 0,7$ – сильная теснота коррелятивной связи; $p<0,01$ – статистически достоверно; $p>0,05$ – статистически не достоверно

Таблица 8

Коррелятивные связи в биотопах «влагалище беременных–меконий»

Микроорганизмы	Вся выборка		Естественные роды		Кесарево сечение	
	r	p	r	p	r	p
Эпидермальный стафилококк	0,29	p>0,05	0,22	p>0,05	0,42	p>0,05
Бифидобактерии	0,29	p>0,05	–	–	0,29	p>0,05
Коринебактерии	0,63	p<0,01	0,63	p<0,01	–	–
Золотистый стафилококк	0,65	p<0,01	0,65	p<0,01	0,64	p<0,01

$r \leqslant 0,3$ — слабая теснота коррелятивной связи; $0,4 \leqslant r \leqslant 0,7$ — умеренная теснота коррелятивной связи; $r \geqslant 0,7$ — сильная теснота коррелятивной связи; $p < 0,01$ — статистически достоверно; $p > 0,05$ — статистически не достоверно

связь ($r = 0,64$; $p < 0,01$) только для новорожденных 4-й группы. У новорожденных 3-й группы бифидобактерии в меконии отсутствовали. При сравнении тесноты связи для бифидобактерий, обнаруженных во влагалище и меконии (табл. 8), выявлены недостоверные различия ($r = 0,29$; $p > 0,05$).

При сравнении биотопов «влагалище беременных–меконий» (табл. 8) для золотистого стафилококка обнаружена умеренная, но статистически значимая коррелятивная связь в двух группах новорожденных ($r = 0,65$; $p < 0,01$). Аналогичная тенденция выявлена для коринебактерий ($r = 0,63$; $p < 0,05$) только в 3-й группе.

Выделение из мекония (табл. 7) энтерококков, кишечных палочек и энтеробактеров коррелировало с их обнаружением только в толстом кишечнике беременных с высокой и достоверной теснотой связи ($p < 0,01$). Необходимо отметить, что энтеробактеры регистрировали в меконии новорожденных только 3-й группы.

Таким образом, большинство коррелятивных связей выявлено для биотопов «кишечник беременных — меконий» независимо от способа родоразрешения. Бесспорно, в становлении микробиоценозов новорожденного традиционно большое значение имеет микрофлора влагалища и, как показали проведенные исследования, немаловажную роль играет микробиота толстой кишки беременных.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Бондаренко В.М., Лиходед В.Г.* Взаимодействие кишечной микрофлоры с Toll-подобными рецепторами в норме и патологии // Иммунология. — 2009. — № 5. — С. 317–320.
2. *Булатова Е.М., Нетребенко О.К., Волкова И.С., Лобанова-Дейн Е.А.* Становление и динамика кишечной и риски нарушений микробиоты в младенчестве: факторы влияния // Педиатрия. — 2011. — Т. 90, № 5. — С. 112–118.
3. *Еникеева Ю.Д., Ахмадеева Э.Н.* Влияние способа родоразрешения на процессы постнатальной адаптации новорожденных детей // Медицинский вестник Башкортостана. — 2011. — Т. 6, № 5. — С. 145–150.
4. *Ипполитова Л.И.* Особенности гормональной адаптации новорожденных, извлеченных путем операции кесарева сечения // Педиатрия. — 2010. — Т. 89, № 1. — С. 31–36.
5. *Кафарская Л.И., Ефимов Б.А., Покровская М.С.* Микроэкология влагалища. Микробиоценоз в норме, при патологических состояниях и способы его коррекции. — М., 2005. — С. 1–5.
6. *Кудрявцева Л.В., Ильина Е.Н.* Бактериальный вагиноз // Пособие для врачей. — М. 2001. — 27 с.
7. *Меньшиков В.В.* Методики клинических лабораторных исследований: Справочное пособие. — М.: Лабора, 2009. — Т. 3. — 880 с.
8. *Николаева И.В., Анохин В.А., Купчихина Л.А.* Формирование кишечной микрофлоры у детей, рожденных естественным и оперативным путем // Казанский медицинский журнал. — 2009. — Т. 90. — С. 852–856.
9. *Радзинский В.Е.* и др. Эффективная коррекция нарушений биоценоза влагалища вне и во время беременности: Почему это важно и что нового? // Доктор. ру. — 2010. — Т. 58, № 7, Ч. 1. — С. 20–26.
10. *Радзинский В.Е.* Репродуктивное здоровье женщин России // Экология и жизнь. — 2012. — № 6. — С. 7.
11. *Рошаль Л.М.* Публичная декларация целей и задач МЗ РФ. — 2013.
12. *Урсова Н.И.* Дисбактериозы кишечника у детей. — М.: Компания Боргес, 2006. — 236 с.
13. *Фролова Н.А.* Особенности формирования микробиоценоза детей раннего возраста в зависимости от микробного пейзажа кишечника матери: автореф. дис... кад. мед. наук. — Смоленск, 2001. — С. 28.
14. *Biasucci G., Benenati B., Morelli L. et al.* Cesarean delivery may affect the early biodiversity of intestinal bacteria // Nutrion. — 2008. — Vol. 138. — P. 1796–1800.
15. *Dominguez-Bello M., Costello E.K., Contreas M., Magris M. et al.* Delivery mode shapes the acquisition and structure of the initial microbiota across multiple body habitas in newborns //PNAS. — 2010. — Vol. 107, N 26. — P. 11971–11975.
16. *Gosalbes M.J., Durban A., M. Pignatelli, J.J Abellan* Metatranscriptomic approach to analyze the functional human gut microbiota // PLoS One. — 2011. — Vol. 6 (3). — P. 17–44.

17. *Mshvildadze M., Neu J., Shuster J., Theriague D. et al.* Intestinal microbial ecology in premature infants assessed with non-culture-based techniques // J. Pediatrics — 2010. — Vol. 156, N 1. — P. 20–25.

DEVELOPMENT OF MICROBIOTA IN THE LARGE INTESTINE OF NEWBORNS DEPENDING ON VARIOUS DELIVERY METHODS

Naboka Yu. L., Rymashevskiy A. N., Svirava E. G., Vasilyeva L. I., Bragina L. Ye., Chernitskaya M. L., Dzhalagoniya K.T.

◆ **Resume.** We have examined 96 conditionally healthy primigravidae and 96 newborns. Group 1 (n=51): gravidae with normal course of preg-nancy and delivery, group 2 (n=45): gravidae with normal course of pregnancy and deliveries by caesarian section (indications for the operation — severe myopia), group 3 (n=51): newborns from gravidae of group 1, group 4 (n=45): newborns from gravidae of group 2. Purpose: study of the development of microbiota in the large intestine of newborns depending on various delivery methods. *Enterococcus* sp. (58,2 %), *S. epidermidis* (55,7 %), *Corynebacterium* sp. (53,1 %), E. coli (41,7 %) dominated in meconium microbiota. By the day 5 in group 3 we registered more frequently (p<0,05) *Bifidobacterium* sp., *Corynebacterium* sp., *E. coli*, in group 4 — *Klebsiella* sp. Independently from the delivery method, by day 5 we observed in the feces of newborns increased (p<0,5) content of *Bifidobacterium* sp., *Lactobacillus* sp., *E. coli*, *Enterococcus* sp., and *S. aureus*.

◆ **Key words:** gravidae; newborns; meconium; large intestine microbiota.

◆ Информация об авторах

Набока Юлия Лазаревна — д-р мед. наук, профессор. Кафедра микробиологии и вирусологии № 1. ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава РФ. 344022, Ростов-на-Дону, Нахичеванский пер., д. 29. E-mail: nagu22@mail.ru.

Рымашевский Александр Николаевич — д-р мед. наук, профессор. Кафедра акушерства и гинекологии №1. ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава РФ. 344022, Ростов-на-Дону, Нахичеванский пер., д. 29.

Свирава Этери Гонериевна — канд. мед. наук, врач-гинеколог, отделение гинекологии. ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава РФ. 344022, Ростов-на-Дону, Нахичеванский пер., д. 29. E-mail: svirava@mail.ru.

Васильева Лариса Ивановна — д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой микробиологии и вирусологии №1. ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава РФ. 344022, Ростов-на-Дону, Нахичеванский пер., д. 29. E-mail: nagu22@mail.ru.

Брагина Лидия Елисеевна — канд. мед. наук, доцент. Кафедра микробиологии и вирусологии № 1. ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава РФ. 344022, Ростов-на-Дону, Нахичеванский пер., д. 29. E-mail: nagu22@mail.ru.

Черницкая Марина Леонидовна — канд. мед. наук, ассистент. Кафедра микробиологии и вирусологии № 1. ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава РФ. 344022, Ростов-на-Дону, Нахичеванский пер., д. 29. E-mail: nagu22@mail.ru.

Джалагония Ксения Теймуразовна — ассистент. Кафедра микробиологии и вирусологии № 1. ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава РФ. 344022, Ростов-на-Дону, Нахичеванский пер., д. 29. E-mail: nagu22@mail.ru.

Naboka Yuliya Lazarevna — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Microbiology and Virusology Chair N 1. Rostov State Medical University of the Russian Federation Ministry of Public Health. 29, Nakhichevanskiy pereulok, Rostov-on-Don, 344022, Russia. E-mail: nagu22@mail.ru.

Rymashevskiy Aleksandr Nikolayevich — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Head of Obstetrics and Gynecology Chair N 1. Rostov State Medical University of the Russian Federation Ministry of Public Health. 29, Nakhichevanskiy pereulok, Rostov-on-Don, 344022, Russia.

Svirava Eteri Goneriyevna — MD, PhD, Gynaecologist, Gynecology Department. Rostov State Medical University of the Russian Federation Ministry of Public Health. 29, Nakhichevanskiy pereulok, Rostov-on-Don, 344022, Russia. E-mail: svirava@mail.ru.

Vasilyeva Larisa Ivanovna — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Head of Chair Microbiology and Virusology N 1. Rostov State Medical University of the Russian Federation Ministry of Public Health. 29, Nakhichevanskiy pereulok, Rostov-on-Don, 344022, Russia. E-mail: nagu22@mail.ru.

Bragina Lidiya Yeliseyevna — Candidate of Science (Medicine), Associate Professor, Microbiology and Virusology Chair N 1. Rostov State Medical University of the Russian Federation Ministry of Public Health. 29, Nakhichevanskiy pereulok, Rostov-on-Don, 344022, Russia. E-mail: nagu22@mail.ru.

Chernitskaya Marina Leonidovna — MD, PhD, Assistant Professor, Microbiology and Virusology Chair N 1. Rostov State Medical University of the Russian Federation Ministry of Public Health. 29, Nakhichevanskiy pereulok, Rostov-on-Don, 344022, Russia. E-mail: nagu22@mail.ru.

Dzhalagoniya Kseniya Teymurazovna — Assistant Professor, Microbiology and Virusology Chair N 1. Rostov State Medical University of the Russian Federation Ministry of Public Health. 29, Nakhichevanskiy pereulok, Rostov-on-Don, 344022, Russia. E-mail: nagu22@mail.ru.

УДК: 616.34-008.87-053.2

ОСОБЕННОСТИ МИКРОФЛОРЫ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА ДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ ПРИ РАЗНЫХ СПОСОБАХ РОДОРАЗРЕШЕНИЯ

© **Е.В. Рыбина[1], К.Г. Кенбаева[2], А.М. Савичева[1]**

[1]ФГБУ «Научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии им.Д.О. Отта» СЗО РАМН;
[2]СПб ГБУЗ «Родильный дом № 1 (специализированный)»

Резюме. Статья посвящена исследованию особенностей становления микрофлоры желудочно-кишечного тракта детей, рожденных через естественные родовые пути и операцией кесарева сечения. В первые часы жизни ребенка контаминация желудочно-кишечного тракта микроорганизмами произошла у 78 % новорожденных детей, родившихся через естественные родовые пути, и у 27 % детей, родившихся путем операции кесарева сечения. Изучено влияние антибиотикотерапии и пробиотиков, назначаемых женщинам во время беременности и родов, на состав микрофлоры желудочно-кишечного тракта новорожденных. У детей от матерей, получавших антимикробные препараты, лактобациллы в аспирате желудочного содержимого и меконии обнаружены не были. Назначение пробиотиков беременным женщинам не повлияло на выделение лактобацилл у детей.

Ключевые слова: микрофлора желудочно-кишечного тракта; микробная колонизация; новорожденные; антибиотики; пробиотики.

ВВЕДЕНИЕ

Контаминация микроорганизмами слизистых и кожи детей начинается с момента прохождения через родовые пути матери. Одни из них проходят транзиторно, другие, оставаясь и находя благоприятные условия, размножаются. Таким образом, становление микрофлоры слизистых оболочек и кожи ребенка происходит сразу после рождения и продолжается в течение всего первого года жизни.

Микрофлора новорожденных формируется в зависимости от условий окружающей среды. В акушерских и детских стационарах в связи с дефицитом источников нормальной микрофлоры, особенно анаэробной, повышается риск колонизации кожи и слизистых ребенка госпитальными штаммами условно патогенных бактерий. В контаминации кожи, слизистых оболочек респираторного и желудочно-кишечного тракта новорожденного и ребенка первого года жизни большую роль играет микрофлора верхних дыхательных путей, родовых путей и кишечника матери. Нарушение формирования микробной экологии желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) может приводить не только к повышенному риску инфекционных осложнений в ближайшее время после родов, но и к развитию аллергических, аутоиммунных заболеваний в дальнейшей жизни ребенка [3, 4]. Нормальная микрофлора обеспечивает колонизационную резистентность макроорганизма по отношению к патогенным микробам, стимулируя местный гуморальный и клеточный иммунитет, а также регулируя функции пищеварительной системы. При изменениях ее состава эти процессы нарушаются, в организме ребенка может возникать дефицит нутриентов, витаминов, биологически активных веществ, это негативно отражается на темпах его физического развития. Отсюда относительная стабильность микрофлоры биотопов ребенка является существенным фактором, поддерживающим постоянство внутренней среды всего организма.

Микрофлору кишечника детей раннего возраста можно условно разделить на две группы: сахаролитические «полезные» бактерии (*Lactobacillus* spp., *Bifidobacterium* spp.) и условно-патогенные микроорганизмы (*Klebsiella* spp., *Staphylococcus aureus*, дрожжеподобные грибы рода *Candida* и т. д.). Особое внимание уделяется обнаружению стрептококка группы В (*Streptococcus agalactiae*, GBS), который является самой частой причиной развития раннего, позднего сепсиса и менингита новорожденных. Своевременное выявление, профилактика и устранение носительства GBS, особенно в период беременности, позволяет снизить риск инфицирования ребенка [1, 2].

Ребенок, родившийся путем операции кесарева сечения, имеет ряд особенностей, влияющих на становление его микрофлоры, такие как интраоперационное введение антибактериальных препаратов матери, позднее прикладывание к груди, раздельное с матерью пребывание в акушерском стационаре. Учитывая высокую частоту и расширение показаний к оперативному родоразрешению, необходимо более детально изучить становление микрофлоры желудочно-кишечного тракта детей, родившихся оперативным путем, по сравнению с микрофлорой кишечника детей, родившихся через естественные родовые пути.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение особенностей микрофлоры желудочно-кишечного тракта новорожденных детей при разных способах родоразрешения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Ретроспективно проанализировано 53 истории родов, 19 из которых закончились операцией кесарева сечения, 34 проходили через естественные родовые пути.

В первую группу вошли дети, родившиеся через естественные родовые пути, во вторую — дети, родившиеся путем операции кесарева сечения.

Материалами для бактериологического исследования служили аспират желудочного содержимого и меконий, полученные в течение первого часа жизни ребенка. Посев клинических материалов проводили на плотную питательную среду с добавлением 5% дефибринированной крови человека и сыворотки крупного рогатого скота, и в среду накопления (СКС-бульон и MRS-бульон), инкубировали при 37 °С в течение 48 часов. Идентификацию проводили с использованием рутинных биохимических и серологических тестов.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В первые часы жизни контаминация желудочно-кишечного тракта микроорганизмами произошла у 78% новорожденных детей, родившихся через естественные родовые пути, и у 27% детей, родившихся путем операции кесарева сечения.

Большая часть исследованных клинических материалов (62–100%) была стерильна. Выделенная микрофлора желудочно-кишечного тракта новорожденных детей, родившихся через естественные родовые пути, была более разнообразна, чем у новорожденных, родившихся путем операции кесарева сечения. В аспирате желудочного содержимого и в меконии были выделены как представители нормальной микрофлоры (лактобациллы, эпидермальный стафилококк и коринебактерии), так и кишечная палочка, клебсиеллы, энтеробактеры, золотистый стафилококк, стрептококки, энтерококки. Дрожжеподобные грибы рода *Candida* были обнаружены только в аспирате желудочного содержимого детей, родившихся естественным путем. Стрептококки группы В ни в одном случае не были выделены.

У новорожденных, родившихся через естественные родовые пути, в меконии присутствовали лактобациллы (3%) и микроорганизмы семейства *Enterobacteriaceae* (18%), а у детей, родившихся путем операции кесарева сечения, в меконии микроорганизмы отсутствовали.

Результаты бактериологического исследования представлены в таблице 1.

Антибактериальные препараты назначались во время беременности чаще женщинам, чьи роды закончились операцией кесарева сечения, чем рожавшим естественным путем (42% и 18%). У детей, матери которых в течение беременности принимали антибактериальные препараты, лактобациллы не были выделены ни в одном случае, вне зависимости от способа родоразрешения. Назначение антибактериальных препаратов задерживает начало формирования микробиоты новорожденных детей, повышая риск ее нарушения (табл. 2).

Пробиотики, в состав которых входили лактобациллы и бифидобактерии, назначались одинаково

Таблица 1

Частота выделения микроорганизмов из содержимого желудочно-кишечного тракта и мекония у новорожденных детей, родившихся через естественные родовые пути и путем операции кесарева сечения

Группы микроорганизмов			Кесарево сечение		Роды через естественные родовые пути	
			Аспират желудочного содержимого	Меконий	Аспират желудочного содержимого	Меконий
Нормальная микрофлора (%)		*Lactobacillus* spp.	21	–	3	3
		Staphylococcus epidermidis				
		Corynebacterium spp.				
Условно патогенные микроорганизмы (%)	Грам отрицательные микроорганизмы	*E. coli*	5	–	18	15
		Klebsiella spp.				
		Enterobacter spp.				
	Грам положительные микроорганизмы	*Streptococcus* spp.	–	–	6	18
		Enterococcus spp.				
		S. aureus				
		Candida spp.	–	–	15	–
		Streptococcus agalactiae	–	–	–	–
Микрофлора не выделена (%)			79	100	62	79

Таблица 2

Результаты бактериологического исследования клинических материалов от детей, матери которых получали антибактериальные препараты

	Lactobacillus spp. (%)	*Сем. Enterobacteriaceae* (%)	*Candida* spp. (%)
Кесарево сечение	0	0	0
Роды через естественные родовые пути	0	9	6

Таблица 3

Результаты бактериологического исследования клинических материалов от детей, матери которых принимали пробиотические препараты

	Lactobacillus spp. (%)	*Сем. Enterobacteriaceae* (%)	*Candida* spp. (%)
Кесарево сечение	0	5	0
Роды через естественные родовые пути	0	24	15

часто женщинам с естественными родами и тем, чьи роды закончились операцией кесарева сечения (79% и 74%). Однако это не повлияло на присутствие лактобацилл в клинических материалах новорожденных (табл. 3).

Формирование нормального микробиоценоза у детей первого месяца жизни зависит от факторов, не связанных с родами, таких как раннее прикладывание ребенка к груди в родильном зале сразу после рождения, совместное пребывание матери и ребенка в родильном отделении, грудное вскармливание.

ВЫВОДЫ

У детей, родившихся через естественные родовые пути, становление нормального микробиоценоза кишечника начинается уже в первые часы жизни. Поэтому необходимо раннее назначение препаратов, содержащих бифидобактерии и лактобациллы всем детям, рожденным путем операции кесарева сечения.

Соблюдение строгих показаний для назначения антимикробной терапии беременным, лактирующим матерям и новорожденным способствует снижению частоты нарушений микрофлоры желудочно-кишечного тракта у детей раннего детского возраста.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Башмакова М.А., Кошелева Н.Г., Калашникова Е.П.* Инфекция и бактериальная колонизация урогениталий у беременных, влияние на течение беременности, плод и новорожденного // Акуш. и гинек. — 1995. — № 1 — С. 18.
2. *Зациорская С.Л.* Стрептококки группы В у беременных женщин и новорожденных: Автореф. дисс... канд. мед. наук. — СПб., 1996.
3. Урсова Н.И. Базовые функции кишечной микрофлоры и формирование микробиоценоза у детей // Практика педиатра. — 2006. — № 3. — С. 54–56.
4. *Penders J., Thijs C., Vink C.* et al. Factors influencing the composition of the intestinal microbiota in early infancy // Pediatrics.— 2006. — Vol. 118, N 2.— P. 511–521.

GASTROINTESTINAL MICROFLORA OF FULL-TERM NEWBORN INFANTS WITH DIFFERENT MODES OF DELIVERY

Rybina Ye.V., Kenbayeva K.G., Savicheva A.M.

◆ **Resume.** The study aimed to investigate the microflora of the gastrointestinal tract in infants born via vaginal delivery or Cesarean section. In the first hours postpartum, microbial colonization of the gastrointestinal tract occurred in 78% of the infants born via vaginal delivery, and in 27% of the infants born via Cesarean section. The effects of antibiotics and probiotics, which were administered to the women during pregnancy and labor, on the composition of gastrointestinal micro-flora in infants were studied. In the infants born to mothers receiving antimicrobials lactobacilli in gastric aspirate and meconium were not detected. Using probiotics during pregnancy did not have any effect on lactobacilli detection in the infants.

◆ **Key words:** gastrointestinal microflora; microbial colonization; newborn infants; antibiotics; probiotics.

◆ Информация об авторах

Рыбина Елена Владимировна — врач-бактериолог лаборатории микробиологии. ФГБУ «Научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии им. Д.О. Отта» СЗО РАМН. 199034, Санкт-Петербург, Менделеевская линия д. 3. E-mail: elena.rybina@gmail.com.

Rybina Yelena Vladimirovna — Bacteriologist. Laboratory of Microbiology. D.O. Ott Research Institute of Obstetrics and Gynecology RAMS. 3, Mendeleyevskaya line, St. Petersburg, 199034, Russia. E-mail: elena.rybina@gmail.com.

Кенбаева Камила Габитовна — врач акушер-гинеколог. СПбГБУЗ «Родильный дом № 1 (специализированный)». 199178, Санкт-Петербург, ВО, 14 линия, д. 19. E-mail: camellia_enot@mail.ru.

Kenbayeva Kamila Gabitovna — Obstetrician-gynecologist. Saint-Petersburg state Maternity hospital 1 (specialized). 19, 14th Line, St. Petersburg, 199178, Russia. E-mail: camellia_enot@mail.ru.

Савичева Алевтина Михайловна — д-р мед. наук, профессор, лаборатория микробиологии. ФГБУ «Научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии им. Д.О. Отта» СЗО РАМН. 199034, Санкт-Петербург, Менделеевская линия д. 3. E-mail: savitcheva@mail.ru.

Savicheva Alevtina Mikhailovna — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Laboratory of Microbiology. D.O. Ott Research Institute of Obstetrics and Gynecology RAMS. 3, Mendeleyevskaya line, St. Petersburg, 199034, Russia.
E-mail: savitcheva@mail.ru.

УДК: 618.3-06:616.98:579.861.2-022.362-036.2

ДИАГНОСТИКА И ПРОФИЛАКТИКА ИНФЕКЦИЙ, ВЫЗВАННЫХ *STREPTOCOCCUS AGALACTIAE*, У БЕРЕМЕННЫХ И НОВОРОЖДЕННЫХ

© **С.Л. Зациорская[1], А.А. Крысанова[1], В.О. Хван[2], З.М. Мартикайнен[1], А.М. Савичева[1]**

[1]ФГБУ «Научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии им.Д.О. Отта» СЗО РАМН;
[2]СПб ГБУЗ «Родильный дом № 18»

Резюме. Статья посвящена исследованию степени колонизации *Streptococcus agalactiae* мочеполовых (СГВ) органов и прямой кишки беременных на раннем сроке беременности и исходов беременности для матери и плода в зависимости от применения антибиотикопрофилактики. Частота колонизации СГВ составила 15,9 %, при этом в моче СГВ выявлялись с частотой 8,6 %, в отделяемом влагалища – 3,5 %, в прямой кишке – 10 %. Эффективность амоксициллина клавуланата, назначаемого во II триместре беременности при выявлении СГВ, составила 66,7 %. Изучены исходы беременности у женщин, получавших и не получавших антибиотикопрофилактику. У всех женщин, получавших амоксициллина клавуланат, роды были срочными, родились здоровые доношенные дети. У одной женщины, не получавшей антибактериальные препараты, были преждевременные роды при сроке беременности 34 недели.

Ключевые слова: стрептококк группы В; антибиотикопрофилактика; беременные.

ВВЕДЕНИЕ

Стрептококки группы В (СГВ) или *Streptococcus agalactiae*, часто колонизируют урогенитальный тракт и прямую кишку. В большинстве случаев такая колонизация рассматривается как бессимптомное носительство [1, 3]. У мужчин и небеременных женщин СГВ может вызывать такие заболевания как остеомиелит, некротизирующий фасциит, миозит, сепсис, пневмонию, артрит, простатит и инфекции урогенитального тракта, при этом уровень заболеваемости и смертности растет с увеличением возраста [5]. В последние десятилетия XX века *Streptococcus agalactiae* привлек к себе пристальное внимание ученых и клиницистов в связи с резким подъемом заболеваемости новорожденных детей инфекциями, вызванными этим микроорганизмом [5]. До настоящего времени в структуре возбудителей перинатальных инфекций *Streptococcus agalactiae* занимает одно из ведущих мест [7, 8]. Частота носительства СГВ в урогенитальном тракте и прямой кишке широко варьирует на разных континентах, в разных географических регионах, в разных социальных группах и может колебаться от 10 до 40 %. При этом риск развития неонатальной инфекции у новорожденных от женщин носителей СГВ почти в 30 раз превышает таковой у младенцев от рожениц без СГВ [5, 9]. Чаще всего ребенок колонизируется СГВ в родах, передача его от матери ребенку происходит в 37–75 % случаев, при этом колонизация кожи и слизистых оболочек ребенка может протекать без признаков инфекционного процесса. Возможна передача СГВ плоду внутриутробно, что может послужить причиной ранних и поздних выкидышей, замершей беременности, мертворождения. Чем массивнее колонизация СГВ кожи и слизистых новорожденных, тем больше вероятность развития инфекционного процесса.

Стрептококковая инфекция может протекать в двух формах: с ранним началом, это, как правило, септицемия или внутриутробная пневмония, которые развиваются в первые 48 часов жизни, и с более поздним началом, которая протекает в виде менингита. Иногда инфекция протекает очень остро, молниеносно, летальность при этом может достигать 60 % [5]. Наш институт много лет занимается проблемами инфекций, вызванных СГВ. Результаты наших исследований не противоречат работам зарубежных авторов, а подтверждают их, или согласуются с ними [2, 4, 11, 12]. На сегодняшний день, чтобы предупредить передачу СГВ от матери ребенку, Центр по контролю заболеваемости (CDC, США) предлагает проводить антибиотикопрофилактику пенициллином (или ампициллином) на сроках беременности 35–37 недель у женщин с наличием *Streptococcus agalactiae* во влагалище и прямой кишке, а также у беременных с бактериурией, вызванной СГВ [6, 10]. К сожалению, в нашей стране не проводится скрининг беременных женщин на носительство *Streptococcus agalactiae*, а также не разработаны профилактические мероприятия для предупреждения перинатальной передачи, и нет единого подхода к лечению инфекций, вызванных СГВ. Также остается открытым вопрос тактики при обнаружении СГВ на ранних сроках беременности во влагалище и прямой кишке. В странах, где была внедрена система контроля за инфекциями, вызванными СГВ, и используются меры профилактики, заболеваемость и смертность среди детей снизилась в 3–5 раз [5]. Поэтому мы настоятельно рекомендуем внести в стандарт диагностики обследование беременных женщин на наличие СГВ в урогенитальном тракте и прямой кишке на сроках 35–37 недель и при его выявлении проводить антибиотикопрофилактику.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Выявление частоты колонизации СГВ мочеполовых органов и прямой кишки беременных женщин на раннем сроке беременности и оценка эффективности применения антибактериальных препаратов во II триместре беременности.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследована 491 женщина в возрасте от 18 до 43 лет при сроке беременности 12–18 недель. Клиническими материалами для исследования служили: первая порция свободно выпущенной мочи, отделяемое влагалища и стенки прямой кишки. Клинические образцы помещали в транспортную среду с муколитиком для анализа методом ПЦР и в пробирку с физиологическим раствором для культурального исследования. Все клинические материалы тестировали на наличие ДНК *S. agalactiae* с применением метода ПЦР в реальном времени (АмплиСенс *Streptococcus agalactiae*-скрин-титр-FL, ЦНИИ Эпидемиологии, Москва). Для выделения *S. agalactiae* в культуре использовали плотную питательную среду (*Columbia blood agar*, *HiMedia*, Индия) и жидкую селективную питательную среду (*Columbia broth, HiMedia*, Индия) с добавлением налидиксовой кислоты, неомицина сульфата и полимиксина В сульфата для подавления роста сопутствующей микрофлоры. Идентификацию *S. agalactiae* проводили с помощью *CAMP*-теста (*Columbia agar, BioMerieux,* Франция) и метода ко-агглютинации (Аквапаст, Санкт-Петербург). Также для идентификации стрептококков применяли метод масспектрометрии с использованием аппарата *Bruker (Германия)* с программным обеспечением *Maldi Biotyper.* Показаниями к назначению антибактериальных препаратов были: выявление СГВ в моче в любом количестве, обнаружение *S. agalactiae* в отделяемом влагалища и/или прямой кишки в количестве более 10^4 ГЭ/мл, и наличие клинических проявлений инфекции. Назначали амоксициллин с клавулановой кислотой внутрь 2 г в сутки в течение 5 дней. Контрольное исследование проводили через 2 недели после окончания приема антибактериальных препаратов.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

СГВ выявлены у 78 пациенток (15,9 %) методом ПЦР в реальном времени и у 30 женщин (6,1 %) бактериологическим методом. При исследовании образцов мочи *S. agalactiae* были обнаружены у 42 (8,6 %) и 28 (5,7 %) женщин с применением метода ПЦР в реальном времени и культурального метода соответственно. При исследовании отделяемого влагалища методом ПЦР в реальном времени и культуральным методом эти микроорганизмы были выявлены у 37 (7,5 %) и 8 (1,6 %) женщин соответственно. *S. agalactiae* в клинических материалах, полученных со стенок прямой кишки, были обнаружены с использованием метода ПЦР у 49 женщин (10 %), культуральным методом — у 11 (2,2 %).

Амоксициллин с клавулановой кислотой во II триместре беременности получили 36 женщин. При контрольном исследовании СГВ выявлялись у 12 женщин (33,3 %) методом ПЦР в реальном времени. СГВ были обнаружены в 11 пробах мочи (30,6 %), в 2 пробах отделяемого стенок прямой кишки (5,6 %) и в 1 пробе отделяемого влагалища (2,8 %). При этом количество СГВ снижалось. Результаты обнаружения СГВ бактериологическим методом и методом ПЦР до и после лечения представлены на рисунках 1 и 2.

Исходы беременности изучены у 19 женщин, получавших антибактериальные препараты во II триместре беременности. У всех женщин были срочные роды, родились здоровые доношенные дети. СГВ

Рис. 1. Обнаружение стрептококков группы В до и после лечения культуральным методом

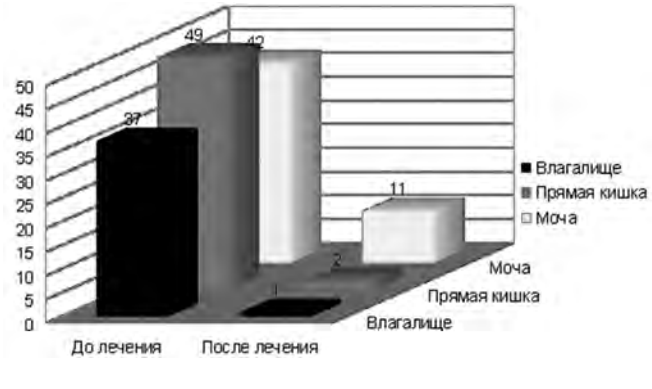

Рис. 2. Обнаружение стрептококков группы В до и после лечения методом ПЦР в реальном времени

Таблица 1

Исходы беременности

	Роды срочные	Роды преждевременные	Преждевременное излитие околоплодных вод
Антибиотикопрофилактика	19	0	1
Без антибиотикопрофилактики	16	1	6

у новорожденных не были обнаружены ни в одном случае. Не получали антибактериальные препараты 32 беременных. Исходы беременности прослежены у 17 женщин. Срочные роды имели место у 16 женщин, у одной были преждевременные роды при сроке беременности 34 недели. Исходы беременности представлены в таблице 1.

ВЫВОДЫ

Частота выделения стрептококков группы В у беременных женщин на ранних сроках беременности составила 15,9%. Метод ПЦР в реальном времени для выявления *S. agalactiae* у беременных женщин показал высокую чувствительность и специфичность при исследовании разных клинических материалов. Последующие исследования должны выявить возможную корреляцию между массивностью колонизации или числом копий ДНК *Streptococcus agalactiae* в биологических материалах и клиническими проявлениями, что необходимо знать для выбора правильной тактики проведения лечебных и профилактических мероприятий у беременных и новорожденных. Назначение амоксициллина с клавулановой кислотой во II триместре беременности способствует элиминации СГВ в 66,7% случаев или снижению его концентрации. А это, в свою очередь, улучшает исходы беременности.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Башмакова М.А., Кошелева Н.Г., Калашникова Е.П.* Инфекция и бактериальная колонизация урогенталий у беременных, влияние на течение беременности, плод и новорожденного // Акуш. и гинек. — 1995. — № 1. — С. 18.
2. *Зациорская С.Л.* Стрептококки группы В у беременных женщин и новорожденных: Автореф. дисс... канд. мед. наук. — СПб., 1996.
3. *Оганян К.А., Зациорская С.Л., Аржанова О.Н., Савичева А.М.* Колонизация мочевых путей беременных стрептококками группы В и перинатальные исходы // Журнал акушерства и женских болезней. — 2006. —Т. LV, вып. 1. — С. 26–31.
4. *Оганян К.А.* Течение и исход беременности при колонизации мочеполового тракта женщин стрептококками группы В и D: Автореферат дис... канд. мед. наук. — СПб, 2008.
5. *Тотолян А.А., Суворов А.Н., Дмитриев А.В.* Стрептококки группы В в патологии человека. — СПб.: Человек, 2009. — С. 211.
6. American Academy of Pediatrics. Revised guidelines for prevention of early-onset group B streptococcal (GBS) infection. American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases and Committee on Fetus and Newborn // Pediatrics. — 1997. — Vol. 99. — P. 489–496.
7. *Baker S., Edwards M.S.* Group B streptococcal infections // Infections Deseases of the Fetus and Newborn Infant, 4th ed. / Remington J.S. And Klein O.J. (eds.). — Philadelphia, The W.B. Saunders Co., 1995. — P. 980–1054
8. *Baltimore R.S.* Consequences of prophylaxis for group B streptococcal infections of the neonate // Semin. Perinatol. 2007. — Vol. 31, N 1. — P. 33–38.
9. *Bolter S., Whitney C., Schuchat A.* Epidemiology of group B streptococcal infections // Gram-Positive Pathogens / Fishetti et al. (eds.). — Washington D.C.: American Society for Microbiology, 2000. — P. 154–162.
10. CDC. Prevention of perinatal group B streptococcal disease: revised guidelines from CDC. — MMWR 2002. — 51 (No. RR — 11).
11. *Whitney C.G., Plikaytis B.D., Gozansky W.S.* et al. Prevention practices for perinatal group B streptococcal diseases: multistate surveillance analysis // Obstet. Gynecol. — 1996. — Vol. 89. — P. 28–32.
12. *Yancey M.K., Duff P., Kubilis P.* et al. Risk factors for neonatal sepsis // Obstet. Gynecol. — 1996. — Vol. 87. — P. 188–194.

DIAGNOSTICS AND PREVENTION OF INFECTIONS CAUSED BY STREPTOCOCCUS AGALACTIAE IN PREGNANT WOMEN AND NEWBORN INFANTS

Zatsiorskaya S.L. , Krysanova A.A., Khvan V.O., Martikaynen Z.M., Savicheva A.M.

◆ **Resume.** The study investigates colonization of the genitourinary tract and rectum in pregnant women by *Streptococcus agalactiae* in early pregnancy, as well as pregnancy outcomes for mother and infant depending on the use of antibiotic prophylaxis. The frequency of GBS colonization was 15.9%, with the detection rate in urine being 8.6%, in the vagina — 3.5%, in the rectum — 10%. The efficiency of amoxicillin/clavulanic acid administered in the II trimester was 66.7%. Pregnancy outcomes in women receiving and those not receiving antibiotic prophylaxis were studied. In all women receiving amoxicillin/clavulanic acid

term labor occurred, with healthy full-term infants born. In one woman not receiving antibiotic prophylaxis there was preterm labor at 34 weeks of gestation.

◆ **Key words:** group B streptococcus; *Streptococcus agalactiae*; antibiotic prophylaxis; pregnant women.

◆ Информация об авторах

Зациорская Светлана Львовна — канд. мед. наук, старший научный сотрудник лаборатории микробиологии. ФГБУ «Научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии им. Д.О. Отта» СЗО РАМН. 199034, Санкт-Петербург, Менделеевская линия д. 3. E-mail: zatziorskaya@yandex.ru.

Zatsiorskaya Svetlana L'vovna — PhD, Senior Researcher, Laboratory of Microbiology. D.O. Ott Research Institute of Obstetrics and Gynecology RAMS. 3, Mendeleyevskaya line, St. Petersburg, 199034, Russia. E-mail: zatziorskaya@yandex.ru.

Крысанова Анна Александровна — научный сотрудник, лаборатория микробиологии. ФГБУ «Научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии им. Д.О. Отта» СЗО РАМН. 199034, Санкт-Петербург, Менделеевская линия д. 3. E-mail: annakr@inbox.ru.

Krysanova Anna Alexandrovna — Researcher, Laboratory of Microbiology. D.O. Ott Research Institute of Obstetrics and Gynecology RAMS. 3, Mendeleyevskaya line, St. Petersburg, 199034, Russia. E-mail: annakr@inbox.ru.

Хван Владислав Олегович — врач акушер-гинеколог. СПб ГБУЗ «Родильный дом № 18». 193312, Санкт-Петербург, пр. Солидарности д. 6. E-mail: vladvit2001@inbox.ru.

Khvan Vladislav Olegovich — Obstetrician-gynecologist. Saint-Petersburg state Maternity hospital 18. 6, Solidarnosti prospect, St. Petersburg, 193312, Russia. E-mail: vladvit2001@inbox.ru.

Мартикайнен Зинаида Михайловна — канд. биол. наук, старший научный сотрудник лаборатории микробиологии. ФГБУ «Научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии им. Д.О. Отта» СЗО РАМН. 199034, Санкт-Петербург, Менделеевская линия д. 3.
E-mail: zinaida.martikaynen@gmail.com.

Martikainen Zinaida Mikhailovna — PhD, Senior Researcher, Laboratory of Microbiology. D.O. Ott Research Institute of Obstetrics and Gynecology RAMS. 3, Mendeleyevskaya line, St. Petersburg, 199034, Russia. E-mail: zinaida.martikaynen@gmail.com.

Савичева Алевтина Михайловна — д-р мед. наук, профессор, лаборатория микробиологии. ФГБУ «Научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии им. Д.О. Отта» СЗО РАМН. 199034, Санкт-Петербург, Менделеевская линия д. 3. E-mail: savitcheva@mail.ru.

Savicheva Alevtina Mikhailovna — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Laboratory of Microbiology. D.O. Ott Research Institute of Obstetrics and Gynecology RAMS. 3, Mendeleyevskaya line, St. Petersburg, 199034, Russia.
E-mail: savitcheva@mail.ru.

УДК: 616.6: 616.9:618.3

ПРИМЕНЕНИЕ КОЛИЧЕСТВЕННОЙ МУЛЬТИПЛЕКСНОЙ ПЦР В РЕАЛЬНОМ ВРЕМЕНИ ДЛЯ ВЫЯВЛЕНИЯ ВОЗБУДИТЕЛЕЙ ИНФЕКЦИЙ МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ У БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН

© **Т.А. Хуснутдинова[1], Ю.А. Савочкина[2], Е.В. Шипицына[1], А.Е. Гущин[2], А.М. Савичева[1]**

[1] ФГБУ «Научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии им.Д.О. Отта» СЗО РАМН;

[2] ФБУН Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора, Москва

Резюме. Инфекции мочевыводящих путей (ИМП) относятся к наиболее распространенным инфекционным заболеваниям и нередко осложняют течение беременности. Выделяют три формы инфекций мочевыводящих путей при беременности: бессимптомная бактериурия (ББ), цистит, пиелонефрит. Скрининг на ББ входит в стандарты акушерской помощи и включен в международные рекомендации. Основным методом диагностики ИМП является исследование на наличие бактерий в моче культуральным методом, который считается «золотым» стандартом. Использование молекулярно-биологических методов для выявления и идентификации микроорганизмов и количественного определения их содержания в моче является эффективной и современной альтернативой традиционным бактериологическим исследованиям.

Ключевые слова: инфекции мочевыводящих путей; бессимптомная бактериурия; диагностика.

ВВЕДЕНИЕ

Инфекции мочевыводящих путей (ИМП) относятся к наиболее распространенным инфекционным заболеваниям и нередко осложняют течение беременности, родов, послеродового периода, а также влияют на состояние плода и здоровье новорожденного. В течение жизни до 60% женщин сталкиваются хотя бы с одним эпизодом ИМП. У каждой четвертой пациентки в течение года ИМП рецидивирует. За последние 20 лет количество беременных с заболеваниями почек возросло в 4 раза [3, 6, 13].

Высокий риск развития ИМП во время беременности и возникновение осложнений связаны с анатомо-физиологическими изменениями в организме женщины. Уже начиная с 8-й недели беременности, мочевой пузырь смещается кпереди и кверху, начинают расширяться почечные лоханки, расширяются (верхние отделы) и удлиняются мочеточники. Механическое сдавление растущей маткой и расслабление гладкой мускулатуры вследствие действия прогестерона приводит к формированию физиологического гидронефроза беременных. Из-за снижения тонуса и перистальтики мочеточников замедляется скорость пассажа мочи. Снижение тонуса мочевого пузыря, увеличение количества остаточной мочи способствует пузырно-мочеточниковому рефлюксу. Бактериальному росту также способствуют изменения физико-химических свойств мочи (увеличение pH, концентрации эстрогенов, возможна глюкозурия, связанная с увеличением клубочковой фильтрации глюкозы, превышающей реабсорбцию ее канальцами) [10]. Эти изменения в организме женщины способствуют восходящему распространению бактерий из уретры, колонизированной собственной кишечной и вагинальной микрофлорой.

Развитие ИМП во время беременности и отсутствие своевременного лечения может приводить к развитию серьезных осложнений со стороны матери и плода, таких как анемия, гипертензия, преждевременное излитие околоплодных вод, преждевременные роды, рождение детей с низкой массой тела, что в свою очередь приводит к повышению перинатальной смертности в 3 раза [1, 6, 19].

Выделяют три основные нозологические формы ИМП у беременных: бессимптомная бактериурия, острый цистит и пиелонефрит.

Острый цистит встречается у 1–4% беременных, характеризуется воспалением слизистой мочевого пузыря и наличием характерных жалоб (боль внизу живота, поллакиурия, пиурия, гематурия) [12]. Острый пиелонефрит — это наиболее тяжелая форма ИМП, во время беременности развивается у 1–2% женщин, сопровождается повреждением почечной паренхимы и чашечно-лоханочного аппарата почки. Женщина может предъявлять жалобы на боли в поясничной области, повышение температуры тела, тошноту, рвоту, учащенное мочеиспускание. Примерно у 1/3 пациенток, страдающих хроническим пиелонефритом, отмечается обострение существующего до беременности заболевания. Наличие пиелонефрита неблагоприятно сказывается на течении беременности и ее исходах [6].

Бессимптомная бактериурия (ББ) — это микробиологический диагноз, который основывается на результатах культивирования образца мочи, собранной с максимальным соблюдением стерильности и доставленной в лабораторию в предельно

короткие сроки. ББ встречается как у небеременных женщин, так и во время беременности, в 2–10% случаев, характеризуется отсутствием жалоб и обнаружением в моче микроорганизмов (бактериурия) в значимом количестве. ББ у беременных является фактором риска развития пиелонефрита и требует своевременной диагностики и назначения адекватного лечения. При отсутствии своевременно назначенного лечения у 20–40% беременных женщин с ББ возможно развитие острого пиелонефрита во II и III триместрах беременности. Но при назначении лечения вероятность развития пиелонефрита снижается до 3% [14, 21].

Спектр возбудителей, выявляемых в моче беременных, практически не отличается от спектра возбудителей ИМП у небеременных женщин. Наиболее часто выявляется *Escherichia coli* (70–80%); другие представители бактерий семейства *Enterobacteriaceae* (*Klebsiella* spp., *Proteus* spp.), *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus* spp., *Staphylococcus* spp., *Streptococcus* spp. выделяются реже [7, 9, 20].

Учитывая высокую вероятность развития восходящей ИМП у беременных с ББ, возможность развития осложнений во время беременности, всем пациенткам показано скрининговое обследование и лечение бессимптомной бактериурии беременных на ранних сроках беременности. Скрининг и лечение ББ при беременности входит в стандарты акушерской помощи по всему миру [8, 15, 16, 17]. В нашей стране необходимость скрининга беременных на бактериурию регламентирована Приказом Минздрава России № 572 от 2012 года «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология» [2].

Основным методом диагностики ИМП является исследование на наличие бактерий в моче культуральным методом, который считается «золотым» стандартом. Однако этот метод является трудоемким, длительным, требующим особых условий культивирования и идентификации микроорганизмов. Для диагностики ИМП важно определить количество бактерий, обнаруженных в мочевыводящих путях. При ББ в моче обнаруживают один и тот же патоген в количестве 10^5 КОЕ/мл и более в двух пробах мочи, взятых с интервалом более 24 часов [8, 11].

Существуют ускоренные методы диагностики — микроскопическое исследование мочи, нитритный тест, определение эстеразы лейкоцитов. Эти методы имеют низкую чувствительность и специфичность, поэтому их применение ограничено. При сравнении с культуральным исследованием чувствительность нитритного теста, основанного на превращении нитратов в нитриты под действием в основном грамотрицательных микроорганизмов, присутствующих в моче, составляет 35–85%, при высокой специфичности (92–100%). Чувствительность теста определения эстеразы лейкоцитов, выделяемой при разрушении лейкоцитов, составляет 72–97%, специфичность — 64–82%. Чувствительность этого теста при обследовании беременных женщин всего около 50%. Чувствительность микроскопического исследования осадка мочи составляет 83%, специфичность — 59% [4, 5, 14, 18].

В настоящее время использование молекулярно-биологических методов для выявления и идентификации микроорганизмов и количественного определения их содержания в биологическом материале является эффективной и современной альтернативой традиционным бактериологическим исследованиям. Метод полимеразной цепной реакции в реальном времени (ПЦР-РВ) обладает высокой чувствительностью и специфичностью, позволяет определять количественное содержание микроорганизмов в исследуемом материале. Разработка и внедрение новых методов на основе количественного анализа ДНК возбудителей ИМП в моче с помощью ПЦР-РВ позволит сократить сроки проведения исследования, повысить уровень стандартизации процедуры исследования и точности получаемых результатов. Кроме того, широкая сеть лабораторий различных лечебно-профилактических учреждений, оснащена необходимым оборудованием, и на постоянной основе выполняет исследования методом ПЦР-РВ.

Целью данного исследования явилась оценка методики на основе количественной ПЦР-РВ для выявления возбудителей ИМП в моче у беременных женщин.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Было проведено ретроспективное исследование мочи, полученной от беременных женщин в разные сроки беременности, поступивших в отделения патологии беременности ФГБУ «НИИАГ им. Д. О. Отта» СЗО РАМН. Образцы средней порции мочи хранили при температуре –70 °С до проведения ПЦР-исследования. Бактериологическое исследование проводили с использованием 5%-го кровяного агара с определением числа микробных клеток в 1 мл мочи. Значимой бактериурией считали содержание бактерий не менее 10^5 КОЕ/мл. Идентификацию выделенных микроорганизмов проводили методом масс-спектрометрии (MALDI-TOF MS, BRUKER Daltonics, Германия).

Образцы мочи анализировали методом количественной ПЦР-РВ с помощью апробируемых на-

боров «АмплиСенс ИМП-скрин», «АмплиСенс ИМП-Грам (–)» и «АмплиСенс ИМП-Грам (+)», разработанных ФБУН ЦНИИ Эпидемиологии, Москва. Экстракцию ДНК проводили с помощью набора «РИБО-преп». ПЦР-РВ проводили с помощью амплификатора «Rotor-Gene 6000» в соответствии с инструкциями к наборам реагентов.

Апробируемая методика включает проведение трех ПЦР-тестов. Первый тест «АмплиСенс ИМП-скрин», используемый при скрининге бактериурии, позволяет определять содержание в образце мочи *E. coli, Staphylococcus saprophyticus,* бактерий семейства *Enterobacteriaceae* и общее содержание ДНК бактерий. Для образцов, в которых выявлено значимое количество ДНК бактерий семейства *Enterobacteriaceae* (превышающее содержание ДНК *E. coli*) или общей ДНК бактерий, проводятся два ПЦР-теста второй линии «АмплиСенс ИМП-Грам (–)» и «АмплиСенс ИМП-Грам (+)», с помощью которых определяется содержание ДНК *Klebsiella pneumoniae/K.oxytoca, Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus* spp., *Staphylococcus* spp., *Streptococcus spp.* и *Enterococcus* spp.

На основании сравнения результатов, полученных методом ПЦР-РВ с результатами бактериологического исследования, для определения проб со значимой бактериурией были выбраны критерии интерпретации результатов для количественного ПЦР-анализа: содержание ДНК *E. coli*, ДНК бактерий семейства *Enterobacteriaceae*, ДНК *S. saprophyticus* от 2×10^5 ГЭ/мл и содержание общей ДНК бактерий от 1×10^6 ГЭ/мл.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Всего было протестировано 568 проб мочи, из них значимая бактериурия была выявлена в 27 пробах мочи. Распространенность значимой бактериурии составила 4,8%. Наиболее часто была обнаружена *E. coli* — 51,8%, *Enterococcus* spp. — 25,9%. Другие микроорганизмы обнаруживались реже (рис. 1).

Таблица 1

Сравнение результатов метода ПЦР-РВ и бактериологического метода

Результат бактериологического исследования (n)		Совпадение результатов ПЦР-РВ и посева
Значимая бактериурия	27	26 (96%)
Значимая бактериурия, обусловленная бактериями семейства *Enterobacteriaceae*	17	17 (100%)
Не обнаружено значимой бактериурии	541	464 (85,8%)

На основании сравнения результатов, полученных методом ПЦР-РВ, с результатами бактериологического исследования были получены высокие показатели совпадения результатов, полученных методом ПЦР-РВ и бактериологическим методом, которые представлены в таблице 1.

По результатам бактериологического исследования значимая бактериурия была выявлена в 27 пробах мочи, по результатам ПЦР-РВ — в 26, т. е. в 96%. При этом в 1 дискордантном образце были выделены *Enterococcus* spp. в количестве 10^5 КОЕ/мл при посеве мочи. При исследовании методом ПЦР-РВ в этой пробе был обнаружен *Enterococcus* spp. в количестве 3×10^5 Гэ/мл при тестировании «АмплиСенс ИМП-Грам (+)», но при проведении скрининга тестом «АмплиСенс ИМП-скрин» общая бактериальная ДНК была ниже выбранных критериев интерпретации.

Анализ проб мочи с бактериурией, обусловленной возбудителями семейства *Enterobacteriaceae*, показал 100% совпадение результатов. Количество отрицательных проб при бактериологическом исследовании — 541, по результатам ПЦР-РВ значимой бактериурии не обнаружено в 464 пробах мочи.

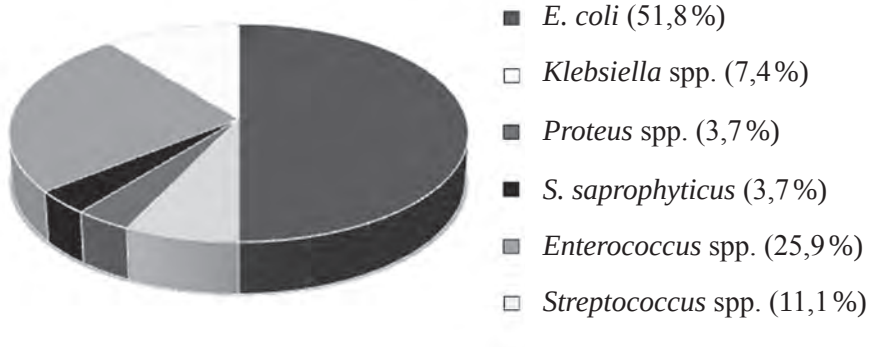

Рис. 1. Возбудители ИМП, выявленные при значимой бактериурии

Таблица 2

Эффективность выявления возбудителей ИМП

Результат бактериологического исследования (n)		Совпадение результатов ПЦР-РВ и посева	
		n	%
E. coli	41	41	100 %
Klebsiella spp.	2	2	100 %
Proteus spp.	3	3	100 %
Enterococcus spp.	15	15	100 %
Streptococcus spp.	7	7	100 %
S. saprophyticus	1	1	100 %

Таким образом, совпадение результатов ПЦР-РВ и бактериологического метода составило 85,8 %, что характеризует специфичность исследуемой методики. Для 77 проб были получены дискордантные результаты, которые могут быть объяснены наличием микрофлоры вагинального биотопа, что подчеркивает необходимость соблюдения правил сбора мочи пациентками.

При сравнении результатов двух методов по идентификации доминирующего микроорганизма в образцах с содержанием бактерий от 10^3 КОЕ/мл получено 100%-е соответствие результатов. Данные представлены в таблице 2.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Новая методика, основанная на ПЦР в реальном времени, для скрининга бактериурии у беременных женщин обладает высокой чувствительностью (96 %) и специфичностью (85,9 %), достаточной для скринингового теста. Требуются дальнейшие исследования для оценки диагностических характеристик данного метода, что позволит в будущем рекомендовать его в практику лабораторной диагностики ИМП. Преимущество новой методики — быстрота исполнения, что позволяет ускорить принятие клинических решений. Кроме того, данный тест может применяться в учреждениях и лабораториях, которые не располагают условиями для бактериологических исследований, но выполняющих исследования методом ПЦР-РВ.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Никонов А.П., Асцурова О.Р., Каптильный В.А.* Инфекции мочевыводящих путей и беременность // Гинекология. — 2007. — Т. 9, № 1.
2. «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)». Приказ Министерства здравоохранения РФ от 01.10.2012 г. № 572 н
3. *Шехтман М.М.* Руководство по экстрагенитальной патологии у беременных. Практическое пособие. — М.: Триада–Х, 2005. — 816 с.
4. *Alwall N., Lohi A.* Factors affecting the reliability of screening tests for bacteriuria // I. Acta Med. Scand. — 1973. — Vol. 193. — P. 499–503.
5. *Bachman J.W., Heise R.H., Naessens J.M.* et al. A study of various tests to detect asymptomatic urinarytract infections in an obstetric population // JAMA. — 1993. — Vol. 270, N 16. — P. 1971–1974.
6. *Gilstrap L.C. 3rd, Cunningham F.G., Whalley P.J.* Acute pyelonephritis in pregnancy: an anterospective study // Obstet. Gynecol. — 1981. — Vol. 57, N 4. — P. 409–413.
7. *Gilstrap L.C., Ramin S.M.* Urinary tract infections during pregnancy // Obstet. Gynecol. Clin. North Am. — 2001. — Vol. 28, N3. — P. 581–91.
8. Guidelines on the management of urinary and male genital tract infections. Grabe M. (chairman), Bishop M.C., Bjerklund-Johansen T.E. et al. // European Association of Urology. — 2011.
9. *Harris R.E., Gilstrap L.C. 3rd.* Cystitis during pregnancy: a distinct clinical entity // Obstet. Gynecol. — 1981. — Vol. 57, N 5. — P. 578–80.
10. *Jeyabalan A., Lain K.Y.* Anatomic and functional changes of the upper urinary tract during pregnancy // Urol. Clin. North Am. — 2007. — Vol. 34, N 1. — P. 1–6.
11. *Kass E.H.* Bacteriuria and the diagnosis of infections of the urinary tract // Arch. Intern. Med. — 1957. — Vol. 100, N 5. — P. 709–714.
12. *Le J., Briggs F.F., McKeown A.* et al. Urinary tract infections during pregnancy // Ann. Pharmacother. — 2004. — Vol. 38, N 10. — P. 1692–701.
13. *Lindsay E.N.* Managing recurrent urinary tract infections in women // Women's Health. — 2005. — Vol. 1, N 1. — P. 39–50.
14. *Millar L.K., Cox S.M.* Urinary tract infections complicating pregnancy // Infect Dis. Clin. North Am. — 1997. — Vol. 11, N 1. — P. 13–26.
15. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health. Clinical Guidelines. Antenatal Care. Routine care for the healthy pregnant woman. London: National Institute for Clinical Excellence, 2003.
16. *Nicolle L.E.* Screening for asymptomatic bacteriu-

ria in pregnancy // In: Canadian Guide to Clinical and Preventative Health Care. Ottawa: Health Canada, 1994. — P. 100–106.
17. *Nicolle L.E., Bradley S., Colgan R.* et al. Infectious Diseases Society of America guidelines for the diagnosis and treatment of asymptomatic bacteriuria in adults // Clin. Infect. Dis. — 2005. — Vol.40. — P. 643–654.
18. *Pfaller M.A., Koontz F.P.* Laboratory evaluation of leukocyte esterase and nitrite tests for the detectionof bacteriuria // J. Clin. Microbiol. — 1985. — Vol. 21, N 5. — P. 840–842.
19. *Romero R., Oyarzun E., Mazor M.* et al. Meta-analysis of the relationship between asymptomatic bacteriuria and preterm delivery / low birth weight // Obstet. Gynecol. — 1989. — Vol. 73, N 4. — P. 576–582.
20. *Sharma P., Thapa L.* Acute pyelonephritis in pregnancy: a retrospective study // Aust. N Z J. Obstet. Gynaecol. — 2007. — Vol. 47, N 4. — P. 313–315.
21. *Wing D.A.* Pyelonephritis // Clin. Obstet. Gynecol. — 1998. — Vol. 41, N 3. — P. 515–526.

APPLICATION OF QUANTITATIVE MULTIPLEX REAL-TIME POLYMERASE CHAIN REACTION FOR IDENTIFICATION OF CAUSATIVE AGENTS OF URINARY TRACT INFECTIONS IN PREGNANCY

Khusnutdinova T.A., Savochkina Yu.A., Shipitsyna Ye.V., Guschin A. E., Savicheva A.M.

◆ **Resume.** Urinary tract infections (UTIs) represent the most common bacterial infections and often complicate pregnancy. UTIs in pregnancy are classified by site of bacterial proliferation as follows: asymptomatic bacteriuria, cystitis, pyelonephritis. Screening for asymptomatic bacteriuria is a standard of obstetrical care and is included in most international guidelines. The urine microbiologic culture is considered the gold standard for laboratory diagnosis of UTIs. Molecular methods enable to rapidly detect, identify and quantitate causative agents of UTIs in urine and are effective alternative to traditional bacteriological methods.

◆ **Key words:** urinary tract infections; asymptomatic bacteriuria; diagnosis.

◆ Информация об авторах

Хуснутдинова Татьяна Алексеевна — научный сотрудник лаборатории микробиологии. ФГБУ «Научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии им. Д.О. Отта» СЗО РАМН. 199034, Санкт-Петербург, Менделеевская линия д. 3. E-mail: HusnutdinovaT@yandex.ru.

Савочкина Юлия Анатольевна — канд. биол. наук, старший научный сотрудник лаборатории молекулярной диагностики и эпидемиологии инфекций органов репродукции, отдел молекулярной диагностики и эпидемиологии. ФБУН Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора. 111123, Москва, Новогиреевская ул. д. 3а. E-mail: savochkina@pcr.ru.

Гущин Александр Евгеньевич — канд. биол. наук, руководитель лаборатории молекулярной диагностики и эпидемиологии инфекций органов репродукции, отдел молекулярной диагностики и эпидемиологии. ФБУН Центральный НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора. 111123, Москва, Новогиреевская ул. д. 3а. E-mail: aguschin@pcr.ru.

Шипицына Елена Васильевна — д-р биол. наук, старший научный сотрудник лаборатории микробиологии. ФГБУ «Научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии им. Д.О. Отта» СЗО РАМН. 199034, Санкт-Петербург, Менделеевская линия д. 3. E-mail: shipitsyna@inbox.ru.

Савичева Алевтина Михайловна — д-р мед. наук, профессор, лаборатория микробиологии. ФГБУ «Научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии им. Д.О. Отта» СЗО РАМН. 199034, Санкт-Петербург, Менделеевская линия д. 3. E-mail: savitcheva@mail.ru.

Khusnutdinova Tatyana Alekseyevna — Researcher, Laboratory of Microbiology. D.O. Ott Research Institute of Obstetrics and Gynecology RAMS. 3, Mendeleyevskaya line, St. Petersburg, 199034, Russia. E-mail: HusnutdinovaT@yandex.ru.

Savochkina Yuliya Anatolyevna — PhD, Senior Researcher, Laboratory of Molecular Diagnostics and Epidemiology of Reproductive Tract Infections, Department of Mo-lecular Diagnostics and Epidemiology. Central Research Institute of Epidemiology. 3a, Novogireevskaya St., Moscow, 111123, Russia. E-mail: savochkina@pcr.ru.

Guschin Aleksandr Yevgenyevich — PhD, Head of the Labora - tory of Molecular Diagnostics and Epidemiology of Reproductive Tract Infections, Department of Molecular Diagnostics and Epidemiology. Central Research Institute of Epidemiology. 3a, Novogireevskaya St., Moscow, 111123, Russia. E-mail: aguschin@pcr.ru.

Shipitsyna Yelena Vasilyevna — PhD, Senior Researcher, Laboratory of Microbiology. D.O. Ott Research Institute of Obstetrics and Gynecology RAMS. 3, Mendeleyevskaya line, St. Petersburg, 199034, Russia. E-mail: shipitsyna@inbox.ru.

Savicheva Alevtina Mikhailovna — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Laboratory of Microbiology. D.O. Ott Research Institute of Obstetrics and Gynecology RAMS. 3, Mendeleyevskaya line, St. Petersburg, 199034, Russia. E-mail: savitcheva@mail.ru.

УДК: 613.956

ИНТИМНАЯ ГИГИЕНА ДЕВОЧКИ-ПОДРОСТКА: ПРИНЦИПЫ, СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ И ПРОБЛЕМЫ ВНЕДРЕНИЯ

© **Н.А. Кохреидзе[1], Э.Г. Ануфриенко[2], И.В. Боброва[2], А.В. Миронова[1]**

[1]ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России;
[2]ДГКБ № 5 им. Н.Ф. Филатова, Санкт-Петербург

Резюме. С целью изучения особенностей применения гелей для интимной гигиены, содержащих ксилитол, альгинаты и аллантоин в сочетании с экстрактом ромашки или айвы, имеющие нейтральный pH, без отдушек, произведено анкетирование 30 девочек в возрасте от 11 до 17 лет. Средний возраст пациенток составил 15,2 ± 2,8 лет (11; 17). Структура клинических диагнозов была следующей: киста яичника – 8 пациенток, апоплексия яичника – 8, острый сальпингоофорит – 1, маточные кровотечения пубертатного периода – 13. Пациенткам было предложено оценить в баллах от 1 до 5 следующие качества средства: удобство применения, ощущение комфорта после гигиенической процедуры, чувство свежести, запах. Средняя балльная оценка удобства применения составила 4,5 ± 0,7 балла (2; 5), оценка ощущения комфорта после процедуры – 4,5 ± 0,7 балла (3; 5). Средний балл признака ощущения свежести – 4,6 ± 0,5 (3; 5). Средняя балльная оценка запаха средства была более низкой и составила 4,1 ± 0,9 (2; 5), при этом 2 и 3 балла поставили 7 пациенток из 30 (23,3 %). Самую низкую оценку запаху средства 3,7 ± 1,2 поставили девочки самой младшей возрастной группы 11–13 лет (n = 6). Более высокую оценку 4,1 ± 0,8 поставили девочки в возрастной группы 14–15 лет (n = 9). Наиболее высоко, а именно в 4,3 ± 0,7 балла, оценили запах средства пациентки, возраст которых был 16–17 лет (n = 15). 22 (73,3 %) из 30 девочек, преимущественно старше 15 лет, сказали, что намерены применять это средство и в дальнейшем. 8 (26,7 %) детей более младшего возраста затруднились с ответом. Таким образом, несмотря на столь ценные качества средства, привлекательность его для девочек младшей возрастной группы (11–13 лет) несколько ниже, чем для более старших, именно из-за отсутствия парфюмированных отдушек.

Ключевые слова: девочки; личная гигиена; профилактика; воспаления половых органов.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Гигие́на (от древне-греческого γιεινή «здоровая», из γίεια «здоровье») — наука, изучающая влияние факторов внешней среды на организм человека с целью оптимизации благоприятного и профилактики неблагоприятного воздействий. Личная гигиена — совокупность гигиенических правил, выполнение которых способствует сохранению и укреплению здоровья, и является частью здорового образа жизни. Гигиена женщины — это совокупность правил и приемов, способствующих оптимальному функционированию женской половой системы, которая включает в себя уход за наружными половыми органами, называемый интимной гигиеной. Основной задачей интимной гигиены является профилактика гинекологической патологии, в первую очередь — предупреждение воспалительных заболеваний гениталий [1, 2, 3]. Ю.А. Гуркиным [1] выделены следующие принципы женской гигиены:

- минимизация контакта половых путей со случайной микрофлорой;
- оптимальность;
- асептичность;
- сохранение целости естественных барьеров;
- свобода выбора стиля гигиенического поведения;
- адекватность.

Реализация этих принципов возможна благодаря поддержанию чистоты наружных половых органов, исключению чрезмерности гигиенического ухода, профилактике микротравм, полной информированности о достоинствах и, возможно, недостатках гигиенического метода, а также соответствие гигиенического ухода состоянию женщины, ее возрасту, стилю жизни.

Личная гигиена половых органов имеет огромное значение в любом возрастном периоде женщины. Наиболее значима она в период полового созревания. Это обусловлено рядом анатомо-физиологических особенностей организма девушки-подростка.

В пубертатный период, с момента активации овариальной функции, благодаря физиологической эстрогенизации женского организма, увеличивается толщина эпителиального слоя влагалища, в клетках вагинального эпителия накапливается гликоген, который является идеальным субстратом для роста лактобактерий. В это же время на поверхности вагинальных эпителиоцитов повышается число рецепторных участков для адгезии лактобактерий. Метаболизм лактобактерий способствует стабильному сдвигу вагинальной среды в кислую сторону до 3,8–4,5, что создает неблагоприятные условия для роста и размножения строго анаэробных микроорганизмов. Гормональные изменения приводят к появлению и дальнейшему значительному увеличению физиологических белей. Выделения из половых путей представляют собой смесь различных биологических жидкостей, слизи, слущенного эпителия, форменных элементов крови, фрагменты клеток, подвергшихся аутолизу, микроорганиз-

мов [2, 3]. В норме они должны быть прозрачными, жидкой консистенции, без запаха. Количество выделений меняется в зависимости от фазы менструального цикла. После менструации их мало, в середине цикла — много, они прозрачные. Перед менструацией их количество уменьшается, но они становятся более густыми. У неаккуратных в гигиеническом плане девушек эти физиологические выделения могут вызывать местное раздражение наружных гениталий.

В связи с этим важность правильного гигиенического ухода за наружными половыми органами и промежностью является залогом здорового состояния половых органов. R. Jones и соавт. [4] выделили перечень наиболее важных элементов гигиенического ухода за девочками младшего возраста, которые не в меньшей степени актуальны и для подросткового периода:

- Ежедневный гигиенический душ с непарфюмированным мылом или простым кремом на водной основе, после чего бережно, но тщательно высушивать мягким полотенцем.
- Правильное использовать мягкую туалетную бумагу в направлении спереди назад. Важна чисто техническая сторона расположения и устройства унитаза, которая создает возможность правильного положения ребенка, осуществляющего уход.
- Носить комфортное хлопчатобумажное нижнее белье, не создающее трения и повышенной влажности.
- Использовать для стирки специальные средства, тщательно полоскать нижнее белье при машинной стирке, не допуская слишком полной загрузки стиральной машины, так как это ухудшает прополаскивание.
- При приеме ванн следует избегать химических добавок и пенящихся средств с отдушками.
- После плавания в водоеме или бассейне девочке следует принять душ и обязательно обмыть наружные половые органы.

Помимо перечисленных особенностей в подростковом возрасте у девушек в связи с наступлением менархе возникают новые задачи гигиенического ухода, они касаются не только применения гигиенических средств сбора менструальной крови, но и особого режима самостоятельного ежедневного ухода. Ведь помимо раздражающего действия менструальной крови, половые органы в этот период более восприимчивы к инфекции из-за понижения барьерных свойств кожи и слизистых гениталий.

Современные достижения фармакологии и парфюмерно-косметической промышленности дали новые возможности в реализации основных принципов соблюдения правил личной гигиены. Женщины и девочки имеют широкий выбор гигиенических средств, в том числе средств для интимной гигиены. Данные средства должны обладать следующими свойствами:

- Поддерживать необходимый физиологический уровень pH интимных зон, очищать кожу, поддерживать естественную микрофлору слизистых оболочек половых органов.
- Снимать дискомфорт (раздражение, покраснение) после эпиляции, использования ежедневных прокладок, синтетического нижнего белья, стрингов и т. д.
- Не вызывать сухости и раздражения.
- Легко смываться, не образуя «пленки».
- Обеспечивать ощущение чистоты и свежести в течение всего дня.

Каждое предлагаемое средство должно быть изучено для получения дополнительной информации, необходимой для оптимизации его применения, особенно если это средство рекомендовано для детей.

Цель исследования: оценить эффективность, удобство и приемлемость гелей для интимной гигиены, содержащих ксилитол, альгинаты и аллантоин в сочетании с экстрактом ромашки или айвы, имеющие нейтральный pH и не содержащие отдушек в своем составе, обладающие репаративным и увлажняющим действием, в ежедневном применении девочками-подростками.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

30 девочкам-подросткам, средний возраст которых составил 15,2 ± 2,8 лет (от 11 до 17 лет), получавших лечение в отделении гинекологии ГДКБ № 5 им. Н. Ф. Филатова, была предоставлена возможность использования для ежедневного ухода за наружными половыми органами средств интимной гигиены, содержащих ксилитол, альгинаты, аллантоин, экстракт ромашки или айвы, имеющих нейтральный pH и не содержащих отдушек. Гигиенические средства представляли собой гели, используемые во время подмывания. Режим использования гелей — от 2 до 6 раз в сутки, то есть по потребности. Средняя длительность использования гигиенического средства составила 4,7 ± 1,9 дней (от 2 до 9).

Структура клинических диагнозов включенных в исследование пациенток была следующей: киста яичника — 8 человек, апоплексия яичника — 8, острый сальпингоофорит — 1, маточные кровотечения пубертатного периода — 13.

Пациенткам было предложено оценить в баллах от 1 до 5 следующие качества средства: удобство применения, ощущение комфорта после гигиенической процедуры, чувство свежести, запах.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Пациентками, включенными в исследование, были даны следующие оценки: средняя балльная оценка удобства применения составила 4,5 ± 0,7 балла (2; 5), при этом низкие оценки в 2 и 3 балла поставили две (6,7%) девочки 14 и 15-летнего возраста. Средняя балльная оценка ощущения комфорта после процедуры также составила 4,5 ± 0,7 балла (3; 5), при этом оценку 3 балла поставили 3 пациентки (10%), возраст которых составлял 13, 14 и 15 лет. Средний балл признака ощущения свежести — 4,6 ± 0,5 (3; 5), «тройки» поставили 2 девочки (6,7%) в возрасте 13 и 15 лет. Важно отметить, что 15 из госпитализированных девочек имели кровяные выделения из влагалища из-за менструального или аномального маточного кровотечения. Все эти пациентки отмечали чувство свежести при применении для гигиенического ухода изучаемого средства и отсутствие какого-либо раздражения промежности при пользовании гигиеническими прокладками.

Удивительные результаты получены при анализе оценки запаха средства. Средняя балльная оценка оказалась более низкой и составила 4,1 ± 0,9 (2; 5). Оценили в 3 балла запах средства 6 пациенток, 2 балла поставила одна, таким образом, низкую оценку поставили 7 пациенток из 30 (23,3%). Анализ этого показателя в зависимости от возраста опрошенных прояснил ситуацию. Самую низкую оценку 3,7 ± 1,2 поставили девочки самой младшей возрастной группы 11–13 лет (n = 6). Более высокую оценку 4,1 ± 0,8 поставили девочки в возрастной группы 14–15 лет (n = 9). Наиболее высоко, а именно в 4,3 ± 0,7 балла, оценили запах средства пациентки, возраст которых был 16–17 лет (n = 15).

22 (73,3%) из 30 девочек, преимущественно старше 15 лет сообщили, что хотели бы применять это средство и в дальнейшем. 8 (26,7%) детей более младшего возраста затруднились с ответом.

В отличие от работ, в которых изучались даже лечебные свойства гигиенических средств интимной гигиены [5], мы не проводили врачебную оценку на основании динамических особенностей состояния кожи и слизистой вульвы в период применения, поскольку изучаемое средство не является лекарственным препаратом.

ВЫВОДЫ

Гели для интимной гигиены, комплексного состава, содержащие ксилитол, альгинаты и аллантоин в сочетании с экстрактом ромашки или айвы, применимы для ежедневного гигиенического ухода у девочек подросткового возраста, поскольку в подавляющем большинстве случаев пациентками отмечена хорошая переносимость, удобство применения, ощущение комфорта и свежести, особенно в периоды наличия кровяных выделений. Но отсутствие приятного запаха делало эти средства мало привлекательными для девочек в возрасте 11–13 лет. Следствием этого было отсутствие явного желания детей этой возрастной группы продолжать использовать именно эти средства в дальнейшем повседневном гигиеническом уходе.

Таким образом, рассчитывая сформировать у девочек-подростков привычку к ежедневному применению средств интимной гигиены, важно принимать во внимание возрастные особенности их восприятия таких продуктов.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Гуркин Ю.А.* Гигиена девочки-подростка // Гуркин Ю.А. Детская и подростковая гинекология. — М., 2009. — С. 596–615.
2. *Гуркин Ю.А., Михайлова Л.Е.* Профилактика и лечение воспалений гениталий у девочек-подростков // Здоровье девочки. — СПб., 2003. — С. 42–44.
3. *Сидорова И.С., Боровкова Е.И.* Микрофлора половых путей у женщин репродуктивного возраста. — М., 2007. — С. 13–14.
4. *Jones R., Danakas G.T., Lingen J.* et al. Prepubescent vulvovaginitis Revised: 21 May 2011. Last Updated: 26 Apr 2011.— URL: https://www.clinicalkey.com/#!/ContentPlayerCtrl/doPlayContent/21-s2.0–1014351 (дата обращения: 13.03.14).
5. *Lachmann N., Chadoutaud B., deBelilovsky C.* et al. Local hygiene of pediatric vulvovaginitis // J. Am. Acad. Dermatol. — 2011. — Vol. 64, N 2. — P. AB136.

INTIMATE HYGIENE OF AN ADOLESCENT GIRL: PRINCIPLES, MODERN OPPORTUNITIES AND PROBLEM OF INTRODUCTION

Kokhreidze N.A., Anufriyenko E.G., Bobrova I.V., Mironova A.V.

◆ **Resume.** 30 girls aged from 11 to 17 years were surveyed in order to research the use of gels for the intimate hygiene containing xylitol, alginates and allantoin combined with chamomile extract or quince that have a neutral pH and do not contain perfumes. The average age of patients was 15.2 ±2.8 years (11; 17). Surveyed patients used to have the following clinical diagnosis: ovarian cysts — 8 patients , ovarian apoplexy — 8, acute salpingo-oophoritis — 1, abnormal uterine bleeding — 13. Patients were asked to evaluate the following quality criteria according to the scale from 1 to 5 scores: simplicity of use, comfort after hygienic procedures, the feeling of freshness, the perfume. Mean score for simplicity was 4.5 ± 0.7 (2; 5), comfort after the procedure — 4.5 ± 0.7 (3; 5), feeling of freshness — 4.6 ± 0.5 (3; 5) and perfume — 4.1 ± 0.9 (2; 5). 7 of 30 patients (23.3%) estimated the perfume as scores 2 and 3. Lowest score 3.7± 1.2 was given by

youngest girls aged 11–13 years (n=6). Girls aged 14–15 years (n=9) gave the higher score that equaled 4.1±0.8 and girls aged 16–17 years (n=15) gave the highest mean score of 4.3±0,7. 22 (73.3%) of 30 girls almost over 15 years old said they intend to use this hygienic agent in the future. 8 (26.7%) younger girls found this difficult to assess. Thus, attractiveness of this agent for personal hygiene was lower in girls from younger age group (11–13 years) due to the absence of perfume and in spite of numerous assets.

◆ **Key words:** children; personal hygiene; prevention; genital inflammatory diseases.

◆ Информация об авторах

Кохреидзе Надежда Анатольевна — канд. мед. наук, доцент, кафедра детской гинекологии и женской репродуктологии ФП и ДПО. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: kokhreidze@mail.ru.

Kokhreidze Nadezhda Anatolyevna — MD, PhD, Associate Professor, Department of Children Gynecology and Women Reproductology. Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: kokhreidze@mail.ru.

Ануфриенко Элина Георгиевна — аспирант кафедры детской гинекологии и женской репродуктологии ФП и ДПО, врач-гинеколог. Отделение гинекологии ДГКБ № 5 им. Н.Ф. Филатова. 192289, Санкт-Петербург, ул. Бухарестская, д. 134. E-mail: elushka10@mail.ru.

Anufriyenko Elina Georgiyevna — Gynecologist, Postgraduate Student. Municipal Children Hospital named after N.F. Filatov. 134, Bukharestkaya St., St. Petersburg, 192289, Russia. E-mail: elushka10@mail.ru.

Боброва Ирина Васильевна — врач-гинеколог, заведующая отделением. Отделение гинекологии ДГКБ № 5 им. Н.Ф. Филатова. 192289, Санкт-Петербург, ул. Бухарестская, д. 134. E-mail: irina.bobrova.74@mail.ru.

Bobrova Irina Vasilyevna — Gynecologist, Head of Department. Municipal Children Hospital named after N.F. Filatov. 134, Bukharestkaya St., St. Petersburg, 192289, Russia. E-mail: irina.bobrova.74@mail.ru.

Миронова Анна Валерьевна — канд. мед. наук, доцент, кафедра детской гинекологии и женской репродуктологии ФП и ДПО. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: vladnyra@mail.ru.

Mironova Anna Valeryevna — MD, PhD, Associate Professor, Department of Children Gynecology and Women Reproductology. Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: vladnyra@mail.ru.

УДК: 616-002.5-053.2

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ИННОВАЦИОННЫХ ТЕСТОВ В ДИАГНОСТИКЕ ЛАТЕНТНОЙ И АКТИВНОЙ ТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ

© **М.Э. Лозовская, В.Б. Белушков, О.П. Гурина, Е.Б. Васильева, Л.В. Клочкова**
ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России

Резюме. У 50 детей изучены результаты новых трех тестов на основе антигенов CFP-10 и ESAT-6: внутрикожного теста Диаскинтест и тестов *in vitro* QUANTIFERON и Тубинферон. Диаскинтест и Тубинферон разработаны и выпускаются в Российской Федерации. Тест QUANTIFERON производится фирмой Cellestis (Australia). У 20 детей были активные формы туберкулеза, у 22 латентная туберкулезная инфекция и 8 были не инфицированы *M. tuberculosis*. Установлено, что при высокой частоте совпадения результатов (66 %), в некоторых ситуациях тесты могут реагировать по-разному и давать дополнительную информацию при совместном применении в сложных диагностических случаях. Тесты *in vitro* оказались более чувствительными при иммунопатологических состояниях по сравнению с Диаскинтестом. Тест «Тубинферон» показал большую чувствительность при латентной туберкулезной инфекции (40,9 %) по сравнению с Диаскинтестом (22,7 %) и тестом QUANTIFERON (31,8 %), но меньшую при развившемся туберкулезе — 60, 80 и 85 % соответственно. Все три пробы более информативны при заболевании туберкулезом, чем при латентной туберкулезной инфекции. Важное преимущество теста «Тубинферон» — возможность оценки *in vitro* поствакцинальной аллергии, благодаря наличию пробы с туберкулином. Это может быть использовано при дифференциальной диагностике туберкулеза и генерализованной БЦЖ-инфекции, в том числе у детей с ВИЧ. У детей, не вакцинированных БЦЖ, проба Манту может быть эффективнее Диаскинтеста. Тест-система Тубинферон заслуживает широкого клинического применения, дальнейшего изучения и совершенствования.

Ключевые слова: дети; туберкулезная инфекция; Диаскинтест; QUANTIFERON; Тубинферон.

Одним из наиболее значимых научных достижений фтизиатрии за последние годы можно по праву считать открытие секреторных белков ESAT-6 и CFP-10, которые кодируются в зоне RD1 *M. tuberculosis* (МБТ) при размножении микобактерий [9, 10]. В связи с их отсутствием в *M. bovis* BCG и большинстве микобактерий окружающей среды, оба эти белка были использованы за рубежом в создании тестов для диагностики и дифференциальной диагностики туберкулеза [11]. Наиболее распространенным из них является зарегистрированный в РФ «Квантиферон» или квантифероновый тест — QuantiFERON (QFT) (Cellestis, Australia), основанный на измерении продукции гамма-интерферона (IFN-γ) Т-лимфоцитами крови *in vitro* в ответ на стимуляцию специфическими антигенами (Interferon-gamma release assay — IGRA) [8]. В нашей стране создан аллерген рекомбинантный для проведения внутрикожной пробы «Диаскинтест», представляющий собой два связанных между собой антигена: ESAT-6 и CFP-10 [2, 3]. Применение диаскинтеста (ДСТ) регламентировано Приказом Минздравсоцразвития России № 855 от 29 октября 2009 года [7], после чего он получил широкое распространение по всей стране [1, 5]. Помимо диаскинтеста российскими учеными разработана тест-система *in vitro* «Тубинферон» (ООО «МонА», Москва), близкая по принципу действия Квантиферону, но употребляемая не столь широко. Тубинфероновый тест (ТИТ) при значительно меньшей стоимости, по сравнению с QFT, позволяет *in vitro* дополнительно определять уровень поствакцинальной аллергии (ПВА), поскольку помимо пробы с антигенами ESAT-6 и CFP-10 включает пробу с традиционным туберкулином — PPD [4].

Цель исследования: сопоставление результатов ДСТ, QFT и ТИТ и пробы Манту с 2 ТЕ у детей с различными проявлениями туберкулезной инфекции, в том числе, при иммунопатологических состояниях, для уточнения их информативности и показаний к применению.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Методами QFT, ТИТ и ДСТ обследованы 50 детей, у которых имелись трудности при диагностике и дифференциальной диагностике туберкулеза. Возраст детей от 7 мес. до 15 лет: от 0 до 2 лет — 24 ребенка, 3–6 лет — 8 чел., 7–11 лет — 11 чел., с 12 до 15 лет — 7 детей. Для установления факта инфицирования детей МБТ пользовались общепринятыми во фтизиатрии критериями [6]. Вакцинацию против туберкулеза получили 47 детей (94,0 %), в том числе без формирования рубца — 8 (16,0 %), остальные 3 ребенка (6 %) не вакцинированы. Ревакцинированы БЦЖ 2 ребенка (4 %). Туберкулезный контакт (семейный, родственный) установлен у 21 ребенка (42 %), в том числе бациллярный — у 12 детей (24,0 %). Детям в условиях туберкулезного диагностического отделения проведено комплексное фтизиатрическое обследование, включающее помимо перечисленных тестов, постановку проб Манту с малыми дозами туберкули-

Таблица 1

Результаты тестов у детей, не инфицированных МБТ (n=8)

Число наблюдений	Манту 2 ТЕ	ДСТ	QFT	Тубинферон	
				ESAT-6, CFP-10	PPD
4	+	–	–	–	–
3	+	–	–	–	+
1	–	–	±	–	+

на (0,01 ТЕ и 0,001 ТЕ), рентгено-томографическое исследование с проведением МСКТ по показаниям (62% детей), УЗИ органов брюшной полости, фибробронхоскопию в показанных случаях. Всем детям проводилось стандартное бактериологическое обследование (посев на МБТ промывных вод бронхов и мочи). Бронхиальные смывы, взятые при ФБС, и ликвор, промывные воды желудка у тяжелых больных исследованы методом ПЦР и Bactec. Следует отметить, что бактериовыделение было обнаружено только у 1 ребенка в промывных водах бронхов (посев на плотную среду), и у одного — положительный результат ПЦР и Bactec из ликвора и промывных вод желудка. Кровь на QFT и ТИТ бралась одномоментно. Диаскинтест и индивидуальная диагностика проводились после тестов *in vitro*. Окончательные диагнозы были установлены после комплексного фтизиатрического обследования и динамического наблюдения: у 20 детей — клинические формы туберкулеза различной степени тяжести (среди них — 2 ребенка с сочетанной инфекцией туберкулез-ВИЧ), у 3 детей посттуберкулезные изменения во внутригрудных лимфатических узлах (кальцинаты), 7 детей — туберкулезное инфицирование с прошлых лет (ТИ), 12 — ранний период первичной туберкулезной инфекции (РППТИ), 8 — не инфицированы МБТ.

РЕЗУЛЬТАТЫ

По итогам обследования ***не инфицированными МБТ*** признано 8 детей из 50. Среди них — 1 ребенок 4 лет и 7 детей до трех лет. Поводом для обследования у трех детей были заболевания: менингит неуточненной этиологии — 1, легочные процессы, требующие исключения туберкулеза — 2 (в том числе у 1 больного с ВИЧ-инфекцией 4-А стадии). В остальных случаях дети были направлены по результатам туберкулинодиагностики и по контакту с подозрением на туберкулез внутригрудных лимфатических узлов (ТВГЛУ). Туберкулезный контакт имел место у 3 детей: 1 ребенок — перинатальный контакт по туберкулезу и ВИЧ, 2 — разобщенные контакты по туберкулезу. Все 8 детей были привиты вакциной БЦЖ, у всех (кроме 1 ребенка, имевшего ВИЧ-инфекцию) были положительными пробы Манту с 2 ТЕ. В результате обследования, по совокупности клинико-рентгенологических данных и лабораторных показателей, динамического наблюдения этих 8 детей данных в пользу заболевания туберкулезом и инфицирования МБТ не получено. Результаты тестов с ESAT-6 и CFP-10 были следующими: ДСТ — отрицательный у всех 8 пациентов, QFT — отрицательный у 7, сомнительный у 1 (за счет низкого положительного контроля: пробы с митогеном). Сомнительный квантифероновый тест отмечался у ребенка с менингитом неуточненной этиологии, специфический характер которого в дальнейшем был исключен в связи с быстрой нормализацией ликвора. Тубинфероновый тест (ТИТ) дал отрицательный результат по пробе с ESAT-6 и CFP-10 у всех неинфицированных больных. Проба тубинферонового теста с PPD оказалась положительной у 4 из 8 неинфицированных, свидетельствуя о наличии ПВА (табл. 1).

Детей, ***тубинфицированных (ТИ)*** с прошлых лет, из групп повышенного риска оказалось 7 человек из 50 обследованных. Возраст детей составил от 5 до 15 лет, преобладали дети школьного возраста. Туберкулезный контакт (очаг смерти) был у одного ребенка. Все дети были направлены в стационар для исключения локальной формы туберкулеза, дифференциальная диагностика с неспецифическими заболеваниями требовалась в 2 случаях. У двух детей имелась сопутствующая хроническая неспецифическая патология легких (бронхиальная астма, постпневмонический пневмофиброз). У двух детей отмечалась гиперергическая чувствительность к туберкулину, у 1 ребенка — параспецифическая реакция (кольцевидная гранулема). Изучаемые тесты показали следующие результаты (табл. 2).

Среди 7 детей, тубинфицированных с прошлых лет, у 2 детей (с гиперергической чувствительностью к туберкулину) все 3 теста с ESAT-6 и CFP-10 (ДСТ, QFT и ТИТ) были положительны, у 2 детей — все отрицательны, но чаще всего (у 3 из 7 детей) отрицательные результаты ДСТ и QFT сочетались с положительным тестом ТИТ. У всех детей, кроме одного, отмечалась и положительная проба Тубинферон-PPD.

Таблица 2

Результаты тестов у детей, инфицированных МБТ с прошлых лет из групп риска (n=7)

Число наблюдений	Манту 2 ТЕ	ДСТ	QFT	Тубинферон	
				ESAT-6, CFP-10	PPD
2	+	+	+	+	+
1	+	–	–	–	+
1	+	–	–	–	–
3	+	–	–	+	+

Таблица 3

Результаты тестов у детей в раннем периоде первичной туберкулезной инфекции (n=12)

Число наблюдений	Манту 2 ТЕ	ДСТ	QFT	Тубинферон	
				ESAT-6, CFP-10	PPD
1	+	+	+	+	+
1	+	+	+	–	–
1	+	–	+	+	+
1	+	+	–	+	–
1	+	–	–	+	–
1	–	–	+	–	–
3	+	–	–	–	+
1	+	–	+	–	–
2	+	–	–	–	–

Ранний период первичной туберкулезной инфекции (РППТИ) или вираж диагностирован у 12 детей (три ребенка младшего школьного возраста, остальные — до 3 лет). Туберкулезный контакт отмечался у 6 детей (с больным МБТ(+) у 4 детей). Результаты изучаемых тестов отражены в таблице 3.

Все три положительные теста (ДСТ, QFT и ТИТ) отмечались у 1 ребенка (мальчик 2 лет из очага туберкулезной инфекции с виражом и гиперергической чувствительностью к туберкулину). Все три отрицательные теста (ДСТ, QFT и ТИТ) оказались у 2 детей (также 2 лет, один из них из туберкулезного контакта, виражи с гиперергической чувствительностью к туберкулину). Обращает внимание тот факт, что ДСТ у 9 из 12 детей в РППТИ показал отрицательный результат. У этих диаскин-отрицательных пациентов в 1 случае были положительными оба теста *in vitro*, и в трех случаях один из этих тестов (QFT или ТИТ). В целом складывается впечатление, что в РППТИ пробы *in vitro* были более чувствительны по сравнению с ДСТ. У одного ребенка раннего возраста, при обследовании по туберкулезному контакту оказался положительным только квантифероновый тест, по которому и был диагностирован РППТИ, так как проба Манту у этого ребенка, также дала отрицательный результат.

У больных туберкулезом (20 детей от 7 мес. до 14 лет) клинические формы были следующими: туберкулез внутригрудных лимфатических узлов (ТВГЛУ) — 8, ТВГЛУ осложненного течения — 2, первичный туберкулезный комплекс (ПТК) — 2, туберкулезная интоксикация — 3, генерализованный туберкулез — 3 (в том числе — 2 в сочетании с ВИЧ), инфильтративный туберкулез и туберкулема — по одному случаю. Результаты были следующими (табл. 4).

У 9 из 20 больных детей (45,0%) все 3 изучаемых теста (ДСТ, QFT и ТИТ) были положительны, у 3 (15,0%) детей не отреагировал ТИТ при положительных ДСТ и QFT. У всех 3 детей с генерализованным туберкулезом не отреагировал ДСТ при положительных QFT или ТИТ. У 2 (11,1%) детей с доказанным туберкулезом была положительна только проба Манту с 2 ТЕ при отрицательных QFT, ТИТ и ДСТ. Так, у ребенка А., трех лет, не привитого вакциной БЦЖ, по виражу пробы Манту был выявлен ТВГЛУ в фазе начинающейся кальцинации. Все три теста с рекомбинантными антигенами были отрицательными. Таким образом, при отсутствии постановки пробы Манту с 2 ТЕ туберкулез у этого ребенка остался бы не выявленным.

У трех детей ***с посттуберкулезными изменениями*** (не активные кальцинаты в легочной ткани и внутригрудных лимфатических узлах) все пробы с антигенами ESAT-6 и CFP-10 дали отрицательный результат. Проба Манту с 2 ТЕ была отрицательной у 1 из трех детей с кальцинатами.

Таблица 4

Результаты тестов у детей больных туберкулезом (n=20)

Число наблюдений	Манту 2 ТЕ	ДСТ ESAT-6, и CFP-10	QFT ESAT-6, CFP-10	Тубинферон	
				ESAT-6, CFP-10	PPD
9	+	+	+	+	+
2	+	+	+	–	+
1	+	+	+	+	–
3	+	+	+	–	–
1 генерализованный ТВ	–	–	–	+ (!)	–
2 генерализованный ТВ	–	–	+ (!)	–	–
1 туберкулема	+	–	–	–	–
1 ТВГЛУ (без БЦЖ)	+	–	–	–	–

В целом среди 50 детей, обследованных тремя методами на основе антигенов ESAT-6 и CFP-10, процент совпадения результатов тестов составил: ДСТ и QFT — 90,0%, ДСТ и ТИТ — 74,0%, QFT и ТИТ — 68,0%; все три теста совпали в 66,0%. При расхождении ДСТ и теста с Тубинфероном (12 чел.): в 6 случаях отмечался положительный ТИТ при отрицательном ДСТ и в 6 случаях — наоборот. Первый вариант результатов тестов имел место у 5 детей инфицированных МБТ (из них 2 — в РППТИ) и одного ребенка с генерализованным туберкулезом на фоне ВИЧ. При втором варианте (положительный ДСТ при отрицательном ТИТ), напротив, у 5 детей было заболевание и у 1 — вираж.

При активной туберкулезной инфекции, у 20 больных активными формами туберкулеза положительные результаты тестов (чувствительность метода) составили: ДСТ — 80% (положительный результат у 16 детей), QFT — 85% (17 детей), ТИТ — 60% (12 детей). Проба Манту с 2 ТЕ была положительной у 18 из 20 больных детей (90%).

В группу ***«латентная туберкулезная инфекция»*** вошли 22 пациента: 7 детей, инфицированных с прошлых лет, 3 ребенка с неактивными кальцинатами и 12 детей в раннем периоде первичной туберкулезной инфекции. Чувствительность тестов составила: ДСТ — 22,7% (положительный результат у 5 детей), QFT — 31,8% (7 детей), ТИТ — 40,9% (9 детей). Проба Манту имела чувствительность 90,9% (положительный результат у 20 детей) при латентной туберкулезной инфекции. Вместе с тем у неинфицированных детей специфичность тестов с ESAT-6 и CFP-10 составляет 100% (отрицательных результатов), тогда как проба Манту мало информативна за счет поствакцинальной аллергии.

ВЫВОДЫ

1. Тесты на основе антигенов ESAT-6 и CFP-10: Диаскинтест, Квантиферон, Тубинферон — при высокой частоте совпадения результатов, в некоторых ситуациях могут реагировать по-разному и давать дополнительную информацию при совместном применении в сложных диагностических случаях.
2. Тесты *in vitro* (QFT и ТИТ) оказались более чувствительными при иммунопатологических состояниях по сравнению с ДСТ.
3. Тест «Тубинферон» показал большую чувствительность при латентной туберкулезной инфекции (40,9%) по сравнению с ДСТ (22,7%) и QFT (31,8%), но меньшую при развившемся туберкулезе — 60, 80 и 85% соответственно. Все три пробы более информативны при заболевании туберкулезом, чем при латентной туберкулезной инфекции.
4. Важное достоинство теста «Тубинферон» — возможность оценки *in vitro* поствакцинальной аллергии, благодаря присутствию пробы с PPD. Это может быть использовано при дифференциальной диагностике туберкулеза и генерализованной БЦЖ-инфекции, в том числе у детей с ВИЧ.
5. У детей, не вакцинированных БЦЖ, проба Манту может быть эффективнее ДСТ.
6. Тест-система Тубинферон заслуживает широкого клинического применения, дальнейшего изучения и совершенствования.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Аксенова В.А., Клевно Н.И., Барышникова Л.А.* и др. Выявление туберкулеза и тактика диспансерного наблюдения за лицами из групп риска с использованием рекомбинантного туберкулезного аллергена – диаскинтест: Метод. рекомендации // МЗ и СР РФ. – М., 2011. – 20 с.
2. *Киселев В.И., Барановский П.М., Рудых И.В.* и др. Клинические исследования нового кожного теста «диаскинтест» для диагностики туберкулеза // Туберкулез и болезни легких. – 2009. – № 2. – С. 11–16
3. Кожная проба с препаратом «Диаскинтест» – новые возможности идентификации туберкулезной инфекции / Под ред. академика РАН и РАМН М.А. Пальцева – М.: Шико, 2011. – 256 с.
4. *Мордовская Л.И., Владимирский М.А., Аксенова В.А.* и др. Индукция интерферона-гамма в образцах цельной крови *in vitro* – тест для определения туберкулезного инфицирования детей и подростков // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2009. – № 6. – С. 19–24.
5. *Овсянкина Е.С., Губкина М.Ф., Ершова Н.Г.* и др. Опыт применения нового кожного теста (диаскинтеста) для диагностики туберкулеза органов дыхания у детей и подростков в туберкулезном отделении // Туберкулез и болезни легких. – 2010. – № 1. – С. 16–19.
6. Приказ Минздрава России от 21.03.2003 г. № 109 «О совершенствовании противотуберкулезных мероприятий в Российской Федерации».
7. Приказ Минздравсоцразвития России от 29.10.2009 г. № 855 «О внесении изменения в приложение № 4 к приказу Миздрава России от 21 марта 2003 г. № 109».
8. *Слогоцкая Л.В., Кочетков Я.А., Иванова Д.А.* и др. Сравнительные результаты кожного теста с препаратом, содержащим рекомбинантный белок CFP-10-ESAT-6, и лабораторного теста QUANTIFERON // Всероссийская научно-практическая конф. «Совершенствование медицинской помощи больным туберкулезом»: Материалы. – СПб., 2011. – С. 379–381.

9. *Arend S., Andersen P., van Meijaarden K.* et al. Detection of active tuberculosis infection by T cell responses to early-secreted anti-genic target 6-kDa protein and culture filtrate protein 10 // J. Infect. Dis. — 2000. — Vol. 181. — P. 1850–1854.
10. *Berthet F.X., Rasmussen P.B., Rosenkrands I.* et al. Mycobacterium tuberculosis operon encoding ESAT-6 and novel low-molecular-mass culture filtrate protein (CFP-10) // Microbiologi. — 1998. — Vol. 144 (Pt 11). — P. 3195–3203.
11. *Mazurek G., JerebJ., Lobue P.* et al. Guidelines for using the QuantiFeron-TB Gold test for detecting Mycobacterium tuberculosis infection // United States. MMWR Recomm. Rep. — 2005. — Vol. 54. — P. 49–55.

COMPARATIVE EVALUATION OF INNOVATIVE DIAGNOSTIC TESTS FOR LATENT AND ACTIVE TB INFECTION IN CHILDREN

Lozovskaya M.E., Belushkov V.B., Gurina O.P., Vasilyeva Ye.B., Klochkova L.V.

◆ **Resume.** The results of three new tests based on antigens CFP-10 and ESAT-6 were studied in 50 children: intradermal Diaskintest and tests *in vitro* QUANTIFERON and Tubinferon. Diaskintest and Tubinferon are developed and produced in the Russian Federation. QUANTIFERON test is performed by Cellestis (Australia). 20 children had active TB, 22 children had latent TB infection, and 8 were not infected by *M. tuberculosis*. It has been established that while the frequency of coincidence of the results is high (66 %), in some situations, tests may react differently and give additional information when used together in difficult diagnostic cases. *In vitro* tests were more sensitive compared with Diaskinintest in immunopathological conditions. Tubinferon test had higher sensitivity in latent TB infection (40.9 %) compared to Diaskintest (22.7 %) and QUANTIFERON test (31,8 %), but lower sensitivity in developed tuberculosis — 60, 80 and 85 % respectively. All three tests are more informative in TB disease than in latent TB infection. An important advantage of the Tubinferon test is the ability to evaluate *in vitro* postvaccinal allergy, due to presence of the sample with the tuberculin. This can be used in the differential diagnostic between tuberculosis and generalized BCG infection, including children with HIV. Mantoux test may be more effective then Diaskintest in children who was not vaccinated with BCG. Tubinferon test system deserves wide clinical application, further study and development.

◆ **Key words:** children; TB infection; Diaskintest; QUANTIFERON; Tubinferon.

◆ Информация об авторах

Лозовская Марина Эдуардовна — д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой фтизиатрии. ГБОУ ВПО СПбГПМУ Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: lozovskaja-marina@rambler.ru.

Белушков Вячеслав Валерьевич — аспирант кафедры фтизиатрии. ГБОУ ВПО СПбГПМУ Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: belushkov@inbox.ru.

Гурина Ольга Петровна — канд. мед. наук, старший научный сотрудник, заведующая лабораторией клинической иммунологии научно-исследовательского центра. ГБОУ ВПО СПбГПМУ Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: ol.gurina.@yandex.ru.

Васильева Елена Борисовна — канд. мед. наук, доцент, кафедра фтизиатрии. ГБОУ ВПО СПбГПМУ Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: helenchern27@mail.ru.

Клочкова Людмила Владимировна — канд. мед. наук, доцент, кафедра фтизиатрии. ГБОУ ВПО СПбГПМУ Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: lklochkova@yahoo.com.

Lozovskaya Marina Eduardovna — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Head of Department of Phthisiatry. Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: lozovskaja-marina@rambler.ru.

Belushkov Vyacheslav Valeryevich — Postgraduate Student of Department of Phthisiatry. Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: belushkov@inbox.ru.

Gurina Olga Petrovna — MD, PhD, Senior Researcher, Head of the Laboratory of Clinical Immunology Research Center. Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: ol.gurina.@yandex.ru.

Vasilyeva Yelena Borisovna — MD, PhD, Associate Professor, Department of Phthisiatry. Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: helenchern27@mail.ru.

Klochkova Lyudmila Vladimirovna — MD, PhD, Associate Professor, Department of Phthisiatry. Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: lklochkova@yahoo.com.

УДК: 612.017.1-053.2

ВЛИЯНИЕ СИСТЕМЫ ИНТЕРФЕРОНА НА НАПРАВЛЕННОСТЬ ПОЛЯРИЗАЦИИ ИММУННОГО РЕАГИРОВАНИЯ ПРИ ГРИППЕ У ДЕТЕЙ

© **Е.Г. Головачева, О.И. Афанасьева, Л.В. Осидак, Е.В. Образцова, Л.В. Волощук**
ФГБУ «НИИ гриппа» Минздрава России, Санкт-Петербург

Резюме. У 1900 детей разного возраста и 690 взрослых с лабораторно подтвержденным гриппом в разные эпидемические сезоны изучены показатели интерферонов и интерлейкинов 4 и 10 в сыворотке крови с расчетом коэффициентов соотношения интерлейкинов 4 и 10 к интерферону гамма. Выявлены три типа иммунного реагирования при гриппе в зависимости от клинического течения. Показано, что при гладком течении гриппа с умеренной интоксикацией в 66,3 % случаев у детей и 72,0 % взрослых отмечается поляризация по Th1 типу с характерным повышением уровня сывороточного и спонтанного интерферона гамма во всех возрастных группах, при котором коэффициент соотношения IL-4/IFN-γ от 0,8 до 2, тогда как при выраженной интоксикации только в 33,5 и 43,9 % случаев соответственно. При бронхитах иммунный ответ Th2 и смешанного Th1/Th2 клеточно-гуморального типа отмечался в 54,6 и 33,3 % случаев соответственно, и только в 12,1 % Th1 тип. При гриппе, осложненном пневмонией, в 76 % случаев определялся гуморальный иммунный ответ по Th2 типу при коэффициенте соотношения IL-4/IFN-γ и IL-10/IFN-γ больше 3, за счет увеличения содержания интерлейкина 4 и 10 при значительном снижении уровня интерферона гамма. Th1/Th2 смешанный тип иммунного ответа с коэффициентом соотношения от 2 до 3 выявлен в 23,7 % случаев. Поляризации по Th1 типу при гриппе, осложненном пневмонией, не выявлено во всех возрастных группах наблюдения. Полученные данные позволяют своевременно определить тип иммунного ответа на гриппозную инфекцию, прогнозировать тяжесть течения заболевания и развитие осложнений у детей и взрослых, а также определить необходимость включения в терапию цитокиновых препаратов.

Ключевые слова: грипп; дети; цитокины; коэффициенты соотношения интерлейкина 4 к интерферону гамма.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Современные знания о цитокинах и их биологических эффектах в механизмах иммунной защиты очень важны для анализа закономерностей клинических проявлений инфекционных заболеваний и создают реальные возможности для прогнозирования клинического течения и проведения оптимальной иммунокорригирующей терапии для восстановления функций иммунной системы при гриппе [1, 2, 3, 10, 13].

Известно, что интерферон-альфа (IFN-α), как фактор врожденной резистентности организма, один из первых цитокинов реагирует на внедрение вируса гриппа и играет контрольно-регуляторную роль в сохранении гомеостаза в организме человека. IFN-α обладает непосредственно противовирусным действием, подавляя рост и развитие внутриклеточных инфекционных агентов, а также иммунорегуляторным действием, препятствуя апоптозу и способствуя дифференцировке активированных антигеном Т-хелперов и созреванию функционально активных, антиген-презентирующих дендритных клеток, но вместе с тем может способствовать лейкопении, лимфаденопатии [1, 5, 14].

IFN-α при внедрении вируса гриппа вместе с IL-12 активирует транскрипционный фактор STAT4, способствуя дифференцировке активированных антигеном наивных Т-хелперов в CD4+/Th1 типа, продуцирующих IFN-γ, обусловливая наиболее эффективный клеточный иммунный ответ [7, 9, 16, 18].

Также известно, что дифференцировка Th0 лимфоцитов, обуславливающих направленность иммунного реагирования, зависит от дозы антигена, силы сигнала толл-подобных рецепторов, особенностей костимулирующего действия других факторов, что может способствовать поляризации Т-хелперов в CD4+/Th2 типа с характерным спектром цитокинов, к которым относятся IL-4 и IL-10 [9, 14, 17].

Основное действие IL-4 — активация пролиферации В-лимфоцитов, с созреванием в плазматические клетки, которые начинают синтез специфических антител — иммуноглобулинов подкласса IgG1, но в большей степени IgE, что способствует аллергизации организма после перенесенного заболевания гриппозной инфекцией [4, 5].

Показателями, характеризующими направленность поляризации Th-0 лимфоцитов, являются уровни содержания в сыворотке крови IFN-γ, IL-4 и IL-10, а также соотношения IL-4/IFN-γ и IL-10/IFN-γ [2, 16].

Целью исследования было определить влияние цитокинового статуса на поляризацию иммунного реагирования при гриппе у детей в зависимости от клинического течения с обоснованием иммунокорригирующей терапии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

За период наблюдения в инфекционных отделениях базовых клиник ФГБУ «НИИ гриппа» Минздрава России были обследованы 1900 детей

разного возраста и 690 взрослых с лабораторно подтвержденным гриппом в разные эпидемические сезоны.

Интерфероновый статус *in vitro* и цитокиновый профиль в сыворотке крови определялся «сэндвич»-методом твердофазного ИФА коммерческими тест-системами производства ООО «Цитокин» Санкт-Петербург, у 495 детей с гладким течением гриппа, у 315 детей с бронхитом и 135 детей с гриппом, осложненным пневмонией, с последующим корреляционным анализом клинико-лабораторных показателей и уровня цитокинов [6, 8].

Этиологию гриппа устанавливали с помощью детекции генетического материала вирусов методом ПЦР [10].

Анализ результатов выполняли с применением статистического пакета SPSS 17.0 RU for Windows. Показатели цитокинового профиля, представленные медианой (Me) и интерквартильным размахом (ИКР), сравнивались методами квартильного анализа по Мостеллеру и Тьюки. Достоверность различий анализировали с помощью t-критерия Стьюдента–Фишера, непараметрического критерия Уилкоксона–Манна–Уитни. Критический уровень значимости различий групп p принят равным 0,05 [11].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

После расчета коэффициентов соотношения IL-4/IFN-γ и IL-10/IFN-γ и проведения статистической обработки были определены типы поляризации иммунного ответа при гриппе по Th-1, Th-2 или смешанному типу — Th-1/Th-2. Полученные данные представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (ИКР) в таблице 1.

Показано, что преимущественная поляризация наивных лимфоцитов по Th-l типу характеризуется коэффициентом соотношения показателей IL-4/IFN-γ и IL-10/IFN-γ в пределах 0,8–1,4 и 0,8–1,9 соответственно у людей разного возраста.

При преимущественной поляризации лимфоцитов по Th-2 типу коэффициенты были в пределах 3,0–3,7 и 2,9–3,5 соответственно за счет значительного увеличения содержания IL-4 и IL-10 в сыворотке крови больных гриппом.

Смешанный тип иммунного ответа Th-l/Th-2 определялся с коэффициентом соотношения 2,1–2,9 и 1,8–2,8 соответственно, что статистически значимо превышало таковые при поляризации по Th-l типу, но были ниже, чем при поляризации по Th-2 типу.

Клиническое соответствие направленности поляризации иммунного ответа у детей и взрослых показано в таблице 2. Рассматривалось гладкое и негладкое течение гриппа с развитием бронхолегочных осложнений. Пациенты с гладким течением гриппа были распределены на две группы в зависимости от выраженности интоксикации.

Оказалось, что при среднетяжелой форме гриппа поляризация по Th-l типу выявлялась у большинства пациентов — у 63,0% детей и 72,0% взрослых, однако у детей статистически значимо чаще, чем у взрослых, отмечалась поляризация по Th-2 типу — 21,8 и 10,4% случаев соответственно.

При тяжелом течении гриппа поляризация иммунного ответа по Th-2 типу отмечалась статистически значимо чаще, чем при среднетяжелой форме гриппа, во всех возрастных группах, но также чаще у детей, чем у взрослых — 54,9 и 32,2% соответственно. Смешанный тип поляризации наблюдался с одинаковой частотой примерно в 20,0% случаев, как при гладком течении, так и при гриппе с бронхолегочными осложнениями у пациентов разного возраста.

При развитии бронхолегочных осложнений как у детей, так и у взрослых в большинстве случаев отмечалась поляризация по Th-2 типу — 76,3 и 78,0% соответственно, смешанный тип встречался в 23,7 и 22,0% случаев соответственно, тогда как поляризация по Th-l типу не определялась.

Таблица 1

Характеристика направленности поляризации лимфоцитов Th-0 в зависимости от уровня цитокинов в сыворотке крови

Показатели пг/мл	Направленность поляризации лимфоцитов					
	Th-l		Th-2		Th-l/Th-2	
	Me	ИКР	Me	ИКР	Me	ИКР
IL-4	35	26–48	89*	67–95	50*#	42–64
IL-10	45	35–56	83*	58–79	55*#	42–68
IFN-γ	50	42–62	27*	20–38	22*#	15–25
IL-4/IFN-γ	1,0	0,8–1,4	3,3*	3,0–3,7	2,3*#	2,1–2,9
IL-10/IFN-γ	1,3	0,8–1,9	3,1*	2,9–3,5	2,4*#	1,8–2,8

Различия статистически значимы: * — по отношению к показателям при поляризации по Th-l типу, # — по отношению к показателям при поляризации по Th-2 типу, $p < 0,05$

Таблица 2

Клиническое течение гриппа в зависимости от направленности поляризации лимфоцитов

Наблюдаемые группы	Направленность поляризации лимфоцитов	Клиническое течение гриппа Абс., %		
		Гладкое течение		С бронхолегочными осложнениями
		Интоксикация ±±	Интоксикация ±±±	
Дети n=1900	Th-l	772/63,0	139/33,5 *	0/0 *,**
	Th-2	267/21,8 #	228/54,9 *,#	198/76,2*,**
	Th-l/Th-2	186/15,2	48/11,6	62/23,8
	Всего	1225/100,0	415/100,0	260/100,0
Взрослые n=690	Th-l	249/72,0	79/43,9 *	0/0 *,**
	Th-2	36/10,4	58/32,2 *	128/78,0 *,**
	Th-l/Th-2	61/17,6	43/23,9	36/22,0
	Всего	346/100,0	180/100,0	164/100,0

* — различия статистически значимы по отношению к интоксикации ±±, ** — различия статистически значимы по отношению к интоксикации ±±±, # — к взрослым больным (p<0,05)

Данные по изучению показателей продукции интерферонов и основных цитокинов с расчетом коэффициентов соотношения IL-4/IFN-γ и IL-10/IFN-γ в зависимости от возраста пациентов, больных гриппом, представлены в таблице 3.

Было показано, что у пациентов с гладким течением среднетяжелой формы гриппа, независимо от возраста, на фоне выраженного снижения способности лейкоцитов к индуцированной продукции IFN-α и IFN-γ повышается в основном уровень сывороточного IFN-α.

С увеличением возраста способность иммунокомпетентных клеток (ИКК) к индуцированной продукции IFN обоих типов статистически значимо повышалась. Однако у детей до 1 года уровни спонтанной и индуцированной продукции IFN-α были выше, чем в других возрастных группах, тогда как индуцированная продукция IFN-γ была достоверно ниже, при этом сохранялась способность к спонтанной продукции IFN-γ, что свидетельствует об адекватном иммунном реагировании у данной группы пациентов.

Индукция IFN-γ с увеличением возраста была более выражена, чем IFN-α, что объясняется более зрелой иммунной системой в старшем возрасте, а также может свидетельствовать о праймировании Т-лимфоцитов во время предыдущих заболеваний [12].

Умеренное нарастание уровня спонтанного IFN-α свидетельствовало о реакции организма на вторжение вируса гриппа и воспалении верхних отделов респираторного тракта. При этом у детей до 6 лет уровень IFN-α был ниже, чем у пациентов старшего возраста и взрослых.

Таблица 3

Показатели IFN статуса у лиц разного возраста с гриппом без бронхолегочных поражений в начале заболевания

Показатель		Уровень цитокинов (пг/мл), M±m					
		Пациенты с гриппом				Здоровые	
		⩽ 12 мес., n=52	1–6 лет, n=129	7–18 лет, n=173	Взросл., n=60	Взросл., n=103	Дети, n=47
IFN-α *in vitro*	Спонтанная	75,42±5,9 •	63,9±3,2 • º *	68,4±2,7 º *	77,0±3,6 •	42,2±5,6	34,5±4,2
	Индуцированная	132,5±9,6 •	124,1±3,7 •	118,7±2,3 •	125,9±4,3 •	250,7±7,4	200,4±6,3#
Сывороточный IFN-α		46,3±5,9 • º	59,1±2,4 • º *	68,7±3,2 • º *	83,5±4,0 • *	27,5±2,9	25,8±3,2
IFN-γ *in vitro*	Спонтанная	42,5±4,3 º	48,0±1,9 º	55,5±1,5 º •	67,0±4,0 * •	46,6±3,2	32,5±3,2 #
	Индуцированная	95,2±3,9 º •	121,1±3,2 • *	132,6±3,2 • *	148,0±4,7 • *	576,5±17,4	405,5±16,8#
Сывороточный IFN-γ		42,2±5,9 º	46,6±1,9 º	51,9±2,3 º	67,2±3,2 • *	46,1±3,2	35,6±2,7#
Индекс стимуляции (ИС)	IFN-α	2,0±0,1 •	2,8±0,2 * º	2,4±0,1 • *	1,9±0,3 •	8,2±1,6	7,1±1,6
	IFN-γ	2,0±0,2 •	2,7±0,2 •* º	2,4±0,3 •	2,0±0,3 •	12,3±1,5	11,5±1,3
IL-4		61,3±2,1 • º	52,3±1,5 • º	54,1±1,3 •	45,0±1,5 •	21,3±1,1	45,2±2,1 #
IL-10		55,0±2,2 º •	73,1±2,3 º •*	69,2±2,9 •* º	57,1±1,4 *	17,8±3,7	39,2±1,8 #
IL-4/IFN-γ		2,5±0,03 • º	1,5±0,01 •* º	1,2±0,2 •* º	1,1±0,1 •*	0,4±0,01	1,3±0,1 #
IL-10/IFN-γ		1,9±0,2 • º	1,6±0,1 •* º	1,1±0,04 •* º	0,9±0,02 •*	0,6±0,02	1,1±0,2 #

* — различия статистически значимы по отношению к детям с гриппом до 1 года, º — к взрослым больным,• — к здоровым в соответствующих группах, # — к показателям у здоровых взрослых при p<0,05

Таблица 4

Продукция IFN-α у детей при гриппе в зависимости от уровня поражения респираторного тракта и направленности поляризации Th

Течение	Тип поляризации, абс/%	Сроки исследования	IFN-α (M±m)		
			Индуцированный 150–250 пг/мл	Спонтанный 10–50 пг/мл	Сывороточный 10–50 пг/мл
Грипп без б/л поражений n=495	Th1 328/66,3%	1	174,7±2,3	35,2±2,1	50,2±2,2
		2	153,3±3,2 *	44,2±1,2 *	46,0±1,2
	Th2 115/23,2% #	1	152,0±1,7	24,0±1,4	26,6±1,8
		2	138,8±2,4 *	28,2±1,5	20,0±1,3
	Th1/Th2 52/10,5% #	1	148,0±1,8	31,3±2,8	24,0±1,7•
		2	138,4±1,2 *	26,0±1,9 •*	21,1±1,2 *•
Грипп, бронхит n=315	Th1 38/12,1%	1	134,0±1,8	24,0±1,2	23,4±1,3
		2	145,2±1,6 *	26,6±1,5	26,7±1,7
	Th2 172/54,6% #	1	122,0±1,7	13,3±1,4	13,3±1,6
		2	142,7±1,8 *	24,3±1,5 *	14,4±1,2
	Th1/Th2 105/33,3% #	1	126,4±2,7	27,1±1,4 •	23,8±1,4 •
		2	135,6±1,2 •*	28,3±1,2	20,4±1,2 •
Грипп, пневмония n=135	Th1 –	1	нет	нет	нет
		2	нет	нет	нет
	Th2 103/76,3% #	1	102,0±2,9 ↓	12,5±1,4	14,3±1,8
		2	92,7±1,9 ↓ *	21,3±1,2	15,4±1,2 •
	Th1/Th2 32/23,7% #	1	108,4±2,7↓	21,1±1,6 ↓	21,8±1,5 •
		2	115,6±1,2 ↓ *	23,3±1,1 ↓	20,4±1,2 •

1 – при поступлении, 2 – при выписке на 7–10-й день, * – $p<0,05$ по отношению к показателю 1 при первом исследовании, • – к показателю при Th-2 типе поляризации; ↓ – к соответствующему показателю при бронхите, # – к показателю при Th-1 типе поляризации

У детей младше 6 лет содержание цитокина IL-4, а также его соотношение с IFN-γ превышало показатели у здоровых людей почти в 2 раза и было статистически значимо выше, чем у старших детей, что не противоречит концепции других авторов о преимущественной поляризации дифференцировки Т0-лимфоцитов в сторону Th-2 типа у младших детей [4, 5, 15].

У пациентов старше 7 лет и взрослых соотношение IL-4/IFN-γ и IL-10/IFN-γ в пределах 1,0±0,2 свидетельствовало о преимущественной поляризации по Th-1 типу с активацией клеточного иммунитета при гриппе.

При развитии бронхолегочных поражений у детей разного возраста отмечалась преимущественная поляризация Th-0 лимфоцитов в сторону Th-2 типа и смешанного типа, при этом уровень индуцированного IFN-α *in vitro* был статистически значимо снижен по сравнению с неосложненным течением, что свидетельствует о нарушении активации врожденных механизмов иммунной защиты и способствует присоединению вторичной инфекции (табл. 4).

Установлено, что у детей с гриппом при гладком течении заболевания средний уровень сывороточного IFN-α был в пределах нормальных значений или несколько превышал норму, свидетельствуя о достаточной активации врожденных иммунных реакций, тогда как у детей с бронхолегочными осложнениями показатели IFN-α были статистически значимо ниже.

Спонтанная продукция IFN-α повышалась во всех группах наблюдения, но при пневмониях ее уровень был достоверно более высоким, чем при гладком течении процесса.

Это зависело от затянувшегося воспалительного процесса и длительной циркуляции инфекционного агента, в связи с чем высокая спонтанная активность интерферона сохранялась к поздним срокам заболевания.

Показано, что в острую фазу гриппа уровень продукции IFN-γ снижен у пациентов всех возрастных групп, что обусловливает активацию лимфоцитов Th-2 типа и определяет гуморальную направленность иммунного ответа (табл. 5).

При этом образующиеся в избытке антитела класса IgG способны через индукцию IL-10 селективно подавлять клеточные механизмы иммунного ответа.

Индуцированная продукция IFN-γ была снижена у детей во всех наблюдаемых группах по уровню поражения респираторного тракта. При гладком течении гриппа без бронхолегочных поражений уро-

Таблица 5

Продукция IFN-γ у детей при гриппе в зависимости от уровня поражения респираторного тракта и направленности поляризации Th

Течение	Тип поляризации, абс/%	Сроки исследования	IFN-γ (M±m)		
			Индуцированный 150–250 пг/мл	Спонтанный 10–50 пг/мл	Сывороточный 10–50 пг/мл
Грипп без б/л поражений n=495	Th1 328/66,3%	1	224,7±6,7	32,6±2,2	40,2±2,2
		2	216,3±3,9 *	24,2±1,3 *	36,0±1,5
	Th2 115/23,2% #	1	162,0±1,7	23,0±1,4	25,4±1,5
		2	142,7±1,9 *	24,0±1,4	23,1±1,3
	Th1/Th2 52/10,5% #	1	178,0±5,8 •	21,3±2,7	34,0±2,7•
		2	150,4±2,3 *	16,0±1,2 •*	25,1±1,2 * •
Грипп, бронхит n=315	Th1 38/12,1%	1	166,0±2,6	24,4±1,3	26,0±1,2
		2	147,2±2,9 *	26,7±1,7	26,6±1,5
	Th2 172/54,6% #	1	132,0±1,7	14,3±1,2	18,3±1,4
		2	135,7±1,9 *	25,7±1,5 *	21,3±1,6
	Th1/Th2 105/33,3% #	1	142,4±2,7 •	25,1±1,6 •	25,1±1,7 •
		2	138,9±1,3 *	24,3±1,7	23,3±1,2
Грипп, пневмония n=135	Th1 –	1	нет	нет	Нет
		2	нет	нет	нет
	Th2 103/76,3% #	1	110,0±1,8 ↓	12,3±1,2 •	12,6±1,4 ↓
		2	102,7±1,9 ↓•*	16,4±1,3	14,6±1,2 ↓
	Th1/Th2 32/23,7% #	1	122,4±2,7 ↓	13,3±1,8 ↓	21,8±1,5 •
		2	125,6±1,2 ↓ *	15,4±1,2 ↓	22,6±1,4 •

1 – при поступлении, 2 – при выписке на 7–10-й день, * – $p<0,05$ по отношению к показателю 1 при первом исследовании, • – к показателю при Th-2 типе поляризации; ↓ – к соответствующему показателю при бронхите, # – к показателю при Th-1 типе поляризации

вень индуцированной продукции IFN-γ был ближе к нижней границе нормы, что чаще соответствовало Th-1 и смешанному типу поляризации иммунного ответа.

При бронхитах уровень индуцированного IFN-γ был статистически значимо ниже — 166,0±2,6 и 138,4±2,7 пг/мл соответственно. При развитии пневмонии у пациентов не отмечалось характерного для поляризации по Th1 типу соотношения уровня цитокинов, а наблюдалась в 76,3% случаев преимущественная поляризация по Th-2 типу с активацией гуморального звена иммунитета и только в 23,7% случаев — смешанный иммунный ответ Th1/Th2 типа — 110,0±1,8 пг/мл и 122,4±2,7 пг/мл соответственно.

Этот факт может свидетельствовать о том, что функциональная активность ИКК значительно снижена, не происходит достаточной активации клеток, ответственных за продукцию IFN-γ, за счет чего и происходит поляризация лимфоцитов по Th-2 типу.

При исследовании в период реконвалесценции, как правило, отмечалось снижение уровня спонтанной и индуцированной продукции IFN-γ и снижение его содержания в сыворотке крови, что объясняется некоторым истощением функциональной активности ИКК, то есть появляется состояние вторичного иммунодефицита, что может быть опасно при суперинфицировании пациента.

Повышение сывороточного и спонтанного IFN-γ показывает уровень иммунного ответа в целом на гриппозную инфекцию, однако иногда при более тяжелом клиническом течении не наблюдается увеличение этих показателей, что свидетельствует о низком уровне реакции защитных систем организма, приводящем к развитию осложнений.

Полученные данные свидетельствуют о недостаточной индукции образования интерферонов всех типов при встрече организма с вирусом гриппа, что связано со свойствами возбудителя и состоянием иммунной системы человека, и приводит к более тяжелому течению заболевания, нередко с вовлечением в процесс нижних отделов респираторного тракта.

Снижение показателей спонтанной продукции интерферонов обоих типов в динамике в период реконвалесценции свидетельствует о завершении воспалительного процесса, тогда как увеличение этих показателей, а также увеличение коэффициентов соотношения IL-4/IFN-γ и IL-10/IFN-γ свидетельствует об активации Th-2 типа иммунного ответа, что способствует более тяжелому клиническому

течению гриппа с формированием вирусиндуцированной бронхообструкции у детей, особенно младшего возраста.

Таким образом, при гладком и осложненном клиническом течении гриппа определены три варианта поляризации иммунного ответа, которые зависят от свойств возбудителя и индивидуальных особенностей иммунной системы людей разного возраста.

1. При развитии клеточного иммунного ответа по Th-1 типу отмечалось повышение уровня сывороточного и спонтанного IFN-γ во всех возрастных группах, при котором соотношение IL-4/IFN-γ от 0,8 до 2, что соответствует гладкому течению гриппа и не требует иммунокорригирующей терапии.
2. Для поляризации иммунного ответа по гуморальному Th-2 типу характерна наиболее низкая концентрация как сывороточного, так и спонтанного IFN-α и IFN-γ за счет значительного снижения функциональной активности ИКК. Тяжелое течение гриппа с вовлечением в процесс нижних отделов респираторного тракта при повышении уровня IL-4>50 пг/мл, приводящее к увеличению соотношения IL-4/IFN-γ>3 требует заместительной иммунотерапии рекомбинантными интерферонами.
3. Смешанный Th-1/Th-2 тип иммунного ответа при гриппозной инфекции средней тяжести, как при заболевании с выраженным интоксикационным синдромом, так и при наличии бронхолегочных осложнений, характеризующийся умеренным снижением продукции интерферонов обоих типов при соотношении IL-4/IFN-γ от 2 до 3, встречается при затяжном течении заболевания у детей и взрослых примерно с одинаковой частотой в 1/4 случаев. При данном иммунном ответе рекомендовано применение индукторов интерферона, способствующих переключению на Th-1 тип иммунного ответа особенно у пациентов младшего возраста.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Балаболкин И.И., Сенцова Т.Б., Булгакова В.А., Рылеева И.В.* Влияние вирусных инфекций на состояние гуморального и клеточного иммунитета у детей с аллергическими заболеваниями // Иммунология. — 2005. — № 1. — С. 21–25.
2. *Безрукова Л.А., Старикович М.В., Белан Ю.Б.* Возможности ранней иммунокоррекции бронхообструктивных состояний у детей с отягощенным аллергологическим анамнезом // Лечащий врач. — 2011. — № 6. — С. 28–32.
3. *Васильева И.А., А.Б. Жахов, А.Б. Трофимов и др.* Исследование цитокинов при среднетяжёлых формах гриппозной инфекции и других ОРЗ в условиях комплексной терапии // Цитокины и воспаление. — 2003. — Т. 2, № 2. — 23–27.
4. *Гусева М.Н., Калинина Н.М., Давыдова Н.И.* и др. Возрастные особенности продукции цитокинов IFN-α и IFN-γ // Клинико-лабораторный консилиум. — 2005. — № 6. — С. 15–16.
5. *Железникова Г.Ф., Иванова В.В.* Иммунопатогенез осложненного, затяжного или хронического течения инфекций у детей и подходы к иммунокоррекции // Детские инфекции. — 2003. — № 3. — С. 58–61.
6. *Киселев О.И., Мазуров В.И., Малиновская В.В. и др.* Определение интерферонового статуса как метод оценки иммунореактивности при различных формах патологии: Пособие для врачей. — СПб., 2002. — 25 с.
7. *Наровлянский А.Н. Амченкова А.М., Мезенцева М.В., Ершов Ф.И.* Клеточная чувствительность к действию интерферона при различных формах вирусной патологии // Вопр. вирусол. — 2000. — № 3. — С. 20–25.
8. *Образцова Е.В.* Препараты интерферона и его индукторов в лечении гриппа и острых респираторных вирусных инфекций у детей: автореф. дис... канд. мед. наук. — СПб., 2007. — 19 с.
9. *Симбирцев А.С.* Цитокины: Классификация и биологические функции // Цитокины и воспаление. — 2004. — Том 3, № 2. — С. 16 22.
10. *Соминина А.А., Банников А.И., Зарубаев В.В., Писарева М.М.* Лабораторная диагностика острых респираторных и других вирусных инфекций // Грипп и другие респираторные вирусные инфекции: эпидемиология, профилактика, диагностика и терапия. — СПб., 2003. — С. 70–91.
11. *Реброва О.Ю.* Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA // М.: МедиаСфера, 2002. — 312 с.
12. *Hancioglu B., Swigon D., Clermont G.* Ensemble models for human immune response to influenza A virus infection // J. Critical Care. — 2007. — Vol. 22 (4). — P. 339–340.
13. *Kolsuz M.* Acute phase reactants and cytokine in levels in unilateral community–acquired pneumonia // Respiration. — 2003. — Vol.70, N 6. — P. 615–622.
14. *Kristien Van Reeth.* Cytokines in the pathogenesis of influenza // Veterinary Microbiology 74. — 2000. — P. 109–116.
15. *Lee Nelson L.S.* Role of cytokines and chemokines in severe and complicated influenza infections // Hong Kong Med. J. — 2009. — Vol.15. — P. 38–44.
16. *Lohoff M., Mak T.W.* Roles of interferon-regulatory factors in T-helper-cell differentiation // Nat. Rev. Immunol. — 2005. — Vol. 5, N 2. — P.125–135.

17. *Seder R.A., Paul W.E.* Acquisition of lymphokine-producing phenotype by CD4 T cells // Annu. Rev. Immunol. — 1994. — N 12. — P. 635–673.
18. *Wurster A.L., Tanaka T., Grusby M.J.* The biology of Stat 4 and Stat 6 // Oncogene. — 2000. — Vol. 19, N 21. — P. 2577–2584.

EFFECT OF INTERFERON ON THE DIRECTION OF POLARIZATION OF THE IMMUNE RESPONSE TO INFLUENZA IN CHILDREN

Golovacheva Ye.G., Afanasyeva O.I., Osidak L.V., Obraztsova Ye.V., Voloshchuk L.V.

◆ **Resume.** In 1900 children of different ages and 690 adults with laboratory confirmed influenza in different epidemic seasons studied levels of interferons and interleukins 4 and 10 in the serum calculating the ratio of interleukin 4, 10 to interferon gamma. There are three type of immune response to influenza depending on the clinical course. It was shown that in flu with moderate intoxication in 66.3 % of cases in children and 72.0 % of adults marked polarization on Th1 type with increase level in serum and spontaneous interferon gamma in all age groups, in which the ratio of IL-4/IFN-g from 0.8 to 2, while in severe intoxication only 33.5 and 43.9 %, respectively. In children with bronchitis immune response Th2 type and mixed Th1/Th2 type were observed in 54.6 and 33.3 % of cases respectively, and only 12.1 % of Th1 type. With influenza, pneumonia is a complication, in 76 % of cases were determined humoral immune response by Th2 type when the ratio of IL-4/IFN-g and IL-10/IFN-g is greater than 3, due to the increase of the content of interleukin 4 and 10, while significantly reducing levels of interferon gamma. In 23.7 % of cases observed Th1/Th2 mixed type of immune response with a ratio of 2 to 3. The obtained data allow us to determine the type of immune response to influenza infection and to predict the severity of the disease and the development of complications in children and adults, and also to determine the necessity of including in the therapy drugs of immunocorrection.

◆ **Key words:** influenza; children; cytokines; odds ratio interleukin 4 to interferon gamma.

◆ Информация об авторах

Головачева Екатерина Георгиевна — канд. мед. наук, ст. научн. сотрудник, отделение респираторных вирусных инфекций у детей. ФГБУ «НИИ гриппа» Минздрава России. 197376, Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, д. 15/17.
E-mail: okdixi@mail.ru.

Golovacheva Yekaterina Georgiyevna — MD, PhD, Senior Researcher, Department of Respiratory Viral Infections in Children. Research Institute of Influenza, Ministry of Healthcare of the Russian Federation. 15/17, Prof. Popova St., St. Petersburg, 197376, Russia. E-mail: okdixi@mail.ru.

Афанасьева Ольга Ивановна — д-р мед. наук, вед. н. сотрудник, отделение респираторных вирусных инфекций у детей. ФГБУ «НИИ гриппа» Минздрава России. 197376, Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, д. 15/17.
E-mail: olga-afanaseva57@mail.ru.

Afanasyeva Olga Ivanovna — MD, PhD, Dr Med Sci, Leading Researcher, Department of Respiratory Viral Infections in Children. Research Institute of Influenza, Ministry of Healthcare of the Russian Federation. 15/17, Prof. Popova St., St. Petersburg, 197376, Russia. E-mail: olga-afanaseva57@mail.ru.

Осидак Людмила Викторовна — д-р мед. наук, профессор, ведущий научн. сотрудник, отделение респираторных вирусных инфекций у детей. ФГБУ «НИИ гриппа» Минздрава России. 197376, Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, д. 15/17.
E-mail: lvosidak@mail.ru.

Osidak Lyudmila Viktorovna — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Leading Researcher Department of Respiratory Viral Infections in Children. Research Institute of Influenza, Ministry of Healthcare of the Russian Federation. 15/17, Prof. Popova St., St. Petersburg, 197376, Russia. E-mail: lvosidak@mail.ru.

Образцова Елена Викторовна — канд. мед. наук, ст. научн. сотрудник, отделение респираторных вирусных инфекций у детей. ФГБУ «НИИ гриппа» Минздрава России. 197376, Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, д. 15/17.
E-mail: alorz@mail.ru.

Obraztsova Yelena Viktorovna — MD, PhD, Senior Researcher, Department of Respiratory Viral Infections in Children. Research Institute of Influenza, Ministry of Healthcare of the Russian Federation. 15/17, Prof. Popova St., St. Petersburg, 197376, Russia. E-mail: alorz@mail.ru .

Волощук Любовь Васильевна — канд. мед. наук, ст. научн. сотрудник, отделение респираторных вирусных инфекций у взрослых. ФГБУ «НИИ гриппа» Минздрава России. 197376, Санкт-Петербург, ул. Проф. Попова, д. 15/17.
E-mail: 7970747@mail.ru.

Voloshchuk Lyubov Vasilyevna — MD, PhD, Senior Researcher, Department of Respiratory Viral Infections in Children. Research Institute of Influenza, Ministry of Healthcare of the Russian Federation. 15/17, Prof. Popova St., St. Petersburg, 197376, Russia. E-mail: 7970747@mail.ru.

УДК: 616-001-053.2

ОСОБЕННОСТИ СТРУКТУРЫ ПОВРЕЖДЕНИЙ ПРИ ОСНОВНЫХ ВИДАХ СМЕРТЕЛЬНОЙ СОЧЕТАННОЙ ТРАВМЫ У ДЕТЕЙ

© **В.М. Караваев**
ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России

Резюме. На материале судебно-медицинских исследований 284 трупов детей (108 собственных наблюдений, 176 архивных актов), погибших в результате падения с высоты, удара движущимся автомобилем, переезда колесами автомобиля и травмы в салоне автомобиля, проведено изучение структуры повреждений. Исследованы частота и распределение повреждений кожи, скелета и органов отдельных областей тела; проведена совокупная оценка объема повреждений при рассматриваемых вариантах обстоятельств травмы. Установлено, что у детей при травме в салоне автомобиля повреждения головы, в тех или иных проявлениях, встречаются в 100 % случаев. Повреждения других областей тела встречаются реже, чем при ударе автомобилем, переезде его колесами и при падении с высоты. В связи с этим совокупный объем повреждений при травме в салоне автомобиля у детей был меньше, чем при других вариантах травмы. Наиболее равномерное распределение повреждений между областями тела отмечено в случаях переезда колесами автомобиля; на травму головы, груди и конечностей пришлась одинаковая доля повреждений. При данных обстоятельствах позвоночно-спинномозговая травма, повреждения шеи, живота и таза встречались чаще, чем при других рассматриваемых вариантах травмы. В случаях переезда колесами автомобиля отмечен и наибольший объем повреждений, существенно превосходящий ($p_\varphi < 0{,}001$) показатели при падении с высоты, ударе автомобилем и травмы в его салоне.

Ключевые слова: дети; сочетанная травма; смертельная травма.

АКТУАЛЬНОСТЬ

В последние десятилетия во всем мире отмечается стремительный рост травматизма, в том числе и смертельного, что ставит проблему сочетанной травмы в ряд наиболее актуальных. Особое значение вопросы механической травмы имеют у детей. Доля детей среди пострадавших непрерывно повышается; при росте общего травматизма населения в РФ за 2000–2005 годы 3,8 %, у детей и подростков этот показатель составил 11,4 % и 17,8 % соответственно [1]. Неуклонно растет среди детского населения и количество смертельной травмы [12, 16, 19, 22]. По данным СПб ГУЗ БСМЭ за 2003–2012 годы, доля тупой сочетанной травмы в структуре причин смерти детей выросла с 22,8 % в 2003–2007 годах до 27,1 % ($p_\varphi < 0{,}04$) за 2008–2012 годы. Основное количество, до 89,5–97 %, случаев смертельной травмы детей приходится на дорожно-транспортные происшествия и падение с высоты [11, 13, 17, 18].

При всей актуальности проблемы смертельной сочетанной травмы, особенности ее у детей при основных видах травматизма остаются практически не исследованными.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить структуру повреждений у детей при смертельной сочетанной травме в случаях дорожно-транспортных происшествий и падения с высоты.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Материалом изучения явились результаты собственных судебно-медицинских исследований трупов детей (108 наблюдение) и акты вскрытий детей из архива СПб ГУЗ БСМЭ за 5 лет (176 случаев). Погибшие дети были в возрасте от новорожденности до 18 лет. Повреждения были получены пострадавшими в результате падения с высоты (144 наблюдения, средний возраст 11,6 ± 5,6 лет), удара движущимся автомобилем (83 наблюдения, средний возраст 10,8 ± 3,9 лет), переезда колесами автомобиля (31 наблюдение, средний возраст 9,7 ± 3,2 года), травмы в салоне автомобиля (26 наблюдений, средний возраст 8,9 ± 6,2 года). Смерть потерпевших наступила на месте происшествия или, в единичных случаях, в ближайшие часы после травмы.

При оценке частоты повреждений тех или иных областей тела и количества поврежденных областей исходили из определения сочетанной травмы: «одновременное механическое повреждение двух и более из семи областей тела, вне зависимости от тяжести отдельных повреждений» [5, 8, 9, 10]. В работе мы учитывали любые повреждения, включая раны, ссадины и кровоподтеки. Для совокупной оценки сочетанной травмы рассчитывали объем повреждений: количество обнаруженных повреждений в процентах к максимально возможному их количеству по условному перечню из 110 признаков [4]. Для суждения о тяжести травмы применены шкалы ВПХ-П (МТ) [3] и PTS [15]. Выбор этих шкал обусловлен тем, что в них, в отличие от большинства применяемых в клинике, при оценке тяжести повреждений упор сделан на морфологические проявления травмы. Прецеденты применения шкал, разработанных кли-

Таблица 1

Количество отдельных повреждений у детей

Локализация повреждений	Падение с высоты		Удар автомобилем		Переезд автомобилем		Травма в салоне	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Травма головы	137	95,1	82	98,8	29	93,5	26	100
Повреждения кожи головы	117	81,3	82	98,8	29	93,5	25	96,2
Переломы черепа	89	61,8	51	61,4	24	77,4	19	73,1
Повреждение головного мозга и (или) его оболочек	125	86,8	77	92,8	25	80,6	24	92,3
Травма шеи	32	22,2	17	20,5	14	45,2	5	19,2
Повреждения кожи шеи	15	10,4	1	1,2	10	32,3	2	7,7
Травма груди	139	96,5	71	85,5	29	93,5	18	69,2
Повреждения кожи груди	66	45,8	39	47,0	21	67,7	7	26,9
Переломы скелета грудной клетки	89	61,8	25	30,1	22	71,0	8	30,8
Повреждения органов грудной полости	137	95,1	65	78,3	25	80,6	16	61,5
Травма живота	108	75,0	46	55,4	27	87,1	9	34,6
Повреждения кожи живота	45	31,3	21	25,3	8	25,8	3	11,5
Повреждения органов живота	104	72,4	39	47,0	24	77,4	7	26,9
Травма таза	75	52,1	42	50,6	24	77,4	6	23,1
Повреждения кожи тазовой области	41	28,5	28	33,7	20	64,5	1	3,8
Переломы таза	61	42,4	25	30,1	21	67,7	6	23,1
Позвоночно-спинномозговая травма	58	40,3	24	28,9	22	71,0	5	19,2
Повреждения позвоночника	41	28,5	21	25,3	14	45,2	5	19,2
Повреждения спинного мозга и (или) его оболочек	50	34,7	21	25,3	18	58,1	3	11,5
Травма конечностей	125	86,8	76	91,6	29	93,5	13	50,0
Повреждение кожи конечностей	117	81,3	74	89,2	29	93,5	10	38,5
Переломы конечностей	77	53,5	42	50,6	11	35,5	9	34,6

ницистами, при проведении судебно-медицинской экспертизы случаев смерти от сочетанной травмы, имели место [14].

При математической обработке и сравнении полученных данных был применен метод углового преобразования Фишера (p_φ) и коэффициент корреляции (r_{xy}).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Данные о количестве повреждений у детей при исследуемых обстоятельствах смертельной тупой сочетанной травмы представлены в таблице 1.

Данные о количестве поврежденных областей тела (за 100% принято повреждение всех семи областей — голова, шея, грудь, живот, таз, позвоночник, конечности — во всех наблюдениях) при рассматриваемых вариантах травмы представлены на рисунке 1. Можно видеть, что наибольшую распространенность повреждений наблюдали в случаях переезда автомобилем; при данном варианте обстоятельств травмы в 29% случаев имело место повреждение всех семи областей тела. Показатель количества поврежденных областей в случаях переезда автомобилем существенно ($p_\varphi < 0{,}001$) превос-

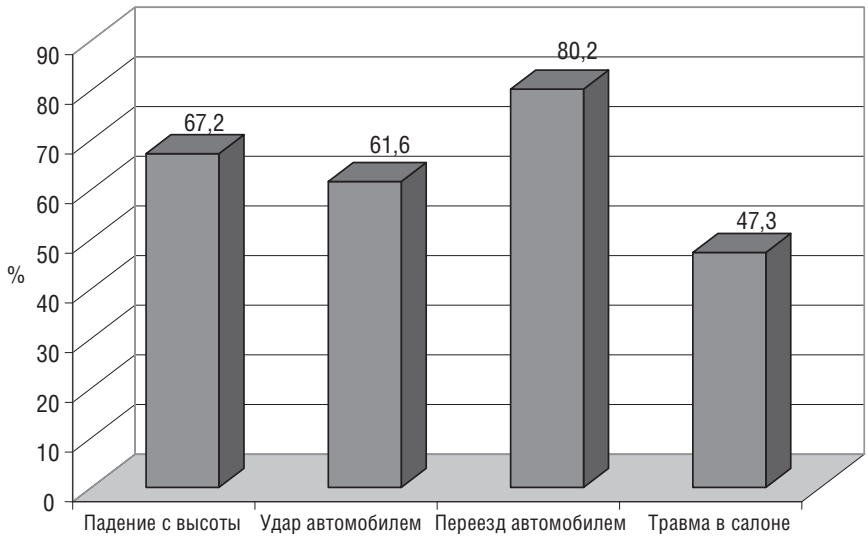

Рис. 1. Количество поврежденных областей тела (%) у детей при разных вариантах травмы

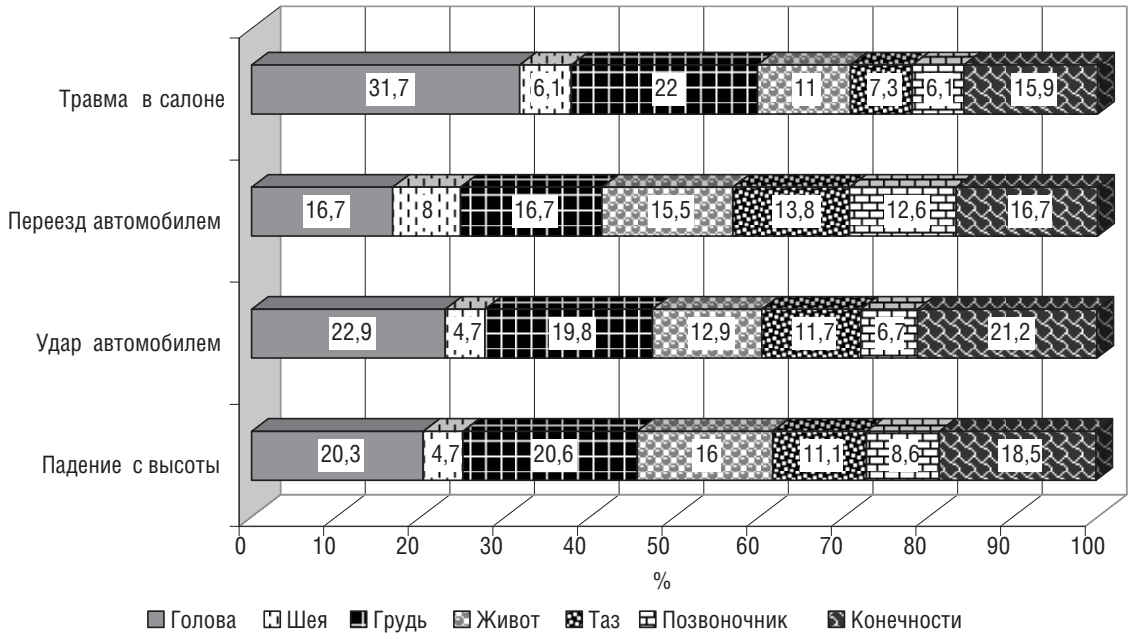

Рис. 2. Распределение повреждений между областями тела

ходил показатели при остальных рассматриваемых вариантах травмы. При падении с высоты чаще всего (27,8%) отмечали повреждение пяти областей тела, в случаях удара автомобилем — четырех областей (41%). При травме в салоне автомобиля у детей преобладали повреждения 2–3 областей тела (по 30,8%).

Анализ распределения повреждений между областями тела показал, что основная их доля при падении с высоты, ударе автомобилем и, особенно, при травме в салоне автомобиля приходится на голову (рис. 2). В случаях переезда колесами автомобиля распределение повреждений между областями более равномерное — доля повреждений головы, груди и конечностей в совокупности повреждений была одинаковой.

Оценка количества переломов отделов скелета (табл. 1) показала, что у детей частота переломов черепа обычно превышала показатели для других отделов, лишь в случаях падения с высоты частоты переломов черепа и скелета грудной клетки оказались равными. Наиболее часто, более чем в 3/4 случаев, переломы черепа наблюдали при переезде колесом автомобиля. При этом варианте травмы повреждения и других отделов скелета, за исключением конечностей, у детей встречались чаще, чем при падении с высоты, ударе автомобилем и травме в салоне автомобиля.

При оценке распределения повреждений скелета (рис. 3) установлено, что при рассматриваемых вариантах смертельной сочетанной травмы у детей обычно преобладают повреждения черепа. Лишь в случаях падения с высоты доли повреждений черепа и скелета грудной клетки оказались равными.

Сравнение данных о частоте повреждений внутренних органов у детей (табл. 1) свидетельствует, что при всех рассматриваемых вариантах травмы чаще всего отмечали повреждения головного мозга и (или) его оболочек и органов грудной полости. Органы брюшной полости и спинной мозг у детей при падении с высоты, ударе автомобилем и травме в салоне автомобиля имели повреждения реже ($p_\varphi < 0{,}005$ — $p_\varphi < 0{,}001$). В случаях переезда автомобилем частота случаев повреждения органов брюшной полости оказалась почти равной ($p_\varphi > 0{,}05$) количеству повреждений органов грудной полости и повреждений головного мозга. При этом же варианте травмы у детей чаще всего отмечали и повреждения спинного мозга и (или) его оболочек.

На травму головного мозга и его оболочек пришлась основная доля повреждений внутренних органов в случаях травмы в салоне автомобиля и при ударе движущимся автомобилем (рис. 4). При переезде автомобилем на повреждения головного мозга и органов грудной полости пришлась одинаковая часть повреждений; в случаях падения с высоты лидировали повреждения органов грудной полости.

Одной из особенностей повреждений внутренних органов у детей является то, что признаки общего сотрясения тела (признаки инерционной травмы), в виде повреждения фиксирующего аппарата органов, у них встречаются чаще, чем у взрос-

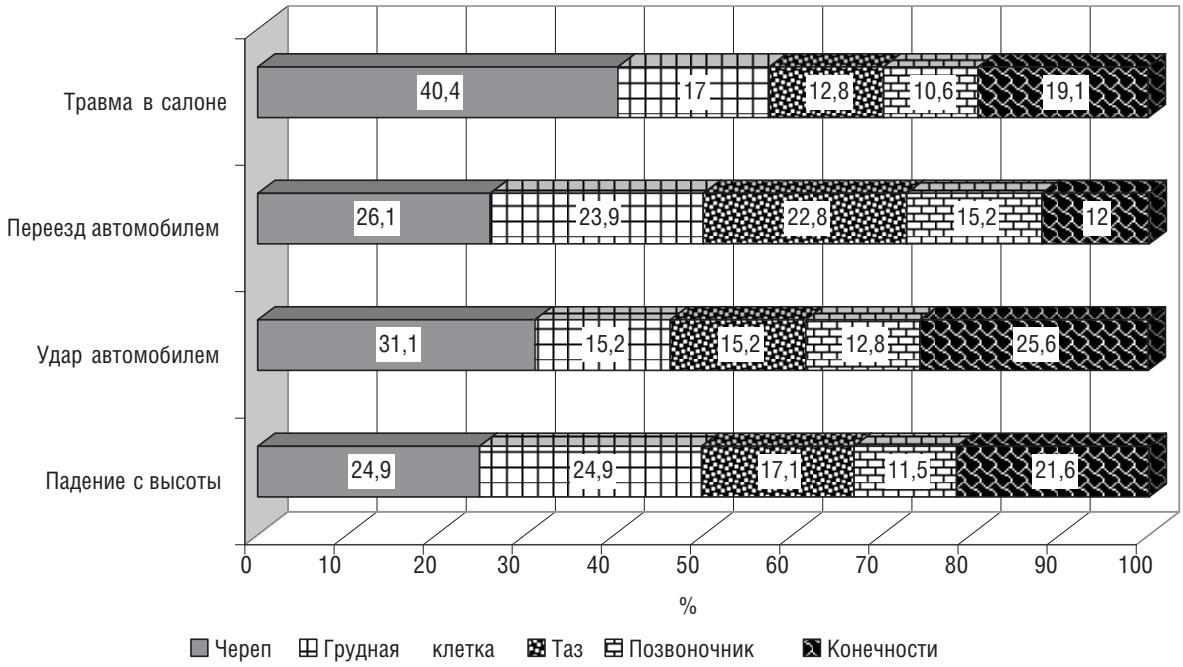

Рис. 3. Распределение повреждений отделов скелета

лых [6]. Эта особенность может быть связана как с большей, в сравнении со взрослыми, относительной массой внутренних органов [2, 7, 20, 21], так и со слабостью связочного аппарата. Сравнение объема инерционной травмы (суммы проявлений общего сотрясения тела по семи органам) у детей в случаях падения с высоты и удара автомобилем, показало, что этот показатель при падении с высоты выше (94,6% и 75,0% соответственно, $p_{\varphi} < 0,02$).

Данные о частоте повреждений кожи отдельных областей тела у детей при разных обстоятельствах происшествия свидетельствуют, что при всех рассматриваемых вариантах травмы у детей количество наружных повреждений головы никогда не было меньше повреждений кожи других областей. Особенно выделялись случаи травмы в салоне, при которых на повреждения головы пришлось 52,1% всех наружных повреждений.

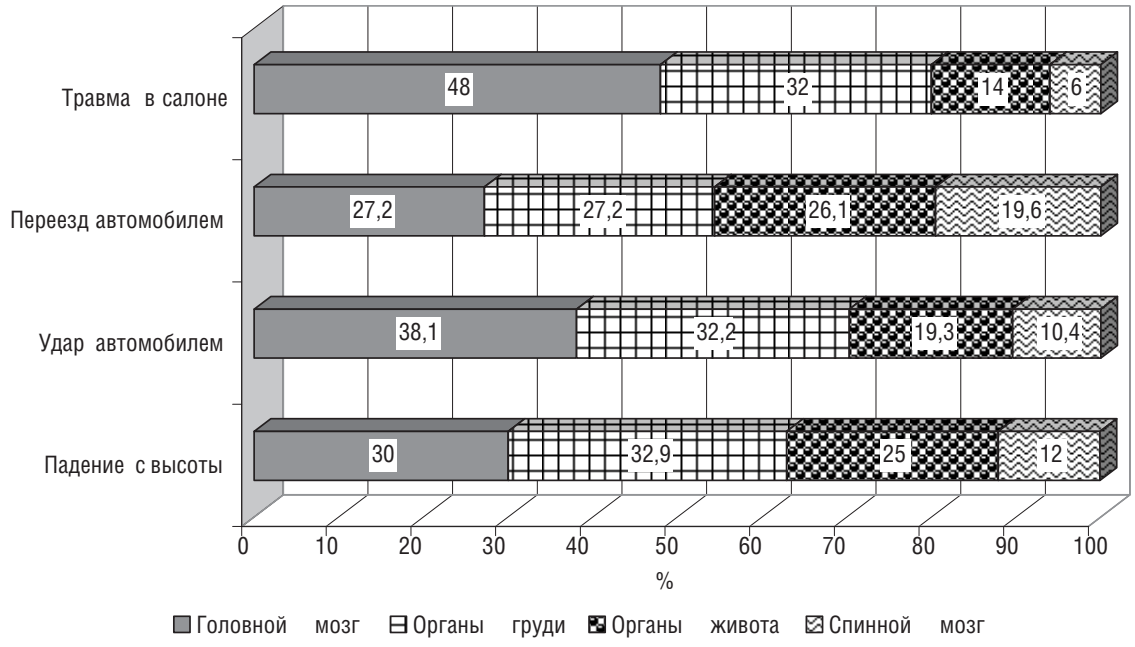

Рис. 4. Распределение повреждений внутренних органов

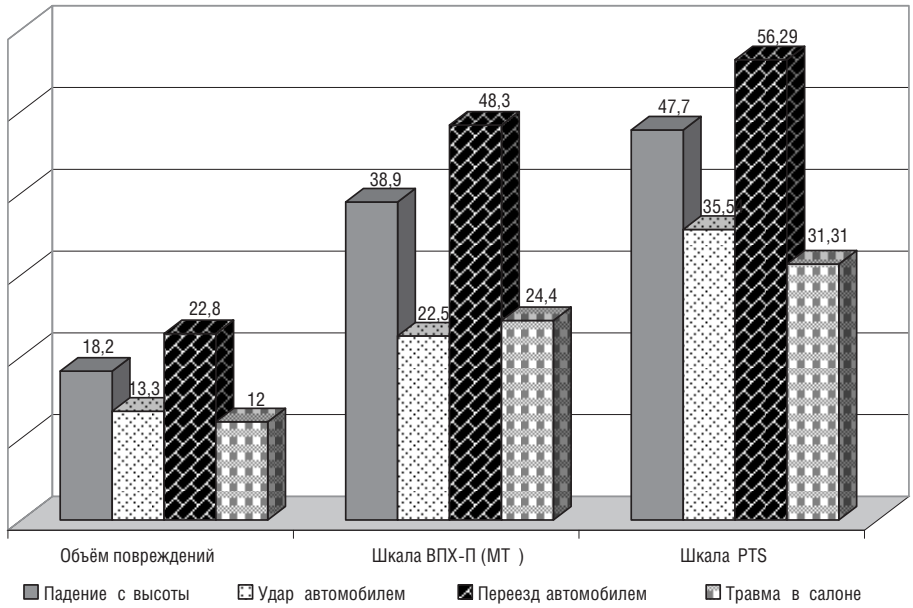

Рис. 5. Объем повреждений (в %) и тяжесть травмы (в баллах) у детей

Результаты оценки объема повреждений (по 110 признакам) и тяжести травмы представлены на рисунке 5.

Наибольший объем повреждений отмечен в случаях переезда колесом автомобиля, существенно ($p_{\varphi} < 0{,}001$) превосходя показатели при остальных рассматриваемых вариантах травмы. Второе и третье место по объему повреждений у детей занимали случаи падения с высоты и удара автомобилем, различия между этими вариантами травмы выражены не столь резко ($p_{\varphi} < 0{,}04$). Наименьший объем повреждений отмечен в случаях травмы в салоне автомобиля.

Аналогичное распределение показателей наблюдали и при оценке тяжести травмы (рис. 5). Коэффициент корреляции показателей объема повреждений и тяжести травмы составил от $r_{xy} + 0{,}939$ при расчете по шкале ВПХ-П (МТ) до $r_{xy} + 0{,}997$ по шкале PTS.

Таким образом, результаты проведенного исследования свидетельствуют, что у детей обстоятельства получения смертельной сочетанной травмы оказывают существенное влияние на структуру и объем повреждений. Для травмы в салоне автомобиля характерно резкое преобладание повреждений головы — наружных повреждений, переломов костей черепа, повреждений головного мозга и его оболочек. Наиболее равномерное распределение повреждений между областями тела отмечено в случаях переезда колесом автомобиля. Этот же вариант травмы является и наиболее травматичным. В случаях переезда автомобилем наблюдали наибольшее количество поврежденных областей тела, в большем количестве, чем при других рассмотренных вариантах травмы, отмечали повреждения кожи, костей скелета и внутренних органов.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Андреева Т.М., Огрызко Е.В., Редько И.А.* Травматизм в Российской Федерации в начале нового тысячелетия // Вестник травматологии и ортопедии имени Н.Н. Приорова. — 2007. — № 2. — С. 59–63.
2. *Андронеску А.* Анатомия ребенка. — Бухарест, 1970. — 363 с.
3. *Гуманенко Е.К.* Сочетанные травмы с позиции объективной оценки тяжести травмы: Автореф. дис… д-ра мед. наук. — СПб., 1992. — 50 с.
4. *Караваев В.М.* Судебно-медицинская характеристика смертельной тупой сочетанной травмы у детей: Автореф. дис… док. мед. наук. — СПб, 2013. — 31 с.
5. *Плеханов А.Н., Номоконов И.А., Шагдуров В.А.* Эпидемиологические, диагностические и лечебные аспекты сочетанной травмы в современных условиях (хирургия сочетанной травмы) // Политравма. — 2007. — № 4. — С. 69–74.
6. *Попов В.Л., Караваев В.М.* Особенности проявлений инерционной травмы у детей // Сборник материалов I международной конференции «Морфоклинические аспекты безопасности жизнедеятельности». — Воронеж, 2013. — С. 182–188.
7. *Савицкая Е.В., Надъярная Т.Н., Карклина Н.Р.* Возрастные особенности сердца // Вестник Педиатрической академии. Сборник научных трудов. Выпуск 7. — СПб, изд. СПбГПМА, 2007. — С. 56–65.
8. *Соколов В.А.* Множественные и сочетанные травмы. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. — 512 с.

9. *Яковенко И.В.* Медико-социальные аспекты сочетанной черепно-мозговой травмы и пути совершенствования медицинской помощи потрадавшим (в городах с различной численностью населения: Автореф. дис… док. мед. наук. — СПб, 2008. — 33 с.
10. *Янина Н.А.* Сочетанная и множественная черепно-мозговая травма у детей (клинико-статистическая характеристика и пути совершенствования медицинской помощи): Автореф. дис… канд. мед. наук. — СПб, 2009. — 21 с.
11. *Яхьяев Я.М.* Множественная и сочетанная травма опорно-двигательного аппарата у детей: клиника, диагностика и лечение: Автореф. дисс… док. мед. наук. — Махачкала, 2007. — 38 с.
12. *Balc A.E., Kazez A., Eren E., Ayan E., Özalp K., Eren M. N.* Blunt thoracic trauma in children: review of 137 cases. // Eur. J. of cardio-thoracic sur. — 2004. — Vol. 26. — P. 387–392.
13. *Buschmann C.., Kühne C.A., Lösch C., Nast-Kolb D., Ruchholtz S.* Major trauma with multiple injuries in German children: a retrospective review // J. Pediatr. Orthop. — 2008. — Vol. 28 (1). — P. 1–5.
14. *Michiue T., Ishikawa T., Quan Li et al.* Forensic pathological evaluation of injury severity and fatal outcome in traffic accidents: five illustrative autopsy cases of clinically unexpected death // Forensic Science, Medicine, and Pathology. — 2008. — Vol. 4, N 3. — P. 153–158.
15. *Oestern H.J., Stunn J., Tscherne H.* Die Klassifizierug der Verletzungsschwere // Hefte zur Unfallheikunde. — 1983. — Bd. 156. — S. 171–176.
16. *Sarwark J.F.* What's New in Pediatric Orthopaedics // The Journal of Bone and Joint Surgery (American) 85:976–981 (2003).
17. *Ефимов А.А., Рузанов И.С., Турковский В.Б.* Анализ морфологических особенностей повреждений детей в салоне автомобиля при различных условиях дорожно-транспортных происшествий // Актуальные вопросы судебной медицины и экспертной практики, Барнаул–Новосибирск, 2008, Вып. 14. http: // journal.forens-lit.ru/node/52.
18. *Кешишян Р.А. Селютина Н.С., Саруханян О.О., Андреев А.А., Янюшкина О.Г.* Анализ смертельного детского травматизма в Москве. электрон. дан., режим доступа: www.infomedfarmdialog.ru/…/2006/tezis/src/20e4c269cfe1725ee00791ee456c88ca.d.
19. *Снисарь В.И., Мороз С.В.* Политравма у детей. Транспортировка и неотложная помощь на догоспитальном этапе // Острые и неотложные состояния в практике врача. — 2006. — № 1. — urgent.healthua.com/article/8.html.
20. *Mendez D.R.* Overview of blunt abdominal trauma in children // www.uptodate.com/patients/…/topic.do?.
21. *Saxena A.K., Nance M. L., Lutz N., Stafford P. W.* Abdominal Trauma // eMedicine Pediatrics: Surgery, 4 Nov 2010. emedicine.medscape.com/…/940726-overview.
22. *Stock A., Singh J.* Head Trauma // : eMedicine Pediatrics: Cardiac Disease and Critical Care Medicine, 2009. emedicine. medscape. com/ article/907273-overview.

STRUCTURAL CIRCUMSTANCES IN THE MAIN TYPES OF FATAL CONCOMITANT INJURY IN CHILDREN

Karavayev V.M.

◆ **Resume.** On the material of forensic research 284 corpses of children (108 own observations, 176 archive acts), died as a result of falling from height, hitting a moving car, drive to the wheels and the injury in a car, a study of the structure damage. Investigated the frequency and distribution of damage to the skin, skeletal and organ separate areas of the body, carried out the combined assessment of the extent of the damage when the considered variants of the circumstances of the injury. It is established that the children injured in the car to head injury in various manifestations, found in 100% of cases. Damage to other areas of the body are less frequent than when hit by a car, moving its wheels and when falling from a height. In this regard, the aggregate amount of damages in case of injury in a car in children was less than for other types of trauma. The distribution of damage between the areas marked in cases of moving the wheels of the car; on trauma to the head, chest and limbs accounted for the same proportion of the damage. Under the circumstances spine-spinal cord injury, damage, neck, abdomen and pelvis met more frequently than other considered variants of injury. In cases of moving the wheels of the car and marked the largest amount of damage that significantly exceeds ($p_{\varphi} < 0{,}001$) indicators when falling from a height, the shock of your vehicle and injury in his cabin.

◆ **Key words:** children; concomitant injury; mortal injury.

◆ Информация об авторе

Караваев Владимир Михайлович — канд. мед. наук, доцент, кафедра патологической анатомии с курсом судебной медицины. ГБОУ ВПО СПбГПМУ Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: karavaevvm@yandex.ru.

Karavayev Vladimir Mikhaylovich — MD, PhD, Associate Professor, Dep. of Pathological Anatomy with Frensic Medicine. Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: karavaevvm@yandex.ru.

УДК: 616-073.48:616.833-001-053.2].001.8

СОНОГРАФИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ НЕРВОВ ПРИ ТРАВМАХ ВЕРХНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ У ДЕТЕЙ

© **М.Н. Романова, Н.Г. Жила, Е.В. Синельникова**
ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России

Резюме. В ходе обобщения ультразвукового исследования качественных и количественных характеристик нормы периферических нервов верхней конечности у детей была сформирована математическая модель динамики размеров нерва в процессе роста ребенка. Ультразвуковая визуализация периферических нервов позволяет точно определить уровень повреждения, а также оценить степень распространенности повреждения структуры нервного волокна. Раннее выявление типа повреждения, и следующая из этого тактика ведения пациента позволяют значительно улучшить результаты лечения.

Ключевые слова: дети; ультразвуковое исследование периферических нервов; повреждение нервных волокон.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Травма периферических нервов у детей может осложнять переломы костей или представлять самостоятельный вид повреждения [3–5], неудовлетворительные результаты лечения которого могут быть обусловлены отсутствием опыта ультразвуковой визуализации нервных стволов в части случаев, при которых это показано, что, в свою очередь, является следствием отсутствия литературных данных об эхосемиотике нормального строения периферических нервов у ребенка и его изменениях при повреждении.

Также не разработан метод исследования, позволяющий в режиме реального времени проводить в широкой медицинской практике оценку состояния периферической нервной системы у детей как в острый период травмы, так и в отдаленные сроки после нее, включая сравнительный ультразвуковой анализ симметричности изменений в нервных волокнах при патологическом процессе, оценку состояния окружающих мягких тканей и степень вовлечения нервного ствола в перифокальный процесс.

Согласно литературным данным, доля травматических повреждений нервов при травмах опорно-двигательного аппарата составляет 26,6% [1, 2].

Тактика ведения пациента, определяемая типом повреждения периферического нерва, например, для восстановлении целостности нервного волокна оперативным путем в случае полного разрыва, необходимость консервативного лечения при аксональном повреждении или ушибе нерва, обусловливает актуальность разработки применяемого в рутинной клинической практике метода ультразвуковой визуализации периферических нервов и установления критериев разных типов его повреждения.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В ходе исследования были обобщены качественные и количественные характеристики нормы (Патент РФ № 2498774), сформирована математическая модель динамики размеров нерва в процессе роста ребенка (рис. 1). Разработка математической модели проводилась совместно с доцентом кафедры прикладной математики Дальневосточного университета путей сообщения Е.Н. Мурой.

Проанализировано 22 случая повреждения периферических нервов верхних конечностей у детей, по результатам ультразвукового исследования которых были сформированы две группы: пациенты в остром периоде травмы (n = 9), у которых при сонографическом исследовании выявлено увеличение размеров нерва (площади поперечного сечения (ППС) мм^2) в сравнении с возрастной нормой; вторую группу представляли пациенты в отдаленном периоде наблюдения (n = 13) у которых отмечалось снижение площади поперечного сечения нерва (табл. 1) относительно нормативных возрастных значений.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЯ

Приводим клинические наблюдения.

Больной Б., 14 лет, госпитализирован с открытым переломом дистальных метадиафизов костей правого предплечья со смещением отломков, клиникой нейропатии срединного нерва.

При сонографическом исследовании срединного нерва на уровне нижней трети предплечья выявлено значительное утолщение нервного ствола за счет муфтообразного расширения эпиневрального про-

Таблица 1

Случаи травматических повреждений периферических нервов верхней конечности у детей

Сравниваемые характеристики	Количество исследуемых	Статистический критерий (критерий Фишера)
Увеличение ППС нерва	9	$F_{набл} = 3,33$ ($P > 99,7$)
Уменьшение ППС нерва	13	$F_{набл} = 5,98$ ($P > 99,7$)

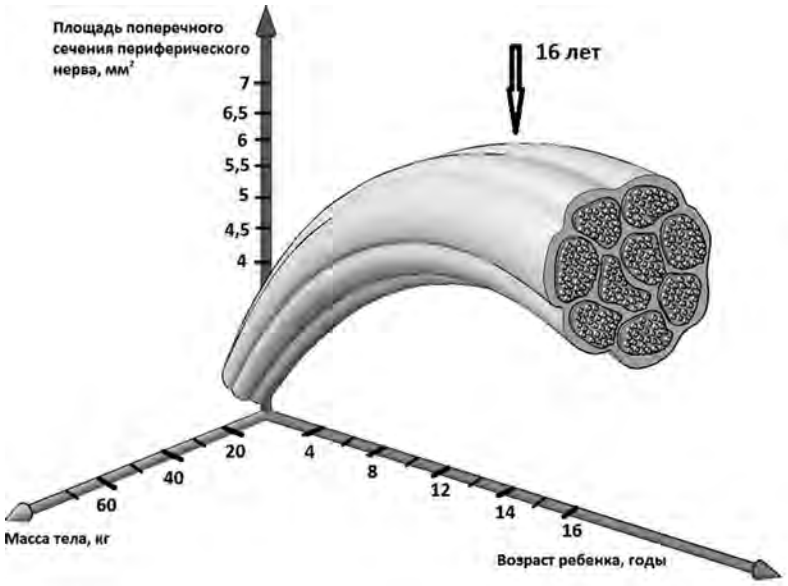

Рис. 1. Многофакторная математическая модель периферического нерва верхней конечности у детей

странств (гематома). При этом эхоструктура нервного ствола на уровне перелома костей однородная, сглаженная, анатомическая непрерывность нерва сохранена (рис. 2).

Произведена операция — открытая репозиция отломков костей предплечья, металлоостеосинтез, ревизия срединного нерва: нервный ствол отечен, имеются субэпиневральные гематомы.

В течение четырех недель после полученной травмы на фоне консервативного лечения отмечено восстановление функции нерва, что подтверждает факт его анатомической целостности, визуализированный как интраоперационно, так и при ультразвуковом исследовании.

Больной П., 14 лет, госпитализирован по поводу закрытого чрезмыщелкового перелома левой плечевой кости со смещением фрагментов. Первичный этап лечения состоял из закрытой репозиции и гипсовой иммобилизации левой верхней конечности. Через месяц ребенку произведена открытая репозиция фрагментов дистального отдела левой плечевой кости, металлоостеосинтез.

После оперативного лечения на седьмые сутки проведено ультразвуковое исследование локтевого нерва в зоне хирургического вмешательства в связи с наличием клиники нейропатии локтевого нерва и выявлено следующее: на всем протяжении предплечья размеры локтевого нерва уменьшены — на уровне верхней трети предплечья — 7,85 мм^2, на уровне средней трети — 7,64 мм^2, на уровне нижней трети — 7,23 мм^2 (возрастная норма — 8,43–9,27 мм^2, 8,31–8,70 мм^2 и 7,79–8,34 мм^2 соответственно); с повышением его эхогенности на уровне верхней трети предплечья k_{echo} = 0,51, на уровне средней трети предплечья k_{echo} = 0,51, на уровне нижней трети предплечья k_{echo} = 0,43 (возрастная норма — 0,687–0,743, 0,664–0,716 и 0,623–0,677 соответственно) (рис. 3 а, б). То есть имеются признаки дистрофии локтевого нерва.

Целостность нерва сохранена, его оболочки и окружающие мягкие ткани утолщены.

Дальнейшее лечение продолжали консервативно. С учетом полученной ультразвуковой картины указанного периферического нерва в зоне хирургического вмешательства было принято решение о продолжении консервативной нейротропной терапии, что в последующем привело к положительному терапевтическому результату.

Ультразвуковая визуализация периферического нерва позволяет точно определить уровень его повреждения, а также оценить степень распростра-

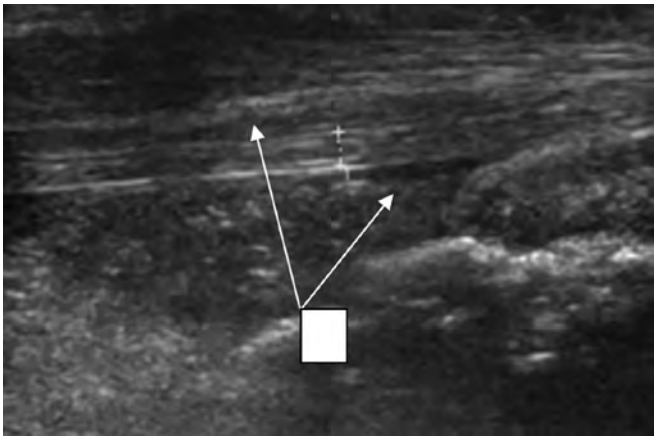

Рис. 2. Больной Б., 14 лет. Сонограмма: утолщение срединного нерва на уровне нижней трети предплечья за счет субэпиневральных гематом

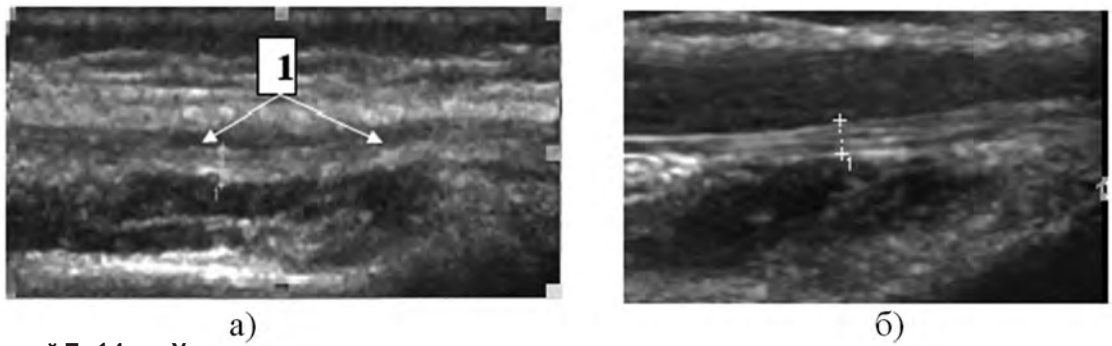

Рис. 3. Больной П., 14 лет. Ультразвуковая картина локтевого нерва: а — в зоне хирургического вмешательства, размеры нервного ствола (1) уменьшены; б — сонографическая картина локтевого нерва в норме

ненности повреждения в толще нервного волокна. Раннее выявление типа повреждения и следующая из этого тактика ведения пациента позволяют значительно улучшить результаты лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Говенько Ф.С.* некоторые вехи и достижения в хирургии повреждений нервов // Неврологический вестник. — 2008. — Т. XL, Вып. 1. — С. 88–92.
2. *Корлэтяну М.А.* Дифференциальная диагностика и лечение повреждений нервов при различных травмах конечностей: монография. — Кишинев: Штиинца, 1988. — 82 с.
3. *Петров Г.Г.* Хирургическое лечение чрезмыщелковых переломов плечевой кости у детей: автореф. дис… канд. мед.наук. — Иркутск, 2004.— 16 с.
4. *Пирожкова Т.А., Макеева Л.А., Колосова Л.М.* Медико-социальные аспекты инвалидности вследствие травм верхних конечностей, сопровождающихся повреждением периферических нервов // Мед.-соц. экспертиза и реабилитация. — 1999. — № 2. — С. 9–11.
5. *Peer S., Bodner G.* High Resolution Sonography of the Peripheral Nervous System. — Springer: Berlin, 2008. — 136 p.

SONOGRAPHIC EXAMINATION OF PERIPHERAL NERVE INJURIES AT THE HANDS OF CHILDREN

Romanova M.N., Zhila N.G., Sinelnikova Ye.V.

◆ **Resume.** Ultrasound imaging of peripheral nerves can accurately determine the level of damage, and also to assess the extent of damage to the structure of the nerve fiber. Early detection of the type of damage can significantly improve patient outcomes.

◆ **Key words:** children; ultrasound peripheral nerve; damage nerve fibers.

◆ Информация об авторах

Романова Марина Николаевна — аспирант, кафедра хирургических болезней детского возраста. ГБОУ ВПО СПбГПМУ Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: uni_m@list.ru.

Жила Николай Григорьевич — д-р мед. наук, заслуженный врач РФ профессор кафедры хирургических болезней детского возраста. ГБОУ ВПО СПбГПМУ Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: nzhila@list.ru.

Синельникова Елена Владимировна — д-р мед. наук, профессор, заведующая кафедрой лучевой диагностики и биомедицинской визуализации ФП и ДПО. ГБОУ ВПО СПбГПМУ Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: sinelnikavae@gmail.com.

Romanova Marina Nikolayevna — Postgraduate Student, Department of Surgical Diseases of Childhood. Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: uni_m@list.ru.

Zhila Nikolay Grigoryevich — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Department of Surgical Diseases of Childhood. Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: nzhila@list.ru.

Sinelnikova Yelena Vladimirovna — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Head, Department of Radiology and Biomedical Imaging Faculty of Postgraduate Education. Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: sinelnikavae@gmail.com.

УДК: 616.714.1

МОРФОМЕТРИЧЕСКИЕ ПАРАМЕТРЫ ЛИЦЕВОГО СКЕЛЕТА У ЛЮДЕЙ С УМЕНЬШЕННОЙ ВЫСОТОЙ ГНАТИЧЕСКОЙ ЧАСТИ ЛИЦА

© **А.В. Севастьянов, С.Б.Фищев, И.В. Орлова**
ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России

Резюме. В работе представлены особенности морфометрических параметров лица у людей с уменьшенной высотой гнатической части. Показаны морфометрические параметры гнатической части лица в зависимости от формы ее снижения — зубоальвеолярной, гнатической, сочетанной. Полученные данные могут быть использованы для определения тактики ортодонтического и протетического лечения пациентов с дефектами зубных рядов в сочетании с аномалиями окклюзии.

Ключевые слова: ортодонтия; ортопедия; аномалии окклюзии.

Распространенность патологии челюстно-лицевой области, сопровождающейся снижением высоты гнатической части лица, довольно высока и, по данным различных специалистов, составляет от 11 % до 60 % [1, 3]. Такая вариабельность обусловлена несовершенством методов диагностики, различием в терминологии, отсутствием классификаций и определений форм снижения гнатической части лица. К тому же специалисты не уточняют этиологические факторы и динамику развития патологии [2, 4, 5, 7].

На снижение высоты гнатической части лица оказывают влияния не только аномалии окклюзии в различных направлениях, но и изменения челюстно-лицевой области, происходящие при повышенной стираемости твердых тканей зубов, потери антагонистов и других патологических состояний [6, 8, 9]. В то же время нет четкого разграничения форм снижения высоты гнатической части лица. Не показаны основные морфометрические параметры лица с уменьшенной гнатической частью.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Определение основных морфометрических параметров краниофациального комплекса у людей с уменьшенной высотой гнатической части лица в зависимости от формы патологии.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведено морфометрическое исследование краниофациального комплекса у 624 пациентов с различными формами снижения высоты гнатической части лица.

Предварительное исследование пациентов с различными патологическими состояниями челюстно-лицевой области, сопровождающихся уменьшением высоты гнатической части лица позволило нам выделить три основные группы пациентов. В первую группу входили 296 пациентов (118 мужчин и 178 женщин) с зубоальвеолярной формой снижения гнатической части лица (зубоальвеолярные формы аномалий окклюзии в вертикальном и сагиттальном направлениях, повышенная стираемость зубов, наличие дефектов зубных рядов).

У 162 пациентов второй группы (65 мужчин и 97 женщин) определялись гнатические формы, обусловленные изменением морфологических параметров челюстей (изменение размеров и положения челюстей, положение височно-нижнечелюстного сустава, аномалии окклюзии).

У 166 пациентов третьей группы (65 мужчин и 101 женщина) гнатические формы патологии были осложнены зубоальвеолярной формой уменьшения высоты гнатической части лица (сочетанная форма снижения высоты гнатической части лица).

Кефалометрические измерения проводились с учетом указаний [5, 9] и осуществлялись в соответствии с требованиями антропометрии, которые предусматривают определение расстояния между общепринятыми точками. В качестве инструмента использовался стандартный штангенциркуль с ценой деления — 0,01 мм.

Телерентгенограммы получали с помощью аппарата Hitachi 450. Рентгеноцефалометрический анализ проводили по общепринятым в ортодонтии методикам и по компьютерной программе [1].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Для пациентов 1-й группы, у которых смещение нижней челюсти кзади происходило после появления дефектов зубных рядов в боковых сегментах, было характерно расположение подбородка кзади от линии Симона, увеличение профильного угла до 15–20 градусов, выпуклость профиля лица, выраженность носогубных и супраментальных складок и уменьшение высоты нижней части лица. Основные антропометрические параметры лица пациентов данной группы приведены в таблице 1.

Результаты исследования пациентов 1-й группы показали, что высота назального отдела лица (N–Sn) не соответствовала нижней части лица (Sn–Gn) и разница в этих показателях составля-

Таблица 1

Результаты измерения параметров лица у пациентов 1-й группы

Морфометрические параметры	Размеры лица (в мм) у пациентов		
	1-й группы	2-й группы	3-й группы
N–Me	111,15±5,39	112,92±4,23	107,0±3,46
Gl–Me	121,83±4,96	124,16±4,19	116,97±3,94
N–Inc	77,34±4,34	76,53±3,62	71,73±3,26
Sn–Inc	18,73±2,09	19,04±2,12	16,34±2,45
N–Sn	56,20±3,28	57,13±3,87	55,39±3,49
Sn–Gn	50,31±2,06	49,67±2,38	45,79±2,69
Inc–Me	36,22±2,12	36,75±2,32	35,27±2,47
Sn–Spm	31,73±3,45	32,47±3,15	28,61±3,28
Gn–Me	6,05±1,11	6,12±1,28	5,82±1,54
Inc–Spm	13,00±1,86	13,43±1,12	12,27±1,09
Gl–N	10,68±2,31	11,24±1,17	9,97±1,04
Zy–Zy	134,36±6,49	136,12±5,97	130,28±4,87

ла около 6 мм. Обращает на себя внимание, что высота зубоальвелярной части верхней челюсти (Sn–Inc) была примерно в три раза меньше высоты назальной части лица и также не соответствовала зубоальвеолярой части нижней челюсти (Inc–Spm). Высота межгнатической части (Sn–Spm) была уменьшена на 5,7 мм. Таким образом, для пациентов первой группы было характерным уменьшение высоты гнатической части лица, в особенности высоты нижней челюсти и межгнатического расстояния.

Результаты исследования пациентов 2-й группы показали, что высота назального отдела лица (N–Sn), так же как и у пациентов 1-й группы не соответствовала гнатической части лица (Sn–Gn) и разница в этих показателях составляла около 7,5 мм. Обращает на себя внимание, что высота зубоальвелярной части верхней челюсти (Sn–Inc) примерно соответствовала морфологической норме и была в три раза меньше высоты назальной части лица. Высота зубоальвеолярой части нижней челюсти (Inc–Spm) была меньше, чем высота зубоальвеолярной части верхней челюсти (Sn–Inc) в среднем на 5,61 мм. Высота межгнатической части (Sn–Spm) была уменьшена. Если принять во внимание, что высота межгнатической части должна быть в два раза больше зубоальвеолярной части верхней челюсти то можно легко рассчитать величину уменьшения межальвеолярной высоты (так, если в норме высота межгнатической части должна быть 19,04 □2 = 38,08 мм, то после вычитания 32,47 мм (Sn–Spm) получим 5,61 мм).

У пациентов 3-й группы, у которых уменьшение высоты нижней части лица, обусловленное гнатическими формами аномалий и осложненное зубоальвеолярными формами (деформациями зубных дуг, повышенной стираемостью твердых тканей зубов), изменения челюстно-лицевой области были более выражены.

Результаты исследования показали, что высота назального отдела лица (N–Sn), так же как и у пациентов других групп, не соответствовала гнатической части лица (Sn–Gn) и разница в этих показателях составляла в среднем 9,6 мм.

Обращает на себя внимание, что высота зубоальвеолярной части верхней челюсти (Sn–Inc), в отличие от аналогичных показателей, полученных у пациентов других групп исследования, не соответствовала морфологической норме и была меньше расчетной величины в среднем на 2 мм. Высота зубоальвеолярой части нижней челюсти (Inc–Spm) была меньше, чем высота зубоальвеолярной части верхней челюсти (Sn–Inc) в среднем на 4,07 мм. Высота межгнатической части (Sn–Spm) также была уменьшена.

Таким образом, у пациентов 3-й группы отмечалось уменьшение высоты гнатической части лица как за счет уменьшения высоты нижней челюсти, так и зубоальвеолярной части верхней челюсти.

Результаты анализа телерентгенограммы в боковой проекции показали, что у пациентов 1-й группы положение верхней челюсти, как правило, соответствовало норме, в то время как нижняя челюсть была смещена в сагиттальном направлении, что приводило к увеличению угла ANB. Гониальный угол был в пределах 119–123 градусов, однако гнатический угол (между мандибулярной и спинальной плоскостями) был в пределах 19–22 градусов, что приводило к уменьшению высоты нижней части лица. Угол выпуклости лица был меньше нормы, что характеризовало выпуклый профиль лица. Высота гнатической части лица была умень-

шена за счет смещения нижней челюсти кзади. Положение угла нижней челюсти по сагиттали уменьшалось до 1,76 ± 0,15 мм. Положение головки нижней челюсти по сагиттали увеличивалось до 16,1 ± 3,4 мм, в то время как по вертикали суставная головка находилась в пределах нормы. Межрезцовый угол был увеличен, как правило, за счет протрузии резцов.

Результаты телерентгенографического исследования показали, что для пациентов 2-й группы было характерно изменение гнатического и гониального углов. Угол выпуклости лица был меньше нормы, что характеризовало выпуклый профиль лица. Высота гнатической части лица была уменьшена за счет смещения нижней челюсти кзади и уменьшения угла нижней челюсти, что было характерно для горизонтального роста нижней челюсти и передней ее ротации. Положение угла нижней челюсти по сагиттали уменьшалось до 0,72 ± 0,53 мм. Положение головки нижней челюсти по сагиттали увеличивалось до 14,7 ± 4,4 мм, по вертикали положение суставной головки уменьшалось до 7,7 ± 4,2.

Результаты исследования показали, что для пациентов 3-й группы, у которых патология была в течение длительного времени и осложнилась уменьшением высоты гнатического отдела лица после потери жевательных зубов, было характерно изменение величины (уменьшение или увеличение, в зависимости от патологии) гнатического и гониального углов. Угол выпуклости лица был изменен, при дистальной окклюзии был выпуклый профиль лица, при мезиальной — вогнутый. Высота гнатической части лица была уменьшена за счет смещения нижней челюсти и уменьшения угла нижней челюсти, что было характерно для горизонтального роста нижней челюсти. Положение угла нижней челюсти по сагиттали изменялось до 0,72 ± 0,53 мм. Положение головки нижней челюсти по сагиттали увеличивалось до 14,7 ± 4.4 мм, по вертикали положение суставной головки уменьшалось до 7,7 ± 4,2. Межрезцовый угол был увеличен, как правило, за счет изменения наклона зубов верхней и нижней челюсти.

Таким образом, для пациентов с уменьшенной высотой гнатической части лица в сочетании с дефектами зубных рядов в боковых отделах, было характерно изменение морфологических параметров челюстно-лицевой области. Несмотря на сходство клинической картины патологии, лицевых признаков и выраженности нарушений, отмечались некоторые различия, обусловленные формой снижения высоты гнатической части лица.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Аболмасов Н.Г., Аболмасов Н.Н., Бычков В.А.* Ортопедическая стоматология. — М.: МЕДпресс-информ, 2005. — 496 с.
2. *Алексеев В.П., Дебец Г.Ф.* Краниометрия. Методика антропологических исследований. — М.: Наука, 1999. — 128 с.
3. *Дмитриенко С.В., Краюшкин А.И., Воробьев А.А., Фомина О.Л.* Атлас аномалий и деформаций челюстно-лицевой области. — М: Медицинская книга, 2006. — 91 с.
4. *Персин Л.С., Попова И.В., Кузнецова Т.В.* Совершенствование методов диагностики зубочелюстных аномалий // Стоматология. 1999. — № 1. — С. 50–53.
5. *Рогинский Я.Я., Левин М.Г.* Антропология. — М.: Высшая школа, 1978. — С. 81–121, 363–365.
6. Определение оптимальной высоты прикуса по томограмме височно-нижнечелюстного сустава (TMJtest). Свидетельство об официальной регистрации программы для ЭВМ № 2007613744 по заявке № 2007612759, зарегистрировано в реестре программ для ЭВМ 3 сентября 2007. (соавт. С.В. Дмитриенко, А.Г. Климов, С.В. Егоров, А.В. Севастьянов)
7. *Романовская А.П.* Антропометрический метод оценки гармонии лица // Проблемы, достижения и перспективы развития медико-биологических наук и практического здравоохранения. — Труды КГМУ. — 2002. — Том 138, ч. 1. — С. 167–170.
8. *Трезубов В.Н., Фадеев Р.А., Дмитриева О.В.* Фотограмметрическое изучение закономерностей строения лица // Матер. IV межд. конгр. по интегративной антропологии. — СПб.: СПб ГМУ, 2002. — С. 370–371.
9. *Хорошилкина Ф.Я.* Диагностика зубочелюстно-лицевых аномалий с учетом морфологических, функциональных, эстетических и общих нарушений организма // Ортодонтия. — 2005. — № 21. — С. 3–9.
10. Nanda R.S. The contribution of craniofacial growth to clinical orthodontics // American journal orthodontics and dentofacial orthopedics. — 2000. — Vol. 117, N 5. — P. 45–56.
11. *Proffit W.R., Fields H.W.* Contemporary Orthodontics, 4 Edition. — Mosby, 2007. — 751 p.

MORPHOLOGICAL FACIAL FEATURES OF PEOPLE WITH THE REDUCED HEIGHT OF THE GNATHIC PART OF THE FACE

Sevastyanov A.V., Fishchev S.B., Orlova I.V.

◆ **Resume.** The work contains the characteristics of the morphological facial features of people with reduced height of the gnathic part of the face. The work shows the morphological fea-

tures of the gnathic part of the face depending on the form of its lowering – dentoalveolar, gnathic, or complex. The obtained data can be used to define the approach for both the orthodontic and prosthetic care of patients who suffer from the tooth alignment defects combining with occlusion anomalies.

◆ **Key words:** orthodontia; orthopedia; occlusion anomalies.

◆ Информация об авторах

Севастьянов Аркадий Владимирович — канд. мед. наук, доцент кафедры стоматологии. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: ardy.dkr@mail.ru.

Sevastyanov Arkadiy Vladimirovich — MD, PhD., Associate Professor, Dept. of Pediatric Dentistry and Orthodontics. Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: ardy.dkr@mail.ru.

Фищев Сергей Борисович — д-р мед. наук, доцент, заведующий кафедрой стоматологии детского возраста и ортодонтии. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: super.kant@yandex.ru.

Fishchev Sergey Borisovich — MD, PhD, Dr Med Sci, Associate Professor, Head, Dept. of Pediatric Dentistry and Orthodontics. Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: super.kant@yandex.ru.

Орлова Ирина Викторовна — ассистент кафедры стоматологии детского возраста и ортодонтии. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: orisha@mail.ru.

Orlova Irina Viktorovna — Assistant Professor Dept. of Pediatric Dentistry and Orthodontics. Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: orisha@mail.ru.

УДК: 611-013,618,547.39

ПРОТЕКЦИЯ НЕВРОЛОГИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ У НОВОРОЖДЕННЫХ ОМЕГА-3 ПОЛИНЕНАСЫЩЕННЫМИ ЖИРНЫМИ КИСЛОТАМИ

© **Н.С. Абдаладзе[1], Т.В. Авалиани[2], С.Г. Цикунов[2]**
[1]СПб ГУЗ «Родильный дом №17»;
[2]ФБГУ «Научно-исследовательский институт экспериментальной медицины» СЗО РАМН, Санкт-Петербург

Резюме. На клиническом материале показано, что включение концентрата полиненасыщенных жирных кислот в традиционную терапию при акушерской патологии (гестоз, маточно-плацентарная недостаточность, задержка развития плода) дает положительные результаты. Концентрат эйкозапентаеновой и докозагексаеновой кислот — натуральный продукт, вырабатываемый из жира морских гидробионтов, содержит омега-3-полиненасыщенные жирные кислоты и обладает антиагрегационной, антиоксидантной активностью, выраженным адаптогенным и восстановительным действием. Данная смесь не обладает эмбриотоксическими и мутагенными свойствами, острой и хронической токсичностью. Предполагаемый подход к лечению способствует снижению частоты задержки развития плода, преждевременных родов, средних и легких форм гестоза, профилактике перехода их в тяжелую форму. Клинические наблюдения в ранний постнатальный период показывали, что чаще рождались дети с более высокой оценкой по шкале Апгар, реже в асфиксии и с поражением центральной нервной системы.

Ключевые слова: омега-3-полиненасыщенные жирные кислоты; профилактика перинатальной патологии.

Сегодня в России лишь одна треть новорожденных рождается здоровыми, остальные имеют отклонения в состоянии здоровья. Из них у 20% диагностируются врожденные аномалии развития, а у 80% — патология перинатального периода как следствие неблагополучия со здоровьем матери [10, 11]. В настоящее время у 80% женщин регистрируются осложнения беременности, и лишь одна треть родов протекает нормально. Подавляющее большинство современных исследований свидетельствует, что частота выявления отклонений в нервно-психическом развитии у детей раннего возраста как следствие воздействия перинатальных факторов медленно, но постоянно увеличивается [5]. По данным ВОЗ, каждый двадцатый ребенок имеет те или иные нарушения развития, требующие проведения специальных медицинских мероприятий. Одной из основных причин отклонений в нервно-психическом развитии детей являются перинатальные поражения ЦНС. Результаты многочисленных клинических наблюдений показывают, что специфические симптомы, характерные для поражения сложно организованных структур головного мозга, выпадение или запаздывание в становлении высших психических функций (речи, счета, мышления, поведения) часто отсрочены и начинают проявляться лишь в те возрастные периоды, когда наступает время реализации их активности. В этой связи актуальной становится диагностика патологии ЦНС у детей, начиная с антенатального периода, и как можно более ранняя коррекция выявленных нарушений.

Нами было показано, что существует зависимость между неврологическим статусом ребенка и наличием определенных пептидных факторов в сыворотке пуповинной крови новорожденного и в амниотической жидкости у женщины, взятой во время родов [1]. Эти факторы не только сопровождают скрытые или явные патологические процессы в ЦНС, но и предопределяют развитие устойчивых хронических нарушений в процессе онтогенеза [4]. Экспериментально выявлена эффективность применения омега-3-полиненасыщенных жирных кислот (омега-3-ПНЖК) для профилактики и коррекции эмбриональных нарушений, вызванных воздействием данных пептидных факторов в раннем онтогенезе [2]. Цель данного исследования — показать возможность коррекции смесью омега-3-ПНЖК, выявленных биотестированием двигательных расстройств у плода и новорожденных детей, и сопоставление этих данных с результатами клинического обследования. В качестве корригирующего препарата был выбран эпаден — смесь эйкозапентаеновой и докозагексаеновой кислот в соотношении 2:1, разработанный в Научно-исследовательском институте биотехнологий (Москва). Эпаден вырабатывается из жира морских гидробионтов. Его главным достоинством является природный характер, безвредность и отсутствие мутагенного эффекта. Омега-3-ПНЖК обладают антиагрегационной и антиоксидантной активностью [3, 7]. В то же время данные кислоты, являясь естественным элементом функционирования клетки, обладают выраженным адаптогенным, протекторным и восстановительным действием, нормализуют процесс построения клеточных мембран и функционирования клеток, обеспечивая их рост и устойчивость к кислородному голоданию [3, 7].

МАТЕРИАЛ И МЕТОДИКА

Биотестирование сыворотки крови (СК) беременных женщин проводилось на белых крысах линии Вистар массой 180–200 гр. Все животные (200 крыс) находились на одинаковой диете, состоящей из брикетированного корма, овощей и воды. Животных содержали в соответствии с правилами, принятыми Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных целей (Страсбург, 1986).

Были обследованы 168 беременных женщин, которые наблюдались в консультациях № 9 и № 36. Для исследования у них брали венозную кровь в количестве 5 мл и центрифугировали 10 минут со скоростью 2000 об/мин. Сыворотку крови хранили при температуре –18 °С.

Спинализированным в грудном отделе крысам на уровне L_3–L_5 в спинномозговой канал вводили СК в объеме 0,1 мл. До и после введения у крыс регистрировали частоту спонтанных и вызванных электрораздражением ЭМГ-реакций m. m. tibialis ant. и m. m. gastrocnemius обеих задних конечностей. Параметры стимуляции: длительность импульса 0,5 мс по 3 импульса в каждой пачке, сгруппированные в 3 пачки с интервалом между пачками 10 мс, сила тока составляла 1,6 мА. Регистрацию проводили через 20 минут после перерезки спинного мозга и через 20 и 40 минут после введения СК беременных. Определяли суммарный коэффициент нарушения двигательных реакций крыс (Кдн): а) изменение частоты спонтанной и вызванной электростимуляцией активности мышц по сравнению с исходным фоном на 50–100 %, б) асимметрию правых и левых ЭМГ ответов, в) наличие разнонаправленности изменений спонтанной и вызванной ЭМГ мышц, г) реципрокные нарушения в мышечных группах.

Биотестирование СК испытуемых женщин проводилось в I и во II половине беременности (17–20 недель и в 36–38 недель гестации). В контрольную группу (группа 1) вошли 19 беременных, у которых беременность и роды протекали без осложнений, а Кдн. в I и II половинах беременности не превышал 4–6 баллов. Вторую группу (группа 2) составили 97 женщин, у которых коэффициент биотестирования был выше 7 баллов и они получили только традиционное лечение. Третья группа — 52 женщины (группа 3), у которых коэффициент биотестирования в 1-й половине беременности был более 7 баллов, и они получили комплексную терапию, т. е. одновременно с традиционной терапией принимали эпаден. В каждой капсуле содержится 300 мг эйкозапентаеновой и докозагексаеновой кислоты. Беременные получали препарат с их письменного информированного согласия по 2 капсулы 3 раза в день или 1,8 г/сутки. Проводилось 2 курса лечения — с 20-й по 24-ю неделю и повторно через 1,5 месяца с 30-й по 34-ю недели беременности. Препарат эпаден утвержден Госкомсанэпиднадзором России и не имеет противопоказаний для применения у беременных, сертификат № 63 10.11.1993 г.

Обследование беременных женщин включало клинический и биохимический анализы крови и ультразвуковое обследование. Клиническое обследование новорожденных детей включало оценку состояния по шкале Апгар и неврологический осмотр. Оценку тяжести состояния ребенка при рождении проводили с использованием критериев, предложенных В. Апгар [6]. Оценивали по балльной системе каждый из 5 показателей: частота сердечных сокращений, дыхание, мышечный тонус, рефлексы, цвет кожи в конце 1-й и 5-й минуты после рождения. Согласно шкале, при отсутствии сердечных тонов, дыхания, мышечного тонуса, рефлексов, бледности кожи ставили оценку «0» баллов. При частоте сердцебиения в 1 минуту менее 100 ударов, нерегулярном и медленном дыхании, умеренно сниженном мышечном тонусе (слабые движения), легкой гримасе на лице, цианотичности конечностей по «1» баллу. Сердцебиение в 1 минуту более 100 ударов, регулярное дыхание, активные движения, физиологическая поза новорожденного, громкий крик, розовые кожные покровы оценивали на «2» балла. В зависимости от суммарной оценки по шкале Апгар в конце 1-й минуты жизни выделяли умеренную и тяжелую формы асфиксии. Через 1 минуту после рождения оценку 7 баллов и более имели здоровые новорожденные дети, что свидетельствовало об отсутствии асфиксии, 4–6 баллов — признак умеренной асфиксии, 1–3 балла — тяжелая асфиксия.

При неврологическом осмотре проводили оценку поведенческого состояния, коммуникабельности, мышечного тонуса, спонтанной двигательной активности, физиологических рефлексов периода новорожденности, сухожильных рефлексов, активности сосания и глотания, наличия патологических симптомов. Лабораторные исследования заключались в изучении клинического анализа крови, общего анализа мочи, содержания глюкозы в крови, показателей кислотно-основного состояния и газов крови, нейросонографии. Все дети до 1 года жизни находились под наблюдением невропатолога и неонатолога.

При статистической обработке использовался точный критерий Фишера.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Тестирование сыворотки крови беременных 1-й группы показало, что уровень онтогенетической зрелости в первой половине беременности харак-

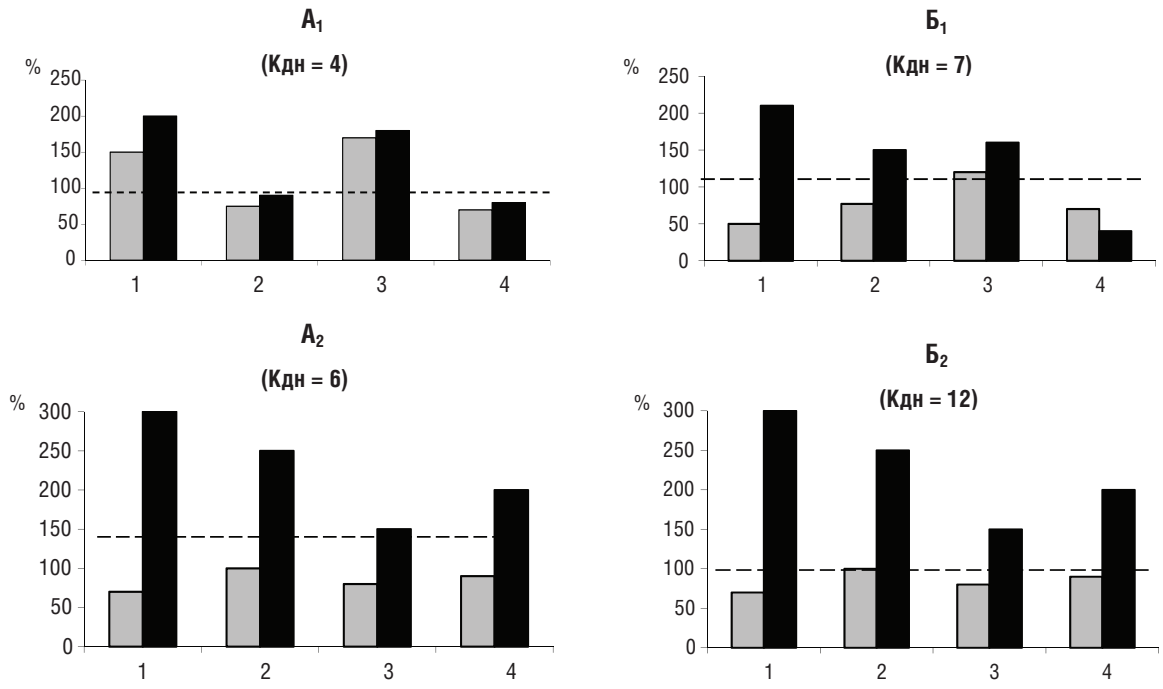

Рис. 1. Показатели биотестирования сыворотки крови беременной из 1-й (А) и 2-й (Б) группы:
А1 и Б1 — первая половина беременности, А2 и Б2 — вторая половина беременности, Кдн — коэффициент двигательных нарушений; по оси абсцисс: 1 и 3 — показатели мышц-разгибателей справа и слева, 2 и 4 — мышц сгибателей справа и слева; по оси ординат: частота ЭМГ разрядов за 5 с анализа в процентах (100 % изначальная ЭМГ-активность мышц крысы до воздействия сывороткой крови донора)

теризуется преимущественным увеличением показателей ЭМГ-активности в мышцах-разгибателях, а во 2-й половине беременности — увеличением активности в мышцах сгибателях, что соответствовало норме [4]. Асимметрия ЭМГ-активности справа и слева и разнонаправленность изменений спонтанной и вызванной ЭМГ-активности не выявлялись. Обычно СК здоровых женщин на данном сроке беременности вызывала у крыс иррадиацию возбуждения в мышцы противоположной стороны при стимуляции мышц противоположной конечности реципиента. Кдн данного донора составлял в первой половине беременности 4 балла, а во второй — 6 баллов. Данная пациентка, как и другие беременные с аналогичными показателями по биотесту, была отнесена к первой группе (рис. 1, $А_1$, $А_2$).

На рисунке 1 ($Б_1$ и $Б_2$) представлены результаты биотестирования женщины, СК которой в первой половине беременности вызывала асимметричные изменения ЭМГ-реакций у реципиента (Кдн = 7 баллам). Во второй половине беременности тестирование выявило разнонаправленность спонтанных и вызванных ЭМГ-реакций, преимущественное увеличение активности в мышцах правой конечности, смешанный тип активности (увеличение не только в мышцах-сгибателях, но и в мыщцах-разгибателях), что свидетельствует о задержке развития плода. Кдн равнялся 12 баллам. Столь высокие показатели Кдн в плане прогноза перинатальных поражений мозга оказались наиболее неблагоприятными. У новорожденных, матери которых имели высокие показатели Кдн, уже в первые часы жизни диагностировались тяжелые формы перинатальных поражений ЦНС (судорожный синдром, синдром общего угнетения).

Структура экстрагенитальной и акушерской патологии у женщин этих групп представлена в таблицах 1 и 2.

Анализ социально-биологических факторов показал, что средний возраст женщин во всех исследуемых группах достоверно не отличался и колебался от 17 до 35 лет. Доля женщин, занятых на вредном производстве (химические производства), в 3-й группе (беременные принимали эпаден) была выше, чем во 2-й группе (19 и 12,4 % соответственно). Изучение акушерско-гинекологического анамнеза показало, что у женщин 2-й и 3-й групп частота самопроизвольных и искусственных абортов (59,7 и 45,6 % соответственно) была достоверно выше, чем у женщин 1-й группы (26 %). Выявлено, что у женщин во 2-й и 3-й группах анамнез отягощен замершей беременностью, мертворождением, первичным или вторичным бесплодием.

Таблица 1

Структура и частота выявленных факторов риска развития осложнений беременности

Соматическая патология	1-я группа	2-я группа	3-я группа
Гипертоническая болезнь I, II, III стадии		7 (7,2 %)	5 (9,6 %)
Вегетососудистая дистония	1 (5,2 %)	24 (24,7 %)	12 (23 %)
Миокардиодистрофия без НКО		9 (9,3 %)	2 (3,8 %)
Варикозная болезнь нижних конечностей	1 (5,2 %)		3 (5,7 %)
Хронический пиелонефрит	3 (15,6 %)	24 (24,7 %)	9 (17,3 %)
Мочекаменная болезнь		7 (7,2 %)	2 (3,8 %)
Ожирение I, II, III степени	3 (15,6 %)	11 (11,3 %)	6 (11,5 %)
Дисфункции щитовидной железы		5 (5,1 %)	4 (7,7 %)
Анемия беременных (Hb 80–110 г/л)		36 (37,1 %)	20 (38,4 %)
Острые инфекции при беременности ОРВИ при беременности с повышением T□37,5 °C		17 (17,5 %)	11 (20,9 %)
Острый гайморит		1 (1 %)	–
Хронические инфекции Гепатит В и С		10 (10,3 %)	4 (7,6 %)
Рецидив герпеса первого типа		6 (6,2 %)	3 (5,7 %)

1-я группа – здоровые беременные, 2-я группа – беременные, получавшие традиционную терапию (n = 97), 3-я группа – беременные, получавшие комплексную терапию (n = 52)

Таблица 2

Структура и частота осложнений в период беременности и родов

Факторы риска	1-я группа	2-я группа	3-я группа
Угроза прерывания беременности во II и в III триместре беременности		37 (38,1 %)	15 (28,8 %)
Гестозы		77 (79,3 %)	30 (57,6 %)**
1. Отеки беременных		34 (35 %)	14 (26,9 %)
2. Преэклампсия легкой степени		27 (27,8 %)	10 (19,2 %)
3. Преэклампсия средней тяжести		12 (12,4 %)	6 (11,5 %)
4. Преэклампсия тяжелой степени		4 (4,1 %)	0
Задержка развития плода		21 (21,6 %)	8 (15,4 %)
Холестатическийгепатоз		2 (2,1 %)	2 (3,8 %)
Многоводие		9 (9,3 %)	7 (13,3 %)
Маловодие		14 (14,4 %)	4 (7,7 %)
Преждевременные роды		23 (23,7 %)	6 (11,5 %)
Срочные роды	19 (100 %)	74 (76,3 %)	46 (88,5 %)
Преждевременное излитие околоплодных вод	4 (20,8 %)	36 (37,1 %)	20 (38,4 %)
Слабость родовой деятельности		24 (24,7 %)	11 (21,1 %)
Дискоординация родовой деятельности		6 (6,2 %)	5 (9,6 %)
Стремительные роды		8 (8,3 %)	4 (7,7 %)
Кесарево сечение		19 (19,6 %)	8 (15,2 %)

1-я группа – здоровые беременные (n = 19), 2-я группа – беременные, получавшие традиционную терапию (n = 97), 3-я группа – беременные, получавшие комплексную терапию (n = 52). ** – $p \leq 0,01$ – достоверность отличий от показателей женщин 2-й группы

Экстрагенитальная патология среди женщин 2-й и 3-й групп отмечалась в 3–4 раза чаще, чем в 1-й группе. Во 2-й и 3-й группах преобладали заболевания сердечно-сосудистой системы и заболевания почек. Кроме того, у женщин 3-й группы наблюдались эндокринопатии. Во 2-й и 3-й группах частота острых инфекций при беременности сопоставимы между собой.

У женщин 1-й группы беременность практически протекала без осложнений (табл. 2). Роды в срок произошли в 100 % случаев, проведены через естественные родовые пути. Масса тела детей данной группы колебалась от 3120–3690 г. Состояние новорожденных оценено 7–9 баллами по шкале Апгар. В раннем постнатальном периоде поражений ЦНС не диагностировано, что позволило выписать их на 5-е сутки жизни.

Исходя из результатов, представленных в таблицах 1 и 2, следует, что у женщин 2-й и 3-й групп беременность протекала с осложнениями по сравне-

Таблица 3

Частота рождения доношенных и недоношенных детей

Срок гестации	1-я группа	2-я группа	3-я группа
Доношенные дети	19 (100 %)	74 (76,3 %)	46 (88,5 %)
Недоношенные дети		23 (23,7 %)	6 (11,5 %)
Глубоконедоношенные дети (срок гестации 28–32 недели)		20 (20,6 %)	2 (3,8 %)**

1-я группа — дети, родившиеся от здоровых матерей; 2-я группа — дети, родившиеся от матерей, получавших традиционную терапию (n=97); 3-я группа — дети, родившиеся от матерей, получавших комплексную терапию (n=52); ** — p≤0,01 достоверность отличий от показателей 2-й группы

Таблица 4

Оценка состояния новорожденных детей при рождении

Состояние новорожденных при рождении	1-я группа	2-я группа	3-я группа
Удовлетворительное состояние 8 баллов в конце 1-й минуты 9 баллов в конце 5-й минуты	19 (100 %)	69 (71,1 %)	45 (82,7 %)*
Умеренная асфиксия 4–6 баллов в конце 1-й минуты 7–8 баллов в конце 5-й минуты	0	25 (25,8 %)	9 (17,3 %)
Тяжелая асфиксия 1–3 баллов в конце 1-й минуты 5–6 баллов в конце 5-й минуты	0	3 (3,3 %)	0

1-я группа — дети, родившиеся от здоровых матерей; 2-я группа — дети, родившиеся от матерей, получавших традиционную терапию (n=97); 3-я группа — дети, родившиеся от матерей, получавших комплексную терапию (n= 52). * — p≤0,05 достоверность отличий от показателей 2-й группы

нию с женщинами 1-й группы. Наиболее частыми осложнениями беременности были анемия, многоводие или маловодие, гестоз с различной степенью тяжести, проявления плацентарной недостаточности — угроза прерывания беременности, задержка внутриутробного развития. Явления угрожающего прерывания беременности и гестоза были выше у женщин 2-й группы, по сравнению с 3-й группой, которые принимали полиненасыщенные жирные кислоты.

В процессе обследования у беременных 2-й группы диагностированы отеки, преэклампсия легкой, средней или тяжелой степени. У женщин 3-й группы отмечено снижение частоты всех форм гестоза. У 9 (9,3%) женщин 2-й группы с гестозом средней и тяжелой степени беременность была прервана досрочно на 34–35-й и 36–37-й неделях гестации в связи с отсутствием эффекта от патогенетической терапии. Частота оперативного родоразрешения у женщин 2-й группы составила 19,6%. Показанием явилось нарастание тяжести гипоксии плода, нарастание явлений позднего гестоза и особо тяжелого его течения, слабость родовой деятельности. У женщин 2-й группы роды в срок произошли у 76,3%, преждевременно у 23,7%. В 3-й группе своевременных родов было больше (88,5%), преждевременных меньше (11,5%). В 3-й группе также отмечено снижение частоты осложнений родов (аномалий родовой деятельности) по сравнению с женщинами 2-й группы. Несмотря на проведенную патогенетическую терапию, частота задержки внутриутробного развития плода во 2-й группе составила 21,6%, причем установлена гипотрофия легкой и средней степени тяжести. В 3-й группе только у 15,4% отмечена задержка внутриутробного развития в легкой форме. Масса тела доношенных детей у женщин 3-й группы была достоверно выше, чем во 2-й группе. Показатели новорожденных детей в ранний неонатальный период представлены в таблице 4.

В 3-й группе с асфиксией легкой степени родились достоверно меньше детей, чем во 2-й (17,3 и 25,8% соответственно) и не отмечено детей, родившихся в тяжелой асфиксии, в отличие от детей 2-й группы. Следует отметить, что в 3-й группе дети чаще рождались с более высокой оценкой по шкале Апгар, чем во 2-й группе. В раннем неонатальном периоде у 39,3% детей женщин 2-й группы в первые часы или сутки жизни диагностированы гипоксические поражения нервной системы, что определило необходимость их перевода из родильного дома в отделение патологии новорожденных. Надо отметить, что у детей в острый период имело место сочетание 2 или 3 клинических синдромов. В 3-й группе у 19,2% новорожденных имелись признаки гипоксического поражения центральной нервной системы.

ОБСУЖДЕНИЕ

Причины, негативно влияющие на течение беременности и родов столь многообразны, что трудно выделить фактор, который не мог бы способствовать нарушению гармоничного развития плода. Среди многообразия патогенных факторов наиболее значимыми в формировании перинатального

поражения нервной системы являются воздействия внутриутробных инфекций, внутриутробной гипоксии, эмоционального стресса, дефицита питания, неблагоприятных экологических факторов.

Нормальное развитие потомства зависит от условий протекания самых ранних этапов онтогенеза, особенно в критические периоды развития, последствия которых проявляются на протяжении всей жизни индивида. Пренатальный этап развития особи неразрывно связан с функционированием материнского организма, то есть с возникновением и установлением тесной связи «мать–плацента–плод». Нарушения различного генеза в функционировании материнского организма в период гестации могут отражаться на развитии потомства в процессе всего онтогенеза. Но даже при выявленной на самых ранних этапах онтогенеза патологии, их коррекция ограничена из-за возможного тератогенного воздействия лекарств на развивающийся плод. Препараты омега-3-полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК), вырабатываемые из жира морских гидробионтов, практически не вызывают острую и хроническую токсичность, мутагенные и эмбриотоксические эффекты [3]. Комплекс этих кислот обладает антиагрегационной, антиоксидантной активностью, выраженным адаптогенным и восстановительным действием [6]. Необходимость в ПНЖК в период беременности показана как в экспериментальных, так и в клинических исследованиях. Ягнята, матери которых при беременности получали омега-3-полиненасыщенные жирные кислоты, были более жизнеспособны и имели большую массу тела [12]. Потомство мышей, диета матерей которых во время беременности содержала полиненасыщенные жирные кислоты, было значительно более активно в «открытом поле» и в тесте «чужак-резидент». Мышата меньшее время затрачивали на пассивное плавание в тесте Полсорта. Механизмы, объясняющие эти эффекты, авторы связывают с повышенной активностью протеинкиназы С в гипоталамусе [14]. В наших работах было показано, что добавление в рацион беременным крысам омега-3-ПНЖК уменьшает в 2 раза эмбриолетальность, предотвращает возникновение пороков развития, увеличивает массу плодов, индексы лактации и жизнеспособности новорожденных крысят. Прием омега-3-ПНЖК в период беременности приводит к нормализации простых двигательных актов и предохраняет от развития грубых двигательных нарушений у крысят, вызванных внутриамниотическим введением пептидных факторов амниотической жидкости женщин, родивших детей с двигательными нарушениями [2]. На моделях вызванной двигательной патологии показано, что ряд пептидных факторов, содержащихся в сыворотке крови новорожденного с двигательными нарушениями, задерживают в 5-м слое моторной коры крысят нормальное по временным характеристикам образование синаптического аппарата пирамидных нейронов (уменьшением количества нейронов и их дендритной системы) [9]. Пренатальное введение в рацион беременных самок омега-3-ПНЖК восстанавливало в постнатальном онтогенезе животных структуру дендритной системы нейронов, что способствовало нормальному формированию и развитию двигательной области коры [8].

Результаты клинических исследований, проведенных американскими учеными, показали, что приемы омега-3-полиненасыщенных жирных кислот в третьем триместре способствуют пролонгированию беременности и, соответственно, увеличению массы тела новорожденных детей [13]. Это хорошо согласуется с результатами, полученными в наших исследованиях. Таким образом, включение омега-3-ПНЖК в комплексную терапию беременных приводит к тому, что симптомы невынашивания, гестозы и плацентарная недостаточность, выявленные на ранних сроках, не прогрессируют или прогрессируют медленно. Это способствует пролонгированию беременности до оптимальных сроков родоразрешения и тем самым снижает риск развития перинатальной патологии.

Данные анализа раннего неонатального периода свидетельствуют о благоприятном воздействии комплекса полиненасыщенных жирных кислот на развитие детей. Новорожденные чаще рождались с более высокой оценкой по шкале Апгар, реже с признаками асфиксии, поражением центральной нервной системы, которые диагностировались в 2 раза реже.

Приведенные данные указывают, что комплексная терапия оказывает положительный эффект на течение позднего гестоза, хронической маточно-плацентарной недостаточности, задержку развития плода, а также позволяет пролонгировать беременность до более оптимальных сроков родоразрешения и снизить риск развития перинатальной патологии у новорожденных.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Авалиани Т.В., Незговорова И.В., Абдаладзе Н.С.* и др. Биотестирование беременных как метод оценки риска двигательных нарушений у новорожденных // Экология человека. – 1994. – № 1. – С. 33–36.
2. *Авалиани Т.В., Чеботарь Н.А.* Полиненасыщенные жирные кислоты уменьшают индуцированные патологические нарушения у крысят // Журнал эволюционной биохимии и физиологии. – 2002. – Т. 38, № 1. – С. 62–65.
3. *Ажгихин И.С., Тер-Карапетян В.А., Гандель В.Г.* и др. Докозагексаеновая и эйкозапентаеновая кислоты –

новые фармацевтические и медицинские аспекты // Жур. фармация. — 1987. — Т. 36, № 2. — С. 80–90.
4. *Богданов О.В. Авалиани Т.В.* Выявление двигательных расстройств в период новорожденности приемами биотестирования сыворотки крови детей на экспериментальных моделях // Журнал невропатологии и психиатрии. — 1991. — Т. 91, № 8. — С. 28–32.
5. *Володин Н.Н., Рогаткин С.О., Шкловский В.М.* и др. Формализованные подходы к оценки нервно-психического развития детей раннего возраста с перинатальной патологией // Российский вестник перинатологии и педиатрии. — 2003. — Т. 48, № 6. — С. 38–41.
6. *Володин Н.Н.* Неонатология. Национальное руководство. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. — 847 с.
7. *Любимов И.Б., Крылов Ю.Ф., Муляр А.Г.* Фармакодинамикаэйкозапентаеновой и докозагексаеновой кислот // Фармакология и токсикология. — 1991. — № 5. — С. 70–75.
8. *Крылов Ю.Ф., Любимов И.В., Муляр А.Г.* Перспективы использования эйкозапентаеновой и докозагексаеновой кислот как лекарственных средств // Химико-фармацевт. жур. — 1991. — Т. 25, № 9. — С. 4–9.
9. *Обухова Г.П., Селиверстова С.Г., Варлинская Е.И.* и др. Нейроморфологический анализ моторной области коры мозга крысят, подвергшихся пренатальному воздействию нормальной и патологической сыворотки крови // Журнал эволюционной биохимии и физиологии. — 1992. — Т. 28, № 4. — С. 510–517.
10. *Шабалов Н.П., Пальчик А.Б.* Гипоксически-ишемическая энцефалопатия новорожденных. — М.: Медэкспресс-информ, 2006. — 256 с.
11. *Шарапова О.В.* Государственная политика в области охраны здоровья детей // Российский вестник перинаталогии и педиатрии. — 2003. — Т. 48. № 6. — С. 6–8.
12. *Capper J., Wilkinson R.G, Mackenzie A.M.* et al. Polyunsaturated Fatty Acids Supplementation during Pregnancy Alters Neonatal Behavior in Sheep // American Society for Nutrition J. Nutr. — 2006. — Vol.136. — P. 397–403.
13. *Makrides M.,Gibson R A.* Long-chain polyunsaturated fatty acid requirements during pregnancy and lactation // American Journal of Clinical Nutrition. — 2000. — Vol. 71, N 1. — P. 307S–311S.
14. *Raygada M., Cho E., Hilakivi-Clarke L.* High Maternal Intake of Polyunsaturated Fatty Acids During Pregnancy in Mice Alters Offspring Aggressive Behavior, Immobility in the Swim Test, Locomotor Activity and Brain Proteinkinase C Activity // The Journal of Nutrition. — 1998. — Vol. 128, N 12. — P. 2505–2511.

PROTECTION OF THE NEUROLOGICAL DYSFUNCTIONS OF NEWBORN BY OMEGA-3 ACIDS

Abdaladze N.S., Avaliani T.V., Tsikunov S.G.

◆ **Resume.** Including of the concentrate of eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids in traditional treatment of obstetric pathology (gestosis, uterine-placental insufficiency, delay of the development of the fetal) gives the positive results. The concentrate of omega-3-polyunsaturated fatty acids is a natural product, elaborated from fat sea hydrobionts, possesses antiaggregatory, antyoxcidative activity, expressed adoptive and reconstructive actions. The substance does not cause teratogenic or mutagenic effects as well as acute or chronic toxicity. The treatment proposal promotes reduction of delay of the fetal development, premature delivery, preventive maintenance of pre– and eclampsia. The clinical observations in early postnatal period have shown rise of frequency of children delivery with more high estimations according to Apgar scale as well as decrease of asphyxia and CNS impairments cases.

◆ **Key words:** omega-3-fatty acids; gestosis; uterine-placental insufficiency; delay of the development of the fetal.

◆ Информация об авторах

Абдаладзе Нино Семёновна — канд. мед. наук, врач-акушер, родильное отделение. СПб ГУЗ «Родильный дом № 17». 192174, Санкт-Петербург, ул. Леснозаводская, д. 4., корпус 1. E-mail: secikunov@yandex.ru.

Авалиани Татьяна Варламовна — канд. биол. наук, старший научный сотрудник. Физиологический отдел им. И.П. Павлова. ФБГУ «Научно-исследовательский институт экспериментальной медицины» СЗО РАМН. 197376, Санкт-Петербург, ул. Акад. Павлова, д. 12. E-mail: tanaavaleeani@mail.ru.

Цикунов Сергей Георгиевич — д-р мед. наук, рук. лаборатории психофизиологии эмоций. Физиологический отдел им. И.П. Павлова. ФБГУ «Научно-исследовательский институт экспериментальной медицины» СЗО РАМН. 197376, Санкт-Петербург, ул. Акад. Павлова, д. 12.
E-mail: secikunov@yandex.ru.

Abdaladze Nino Semenovna — MD, PhD, Obstetrician, Maternity ward. St. Petersburg Maternity Hospital N 17. 4, 1 Bld., Lesnozavodskaya St., St. Petersburg, 192174, Russia.
E-mail: secikunov@yandex.ru.

Avaliani Tatyana Varlamovna — PhD, Senior Researcher, Pavlov Physiological Department. Federal State Budget Institution Research Institute of Experimental Medicine of North-Western Region of RAMS. 12, Akademika Pavlova St., St. Petersburg, 197376, Russia. E-mail: tanaavaleeani@mail.ru.

Tsikunov Sergey Georgiyevich — MD, PhD, Dr Med Sci, Head, Lab. of Psychophysiology of Emotions. Pavlov Physiological Dep. Federal State Budget Institution Research Institute of Experimental Medicine of North-Western Region of RAMS. 12, Akademika Pavlova St., St. Petersburg, 197376, Russia.
E-mail: secikunov@yandex.ru.

УДК: 615.015.6

ВЛИЯЕТ ЛИ ВОЗРАСТ ПЕРВОГО УПОТРЕБЛЕНИЯ НАРКОТИЧЕСКОГО ВЕЩЕСТВА НА ДАЛЬНЕЙШЕЕ РАЗВИТИЕ И ТЕЧЕНИЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ

© **В.В. Востриков, С.Н. Прошин**
ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России

Резюме. Проблема наркомании стала актуальной в последние 10–15 лет. В 2005 г. было зарегистрировано 241,3 на 100 тыс. населения больных наркоманией. Обследование проводилось среди больных с синдромом зависимости от опиатов средней (второй) стадии (F 11.242), проходивших стационарное лечение. Оценка социальной адаптации и стрессоустойчивости проводилась на основе теста Холмса и Раге. Проведено обследование 129 больных, страдающих зависимостью от опиатов. Оценивались анамнестические данные группы пациентов с учетом возраста первого знакомства с наркотическими веществами. Рандомизация больных проводилась на основании возраста первого употребления наркогена, в связи с чем выделено две группы: 1-я группа — возраст первого употребления наркогена до 18 лет (77 чел.); 2-я группа — возраст первого употребления наркогена с 18 лет (52 чел.). Проведенное обследование показало, что раннее начало употребления наркотических веществ отмечается у подростков, имеющих отягощенную по алкоголизму наследственность. Эта группа в большей степени имеет перенесенные в анамнезе ЧМТ, гепатиты, психотические эпизоды и судорожные припадки, они чаще привлекаются к уголовной ответственности. Преимущественное начало употребления наркотических веществ в этой группе отдается препаратам каннабиса. Так же у них быстрее формируется развернутая клиника заболевания и более частые передозировки наркотическим веществом. Однако больные этой группы более социально адаптированы.

Ключевые слова: дети; наркоген.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Проблема наркомании стала актуальной в последние 10–15 лет. По официальным данным статистики, число находящихся под наблюдением наркологических диспансеров больных наркоманиями увеличилось за 10 лет почти в 9 раз и к 2005 г. составило 241,3 на 100 тыс. населения [1]. По сравнению с 2004 г. этот показатель увеличился на 0,5 %. Подобная динамика показателя свидетельствует о его стабилизации в данный период. Наряду с этим в 2005 г. впервые за последние 5 лет заболеваемость наркоманией возросла вновь на 16,3 %. С 2000 г. по 2009 г. показатель заболеваемости имел тенденцию к росту, среднегодовой темп прироста составил 3,6 %. Показатель распространенности опийной наркомании за период с 2009 г. по 2010 г. вырос на 1,7 %, а за последние 10 лет — на 4,8 % [6]. Наркомания всегда была присуща людям молодого и среднего возраста. По последним данным, более 60 % наркозависимых составляет население в возрасте 16–30 лет и почти 20 % приходится на школьный возраст. Средний возраст приобщения к наркотикам 15–17 лет, участились случаи первичного употребления наркотиков детьми в возрасте 11–13 лет [3]. Уровень заболеваемости наркоманией среди подростков в 2000 г. составлял 84,5 на 100 тысяч соответствующего населения [2]. Если сопоставить показатели заболеваемости подростков и всего населения в целом, то оказывается, что уровень заболеваемости наркоманиями среди подростков почти в 2 раза выше, чем среди всего населения (84,5 на 100 тыс. подростков; 50,6 на 100 тыс. всего населения).

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить анамнез пациентов с учетом возраста первого знакомства с наркотическими веществами.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследование проводилось среди больных с синдромом зависимости от опиатов средней (второй) стадии (F 11.242), проходивших стационарное лечение. Верификация опийной зависимости проводилась на основании характерной клинической картины и анамнестических сведений. Оценка социальной адаптации и стрессоустойчивости проводилась на основе теста Холмса и Раге [4].

Статистический анализ результатов исследований проводили с использованием параметрических и непараметрических методов математической статистики на базе программы Statistica 6.0 [5].

Проведено обследование 129 больных, страдающих зависимостью от опиатов. Оценивались анамнестические данные группы пациентов с учетом возраста первого знакомства с наркотическими веществами. Рандомизация больных проводилась на основании возраста первого употребления наркогена, в связи с чем выделено две группы:

1-я группа — возраст первого употребления наркогена до 18 лет (77 чел.);

2-я группа — возраст первого употребления наркогена с 18 лет (52 чел.).

Таблица 1

Анамнестические данные пациентов с опийной зависимостью

Показатель		Группа	
		до 18 лет	с 18 лет
Количество больных		77	52
Возраст, лет		27,6 ± 0,4	32,4 ± 1,0***
Отягощенная наследственность по алкоголизму		36,4 %	26,9 %
Наличие в анамнезе ВИЧ-инфекции		44,2 %	50 %
Перенесенные в анамнезе	ЧМТ	33,8 %	28,9 %
	Гепатит	85,7 %	76,9 %
	Психотические эпизоды	1,3 %	0 %
	Судорожные припадки	3,9 %	0 %
Судимости		64,9 %	50 %

* – межгрупповая достоверность (*** – p < 0,001)

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ анамнестических данных показал (табл. 1), что на момент обследования группа больных, начавшая употреблять наркотические вещества после 18 лет, достоверно старше группы, где употребление наркотических веществ было до 18 лет.

При этом отмечено, что в группе подросткового начала употребления наркотических веществ:

- в большей степени была отягощена наследственность по алкоголизму (36,4 % против 26,9 %);
- в незначительно меньшей степени в дальнейшем происходила ВИЧ-инфицированность (44,2 % против 50 %);
- в незначительно большей степени имели в анамнезе перенесенные черепно-мозговые травмы (33,8 % против 28,9 %);
- в большей степени переносили в анамнезе гепатит той или иной формы (85,7 % против 76,9 %);
- наличие перенесенных судорожных припадков, не связанных с наркологическим заболеванием (3,9 %), и психотических эпизодов (1,3 %);
- в большей степени имели судимости (64,9 % против 50 %).

При рассмотрении анамнеза заболевания в выделенных группах (табл. 2) отмечается, что в группе подросткового употребления наркотических веществ возраст знакомства с наркогеном составлял 15,2 ± 0,2 года, тогда как в группе с «поздним» началом первого употребления наркотического вещества, возраст знакомства с наркогеном составил 21,8 ± 0,5 года.

При рассмотрении вида первого наркогена, с которым знакомились обследуемые больные, следует отметить, что в группе с ранним знакомством с наркотическими веществами, отсутствуют такие наркогены, как амфетамины и промедол. В то же время в группе больных с «поздним» началом употребления наркотических веществ, не отмечается использование растительных галлюциногенов. Так же отмечено, что в группе подросткового употребления наркотических веществ основным наркогеном, с которого начиналось «знакомство», был каннабис (75,3 % против 26,9 %), а в группе с «поздним» знакомством с наркотическими веществами — героин (48,1 % против 18,2 %).

Таблица 2

Анамнестические данные заболевания пациентов с опийной зависимостью

Показатель		Группа	
		До 18 лет, n = 77	С 18 лет, n = 52
Возраст первого употребления наркогена		15,2 ± 0,2	21,8 ± 0,5***
Первый употребленный наркоген	Каннабис	75,3 %	26,9 %
	Мак	5,2 %	17,3 %
	Героин	18,2 %	48,1 %
	Галлюциногены (грибы)	1,3 %	0
	Амфетамины	0	5,8 %
	Промедол	0	1,9 %

* – межгрупповая достоверность (*** – p < 0,001)

Таблица 3

Анамнестические данные заболевания пациентов с опийной зависимостью

Показатель		Группа	
		до 18 лет, n=77	с 18 лет, n=52
Длительность заболевания, год		7,6±0,4	9,2±1,0
Кратность введения наркогена в день		2,9±0,2	2,7±0,1
Доза наркогена на прием (г)		0,6±0,1	0,7±0,03
Толерантность (г)		1,8±0,2	2,0±0,2
Добавки в наркоген		45,5%	55,8%
Передозировки	Всего	48,1%	44,2%
	Частота	3,2±0,8	2,0±0,2
Употребление алкоголя	Всего	84,4%	80,8%
	Эпизодически	87,7%	85,7%
	Алкоголизм	12,3%	14,3%

Анализируя далее анамнез заболевания в выделенных группах (табл. 3), можно сказать, что по кратности введения наркогена в день, дозе его на прием, толерантности и частоте употребления алкоголя, выделенные группы значимо не различались. В то же время длительность формирования заболевания у рано начавших употреблять наркотические вещества несколько короче (7,6±0,4 года против 9,2±1,0 года), эта группа больных в меньшей степени использовала различные добавки (нафтизин, димедрол, реланиум и т.п.) вводимые в наркоген, чаще совершала передозировки наркогеном и в меньшей степени у больных этой группы развивалась алкогольная зависимость.

При рассмотрении степени социальной адаптации и стрессоустойчивости по одноименному тесту Холмса и Раге (табл. 4), отмечается, что степень социальной дезадаптации в рассматриваемых группах различается незначительно, имея несколько меньшее значение (75,7%) у рано начавших употреблять наркотические вещества, чем в группе поздно начавших употреблять наркогены (78,9%). Соответственно, количество социально адаптированных несколько больше в группе рано начавших употреблять наркотические вещества (24,3% против 21,2%)

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, проведенное обследование показало, что раннее начало употребления наркотических веществ отмечается у подростков, имеющих отягощенную по алкоголизму наследственность. Эта группа в большей степени имеет перенесенные в анамнезе ЧМТ, гепатиты, психотические, эпизоды и судорожные припадки, они чаще привлекаются к уголовной ответственности. Преимущественное начало употребления наркотических веществ в этой группе отдается препаратам каннабиса. Также у них быстрее формируеся развернутая клиника заболевания и более частые передозировки наркотическим веществом. Однако больные этой группы более социально адаптированы.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Кошкина Е.А., Киржанова В.В.* Основные тенденции распространенности наркологических расстройств в России в 2003–2004 годах // Вопр. наркол. – 2005. – № 3. – С. 57.
2. *Кошкина Е.А., Корчагина Г.А., Шамота А.З.* Заболеваемость и болезненность алкоголизмом и наркоманиями в Российской Федерации. Пособие для врачей психиатров-наркологов. – М.: 2000. – 276 с.

Таблица 4

Анамнестические данные заболевания пациентов с опийной зависимостью

Группа	Уровень стрессоустойчивости и социальной адаптации		
	высокий	пороговый	низкий
до 18 лет, n=77	160,4±9,8	246,8±9,9	523,3±19,9
	9,5%	14,9%	75,7%
с 18 лет, n=52	112,3±36,1	241,6±8,5	465,7±23,5
	5,8%	15,4%	78,9%
150–199 баллов – степень сопротивляемости стрессу высокая; 200–299 баллов – степень сопротивляемости стрессу пороговая; 300 и более баллов – степень сопротивляемости стрессу низкая (ранимость); 150 баллов – 50% вероятности возникновения какого-либо заболевания; 300 баллов – до 90% вероятности возникновения какого-либо заболевания			

3. Основные показатели деятельности наркологической службы в Российской Федерации в 2008–2009 гг. Статистический сборник. — М.: 2010. — 127 с.
4. *Райгородский Д.Я.* Практическая психодиагностика (методики и тесты): Уч. пособие. — Самара: БАХРАХ, 1998. — 672 с.
5. *Тюрин Ю.Н., Макаров А.А.* Статистический анализ данных на компьютере / Под ред. В.Э. Фигурнова. — М.: ИНФА-М., 1998. — 528 с.
6. Эпидемиологическая ситуация по наркомании в Российской Федерации в 2000–2010 гг. // Здравоохранение Российской Федерации. — 2012. — № 4. — С. 42–44.

DOES THE AGE OF FIRST DRUG ABUSE INFLUENCE ON FURTHER DEVELOPMENT AND COURSE OF THE DISEASE

Vostrikov V.V., Proshin S.N.

◆ **Resume.** Drug abuse has become urgent in the last 10–15 years. In 2005 it was reported about 241.3 people per 100 000 population which suffered from drug addictions. The study was performed among the patients with opiate addiction syndrome of second stage that corresponds to F 11.242 due to International System. Patients underwent treatment in hospital. Assessment of social adaptation and stress test were carried out according to Dr. Holmes and Dr. Rage. The study involved 129 patients suffered from addiction to opiates. Medical history was evaluated bearing in mind the age of first drug abuse. Randomization of patients was carried out on the basis of the age of first use of narkogen. Connection it the two groups of abusers were elucidated as follows: the first group is if the age of first use of narkogen accounts for up to 18 years old. The second group is if the age of first use of narkogen accounts for the age 18 years old. The study showed that early initiation of drug abuse in adolescents was provoked by family history burdened by alcoholism. This group has more frequent accidents of head injury, contaminations by hepatitis, psychotic episodes and seizures. They are more frequently subjected to criminal prosecution. In this group the start preferential drug abuse is given to cannabis. They have more quickly developed detailed clinical picture and have more frequent episodes of overdose by drugs. Meanwhile the patients of this group are more socially adapted.

◆ **Key words:** children; concomitant injury; mortal injury.

◆ Информация об авторах

Востриков Виктор Васильевич — канд. мед. наук, доцент, кафедра фармакологии. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: viktorvostrikov@yandex.ru.

Прошин Сергей Николаевич — д-р мед. наук, заведующий кафедрой фармакологии. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: psnjsn@rambler.ru.

Vostrikov Viktor Vasilyevich — MD, PhD, Associate Professor, Department of Pharmacology. Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: viktorvostrikov@yandex.ru.

Proshin Sergei Nikolayevich — MD, PhD, Dr Med Sci, Head, Department of Pharmacology. Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: psnjsn@rambler.ru.

УДК: 336.14:614.39

АНАЛИЗ И ПРОГНОЗ РАСХОДОВ НА ЗДРАВООХРАНЕНИЕ В СТРАНАХ ГРУППЫ G7

© **Э.А. Пиль, Я.Э. Булавко**
ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России

Резюме. В статье представлен анализ расходов на здравоохранение развитых стран мира, входящих в группу G7. Показаны выделенные на здравоохранение странами G7 средства в расчете на душу населения с 2000 по 2010 годы. Отмечен постоянный рост этих средств. На основе полученных данных был произведен анализ расходов и построены зависимости с использованием линии тренда в MS Excel. Данный анализ показал, что полученные коэффициенты корреляции R^2 имеют достаточно высокие значения. Так, например, значения коэффициентов корреляции R^2 для трех стран США, Германии и Франции лежат в следующих пределах $0{,}9606 \leqslant R^2 \leqslant 0{,}9997$. В статье представлены шесть диаграмм, которые показывают зависимость роста выделяемых средств на здравоохранение для США и построенных с использованием линии тренда. Показаны следующие зависимости: линейная, логарифмическая, экспоненциальная и полиномиальная с различными степенями. На всех диаграммах представлены сами уравнения, а также коэффициенты корреляции. Ввиду получения очень высоких коэффициентов корреляции можно сделать вывод, что полученные уравнения позволяют производить прогноз выделяемых средств на здравоохранение с высокой достоверностью. Поэтому представлен прогноз расходов на здравоохранение для всех стран G7 до 2015 года.

Ключевые слова: страны группы G7; расходы на здравоохранение; корреляционный анализ; линия тренда; прогноз.

Один из главных показателей экономически развитого общества — это выделение средств на здравоохранение на душу населения. Данная статья посвящена анализу выделяемых средств государств, относящихся к группе G7, за период с 2000 по 2010 гг. и прогнозу до 2015 г.

В сводной таблице 1 представлены значения выделяемых годовых расходов государствами G7 на душу населения в долларовом эквиваленте. Как видно, на первых четырех местах по выделению средств расположены следующие страны: США, Германия, Франция и Канада, что и следовало ожидать, так как они являются локомотивами экономически развитых стран мира. При этом следует сразу же отметить, что выделяемые средства имеют тенденцию к постоянному росту для всех рассматриваемых стран, не смотря на то, что в 2008 г. разразился сильный мировой экономический кризис. Для осуществления прогноза выделения средств на здравоохранение стран G7 был произведен предварительный анализ данных таблицы 1 с использованием Линии тренда, которая является одной из встроенных функций в MS Excel.

В качестве примера на рисунках 1–6 представлен ряд полученных зависимостей с соответствующими уравнениями и коэффициентами корреляции для США.

Таблица 1

Средства, выделенные на душу населения, странами G7 с 2000 по 2010 годы на здравоохранение, долл. США

Годы	США	Япония	Германия	Франция	Италия	Англия	Канада
2000	4704	1595	2130	2021	1496	1447	1772
2001	5052	1688	2226	2158	1663	1594	1912
2002	5453	1739	2327	2328	1665	1743	1996
2003	5982	1796	2430	2354	1687	1855	2146
2004	6331	1894	2432	2453	1802	2066	2255
2005	6700	2032	2577	2599	1917	2208	2422
2006	7073	2073	2725	2744	2087	2409	2463
2007	7437	2210	2846	2876	2120	2446	2703
2008	7720	2325	3034	2953	2332	2663	2817
2009	7960	2507	3243	3093	2392	2893	3047
2010	8362	2644	3339	3130	2345	2918	3104

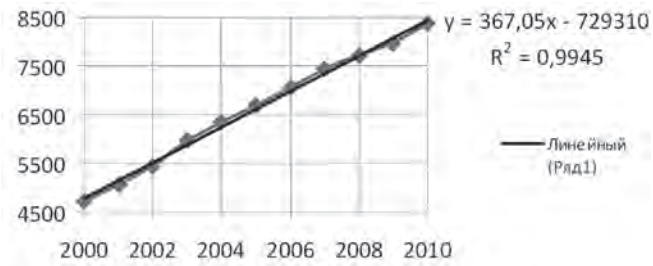

Рис. 1. Линейная зависимость

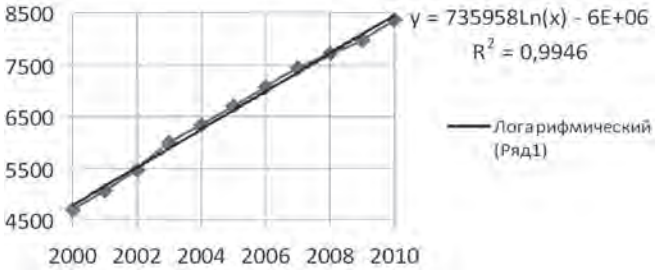

Рис. 2. Логарифмическая зависимость

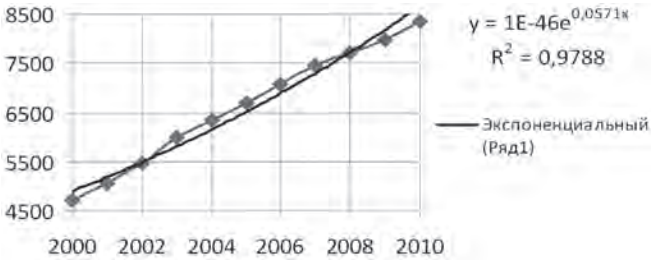

Рис. 3. Экспоненциальная зависимость

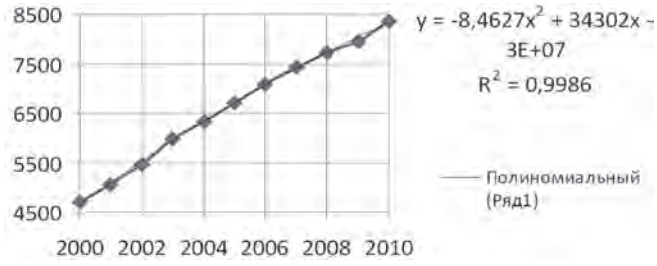

Рис. 4. Полиномиальная зависимость 2-й степени

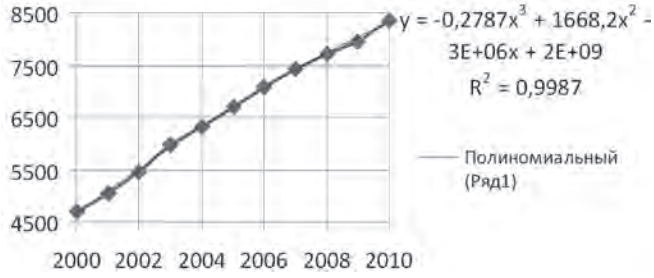

Рис. 5. Полиномиальная зависимость 3-й степени

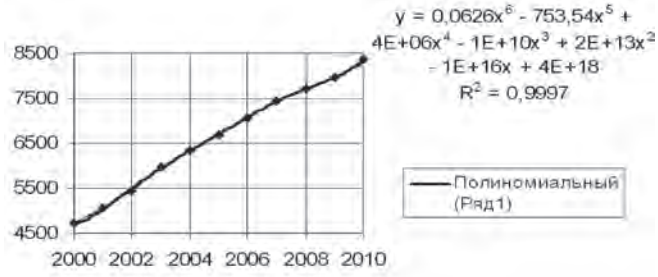

Рис. 6. Полиномиальная зависимость 6-й степени

Таблица 2

Коэффициенты корреляции R^2 различных зависимостей для трех стран группы G7

Зависимость	США	Германия	Франция
Линейная	0,9945	0,9707	0,9918
Логарифмическая	0,9946	0,9705	0,9918
Экспонента	0,9788	0,9850	0,9861
Степенная	–	0,9849	0,9862
Полиномиальная, n = 2	0,9993	0,9930	0,9921
Полиномиальная, n = 3	0,9987	0,9931	0,9929
Полиномиальная, n = 4	0,9993	0,9969	0,9960
Полиномиальная, n = 5	0,9993	0,9974	0,9966
Полиномиальная, n = 6	0,9997	0,9974	0,9966

В таблице 2 также представлены полученные коэффициенты корреляции R^2 для трех стран из группы G7, из которой видно, что они все имеют очень большие значения; это позволяет сделать вывод о возможности проведения достоверных прогнозов по выделению средств на здравоохранение. Полученные значения коэффициентов корреляции R^2 лежат в следующих пределах: 0,9606 □ R^2 □ 0,9997.

Произведенный анализ полученных коэффициентов корреляции показал, что из построенных графиков различных зависимостей больше всего подходит линейная зависимость, которая позволяет более точно произвести прогноз. На основе полученных уравнений линейных зависимостей для стран G7 были произведены расчеты предполагаемых средств, которые будут выделены на здравоохранение для стран G7 за период до 2015 г.: они сведены в таблицу 3.

Таблица 3

Прогноз предполагаемых средств на душу населения, которые будут выделены странами G7 за 2011–2015 гг. на здравоохранение, долл. США

	США	Япония	Германия	Франция	Италия	Англия	Канада
2011	8828	2662	3402	3289	2518	3113	3245
2012	9195	2764	3523	3403	2612	3266	3381
2013	9562	2867	3645	3517	2706	3419	3517
2014	9929	2969	3766	3630	2800	3572	3653
2015	10296	3072	3888	3744	2893	3725	3789

Как видно, несмотря на то что Япония в настоящий момент занимает третье место по ВВП среди стран мира, она занимает шестое место среди стран G7 по выделению средств на здравоохранение, что явно недостаточно по сравнению с другими рассматриваемыми странами. Однако надо отметить, что средняя продолжительность жизни в Японии является одной из самых высоких в мире [1].

ЛИТЕРАТУРА

1. *Пиль Э.А. Булавко Я.Э.* Прогноз годовых расходов на здравоохранение в странах G7 // Проблемы экономики. — 2012. — № 6. — С. 48–51.

ANALYZE AND PREDICTION OF EXPENSES FOR PUBLIC HEALTH IN G7 COUNTRIES

Peel E.A., Bulavko Ya.E.

◆ **Resume.** This article represents an analysis were made using data of expenses for public health in G7 countries. We can see the expenses for public health in G7 countries spent during 10 years in 2000–2010. These expenses rise every year. We built a trend line in MS Excel to analyze correlation rates. Our analysis showed rather high correlation coefficients R^2. For example, these coefficients R^2 for three countries: USA, Germany and France have the following bounds: $0{,}9606 \leqslant R^2 \leqslant 0{,}9997$. Six diagrams which are presented in the article allow us to understand how the expenses of USA for public health change. These diagrams show us the following mathematical dependences: linear, logarithmic, exponential and polynomial approximations. These diagrams also present mathematical functions and correlation coefficients R^2. We have got high correlation coefficients R^2 so we can predict future meanings of expenses for public health in G7 countries with high reliability up to 2015.

◆ **Key words:** G7 countries; expenses for public health; correlation analysis; trend line; prognosis.

◆ Информация об авторах

Пиль Эдуард Анатольевич — д-р технич. наук, профессор, кафедра гуманитарных дисциплин и биоэтики. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: epyle@rambler.ru.

Булавко Яна Эдуардовна — кафедра гуманитарных дисциплин и биоэтики. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: yana.bulavko@mail.ru.

Peel Eduard Anatolyevich — MD, PhD, Dc. Science, Professor, Department of Medical Humanities and Bioethics. Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: epyle@rambler.ru.

Bulavko Yana Eduardovna — Department of Medical Humanities and Bioethics. Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: yana.bulavko@mail.ru.

УДК: 616-002.5-053Ю2:615.371(476)

ОПЫТ СНИЖЕНИЯ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ТУБЕРКУЛЕЗОМ У ДЕТЕЙ НА ФОНЕ ПРОВЕДЕНИЯ ПЛАНОВОЙ ИММУНИЗАЦИИ В РЕСПУБЛИКЕ БЕЛАРУСЬ

© **Н.Д. Шмелёва, Т.Г. Турпакова**
ГУ «Республиканский центр, гигиены, эпидемиологии и общественного здоровья», Минск

Резюме. Дана общая характеристика эпидемического процесса при туберкулезе в Республике Беларусь за период с 1997 по 2013 гг. Относительные показатели заболеваемости активным туберкулезом среди совокупного населения сопоставлены с аналогичными данными, зарегистрированными у детей в возрасте 0–17 лет. Выявленная тенденция заболеваемости сопоставлена с изменениями общих подходов к проведению иммунизации против туберкулеза, наблюдавшимися в изучаемом временном промежутке. В статье также приведены результаты анализа массовой туберкулинодиагностики, проводившейся рутинно у детей в течение изучаемого временного интервала.

Ключевые слова: дети; заболеваемость туберкулезом; активный туберкулез; вакцинация; проба Манту.

Туберкулез продолжает оставаться одной из наиболее актуальных инфекций в Республике Беларусь. Туберкулезная инфекция имеет свои особенности циркуляции в природе и характеризуется волнообразным течением с периодами спада и повышения активности. Основным, наиболее чувствительным индикатором эпидемического неблагополучия в стране являются показатели инфицированности и заболеваемости туберкулезом детского населения [1]. Заболеваемость активным туберкулезом среди совокупного населения за период 1997–2013 гг. подвергалась колебаниям: фазы снижения уровня заболеваемости наблюдались в 1998–2001 гг., 2006–2013 гг., фаза роста заболеваемости — в 2002–2005 гг. (рис. 1).

Заболеваемость детей на фоне общих показателей заболеваемости туберкулезом имела другие закономерности развития. Рост заболеваемости туберкулезом среди детей стал отмечаться начиная с 1999 года и достиг максимальных значений (7,5 случая на 100 тысяч населения) к 2005 году, затем заболеваемость стала постепенно снижаться, достигнув к 2013 году уровня 2,1 случая на 100 тысяч (рис. 2).

Подходы к проведению вакцинации против туберкулеза также претерпевали ряд изменений: до 1999 года в календаре профилактических прививок были предусмотрены вакцинация и две ревакцинации — в 7 и в 14 лет, затем с 1999 года — вакцинация, ревакцинация проводилась только в 7 лет [2], затем в 2006 году было возобновлено проведение ревакцинации в 14 лет [3]. В 2012 году Министерством здравоохранения Республики Беларусь был утвержден Национальный календарь профилактипрофилактических прививок, предусматривающий проведение только вакцинации, а также ревакцинацию детей в группах повышенного риска заражения. Одним из поводов для отмены ревакцинации у детей в 14 лет были результаты анализа удельного веса положительных проб Манту (без учета сомнительных и гиперэргических реакций).

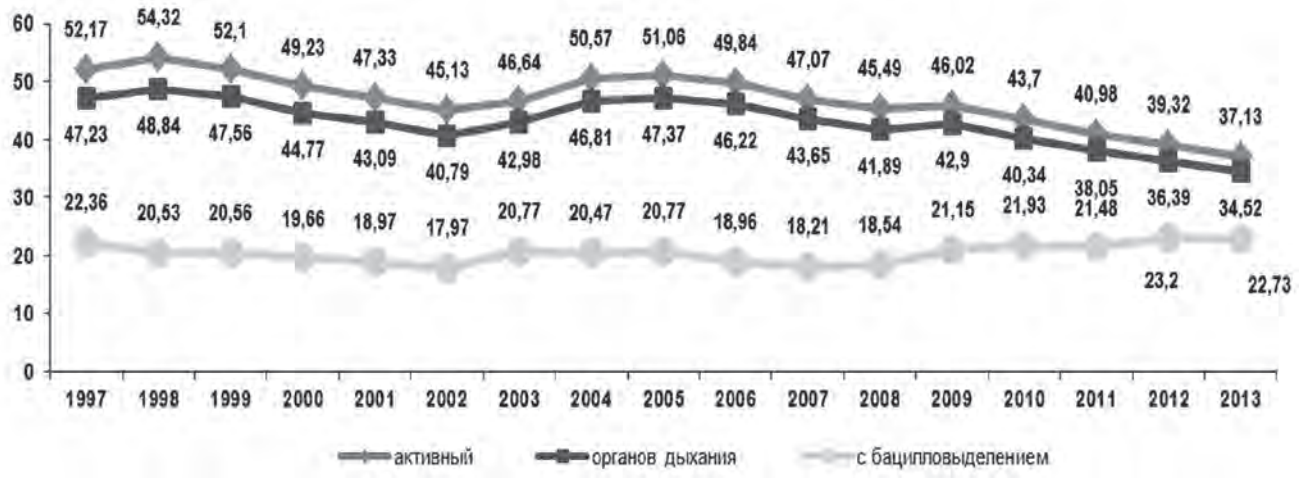

Рис. 1. Динамика заболеваемости туберкулезом среди населения Республики Беларусь в 1998–2013гг. (показатели на 100 тыс. населения)

Рис. 2. Многолетняя эпидемическая тенденция заболеваемости туберкулезом детей 0–17 лет за 1999–2013гг.

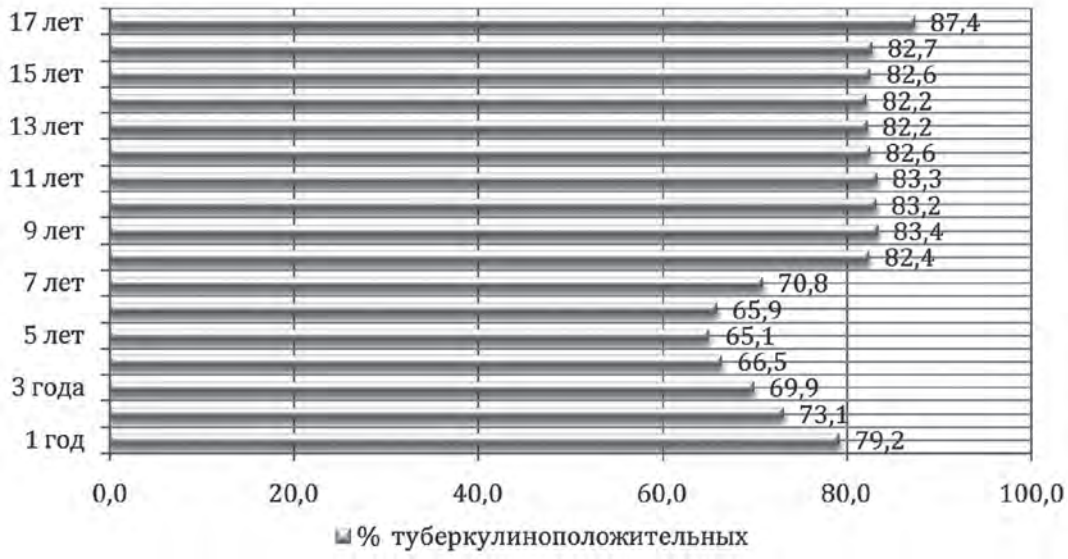

Рис. 3. Удельный вес положительных реакций Манту у детей 0–17лет

На рисунке 3 видно, что число положительно реагирующих детей, после проведения вакцинации к 6 годам постепенно снижается до 65,1%, затем после проведения ревакцинации в 7 лет остается на практически неизменном уровне — 81–82% вплоть до 16 лет, затем в 17 лет достигает 87,4%.

Туберкулинодиагностика у детей проводившаяся ежегодно до 2011 года, среди всех детей в возрасте от 1 года до 17 лет, с 2012 года проводится планово только среди детей групп риска (примерно 40 % детей), а также при наличии клинических показаний к туберкулинодиагностике.

С 2006 года начал осуществляться комплексный подход в борьбе с туберкулезной инфекцией, предусматривающий совершенствование методов диагностики, выявления случаев туберкулеза, изменение подходов к лечению, профилактике и мероприятиям в очагах, что отражено в государственных программах «Туберкулез» реализующихся в Республике Беларусь с 2005 года и до настоящего момента [4].

Таким образом, отмена ревакцинации против туберкулезау детей в 14 лет на фоне высоких показателей заболеваемости среди совокупного населения Республики Беларусь (52,1 случая на 100 тысяч) привело к увеличению уровня заболеваемости среди детей 0–17 лет. И только благодаря комплексу мер, позволивших снизить заболеваемость туберкулезом до уровня 37,1 случая на 100 тысяч, стало возможным изменить подходы к вакцинации без риска ухудшения эпидемиологической ситуации по тубер-

кулезу среди детей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Диагностика, лечение и профилактика туберкулеза у детей. Пособие для врачей / П.С. Кривонос, Ж.И. Кривошеева, Н.С. Морозкина и др. // Минск, БГМУ. — 2012. — 158 с.
2. Приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 9 сентября 1999 г. № 275 «О совершенствовании работы по проведению профилактических прививок».
3. Приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 5 декабря 2006 г. № 913 «О совершенствовании организации проведения профилактических прививок».
4. Приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь № 403 «Об утверждении плана мероприятий по реализации государственной программы «Туберкулез» на 2005–2009 годы» от 15 июля 2005 г.

EXPERIENCE REDUCE TB IN CHILDREN WITH ROUTINE IMMUNIZATION IN REPUBLIC OF BELARUS

Shmeleva N.D., Turpakova T.G.

◆ **Resume.** General characteristic of the epidemic process in Tuberculosis in the Republic of Belarus for the period 1997 to 2013. Relative incidence active Tuberculosis of the total population compared with similar mental data registered in children aged 0–17 years. The tendency of morbidity compared modified as common approaches to immunization against tuberculosis of those observed in the study period. The article also provides an analysis of mass tuberculin, conducted routinely in children during the study time frame.

◆ **Key words:** children; the incidence of tuberculosis; active tuberculosis vaccination; Mantoux.

◆ Информация об авторах

Шмелёва Наталья Дмитриевна — заведующая отделением иммунопрофилактики отдела эпидемиологии. ОГУ «Республиканский центр гигиены, эпидемиологии и общественного здоровья» Минздрава Республики Беларусь. 220099, Республика Беларусь, Минск, ул. Казинца, д. 50. E-mail: natashmelyova@gmail.com.

Shmeleva Natalya Dmitriyevna — Head of Department Immunization. SI "The Republican Center of Hygiene, Epidemiology and Public Health", the Ministry of Health of the Republic of Belarus. 50, Kazintsa St., Minsk, 220099, Republic of Belarus. E-mail: natashmelyova@gmail.com.

Турпакова Татьяна Генадьевна — врач-эпидемиолог отделения иммунопрофилактики. ОГУ «Республиканский центр гигиены, эпидемиологии и общественного здоровья» Минздрава Республики Беларусь. 220099, Республика Беларусь, Минск, ул. Казинца, д. 50. E-mail: paparatnik2012@yandex.by.

Turpakova Tatyana Genadyevna — Doctor-Epidemiologist Department Immunization. SI "The Republican Center of Hygiene, Epidemiology and Public Health", the Ministry of Health of the Republic of Belarus. 50, Kazintsa St., Minsk, 220099, Republic of Belarus. E-mail: paparatnik2012@yandex.by.

УДК: 618.3/.15

ДИАГНОСТИКА И ТЕРАПИЯ БАКТЕРИАЛЬНОГО ВАГИНОЗА ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ

© К.В. Шалепо[1], В.В. Назарова[1], Ю.Н. Менухова[2], Е.В. Шипицына[1], А.М. Савичева[1]

[1] ФГБУ «Научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии им. Д.О. Отта» СЗО РАМН;

[2] СПбГБУЗ «Городская поликлиника 32», 14 женская консультация

Резюме. Бактериальный вагиноз (БВ) является самым распространенным нарушением микроэкологии влагалища у женщин репродуктивного возраста. В статье представлен обзор литературы, касающийся роли бактериального вагиноза в репродуктивной функции женщины, освещены современные методы диагностики этого заболевания и особенности терапии БВ при беременности.

Ключевые слова: бактериальный вагиноз (БВ); беременность; диагностика; терапия.

ВВЕДЕНИЕ

Состояние микрофлоры влагалища во время беременности играет ключевую роль в поддержании физиологического микробиоценоза, в создании условий для нормального течения беременности, формирования микрофлоры кишечника новорожденного, а также для дальнейшего развития ребенка. Материнские лактобациллы и частично бифидобактерии формируют колонизационную резистентность желудочно-кишечного тракта новорожденного. У детей первого года жизни расщепление материнского молока происходит за счет ферментов, которые продуцируют лактобациллы. Следовательно, малое количество или полное отсутствие лактобацилл может привести к развитию диспептических явлений у ребенка, и, как следствие, к отставанию ребенка в развитии и снижению иммунитета. К тому же условно патогенная микрофлора, которая колонизирует кишечник ребенка, при недостатке молочнокислых бактерий не обладает ферментативными, витаминообразующими и защитными функциями. Поэтому особого внимания заслуживают вопросы своевременной диагностики и рациональной терапии нарушений микробиоценоза влагалища беременных женщин.

КЛИНИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ БАКТЕРИАЛЬНОГО ВАГИНОЗА

Одним из самых распространенных состояний у женщин репродуктивного возраста, характеризующихся нарушением микрофлоры влагалища, является бактериальный вагиноз (БВ). Это состояние, при котором нормальная микрофлора влагалища, представленная преимущественно лактобациллами, замещается высокими концентрациями другой, преимущественно анаэробной микрофлоры. Долгое время считалось, что БВ это довольно безобидное состояние и избыточный рост анаэробных микроорганизмов можно легко подавить антимикробными препаратами. Однако в целом ряде исследований последних двух десятилетий показано, что БВ — это заболевание, которое может вызывать серьезные нарушения репродуктивного здоровья женщины, и для которого характерна высокая частота рецидивов. На фоне бактериального вагиноза повышается риск развития инфекций, вызываемых *Neisseria gonorrhoeae, Trihomonas vaginalis, Chlamydia trachomatis, Candida* spp., вирусом герпеса 2-го типа и ВИЧ [7, 12, 37, 52]. Среди женщин с бактериальным вагинозом чаще диагностируются цервициты и воспалительные заболевания органов малого таза [18, 20, 41, 48, 53]. БВ также ассоциирован с целым рядом осложнений беременности, включая ранние [40] и поздние [19, 28, 34] выкидыши, преждевременные роды [19, 23, 30], преждевременный разрыв плодных оболочек, низкую массу тела плода, амнионит [42], хориоамнионит [22, 32], послеродовый эндометрит [51]. Одна из гипотез, объясняющих механизм данных осложнений, заключается в потенциально неблагоприятном влиянии воспалительного процесса в эндометрии, связаным с БВ, на течение и исход беременности. Результат нескольких исследований показал, что при эндометрите в образцах эндометрия наряду с плазматическими клетками выявляются БВ-ассоциированные бактерии [10, 11, 26, 27]. При таком воспалительном

процессе нарушается имплантация, плацентация и развитие эмбриона, что может привести к выкидышу или преждевременным родам. Кроме того, БВ-ассоциированные микроорганизмы могут достигать децидуальной оболочки, попадая в полость матки восходящим путем. Вырабатываемые ими литические ферменты (сиалидазы и муциназы), разжижают цервикальную слизь, способствуя бактериальной инвазии верхних отделов генитального тракта. Это может привести к запуску ряда процессов, вовлеченных в индукцию преждевременных родов, таких как увеличение продукции лейкоцитов и цитокинов, синтез простагландинов в амнионе, хорионе и миометрии [25], сокращения матки, расширение шейки матки.

Таким образом, адекватная диагностика и терапия БВ необходимы, чтобы снизить риск осложнений течения беременности, родов, послеродового периода, а также уменьшить риск развития осложнений у новорожденного.

ДИАГНОСТИКА БВ

Показания к обследованию на БВ:

- жалобы на слизисто-гнойные выделения из влагалища, сопровождающиеся неприятным запахом, субъективные расстройства в области половых органов;
- длительное и бесконтрольное применение антибиотиков;
- нарушение менструального цикла (преимущественно по типу олигоменореи или недостаточности лютеиновой фазы);
- эрозии, эктопии, лейкоплакии, эндоцервициты и эндометриоз шейки матки с частым рецидивированием патологического процесса после проведенной терапии;
- длительное использование внутриматочных контрацептивов;
- поздние выкидыши, преждевременные роды, инфекционные осложнения во время беременности в анамнезе;
- планируемое прерывание беременности;
- беременность (при постановке на учет, при сроке 27–30 недель и 36–40 недель);
- женщины из группы риска [4].

Диагностику БВ можно условно разделить на клиническую (метод Amsel), микроскопическую («Bed side»-микроскопия, метод Нуджента, метод Ison-Hay), культуральную, хроматографическую, молекулярно-биологическую.

С помощью микроскопического метода БВ можно диагностировать непосредственно в клинике у постели больной, он традиционно является самым доступным и дешевым методом оценки состояния вагинального микробиоценоза [1]. Например, в Скандинавии микроскопическое исследование клинических материалов, полученных из влагалища, является прерогативой лечащего врача без вовлечения лаборатории или дополнительного персонала клиники. Целью исследования нативных «влажных» препаратов («Bed side»-микроскопия) является выявление лактобацилл, других микроорганизмов, дрожжеподобных грибов, трихомонад, «ключевых клеток» (эпителиальные клетки, покрытые снаружи адгезированными грамотрицательными бактериями), лейкоцитов. Кроме того, при использовании метода прямой микроскопии влажных препаратов для установления диагноза БВ определяется отношение полиморфноядерных лейкоцитов к клеткам вагинального эпителия, менее чем 1:1. Также в препарате доминирует мелкая кокковидная микрофлора, уменьшается количество лактобацилл или они отсутствуют вообще [5].

Необходимо отметить, что качество микроскопической диагностики зависит от используемого микроскопа, тщательного соблюдения правил взятия, транспортировки и окрашивания материала, уровня подготовки и опыта исследователя.

R. Amsel и др. в 1983 г. [8] предложили клиническую диагностику БВ на основании 4 критериев: наличие специфических выделений из влагалища (жидкие, однородные со специфическим запахом), pH отделяемого влагалища выше 4,5, положительный «аминовый» тест, обнаружение «ключевых» клеток при микроскопическом исследовании нативного препарата. Для установления диагноза БВ достаточно наличия 3 из этих 4 критериев.

Для определения pH вагинального содержимого используются тест-полоски или специальные перчатки с индикатором на указательном пальце. Значение pH вагинального отделяемого при БВ превышает нормальные показатели, что зависит от элиминации лактофлоры или резкого снижения ее содержания и уменьшения образования молочной кислоты. Следует учитывать возможность ложноположительных результатов pH-метрии при попадании в вагинальное отделяемое цервикальной слизи, крови, спермы, поскольку эти биологические жидкости имеют более высокий по сравнению с влагалищным секретом pH. Однако следует помнить о том, что pH влагалища при трихомонадной инфекции тоже повышается. Чувствительность и специфичность этого теста относительно невысоки и не превышают 85%.

Появление аминного запаха вагинальных выделений обусловлено изменением состава органических кислот в вагинальном секрете и повышением уровня органических аминов (путресцина, када-

верина, триэтиламина и др.) в процессе реакции декарбоксилирования аминокислот анаэробными бактериями. Нелетучие соли этих соединений при повышенном значении pH превращаются в летучие амины, и «рыбный» запах становится ощутимым или усиливается. На этом основан «аминовый тест», используемый как один из критериев Amsel, когда при добавлении к капле вагинальных выделений капли 10% КОН появляется специфический аминовый запах. Здесь следует отметить, что *Gardnerella vaginalis*, часто выявляемая при БВ, не продуцирует эти соединения. Поэтому в случаях ее доминирования в составе вагинального микробиоценоза аминовый тест будет отрицательным. Чувствительность и специфичность этого диагностического теста равны соответственно 79 и 97%. К сожалению, столь простые и недорогие методы, как «аминовый тест» и измерение pH вагинального отделяемого практически не используются акушерами-гинекологами в клинической практике.

Преимуществом метода Amsel является возможность быстро установить диагноз БВ во время приема врача и сразу назначить терапию, недостатками являются отсутствие возможности для микроскопического исследования нативного препарата у большинства врачей, а также субъективность метода.

В некоторых научных исследованиях используется метод Spiegel [44], основанный на классификации бактериальной микрофлоры в окрашенном по Граму препарате влагалищного отделяемого. Метод отражает как изменения в экологии влагалища, так и бактериальные ассоциации и позволяет диагностировать БВ.

Для оценки результатов исследования клинических материалов, полученных из отделяемого влагалища и окрашенных по Граму, Nugent R.P. и соавторами была предложена стандартная десятибалльная система [39]. Микробиоценоз влагалища расценивают как нормальный (физиологический) при числе баллов от 0 до 3, промежуточный вариант микробиоценоза при числе баллов от 4 до 6 и бактериальный вагиноз при числе баллов от 7 до 10. Оцениваются 3 морфотипа бактерий: морфотип лактобацилл, морфотип грамвариабельных палочек и морфотип изогнутых палочек. Метод Nugent позволяет определить изменения бактериальных морфотипов, которые проявляются в исчезновении нормальных лактобацилл, доминировании морфотипа *Gardnerella* и анаэробов, а также морфотипа *Mobiluncus*. Преимуществами критериев Nugent являются: относительно высокие чувствительность и специфичность, высокая степень стандартизации и высокая воспроизводимость. Недостатками — трудоемкость, существование «промежуточного» варианта микробиоценоза и сложность применения в рутинной практике. Исследование по Нудженту не заменяет микроскопическое исследование микробиоценоза влагалища, когда определяются другие важные показатели, такие как воспалительная реакция. Следует отметить, что в России и Европе метод Nugent для диагностики БВ практически не используется, но широко применяется в США и считается «золотым» стандартом диагностики бактериального вагиноза.

В 2012 г. была проведена работа с целью модификации критериев Amsel. Mittal V. и соавторы [36] сравнили комбинацию двух критериев Amsel с оценкой по шкале Nugent: сочетание высоких значений pH и положительного «аминового» теста, имело диагностическую значимость 88% и прогностическую ценность 62%.

По результатам наших исследований [6], у 64 пациенток основной группы, с установленным на основании критериев Amsel диагнозом БВ, при проведении микроскопического исследования по методу Nugent, диагноз бактериального вагиноза был подтвержден. В контрольной группе по критериям Nugent у 156 женщин отмечено отсутствие бактериального вагиноза. Дискордантный результат получен лишь в 2 случаях (по Nugent диагностирован бактериальный вагиноз, по Amsel — отсутствие бактериального вагиноза). При сравнении критериев Nugent и Amsel установлено, что специфичность метода Amsel (наличие 3 критериев из 4) составляет 100%, а чувствительность — 97%.

Мы также оценили по отдельности каждый из критериев Amsel по отношению к критериям Nugent. Один из параметров — это жалобы женщин на выделения из половых путей. Из 222 женщин обратившихся с жалобами на выделения из влагалища, совпадение наличия жалоб и положительного теста на БВ по методу Nugent отмечено у 66 человек, несовпадение отмечено у 22 женщин. Таким образом, чувствительность оцениваемого параметра, касающегося только жалоб пациенток на выделения из половых путей, составила 100%, специфичность — 86%.

Аминовый тест — появление неприятного «рыбного» запаха при добавлении 10% раствора КОН. Данные по сравнению наличия аминового теста по отношению к критериям Nugent показали, что из 222 пациенток у 66 аминовый тест был положительный, у 156 — отрицательный. Чувствительность аминового теста составила 98%, специфичность 100%.

Один из важных признаков БВ — это изменение pH среды влагалища и смещение его в щелочную среду (pH > 4,5). Проведенные нами исследования

показали, что чувствительность этого признака составляет 97 %, а специфичность только 76 %.

Самый информативный критерий БВ, согласно нашим исследованиям,— наличие в клиническом материале «ключевых» клеток. Как показали результаты микроскопического исследования, у женщин с физиологическим состоянием влагалища, «ключевые» клетки не были обнаружены ни в одном случае. При исследовании клинических материалов от пациенток с БВ в 15 случаях из 66 при микроскопическом исследовании не были обнаружены «ключевые» клетки. Чувствительность этого критерия составила 77 %, специфичность 100 %.

Авторы метода Ison-Hay [24] предлагают разделить бактериальную микрофлору влагалища на 5 уровней: 0 — эпителиальные клетки, бактерии отсутствуют; I — нормальная вагинальная микрофлора (морфологические типы лактобацилл); II — уменьшение количества лактобацилл, смешанная бактериальная микрофлора; III — смешанная бактериальная микрофлора, малое количество или полное отсутствие лактобацилл; IV — грамположительные кокки. Уровни 0, I и IV обнаруживаются у женщин при отсутствии БВ. Уровень II — промежуточный, уровень III соответствует диагнозу БВ по критериям Amsel.

Бактериологическое исследование с выделением чистых культур микроорганизмов достаточно трудоемкое и продолжительное по времени (до 7–10 дней), требует высокой квалификации врачей-бактериологов и строгого методического подхода к организации лаборатории, хранению и транспортировке биоматериала. Микроорганизмы, связанные с БВ, часто являются компонентом нормальной микрофлоры влагалища, а диапазон определяемых микроорганизмов слишком широк. Большинство из них являются облигатными или факультативными анаэробами, и их культивирование требует специального оборудования и выполняется не во всех лабораториях. Поэтому использование культурального метода исследования, который широко распространен в практике врачей акушеров-гинекологов, для установления диагноза БВ не имеет диагностического значения. Как правило, в большинстве лабораторий определяют только аэробные и факультативно-анаэробные микроорганизмы. Тем не менее необходимо отметить, что бактериологический метод имеет ряд важных преимуществ, по сравнению с молекулярно-биологическими методами, так как выделение чистой культуры микроорганизмов необходимо для оценки их чувствительности к антибактериальным препаратам, изучения факторов вирулентности и оценки метаболических функций микроорганизмов.

Метод газожидкостной хроматографии позволяет сравнить содержание в вагинальном отделяемом основных продуктов метаболизма лактобацилл и *Gardnerella vaginalis*: молочной кислоты (лактата) и янтарной кислоты (сукцината). При БВ концентрация янтарной кислоты во влагалищном содержимом увеличивается, а количество молочной кислоты, продуцируемой лактобациллами и стрептококками, снижается. Высокое содержание сукцината по сравнению с лактатом используется в качестве диагностического критерия БВ. При БВ также выявляют высокие концентрации летучих жирных кислот, продуцируемых строгими анаэробами — бутирата, ацетата и пропионата. На практике метод газожидкостной хроматографии используется редко из-за высокой степени сложности и дороговизны.

Предложен также ряд коммерческих экспресс-тестов: перчатки для измерения pH самой пациенткой; исследование на триметиламин («электронный нос»); исследование на триметиламин и измерение pH (FemExam); определение активности фермента сиалидазы, продуцируемой представителями группы бактерий, характерных для БВ, в вагинальных мазках (BVBlue); измерение пропин-аминопептидазной активности (Pip Activity TestCard). Однако широкого применения в практике эти методы не нашли.

Существующие методы диагностики БВ имеют некоторые недостатки: невозможность видовой идентификации микроорганизмов при микроскопическом анализе, длительность исследования при культуральной диагностике, трудности при культивировании строгих анаэробов и микроаэрофилов.

Использование бактериологического метода показало, что при БВ преобладает полимикробная, в основном анаэробная, микрофлора (возрастает доля *Gardnerella vaginalis, Prevotella* spp., *Porphyromonas* spp., *Bacteroides* spp., *Peptostreptococcus* spp., *Mobiluncus* spp., *Mycoplasma hominis* [45]. И только развитие молекулярно-биологических технологий позволило существенно расширить представления о видовом многообразии вагинальной микрофлоры, так как появилась возможность выявления и типирования трудно культивируемых и некультивируемх бактерий. Было описано много новых, в большинстве случаев некультивируемых бактерий, таких как *Atopobium vaginae, Megasphaera* spp., *Leptotrichia* spp., *Dialister* spp., бактерии, ассоциированные с бактериальным вагинозом BVAB1, BVAB2, BVAB3, принадлежащие к порядку *Clostridiales* [16, 50, 57].

Современные методы на основе ПЦР являются точными и объективными для диагностики БВ и могут использоваться для быстрого качественного и количественного анализа микробиоценоза уроге-

нитального тракта. В ряде недавних работ было показано, что дифференцированное выявление микроорганизмов, составляющих экосистему влагалища, имеет большое практическое значение. Полученные результаты нескольких независимых исследований, свидетельствуют о том, что *Atopobium vaginae* наблюдается в высокой концентрации у пациенток с БВ и является важным компонентом бактериальной микрофлоры при дисбиозе влагалища [15, 49]. Особенностью этого микроорганизма является высокая устойчивость к метронидазолу — традиционному средству для лечения БВ и роль в развитии рецидивирующих форм БВ [14]. Следовательно, обнаружение *Atopobium vaginae* позволяет избежать неэффективного лечения и случаев рецидивирующего БВ, который диагностируют через 3 месяца после лечения у 30 % женщин и у 50 % — через полгода [31].

ЛЕЧЕНИЕ БВ У БЕРЕМЕННЫХ

Терапия БВ проводится при наличии клинических проявлений и жалоб пациентки. *Основные цели проводимой терапии:*

- клиническое выздоровление;
- нормализация лабораторных показателей;
- предотвращение развития осложнений, связанных с беременностью, послеродовым периодом и выполнением инвазивных гинекологических процедур.

В вопросе лечения БВ при беременности в настоящее время не существует единого мнения. Учитывая преобладание при БВ анаэробной микрофлоры, для терапии данного заболевания широко используются метронидазол и клиндамицин.

Метронидазол — синтетический антимикробный препарат эффективный для эрадикации большинства анаэробных микроорганизмов. Относится к группе нитроимидазолов, к которой кроме него относится орнидазол, тинидазол и секнидазол. К сожалению, исследования, проведенные в последние годы, показали, что этот препарат малоэффективен в отношении *A. vaginae* [13, 15], *G. vaginalis* и *Mobiluncus* spp. [17, 55], микроорганизмов, являющихся важным компонентом микрофлоры влагалища при бактериальном вагинозе. Главным преимуществом метронидазола является то, что он не обладает активностью по отношению к лактобациллам [43].

Хотя оба антибиотика рекомендованы для лечения БВ, клиндамицин и другие макролиды имеют более широкий спектр антимикробной активности [9, 21, 46, 47]. Клиндамицин также обладает иммуномодулирующей активностью: потенцирует опсонизацию (изменение поверхности бактерий, которое усиливает фагоцитоз) и подавление продукции бактериальных токсинов [43, 56]. По сравнению с другими антибиотиками широкого спектра действия, клиндамицин имеет меньшее количество побочных эффектов. Недостатком клиндамицина представляется большая вариабельность чувствительности к нему различных штаммов *Clostridium difficile*, этиологического агента пседомембранного колита. Хотя в этом он не отличается от остальных антибиотиков широкого спектра действия [33, 35, 38].

Поскольку системная абсорбция и частота побочных действий гораздо ниже при местном, чем при пероральном лечении, многие клиницисты отдают предпочтение локальным препаратам для лечения с использованием крема (свечей) с клиндамицином или геля (вагинальных суппозиториев) с метронидазолом. Интравагинальный способ введения препаратов обеспечивает высокую концентрацию антибиотика во влагалище, это представляется важным преимуществом, поскольку степень колонизации при БВ возрастает до 10^{11} КОЕ/мл.

Однако интравагинальное использование антибактериальных препаратов может оказаться неэффективным, если микроорганизмы уже проникли в эндометрий. В этом случае рассматривается вопрос о сочетании системной и местной терапии.

Следует отметить, что в рекомендованных международными стандартами схемах лечения предпочтение отдается системной терапии метронидазолом. Рекомендованные схемы лечения Центра по контролю и профилактике заболеваний США (CDC): метронидазол (500 мг внутрь 2 раза в сутки в течение 7 дней или 250 мг внутрь 3 раза в сутки в течение 7 дней). В качестве альтернативной схемы лечения предлагается клиндамицин (300 мг внутрь 2 раза в сутки в течение 7 дней) [54]. Согласно Европейским рекомендациям, как препарат первого выбора также рекомендуется метронидазол (400 или 500 мг внутрь 2 раза в сутки в течение 7 дней или 2 г одной дозой внутрь); альтернативная схема лечения — клиндамицин для системного или местного применения (клиндамицин 2 % интравагинально 5 г на ночь в течение 7 дней или клиндамицин 300 мг внутрь 2 раза в сутки в течение 7 дней), а также метронидазол (гель) для местного применения (2 раза в сутки в течение 7 дней) [2]. В соответствии с Клиническими рекомендациями по акушерству и гинекологии, принятыми в Российской Федерации, пациенткам с БВ в первой половине беременности рекомендована только местная терапия клиндамицином. Во второй половине возможна системная терапия метронидазолом и орнидазолом [3].

Своевременное и эффективное лечение БВ во время беременности является важным фактором для предотвращения преждевременных родов.

В 2011 г. был опубликован систематический обзор и метаанализ зарубежных рандомизированных клинических испытаний, в которых клиндамицин назначался беременным с БВ до 22 недель гестации. Исследование показало, что:

1. частота преждевременных родов до 37 недель была ниже в группе, принимавшей клиндамицин перорально;
2. средний срок гестации к началу родов был значительно выше у женщин, которых лечили клиндамицином, чем у пациенток контрольной группы;
3. частота поздних выкидышей была ниже в группе женщин, принимавших клиндамицин, по сравнению с контрольной группой [29].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При нарушении микроэкологии генитального тракта создаются условия, приводящие к снижению колонизационной резистентности во влагалище, что способствует замещению лактобациллярной микрофлоры патогенными и условно патогенными микроорганизмами. Данные современной литературы свидетельствуют о том, что нарушение вагинальной микрофлоры у беременных женщин представляет реальную опасность для матери, плода и новорожденного. Своевременная и рациональная терапия БВ является актуальной задачей в акушерско-гинекологической практике.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Антоненко М.М., Казарова Г.В., Культенко Г.А.* и др. Опыт применения метода прямой микроскопии на приеме врача акушера-гинеколога женской консультации родильного дома города Выборга Ленинградской области. Материалы международной конференции, 31 мая 2007, С.-Петербург. Охрана репродуктивного здоровья в рамках реализации национального проекта «Здоровье» // Журнал акушерства и женских болезней. — 2007. — Т. LVI. — С. 69–72.
2. Европейские стандарты диагностики и лечения заболеваний, передающихся половым путем. — М.: Медицинская литература, 2004.
3. *Савельева Г.М., Серов В.Н., Сухих Г.Т.* Акушерство и гинекология — клинические рекомендации. 3-е изд. — М.: 2011.
4. *Савичева А.М., Башмакова М.А., Красносельских Т.В.* и др. Лабораторная диагностика бактериального вагиноза. — СПб.: Н-Л, 2011. — 25 с.
5. *Савичева А.М., Соколовский Е.В., Домейка М.* Порядок проведения микроскопического исследования мазков из урогенитального тракта: Методические рекомендации для лечащих врачей. — СПб.: Н-Л, 2007. — 72 с.
6. *Шалепо К.В., Назарова В.В., Менухова Ю.Н.* и др. Оценка современных методов лабораторной диагностики бактериального вагиноза // Журнал акушерства и женских болезней. — 2014. — Т. LVIII. — Вып. 1. — С. 26–32.
7. *Allsworth J.E., Peipert J.F.* Severity of bacterial vaginosis and the risk of sexually transmitted infection // Am.J. Obstet. Gynecol. — 2011. — Vol. 205, N 2. — P. 113.e1–113.e6.
8. *Amsel R., Totten P.A., Spiegel C.A.* et al. Nonspecific vaginitis. Diagnostic criteria and microbial and epidemiologic associations // Am.J. Med. — 1983. — Vol. 74, N 1. — P. 14–22.
9. *Barry A.L., Thornsberry C., Jones R.N. In vitro* activity of a new macrolide, A-56268, compared with that of roxithromycin, erythromycin, and clindamycin // Antimicrob. Agents Chemother. — 1987. — Vol. 31. — P. 343–345.
10. *Bennett B.B., Clark P., Riley P.* et al. The association of asymptomatic bacterial vaginosis with upper genital tract infection // Prim. Care. Update. Ob. Gyns. — 1998. — Vol. 5, N 4. — P. 150.
11. *Bhattacharjee B., Herrington C.S., Sunderland D., Birley H.D.* Scanning electron microscopy of endometrial biopsies of patients with bacterial vaginosis shows morphology resembling mycoplasma/ureaplasma organisms // Sex. Transm. Infect. — 1999. — Vol. 75. — P. 202.
12. *Cherpes T.L., Meyn L.A., Krohn M.A.* et al. Association between acquisition of herpes simplex virus type 2 in women and bacterial vaginosis // Clin. Infect. Dis. — 2003. — Vol. 37. — P. 319–325.
13. *De Backer E., Dubreuil L., Brauman M.* et al. *In vitro* activity of secnidazole against Atopobium vaginae, an anaerobic pathogen involved in bacterial vaginosis // Clin. Microbiol. Infect. — 2010. — Vol. 16. — P. 470–472.
14. *De Backer E., Verhelst R., Verstraelen H.* et al. Antibiotic susceptibility of Atopobium vaginae // BMC. Infect. Dis. — 2006. — Vol.6. — P. 51.
15. *Ferris M.J., Masztal A., Aldridge K.E.* et al. Association of Atopobium vaginae, a recently described metronidazole resistant anaerobe, with bacterial vaginosis // BMC Infect. Dis. — 2004. — Vol. 13, N 4. — P. 5.
16. *Fredricks D.N., Fiedler T.L., Marrazzo J.M.* Molecular identification of bacteria associated with bacterial vaginosis // N. Engl.J. Med. — 2005. — Vol. 353. — P. 1899–1911.
17. *Goldstein E.J., Citron D.M., Merriam C.V. et al.* In vitro activities of Garenoxacin (BMS 284756) against 108 clinical isolates of Gardnerella vaginalis // Antimicrob. Agents. Chemother. — 2002. — Vol. 46. P. 3995–3996.
18. *Haggerty C.L., Hillier S.L., Bass D.C., Ness R.B.* Bacterial vaginosis and anaerobic bacteria are associat-

ed with endometritis // Clin. Infect. Dis. — 2004. — Vol. 39. — P. 990–995.
19. *Hay P.E., Lamont R.F., Taylor-Robinson D.* et al. Abnormal bacterial colonisation of the genital tract and subsequent preterm delivery and late miscarriage // BMJ. — 1994. — Vol. 308. — P. 295–298.
20. *Hillier S.L., Kiviat N.B., Hawes S.E.* et al. Role of bacterial vaginosis-associated microorganisms in endometritis // Am. J. Obstet. Gynecol. — 1996. — Vol. 175. — P. 435–441.
21. *Hillier S., Krohn M.A., Watts D.H.* et al. Microbiologic efficacy of intravaginal clindamycin cream for the treatment of bacterial vaginosis // Obstet. Gynecol. — 1990. — Vol. 76. — P. 407–413.
22. *Hillier S.L., Martius J., Krohn M.* et al. A case-control study of chorioamnionic infection and histologic chorioamnionitis in prematurity // N. Engl.J. Med. — 1988. — Vol. 319. — P. 972–978.
23. *Hillier S.L., Nugent R.P., Eschenbach D.A.* et al. Association between bacterial vaginosis and preterm delivery of a low-birth-weight infant. The Vaginal Infections and Prematurity Study Group // N. Engl. J. Med. — 1995. — Vol. 333. — P. 1737–1742.
24. *Ison C.A., Hay P.E.* Validation of a simplified grading of Gram stained vaginal smears for use in genitourinary medicine clinics // Sex. Transm. Infect. — 2002. — Vol. 78, N 6. — P. 413–415.
25. *Keelan J.A., Blumenstein M., Helliwell R.J.* et al. Cytokines, prostaglandins and parturition–a review // Placenta. — 2003. — (24 suppl. A). — S33–S46.
26. *Khatamee M.A., Sommers S.C.* Clinicopathologic diagnosis of mycoplasma endometritis // Int.J. Fertil. — 1989. — Vol. 34. — P. 52–55.
27. *Korn A.P., Bolan G., Padian N. et al.* Plasma cell endometritis in women with symptomatic bacterial vaginosis // Obstet. Gynecol. — 1995. — Vol. 85. — P. 387–390
28. *Kurki T., Sivonen A., Renkonen O.V.* et al. Bacterial vaginosis in early pregnancy and pregnancy outcome // Obstet. Gynecol. — 1992. — Vol. 80. — P. 173–177.
29. *Lamont R.F., Nhan-Chang C.L., Sobel J.D.* et al. Treatment of abnormal vaginal flora in early pregnancy with clindamycin for the prevention of spontaneous preterm birth: a systematic review and metaanalysis // Am.J. Obstet. Gynecol. — 2011. — Vol. 205, N 3. — P. 177–190.
30. *Lamont R.F., Taylor-Robinson D., Newman M.* et al. Spontaneous early preterm labour associated with abnormal genital bacterial colonization // Br. J. Obstet. Gynaecol. — 1986. — Vol. 93. — P. 804–810.
31. *Marrazzo J.M., Martin D.H., Watts D.H.* et al. Bacterial vaginosis: identifying research gaps proceedings of a workshop sponsored by DHHS/NIH/NIAID // Sex. Transm. Dis. — 2010. — Vol. 37. — N. 12. — P. 734.
32. *Martius J., Eschenbach D.A.* The role of bacterial vaginosis as a cause of amniotic fluid infection, chorioamnionitis and prematurity — a review // Arch. Gynecol. Obstet. — 1990. — Vol. 247. — P. 1–13.
33. *McFarland L.V.* Antibiotic-associated diarrhea: epidemiology, trends and treatment // Future Microbiol. — 2008. — Vol. 3. — P. 563–578.
34. *McGregor J.A., French J.I., Jones W.* et al. Bacterial vaginosis is associated with prematurity and vaginal fluid mucinase and sialidase: results of a controlled trial of topical clindamycin cream // Am.J. Obstet. Gynecol. — 1994. — Vol. 170. — P. 1048–1059.
35. *Miller A.M., Bassett M.L., Dahlstrom J.E., Doe W.F.* Antibiotic-associated haemorrhagic colitis // J. Gastroenterol. Hepatol. — 1998. — Vol. 13. — P. 1115–1118.
36. *Mittal V., Jain A., Pradeep Y.* Development of modified diagnostic criteria for bacterial vaginosis at peripheral health centres in developing countries // J. Infect. Dev. Ctries. — 2012. — Vol. 6, N 5. — P. 373–377.
37. *Myer L., Kuhn L., Stein Z.A.* et al. Intravaginal practices, bacterial vaginosis, and women's susceptibility to HIV infection: epidemiological evidence and biological mechanisms // Lancet. Infect. Dis. — 2005. — Vol. 5. — P. 786–794.
38. *Mylonakis E., Ryan E.T., Calderwood S.B.* Clostridium difficile — associated diarrhea: a review // Arch. Intern. Med. — 2001. — Vol. 161. — P. 525–533.
39. *Nugent R.P., Krohn M.A., Hillier S.L.* Reliability of diagnosing bacterial vaginosis is improved by a standardized method of gram stain interpretation // J. Clin. Microbiol. — 1991. — Vol.29, N 2. — P. 297–301.
40. *Ralph S.G., Rutherford A.J., Wilson J.D.* Influence of bacterial vaginosis on conception and miscarriage in the first trimester: cohort study // BMJ. — 1999. — Vol. 319. — P. 220–223.
41. *Schwebke J.R., Weiss H.L.* Interrelationships of bacterial vaginosis and cervical inflammation // Sex. Transm. Dis. — 2002. — Vol. 29. — P. 59–64.
42. *Silver H.M., Sperling R.S., St Clair P.J., Gibbs R.S.* Evidence relating bacterial vaginosis to intraamniotic infection // Am.J. Obstet. Gynecol. — 1989. — Vol. 161. — P. 808–812.
43. *Soper D.E.* Clindamycin // Obstet. Gynecol. Clin. North. Am. — 1992. — Vol. 19. — P. 483–496.
44. *Spiegel C.A., Amsel R., Holmes K.K.* Diagnosis of bacterial vaginosis by direct gram stain of vaginal fluid // J. Clin. Microbiol. — 1983. — Vol.18, N 1. — P. 170–177.
45. *Spiegel C.A.* Bacterial vaginosis // Rev. Med. Microbiol. — 2002. — Vol. 13. — P. 43–51.
46. *Spiegel C.A., Eschenbach D.A., Amsel R., Holmes K.K.* Curved anaerobic bacteria in bacterial (nonspecific) vaginosis and their response to antimicrobial therapy // J. Infect. Dis. — 1983. — Vol. 148. — P. 817–822.

47. *Spiegel C.A.* Susceptibility of Mobiluncus species to 23 antimicrobial agents and 15 other compounds // Antimicrob. Agents. Chemother. — 1987. — Vol. 31. — P. 249–252.
48. *Sweet R.L.* Role of bacterial vaginosis in pelvic inflammatory disease // Clin. Infect. Dis. — 1995. — Vol. 20 (Suppl. 2). — P. 271–275.
49. *Verhelst R., Verstraelen H., Claeys G.* et al. Cloning of 16S rRNA genes amplified from normal and disturbed vaginal microflora suggests a strong association between Atopobium vaginae, Gardnerella vaginalis and bacterial vaginosis // BMC Microbiol. 2004. — Vol. 4. — P. 16.
50. *Verstraelen H., Verhelst R., Claeys G.* et al. Culture-independent analysis of vaginal microflora: the unrecognized association of Atopobium vaginae with bacterial vaginosis // Am.J. Obstet. Gynecol. — 2004. — Vol. 191. — P. 1130–1132.
51. *Watts D.H., Krohn M.A., Hillier S.L., Eschenbach D.A.* Bacterial vaginosis as a risk factor for post-cesarean endometritis // Obstet. Gynecol. — 1990. — Vol. 75. — P. 52–58.
52. *Wiesenfeld H.C., Hillier S.L., Krohn M.A.* et al. Bacterial vaginosis is a strong predictor of Neisseria gonorrhoeae and Chlamydia trachomatis infection // Clin. Infect. Dis. — 2003. — Vol. 36. — P. 663–668.
53. *Wiesenfeld H., Hillier S., Krohn M.* et al. Lower genital tract infection and endometritis: Insight into subclinical pelvic inflammatory disease // Obstet. Gynecol. — 2002. — Vol. 100. — P. 456–463.
54. *Workowski K.A., Berman S.* Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2010 // MMWR Recomm Rep. — 2010. — Vol. 59. — P. 1–110.
55. *Xiao J.C., Xie L.F., Fang S.L.* et al. Symbiosis of Mycoplasma hominis in Trichomonas vaginalis may link metronidazole resistance in vitro // Parasitol. Res. — 2006. — Vol. 100. — P. 123–130.
56. *Zambrano D.* Clindamycin in the treatment of obstetric and gynecologic infections: a review // Clin. Ther. — 1991. — Vol. 13. — P. 58–80.
57. *Zozaya-Hinchliffe M., Martin D.H., Ferris M.J.* Prevalence and abundance of uncultivated Megasphaera-like bacteria in the human vaginal environment // Appl. Environ. Microbiol. — 2008. — Vol. 74. — P. 1656–1359.

DIAGNOSIS AND THERAPY OF BACTERIAL VAGINOSIS IN PREGNANCY

Shalepo K.V., Nazarova V.V., Menukhova Yu.N., Shipitsyna Ye.V., Savicheva A.M.

◆ **Resume.** Bacterial vaginosis (BV) is the most common vaginal disorder in women of reproductive age. This review presents literature data regarding a role of BV in adverse reproductive health outcomes, describes current methods used for BV diagnosis and issues of treatment of this disease in pregnant women.

◆ **Key words:** bacterial vaginosis; pregnancy; diagnosis; therapy.

◆ Информация об авторах

Шалепо Кира Валентиновна — канд. биол. наук, старший научный сотрудник лаборатории микробиологии. ФГБУ «Научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии им. Д.О. Отта» СЗО РАМН. 199034, Санкт-Петербург, Менделеевская линия д. 3. E-mail: 2474151@mail.ru.

Shalepo Kira Valentinovna — PhD, Senior Researcher, Laboratory of Microbiology. D.O. Ott Research Institute of Obstetrics and Gynecology RAMS. 3, Mendeleyevskaya line, St. Petersburg, 199034, Russia. E-mail: 2474151@mail.ru.

Назарова Вероника Викторовна — врач-бактериолог лаборатории микробиологии. ФГБУ «Научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии им. Д.О. Отта» СЗО РАМН. 199034, Санкт-Петербург, Менделеевская линия д. 3. E-mail: Nazarova111@bk.ru.

Nazarova Veronika Viktorovna — Bacteriologist, Laboratory of Microbiology. D.O. Ott Research Institute of Obstetrics and Gynecology RAMS. 3, Mendeleyevskaya line, St. Petersburg, 199034, Russia. E-mail: Nazarova111@bk.ru.

Менухова Юлия Николаевна — заведующая женской консультацией № 14. СПбГБУЗ «Городская поликлиника № 32». 197022, Санкт-Петербург, Вяземский переулок д. 3. E-mail: Yul-yul@list.ru.

Menukhova Yuliya Nikolayevna — Head of Women's Consultation N 14. City Clinic N 32, Women's Consultation N 14. 3, Vyazemskiy pereulok, St. Petersburg, 197022, Russia. E-mail: Yul-yul@list.ru.

Шипицына Елена Васильевна — д-р биол. наук, старший научный сотрудник лаборатории микробиологии. ФГБУ «Научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии им. Д.О. Отта» СЗО РАМН. 199034, Санкт-Петербург, Менделеевская линия д. 3. E-mail: shipitsyna@inbox.ru.

Shipitsyna Yelena Vasilyevna — PhD, Senior Researcher, Laboratory of Microbiology. D.O. Ott Research Institute of Obstetrics and Gynecology RAMS. 3, Mendeleyevskaya line, St. Petersburg, 199034, Russia. E-mail: shipitsyna@inbox.ru.

Савичева Алевтина Михайловна — д-р мед. наук, профессор, заведующая лабораторией микробиологии. ФГБУ «Научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии им. Д.О. Отта» СЗО РАМН. 199034, Санкт-Петербург, Менделеевская линия д. 3. E-mail: savitcheva@mail.ru.

Savicheva Alevtina Mikhailovna — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Head of the Laboratory of Microbiology. D.O. Ott Research Institute of Obstetrics and Gynecology RAMS. 3, Mendeleyevskaya line, St. Petersburg, 199034, Russia. E-mail: savitcheva@mail.ru.

УДК: 616.36-002:578.891

СПЕЦИФИЧЕСКАЯ ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА ВИРУСНЫХ ГЕПАТИТОВ

© **А.М. Сокурова**
ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет»
Минздрава России

Резюме. В РФ в последние годы заболеваемость хроническими формами вирусных гепатитов возросла. В связи с чем необходимо обеспечить качественную и своевременную диагностику этих инфекций. Методы специфической лабораторной диагностики вирусных гепатитов все время совершенствуются. Перечень маркеров инфицирования расширяется. Правильная интерпретация их сочетаний позволит врачам быстро оценить результаты исследований и назначить лечение. Для специфической лабораторной диагностики применяют следующие методы: иммунная электронная микроскопия (ИЭМ), иммуно-ферментный анализ (ИФА), полимеразная цепная реакция (ПЦР). Маркерами острого гепатита А являются anti-HAV Ig M и вирусная РНК. Наличие anti-HAV Ig G свидетельствует о перенесенном ранее заболевании. Диагностика вирусного гепатита В основана на выявлении антигенов вируса — HBsAg, HBeAg и антител к антигенам (Ig M и Ig G к HBcAg, Ig G к HBeAg, Ig G к HBsAg). Кроме того, проводят индикацию ДНК-вируса методом ПЦР. Серологическое исследование крови на маркеры гепатита D показано только у пациентов с наличием в крови HBsAg. Маркерами являются РНК вируса гепатита D и Ig M, Ig G к вирусу. Специфическая лабораторная диагностика гепатита С базируется на определении антител к структурным и неструктурным белкам вируса. Это отборочный тест. Выявление вирусной РНК считается «золотым стандартом» в диагностике гепатита С. Лабораторная диагностика гепатита Е проводится методом исключения специфических маркеров острых гепатитов А, В, С, а также методом ИЭМ — обнаружение вируса в фекалиях.

Ключевые слова: лабораторная диагностика; вирусный гепатит; иммуноферментный анализ; полимеразная цепная реакция; маркеры инфекции.

АКТУАЛЬНОСТЬ

В РФ в последние годы заболеваемость хроническими формами гепатитов возросла более чем в 2 раза. По данным Роспотребнадзора, в 2013 г. зарегистрировано 73 570 случаев хронических вирусных гепатитов (заболеваемость составляет 51 случай на 100 тыс. населения), в том числе около 500 случаев у детей до 14 лет включительно. В г. Санкт-Петербурге заболеваемость хроническими формами гепатитов значительно выше, чем в среднем по стране и составляет 184 случая на 100 тыс. населения. Заболеваемость острыми вирусными гепатитами в Российской Федерации постепенно снижается (в 2013 г. зарегистрировано 12 745 случаев острых вирусных гепатитов, в том числе около 3 тыс. случаев у детей до 14 лет включительно).

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Правильно выбрать алгоритм специфической лабораторной диагностики и интерпретировать полученные результаты, что позволит выявить заболевших, предотвратить распространение вирусных гепатитов, определить схему лечения.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Для специфической лабораторной диагностики применяют следующие методы:

- иммунная электронная микроскопия (ИЭМ);
- иммуно-ферментный анализ (ИФА);
- полимеразная цепная реакция (ПЦР).

СПЕЦИФИЧЕСКАЯ ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА ГЕПАТИТА А

Специфическая лабораторная диагностика гепатита А включает:

1. Выявление в сыворотке крови Ig M к вирусу гепатита А (ВГА, HAV) (anti-HAV Ig M) — маркер острой инфекции, в том числе бессимптомной формы. Иммуноглобулины класса М присутствуют в сыворотке крови с первых дней болезни и сохраняются до 3–6 месяцев [7].
2. Определение «анамнестических» Ig G к ВГА (anti-HAV Ig G) — выявление в сыворотке крови (появляются с 3–4-й недели заболевания и сохраняются на протяжении всей жизни, обеспечивая иммунитет; их наличие указывает на перенесенный в прошлом гепатит А или эффективную вакцинацию). Используется для определения иммунного статуса [7, 11].
3. Исследование фекалий на наличие ВГА методом ИЭМ. Проводится с эпидемиологической целью для выявления в очаге вспышки инфицированных лиц до проявления клинических симптомов заболевания, так как к моменту проявления клинических симптомов вирус в фекалиях практически отсутствует. Дети могут выделять вирус более длительно, чем взрослые, возможно, в течение нескольких недель после появления клинических симптомов заболевания [11, 12].
4. Определение в сыворотке крови РНК ВГА методом ПЦР — позволяет установить диагноз «острый гепатит А» (ОГА). РНК ВГА в среднем может определяться до 95 дней [7].

Таблица 1

Соответствие серологических маркеров HAV иммунному статусу обследуемого [11]

Серологические маркеры HAV	Иммунный статус
anti-HAV Ig M	ОГА
anti-HAV Ig M ± anti-HAV Ig G	Недавно перенесённый гепатит А
Отсутствие anti-HAV Ig M и anti-HAV Ig G	Отсутствие иммунитета к HAV
anti-HAV IgG	Иммунитет к HAV
РНК HAV	ОГА

В таблице 1 представлены основные серологические маркеры ВГА и их соответствие иммунному статусу обследуемого.

Условной защитной концентрацией специфических антител к ВГА для населения является 22 МЕ/л, а для спецконтингентов, в том числе военнослужащих, — не менее 30 МЕ/л [7].

СПЕЦИФИЧЕСКАЯ ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА ГЕПАТИТА В

Диагностика вирусного гепатита В (ГВ) основана на выявлении антигенов вируса — HBsAg, HBeAg, антител (Ig M и Ig G к HBcAg, Ig G к HBeAg, Ig G к HBsAg) методом ИФА (чувствительность 0,1 нг/мл), либо его ДНК в крови и других биологических жидкостях организма, а также в клетках и тканях органов методом ПЦР [2].

Самый важный маркер инфекции — HBsAg. Он обнаруживается начиная с 2–5-й недели от момента инфицирования и до момента выздоровления при острой инфекции (при хронической инфекции — пожизненно). Средняя продолжительность циркуляции в крови HBsAg — 70–80 суток. Однако при острой форме вирусного гепатита В существует период «окна», когда единственным маркером инфицированности являются Ig M к HBcAg. Время длительности фазы «окна» колеблется от 3 недель до 1 года [12].

Только комплексный анализ маркеров инфекции позволяет определить наличие вируса, установить клиническую стадию протекания инфекции (табл. 2) и иммунологический статус обследуемого, а также судить об эффективности лечения [11].

Взаимоисключающие маркеры (не могут присутствовать в крови одновременно): HBsAg и Ig G к HBsAg, HBeAg и Ig G к HBeAg.

КРАТКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СЕРОЛОГИЧЕСКИХ МАРКЕРОВ ГВ

HBsAg — основной и первый маркер инфицирования вирусом ГВ, появляется в крови в инкубационном периоде, циркулирует при остром заболевании до 5–6 месяцев. Положительный результат исследования на HBsAg должен быть проверен путем перестановки и последующего подтверждения в одном из тестов.

HBeAg — циркулирует только при наличии HBsAg. Появляется в крови больных острым или хроническим ГВ в фазе вирусемии, указывает на репликацию вируса в гепатоцитах и высокую инфекционность крови (антиген инфекционности).

Тестировать кровь на наличие HBeAg необходимо лишь при положительном результате на HBsAg. Длительность циркуляции HBeAg — важный прогностический признак. Его выявление через два месяца с начала заболевания свидетельствует о вероятном развитии хронического гепатита.

HBcAg — сердцевинный (коровый) антиген в крови в свободном виде не циркулирует и не определяется. Обнаруживается только в гепатоцитах при морфологическом исследовании биоптатов печени.

Ig M±Ig G к HBcAg — антитела к сердцевинному антигену — важный диагностический маркер, особенно при отрицательных результатах индикации HBsAg, свидетельствует о встрече организма с вирусом ГВ.

Таблица 2

Схема определения стадии болезни по серологическим маркерам ВГВ [11]

Стадия болезни	Маркеры ВГВ
Острая фаза болезни	ДНК ВГВ HBsAg HBeAg Ig M к HBcAg
Фаза реконвалесценции/хронический гепатит	Ig G к HBeAg Ig M±Ig G к HBcAg
Фаза «иммунологического» выздоровления	Ig G к HBsAg Ig G к HBeAg Ig M±Ig G к HBcAg

Таблица 3

Интерпретация сочетаний серологических маркеров вируса гепатита В [11]

Клиническое состояние	Серологические маркеры					
	HBsAg	Ig G к HBsAg	Ig M к HBcAg	Ig M±Ig G к HBcAg	HBeAg	Ig G к HBeAg
Острый ГВ, ранняя фаза	±	–	±	±	±	–
Острый ГВ, поздняя фаза	±/–	–	±	±	–	±
Острый ГВ, стадия реконвалесценции	–	–	–	±	–	±
Острый ГВ в анамнезе	–	±	–	±	–	±/–
Хронический ГВ	±/–	–	±/–	±	±/–	±
Вакцинация HBsAg	–	±	–	–	–	–

Ig M к HBcAg — один из наиболее ранних маркеров вирусного гепатита В. Выявляют у 100% больных острым ГВ, т.е. они могут быть единственным маркером в фазу «окна».

Ig G к HBeAg — указывают на начало стадии реконвалесценции при остром вирусном гепатите В.

Ig G к HBsAg — протективные (защитные) антитела к поверхностному антигену, являются показателем иммунитета (выздоровления) или иммунного ответа на вакцинацию против ГВ. «Защитная» концентрация составляет 10 МЕ и более [1–6, 8, 10–12].

В таблице 3 представлены основные алгоритмы интерпретации сочетаний серологических маркеров вируса ГВ.

ДНК вируса ГВ обнаруживается в сыворотке или плазме крови методом ПЦР. Ее наличие свидетельствует о высокой репликативной активности вируса. Количество ДНК вируса в крови быстро возрастает в течение инкубационного периода и становится максимальным в острой фазе заболевания. Циркуляция более 5–6 месяцев является неблагоприятным прогностическим критерием и свидетельствует о переходе инфекции в хроническую форму.

Количественная характеристика содержания ДНК вируса ГВ в клинических образцах важна для оценки эффективности противовирусной терапии. Если концентрация вируса меньше 10^5 копий/мл, то прогноз курса лечения благоприятный, если выше, то необходимо применить другие схемы лечения.

Частота выявления ДНК вируса ГВ коррелирует с частотой определения HBsAg, HBeAg и Ig M к HBcAg.

Используя технику ПЦР, можно определить и подтип HBsAg.

Так как в практику отечественного здравоохранения были включены национальные стандарты обязательного обнаружения различных концентраций поверхностного антигена вируса ГВ в образцах сывороток крови (с 2003 г. — 0,1 нг/мл), решающее значение для индикации HBsAg имеют такие методы как ИФА в различных модификациях и ПЦР [10, 12].

В исключительных случаях (если нет специального оборудования) разрешено использовать иммунохроматографический экспресс-тест (чувствительность 5 нг/мл) [2].

СПЕЦИФИЧЕСКАЯ ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА ГЕПАТИТА D

Серологическое исследование крови на маркеры вируса гепатита D (ВГD) показано только у пациентов с наличием в крови HBsAg, т.е. инфицированных вирусом ГВ.

Ежегодно на ВГD обследуют «здоровых» носителей HBsAg, а также пациентов с хроническим вирусным гепатитом В при обострениях и ухудшении состояния.

Маркеры инфицированности ВГD:

- РНК ВГD,
- Ig M±Ig G к ВГD,
- Ig M к ВГD,
- Ig G к ВГD.

Методы лабораторной диагностики: антитела в крови определяют методом ИФА, РНК ВГD — методом ПЦР.

При коинфекции в желтушный период на протяжении 2 недель выявляют РНК вируса и Ig M к ВГD. Несколько позднее, через 1–2 месяца с момента появления желтухи, выявляют Ig G к ВГD. Титр Ig G снижается до практически неопределяемых уровней после выздоровления, и не сохраняется никаких серологических маркеров того, что человек был когда-либо инфицирован ВГD.

При суперинфекции в острый период РНК ВГD может не выявляться. Наряду с Ig M к ВГD выявляют Ig G к ВГD, причем в более высоких титрах, чем при коинфекции. Стойкое увеличение титра Ig M ± Ig G к ВГD является маркером хронического гепатита D [3–6, 11].

СПЕЦИФИЧЕСКАЯ ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА ГЕПАТИТА С

Материал для исследования — кровь и сыворотка крови.

Первый метод — ИФА — определение антител к белкам вируса гепатита С (ВГС).

Современные диагностические тест-системы ИФА в качестве антигенов должны содержать полный спектр структурных и неструктурных белков вируса. Теперь используются тест-системы 4-го поколения, содержащие рекомбинантные С-, NS3-, NS4-, NS5-белки [2].

Также разработаны тест-системы ИФА и иммуноблотинга для раздельного определения антител к различным белкам ВГС. Их используют в качестве подтверждающих тестов и устанавливают стадию инфекционного процесса, так как первыми появляются антитела к С- и NS3-белкам, а антитела к NS4 и NS5 появляются позже. Но все эти антитела являются только маркерами инфицированности ВГС и защитной роли не играют.

Второй метод диагностики — ПЦР для определения РНК вируса. Этот метод позволяет выявить ВГС на 2–3-й неделе после заражения и это единственный достоверный критерий присутствия вируса в организме. Выявление РНК ВГС считается «золотым» стандартом в диагностике ГС и подтверждением положительных результатов обнаружения антител к белкам вируса. В настоящее время для индикации РНК ВГС используется ПЦР в качественном и количественном варианте. Чувствительность метода составляет 10–50 копий РНК в 1 мл крови. Кроме того, методом ПЦР определяют вирусную нагрузку (вирусная нагрузка считается высокой, если в крови содержится более 800000 МЕ/мл или 2 000 000 копий/мл вирусных РНК) и проводят генотипирование вируса. Для клинической практики достаточно разграничивать 5 субтипов ВГС: 1a, 1b, 2a, 2b, 3a. На территории РФ преобладающим генотипом является 1b, составляющий 80 % популяции вируса, далее с убывающей частотой — 3a, 1a, 2a. Генотипирование необходимио проводить всем пациентам до начала лечения для правильного назначения противовирусных препаратов и продолжительности терапии [9, 10].

Типируют ВГС путем обнаружения генетических изменений (мутаций) в консервативных областях вирусного генома: амплификация консервативных областей и анализ специфичных нуклеотидных последовательностей при помощи метода прямого секвенирования амплифицированных фрагментов с последующей ПЦР с типоспецифичными праймерами RFLP (анализ амплифицированных фрагментов с помощью ферментов рестрикции), обратной гибридизации с типоспецифичными зондами (LiPA) и SSCP (анализ конформационного полиморфизма одноцепочечных фрагментов ДНК).

ПЦР позволяет выявить РНК ВГС не только в сыворотке крови, но и в ткани печени, что важно в подтверждении роли вируса в формировании гепатоцеллюлярной карциномы при отсутствии антител к вирусу и его РНК в сыворотке крови [9, 10, 12].

СПЕЦИФИЧЕСКАЯ ЛАБОРАТОРНАЯ ДИАГНОСТИКА ГЕПАТИТА Е

Лабораторная диагностика гепатита Е проводится методом исключения специфических маркеров острых гепатитов А, В, С, а также методом ИЭМ — обнаружение вируса гепатита Е (ВГЕ) в фекалиях. Разработана ПЦР для детекции вирусной РНК. Кроме того, разработаны тест-системы ИФА для выявления антител в сыворотке крови к ВГЕ:

- Ig M (выявление больных в острой стадии болезни);
- общие антитела (Ig M±Ig G) — выявление больных в период реконвалесценции [11, 12].

ВЫВОДЫ

Признавая огромное значение вирусных гепатитов, Всемирная ассамблея здравоохранения в 2010 году приняла резолюцию WHA63.18, призвав применять комплексный подход к профилактике вирусных гепатитов и борьбе с ними. В связи с чем необходимо обеспечить качественную и сво-

Таблица 4

Перечень маркеров диагностики ВГС [11]

Цель исследования	Маркер ВГС
Диагностика ВГС	• Ig M ± Ig G к ВГС
Диагностика острого ВГС, мониторинг больных, определение прогноза и исхода	• Ig M ± Ig G к ВГС; • РНК ВГС; • раздельное определение антител к белкам: С, NS3, NS4, NS5
Скрининг доноров крови	• Ig M ± Ig G к ВГС
Скрининг беременных	• Ig M ± Ig G к ВГС
Скрининг групп повышенного риска	• Ig M ± Ig G к ВГС

евременную диагностику этих заболеваний. Методы специфической лабораторной диагностики вирусных гепатитов все время совершенствуются, перечень маркеров инфицирования расширяется, и правильная интерпретация их сочетаний позволит врачам быстро оценить результаты лабораторных исследований и назначить больному лечение.

ЛИТЕРАТУРА

1. Постановление Правительства Российской Федерации от 6 апреля 2004 г. № 154 «Вопросы Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека».
2. Приказ Минздрава России от 21.10.2002 г. № 322 «О применении в практике здравоохранения иммуноферментных тест-систем для выявления поверхностного антигена вируса гепатита В (HBsAg) и антител к вирусу гепатита С (анти-ВГС) в сыворотке крови человека».
3. Положение о Федеральной службе по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, утвержденное Постановлением Правительства Российской Федерации от 15.09.2005 г. № 569.3.
4. Приказ Минздравсоцразвития России от 22.02.2008 г. № 91 н «О порядке контроля за качеством донорской крови и ее компонентов».
5. Приказ Роспотребнадзора от 04.10.2007 г. № 269 «Об организации центра молекулярной эпидемиологии вирусных гепатитов».
6. Технический регламент «О требованиях безопасности крови, ее продуктов, кровезамещающих растворов и технических средств, используемых в трансфузионно-инфузионной терапии», утвержденный Постановлением Правительства Российской Федерации от 26.01.2010 г. № 29.
7. МУ 3.1.2837–11 «Профилактика инфекционных болезней. Кишечные инфекции. Эпидемиологический надзор и профилактика вирусного гепатита А».
8. МУ 3.1.2792–10 «Профилактика инфекционных болезней. Эпидемиологический надзор за гепатитом В».
9. *Пименов Н.Н., Чуланов В.П., Комарова С.В. и др.* Гепатит С в России: эпидемиологическая характеристика и пути совершенствования диагностики и надзора // Эпидемиология и инфекционные болезни. — 2012. — № 3. — С. 4–9.
10. *Ющук Н.Д., Климова Е.А., Знойко О.О. и др.* Протокол диагностики и лечения больных вирусными гепатитами В и С // Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. — 2010. — Т. 20, № 6. — С. 4–60.
11. Лабораторная диагностика инфекционных вирусных заболеваний. 2-е издание // Коллектив авторов СПб ГУЗ «Городской диагностический центр (вирусологичекий)», Экспертная лаборатория Минздрава РФ. — СПб, 2004. — 94 с.
12. Медицинские лабораторные технологии: руководство по клинической лабораторной диагностике: в 2 т. / В.В. Алексеев, В.Б. Сбойчаков, А.М. Сокурова и др.; Под ред. А.И. Карпищенко. — 3-е изд., перераб. и доп. — Т. 2. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. — 792 с.

SPECIFIC LABORATORY DIAGNOSIS OF VIRAL HEPATITIS

Sokurova A.M.

◆ **Resume.** During the last years, the incidence of chronic forms of viral hepatitis has increased. This necessitates the need for a reliable and timely means of diagnosis, which have been improved progressively. The list of markers of infection has been expanding, and the appropriate interpretation of this data would allow doctors to make the choice of treatment required for each particular case. The following methods are used for diagnosis of viral hepatitis: immunno-electron microscopy (IEM), enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), polymerase chain reaction (PCR). The markers of acute hepatitis A are: anti-HAV Ig M and the viral RNA. The presence of anti-HAV Ig G is indicative of a past history of disease. Diagnosis of viral hepatitis B is based on detection of virus antigens - HBsAg, HBeAg and antibodies (Ig M and G to the HBcAg, Ig G to the HBeAg and Ig G to the HBsAg). In addition, viral DNA detected by PCR is indicative for viral presence. Serological blood testing for markers of hepatitis D is informative only in patients with the presence of HBsAg in the blood. Important are the hepatitis D viral RNA and Ig M/G to the virus. Specific laboratory diagnosis of hepatitis C is based on the detection of antibodies to viral proteins, although detection of viral RNA is considered the «golden standard» in diagnosing of this disease. Laboratory diagnosis of hepatitis E is based on exclusion of specific markers of acute hepatitis A, B, C, as well as by the method of IEM, which relies on the detection of the virus in the feces.

◆ **Key words:** laboratory diagnosis of viral hepatitis; enzyme immunoassay; polymerase chain reaction; markers of infection.

◆ Информация об авторе

Сокурова Алла Михайловна — канд. биол. наук, доцент, кафедра микробиологии, вирусологии и иммунологии. ГБОУ ВПО СПбГПМУ Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: ansokurov@yandex.ru.

Sokurova Alla Mikhaylovna — PhD, Associate Professor, Department of Microbiology, Virology and Immunology. Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: ansokurov@yandex.ru.

УДК: 616.613-003.7

СОВРЕМЕННЫЕ АСПЕКТЫ ЭТИОЛОГИИ И ПАТОГЕНЕЗА МОЧЕКАМЕННОЙ БОЛЕЗНИ

© Т. Х. Назаров[3], Н. С. Тагиров[2], А. Г. Васильев[1], С. А. Маджидов[4], М. А.Ахмедов[3]

[1] Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет;

[2] Городская больница Святой преподобномученицы Елизаветы;

[3] Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова; [4] Александровская больница, Санкт-Петербург

Резюме. Мочекаменная болезнь является одной из наиболее актуальных проблем здравоохранения во всем мире, ее распространенность ежегодно растет. Исследование проблемы уролитиаза вышло в последние годы на качественно новый уровень в связи с применением мультидисциплинарного подхода и принципов доказательной медицины. Расширение изучения этиологии и патогенеза заболевания, разработка и применение высокотехнологичных методов диагностики и лечения дали возможность разрешить многие проблемы и поставить новые, выявить перспективы будущих научных и практических работ. В статье представлен обзор современных данных, касающихся этиологии и патогенеза мочекаменной болезни.

Ключевые слова: урология; патологическая физиология; мочекаменная болезнь; этиология и патогенез; литогенез.

Мочекаменная болезнь (МКБ) является одной из наиболее актуальных проблем здравоохранения во всем мире, так как ее распространенность ежегодно растет на 0,5–5,3 %. Значительная распространенность уролитиаза в популяции (не менее 5 % населения индустриально развитых стран) заставляет постоянно исследовать этиологию и патогенез, искать эффективные механизмы профилактики и метафилактики, совершенствования диагностических методов, развития новых технологий консервативного и оперативного лечения [57]. Заболеваемость сильно варьирует в различных странах мира, составляя в среднем: 1–5 % в Азии, 5–9 % в Европе, 13 % в Северной Америке и до 20 % в Саудовской Аравии [64].

Особенную актуальность в последние годы обретает значимость уролитиаза в связи с глобальными демографическими сдвигами. Постоянное смещение возрастной пирамиды общества развитых стран в сторону нарастания удельного веса пожилых и старческих групп населения приводит к увеличению частоты мочекаменной болезни, которая составляет в группе 65–69 лет 8,8 % — у мужчин и 5,6 % — у женщин по сравнению с 3,7 % и 2,8 % соответственно в группе 30–34 лет [54]. Распространность уролитиаза в таких странах, как США, Италия, Германия, Испания, Япония, за последние 20 лет удвоилась, причем особенно быстро в последние годы [65].

По мнению Taylor E. N. с соавт. (2008) и Chang I. H. с соавт. (2011), ведущими причинами такой неблагоприятной динамики являются: изменения образа жизни и питания людей, находящие свое выражение в эпидемии метаболического синдрома, а по данным Brikowski T. H. с соавт. (2008) — также глобальные климатические изменения [43]. По прогнозам специалистов в связи с глобальным потеплением ожидается увеличение доли населения, живущего в зонах повышенного риска камнеобразования, с 40 % на начало текущего столетия до 70 % к его завершению [35].

Абсолютное число зарегистрированных больных МКБ в России за 2002–2009 гг. увеличилось на 17,3 %, причем рост этого показателя в 2009 году по сравнению с 2008 годом составил 3,5 % (с 502,5 до 520,2 на 100 000 человек населения) [4]. МКБ занимает одно из первых мест среди урологических заболеваний (в среднем по России — 34,2 %). Больные составляют 30–40 % всего контингента урологических стационаров [27]. Как отмечают Лопаткин Н. А., Дзеранов Н. А. (2003) выявляется отчетливая эндемичность регионов России как по частоте, так и по виду образуемых мочевых камней. Так, в Московском регионе — доминируют оксалаты, а в южных регионах страны — камни из соединений мочевой кислоты. При этом уролитиаз в 70 % случаев диагностируется в возрасте 30–60 лет, две трети пациентов составляют мужчины [40, 4, 75]. Этот факт определяет значимость изучения патогенеза нефролитиаза у мужчин в связи с имеющимися гормональными изменениями. Прогрессивный рост распространенности МКБ определяет медицинскую, социальную и экономическую значимость проблемы.

Исследование проблемы уролитиаза вышло в последние годы на качественно новый уровень в связи с применением мультидисциплинарного подхода и принципов доказательной медицины. Расширение изучения этиологии и патогенеза заболевания, разработка и применение высокотехнологичных методов диагностики и лечения дали возможность разрешить многие проблемы и поставить новые, выявить перспективы будущих научных и практических работ [35, 6].

Помимо традиционных инструментальных и лабораторных методов диагностики МКБ, получили распространение физические и физико-химические методы для определения фазового состава мочевых камней и химических характеристик мочи, что позволило уточнить и расширить представления о метаболическом состоянии пациентов с уролитиазом [2, 23].

Тем не менее в настоящее время причины МКБ изучены недостаточно. Из-за отсутствия эффективных патогенетических методов лечения и метафилактики уролитиаза в 35–75 % заболевание носит рецидивирующий характер. В результате нередко приходится прибегать к хирургическим вмешательствам, которые в 22–28 % приводят к различным осложнениям, в 11 % заканчиваются нефрэктомией и в 3 % случаев летальным исходом [14, 73]. В отечественной и зарубежной литературе имеются единичные сообщения о значении и способах коррекции метаболических нарушений при МКБ [2, 13, 55]. До сих пор нет единого мнения в отношении целесообразности и эффективности профилактических мероприятий после удаления конкрементов [5, 12, 16, 28, 63].

В настоящее время уролитиаз признан полиэтиологичным заболеванием. Причины его возникновения традиционно делят на экзогенные и эндогенные. Иногда наблюдается их тесная взаимосвязь, в некоторых случаях возможно четко выделить одну из причин. К экзогенным причинам относят климат, биогеохимические особенности почв, воды, факторы питания; социальные и другие причины [25]. Эндогенные этиологические факторы заложены в организме человека. Они могут быть генетическими, врожденными и приобретенными в процессе жизни человека [3].

В научной литературе роли экзогенных факторов в этиологии уролитиаза уделяется особое внимание. К ним относят климато-географические, диетарные, ятрогенные, социально-экономические факторы, профессии и другие [8, 15]. Климат (температурный режим воздуха, влажность, осадки, инсоляция) может способствовать увеличению или уменьшению заболеваемости нефролитиазом. Биогеохимические особенности территории, на которой постоянно проживает коренное население, также в той или иной степени влияют на заболеваемость уролитиазом. Основными причинами здесь служат физико-химическое состояние почвы, питьевой воды и местные продукты питания в зависимости от уровня содержания в них микро-, макроэлементов и витаминов [14, 29].

Доказано, что меланин, содержащийся, в частности, в некоторых детских молочных смесях, вызывает у детей образование мочекислых камней, имеющих быстрый рост и приводящих к почечной недостаточности [76].

Среди экзогенных причин большой удельный вес принимают также социальные факторы. Они разнообразны и включают в себя социально-экономический уровень развития общества, научно-технический прогресс, культуру, гигиену труда, особенности питания, отношение к физической культуре и прочее [8]. Основной из них — это гиподинамия, связанная с личностными особенностями человека или профессиональной необходимостью. Основным последствием гиподинамии является снижение метаболических процессов в организме, которое сопровождается избыточным накоплением уробразующих веществ: кальция, фосфатов и мочевой кислоты [24, 46, 50].

В литературе признано, что некоторые химические вещества и медикаменты могут служить этиологическими или патогенетическими факторами нефролитиаза. При этом одни из них вызывают метаболические нарушения в организме в целом, которые способствуют гиперконцентрации литообразующих веществ в моче (щавелевой, мочевой кислот, кальция, фосфатов и др.). Другие же вещества воздействуют непосредственно на почки, вызывая локальные изменения в них. Многие авторы при специальных экспериментах находят в центре мочевых камней различные химические и лекарственные вещества, такие как сульфаметоксазол, нитрофураны, тетрациклин, сульфонамиды, триамтерен [47], а также протеазные ингибиторы (индинавир), которые используются для лечения ВИЧ-инфицированных пациентов [51].

Сложна и многогранна проблема питания как фактора риска развития уролитиаза. За последние годы накоплены многочисленные данные о роли факторов питания в этиологии нефролитиаза. Пища с высоким содержанием животного белка приводит к увеличению выделения кальция, оксалатов, уратов и уменьшению количества цитратов в моче [66]. В то же время вопрос о влиянии избыточного потребления кальция с пищей на процесс камнеобразования окончательно не решен. Анализ стандартизованных по возрасту, полу и индексу массы тела групп здоровых лиц и больных с кальцийсодержащими камнями верхних мочевых путей, проведенный Al Zahrani H. et al. (2000) [36], позволил определить пищевые факторы риска рецидивного уролитиаза. Однако ограничение потребления больными кальция с пищей должно быть строго обосновано, поскольку может стимулировать образование кальций-оксалатных камней за счет повышенного всасывания оксала-

тов из желудочно-кишечного тракта [37]. Результаты проспективных исследований убедительно доказывают снижение риска камнеобразования при увеличении потреблении пищевого кальция до физиологически достаточного уровня 1000–1200 мг в сутки [72].

В настоящее время нет убедительных данных о метаболическом эффекте жиров на образование почечных камней [39]. Однако потребление животного жира усиливает экскрецию оксалатов [61], а нефрокальциноз, как начальный признак развивающегося уролитиаза, может быть индуцирован у крыс богатой липидами диетой, хотя известно, что эйкозопентаеновая кислота рыбьего жира играет защитную роль в литогенезе.

Дефицит воды, который может развиться при недостаточном поступлении жидкости в организм или усиленном ее выделении, приводит к повышенному накоплению метаболитов, в том числе и камнеобразующих веществ. Снижается реабсорбция метаболитов в канальцах почек и возрастает их концентрация в моче. При обезвоживании организма кристаллоурии встречаются часто [52]. Насыщение организма жесткой, сильно минерализированной водой с преобладанием в ее ионном составе кальция, является лишь одним из предрасполагающих камнеобразованию факторов, проявляющихся при определенных условиях. Результаты определения индекса перенасыщенности мочи кальцием и оксалатом свидетельствуют об обратной зависимости его от объема выпиваемой жидкости и достигаемого диуреза [62].

Нередко факторами МКБ являются инородные тела и дренажные системы мочевых путей. Инородными телами мочевых путей следует также считать и все дренажные системы почек и мочевых путей — нефростомы, стенты, цистостомы, постоянные катетеры, которые применяются в процессе лечения больного. Условно к «инородным телам» можно отнести также и сгустки крови, фрагменты собственных некротизированных тканей, на которых часто формируются вторичные камни [2].

Высок в настоящее время интерес к исследованию возможных эндогенных причин уролитиаза, в частности метаболического синдрома. Рядом отечественных и зарубежных ученых предложен новый подход: отнести метаболический синдром не только к факторам риска мочекислой формы заболевания, но и предложить считать мочекаменную болезнь новым его компонентом [17, 49]. По мнению Аполихина О.И. с соавт. (2011) [3], ультразвуковое исследование мочевыделительной системы показано всем пациентам с метаболическим синдромом, так как оно позволяет выявить мочевые конкременты на ранней стадии заболевания при отсутствии характерных жалоб. Ликвидация ожирения и инсулинорезистентности при помощи диеты, изменения образа жизни и медицинской терапии может предотвратить развитие МКБ, а также ее рецидивирование.

На основе проведенных исследований патогенеза нефролитиаза с позиций его связи с другими заболеваниями и нарушениями установлено, что у женщин с кальциевым нефролитиазом избыточная масса тела и ожирение линейно связаны с повышением частоты гиперкальциурии [62]. Независимо от пола ожирение ведет к гиперэкскреции мочевой кислоты и неорганических фосфатов. Большое значение имеют клинические наблюдения, показавшие, что частота встречаемости мочекаменной болезни у пациентов с сиалолитиазом составляет 43 %, что дало основание считать эти заболевания не отдельными нозологическими формами, а единым сложным процессом патогенного минералообразования в организме человека [31]. Абдоминальное ожирение у пациентов мужского пола с кальциевым уролитиазом сопровождается повышением почечной суточной экскреции мочевой кислоты, общего кальция и неорганических фосфатов, что свидетельствует о его значении в генезе наиболее распространенных форм мочекаменной болезни и о возможном неблагоприятном влиянии на течение заболевания у пациентов с мочекислыми камнями. Уменьшение окружности талии является дополнительным путем воздействия при лечении пациентов с мочекаменной болезнью и ее профилактике [18].

В специальной литературе активно обсуждаются вопросы, касающиеся роли ингибиторов и промоторов камнеобразования. Проблема процесса литогенеза остается трудной и дискутабельной. Многие исследования последних лет выявили ведущую роль бляшек Рэндалла в патогенезе кальциевого уролитиаза. Спектр возможных патофизиологических механизмов уролитиаза расширяет обнаружение меди в паре с кальцием в папиллярных бляшках [48, 44]. Установлено, что моча пациентов с МКБ по сравнению с мочой здоровых людей характеризуется снижением содержания белка Tamm-Horsfall и аполипопротеина D и повышением концетрации лизина. Агрегации кристаллов и камнеобразованию способствует смещение белкового распределения в моче пациентов с уролитиазом [71]. Установлено, что фитат играет важную роль на первых этапах кальцификации, что позволяет предупредить появление значительного количества кристаллов гидроксиапатита; выявлены особенности действия некоторых ингибиторов

кристаллизации. Как отмечают Grases F. с соавт. (2008) [52], на начальных стадиях кальцификации остеопонтин не оказывает действия, а регулирует активность макрофагов и остеокластов, способствуя фагоцитозу и деструкции гидроксиапатита. В эксперименте на мышах доказано влияние на литогенез андрогенов, которые являются промоторами синтеза щавелевой кислоты в печени и почечной экскреции оксалатов [68].

Фиброзные изменения в ткани почки также играют определенную роль в патогенезе и прогрессировании нефролитиаза: выраженность фиброза в тубулоинтерстиции может зависеть от величины поражения почки мочевым камнем [26].

К эндогенным этиологическим факторам следует отнести изменения тканей почки [74], патологические изменения почек, мочевыводящих путей и уродинамики [10, 23], нарушения микроциркуляции в почках и наличие в них инфекции [9], изменения состава мочи, усиленное выделение литогенных веществ [57].

Среди ведущих эндогенных этиологических факторов возникновения нефролитиаза большое значение придают генетическим, которые могут стать причиной развития полигенно наследуемых мембранопатий, врожденных и приобретенных энзимопатий, тубулопатий и метаболических нефропатий, а также некоторых моногенных форм нарушений обмена литогенных веществ [40].

Наиболее частой формой уролитиаза является перенасыщение мочи солями кальция, возникающее вследствие нарушения метаболизма кальция. Более 80% всех мочевых конкрементов содержат в своем составе кальций [8, 70]. В настоящее время выделяют три основных эндогенных механизма развития гиперкальциурии: повышенное всасывание кальция в кишечнике (абсорбтивная гиперкальциурия); нарушение метаболизма кости, что приводит к повышенной мобилизации кальция из костной ткани (резорбтивная гиперкальциурия); нарушение почечной реабсорбции кальция или фосфора (реабсорбтивная гиперкальциурия) [14].

Важное место в патогенезе уролитиаза занимает метаболизм фосфора. Концентрация сывороточного или плазменного неорганического фосфата у здорового человека составляет 0,97–1,6 ммоль/л, в моче 19,4–29,1 ммоль/л. Фильтрации в клубочках подвергается лишь от 3 до 20% фосфатов. 80% из них реабсорбируется канальцевым эпителием главным образом в проксимальном отделе. Фосфатурия — одно из наиболее частых проявлений нефролитиаза. В то же время в литературе отсутствует четкое разграничение видов фосфатурии, ее в основном разделяют на истинную и ложную [29]. Истинная фосфатурия при уролитиазе предшествует камнеобразованию, ложная является следствием присоединившихся осложнений и, прежде всего, пиелонефрита.

При уролитиазе в организме некоторых пациентов отмечается нарушение метаболизма щавелевой кислоты. При вступлении аниона щавелевой кислоты в химическую связь с катионом кальция образуется малорастворимая соль — оксалат кальция в виде моногидрата (вевеллит) и дигидрата (ведделлит). Кристаллы ведделита (Са-оксалат-дигидрат) светло-желтого цвета и в течение литотрипсии они разрушаются легче, чем камни из вевеллита, но легко рецидивируют. В норме уровень щавелевой кислоты в сыворотке крови достигает 0,011 ммоль/л, в моче — 0,22 ммоль/сутки [16]. Отсутствие в составе кишечной флоры бактерий *Oxalobacter formigenes*, метаболизирующих оксалат, также рассматривается как фактор риска развития гипероксалурии и рецидивного оксалатного уролитиаза [67].

Составной частью метаболических нарушений при уролитиазе являются нарушения пуринового обмена и метаболизма мочевой кислоты. С клинической точки зрения различают три типа нарушений пуринового обмена. Первый обусловлен повышенным, синтезом мочевой кислоты в организме (метаболический тип). Второй возникает вследствие снижения выделения (элиминации) мочевой кислоты почками (почечный тип). Существует и третий тип, когда, наряду с гиперпродукцией мочевой кислоты, замедлено ее выделение почками (смешанный тип). Гиперурикемия и гиперурикозурия являются основными симптомами нарушения пуринового обмена. Распространенность гиперурикемии среды населения составляет 8–13,9%, а гиперурикозурии 6–26% [37, 42]. Камни мочевой кислоты составляют 15% мочевых камней. Большинство пациентов с камнями из мочевой кислоты — это пожилые люди чаще всего около или после 60 лет. Молодые пациенты с камнями из мочевой кислоты часто имеют избыточную массу тела или ожирение. У мужчин данный тип камней образуется от двух до четырех раз чаще, чем у женщин. Камни мочевой кислоты являются основным типом камней, которые могут быть растворены медикаментозным способом. Данный вид терапии успешен в 90% случаев [25].

Важное значение в патогенезе уролитиаза играет мочевая инфекция и хронический пиелонефрит [21, 60]. Микроорганизмы способны инициировать и потенцировать камнеобразование за счет увеличения содержания мукопротеидов, уростаза, нарушения кровотока и транспорта камнеобра-

зующих веществ в канальцевой системе почек [24, 58]. Поиск способов, нейтрализующих литогенные свойства уропатогенной микрофлоры, позволит повысить эффективность лечения хронического калькулезного пиелонефрита.

Общим звеном патогенеза пиелонефрита и уролитиаза могут быть тубулопатии врожденного или приобретенного характера. Особенно существенную этиологическую роль играет пиелонефрит при рецидивном камнеобразовании в почках, причем от активности воспалительного процесса зависит усиление экскреции литогенных веществ [13, 14].

Существенную роль в формировании инфекции мочевыводящих путей и уролитиаза играют иммунные факторы [7, 30, 52]. Как отмечает большинство исследователей, нарушения иммунного статуса у таких больных проявляются снижением содержания Т-лимфоцитов, падением их функциональной активности и дисбалансом их регуляторных субпопуляций [34, 38]. Авторы считают, что иммунорегуляторный дисбаланс — снижение соотношения Т-хелперы/Т-супрессоры — у больных при хроническом течении пиелонефрита связан, в основном с повышением содержания в крови Т-супрессорной субпопуляции.

У значительной части больных МКБ (11–36 %) отсутствуют какие-либо метаболические нарушения литогенного характера [19, 59], а у 40–70 % больных с кальциевыми камнями гиперкальциурия, как один из ведущих факторов риска камнеобразования, не выявляется [74]. В связи с этим в последние годы активно ведется поиск лабораторно-диагностических методов интегральной оценки риска камнеобразования. Один из таких методов основан на исследовании структурных особенностей высыхающей капли мочи больных мочекаменной болезнью [32]. Однако, по данным Н. К. Дзеранова и соавт. [13], метод не обладает достаточной прогностичностью, не позволяет выявить метаболический тип уролитиаза и слабо коррелирует с химическим составом конкремента. Другая часть исследований посвящена разработке расчетных индексов, отражающих степень перенасыщенности мочи или состояние баланса между ионами литогенных солей (кальция и оксалатов) и ингибиторами их кристаллизации (цитратов и ионов магния) [19, 23]. Исследования, проведенные Boyce, Garvey и Norlfleet [29], показали, что моча здорового человека содержит в 11 раз больше коллоидного материала, чем моча больных МКБ.

Выделение веществ почками имеет суточный ритм — в дневные часы выше, чем ночью [33]. Естественная вариабельность химического состава мочи обусловливает отсутствие точных численных значений «нормы» ее показателей. Этим же определяется и отсутствие однозначного соответствия состава мочи и ее физико-химических свойств. Концентрация отдельных компонентов мочи здоровой почки в течение нескольких часов изменяется в 5–20 раз. Концентрация ионов водорода за это время обычно изменяется в 104 раз. Несомненный интерес для исследования высокодисперсных предшественников мочевых камней представляют их кристалло-оптические свойства [11]. Кристаллы мочевых камней относятся в основном к ромбической, моноклинной, тетрагональной системе. Образование обычных кристаллов состоит из двух стадий: 1) возникновение зародышей (центров кристаллизации) в пересыщенном растворе, 2) роста зародышей, что приводит к образованию достаточно крупных кристаллов.

Патогенез уролитиаза сложен и многовариантен, во многом зависит от специфичности этиологических факторов, длительности, сменяемости и интенсивности их воздействия, типа камнеобразования, продолжительности существования самой болезни и возникающих при этом вторичных осложнений. Изучение разнообразных групп факторов, которые участвуют в процессе камнеобразования, представляет большие трудности. Это объясняется еще и тем, что не установлено, действуют ли эти факторы в отдельности или совместно в различных комбинациях. Можно предположить, что некоторые из них являются постоянными, а другие могут стать толчком к камнеобразованию и перестать существовать. Не установлено также, подчиняется ли образование различных видов камней одним и тем же закономерностям [22, 25].

Под действием уреазопродуцирующих бактерий образуются так называемые «инфекционные камни». В результате расщепления мочевины происходит подщелачивание мочи и образование камней из струвита или карбонатапатита. Среди многочисленных теорий литогенеза, известных к настоящему времени, основными считаются три. Теория преципитации и кристаллизации рассматривает образование камня как физико-химический процесс преципитации литогенных солей из перенасыщенной мочи. При этом предполагается, что микрокристалл либо чужеродное тело в пересыщенной моче вызывает рост камней кристаллической структуры. Ингибиторная теория объясняет образование камней нарушением свойств ингибиторов и развитием дисбаланса между активностью ингибиторов и промоторов кристаллизации у камнеобразователей. Матричная теория рассматривает

в качестве начального процесса камнеобразования выпадение в осадок органических веществ, которые, выполняя роль центров кристаллизации (нуклеол), инициируют кристаллизацию неорганических компонентов. Таким образом, органический матрикс конкремента, составляющий 2–5 % его общего веса, служит ядром формирования кристаллической решетки камня. [8, 9, 65]

Согласно общей схеме мочевые конкременты образуются в результате ряда последовательных этапов. Первым является нуклеация с формированием центра кристаллизации в перенасыщенной мочевой среде. В дальнейшем процесс превращения центра кристаллизации в конкремент проходит через такие этапы, как рост кристаллов, эпитаксиальный рост (то есть ориентированный рост одного кристалла на поверхности другого), агрегация кристаллов и, в конечном счете, прикрепления их к поверхности эпителиальных клеток [41, 53]. Нуклеация может быть гомогенной, если процесс начинается с преципитации кристаллов растворенной камнеобразующей соли, или гетерогенной, когда инициаторами кристаллообразования служат прочие частицы или кристаллы, в том числе макромолекулы и фрагменты мембран клеток тубулярного эпителия [5, 56, 57]. Значительная роль в концепции формального литогенеза отводится, модификаторам кристаллообразования; особым макромолекулам мочи, способным контролировать процесс образования кристаллов в биологических жидкостях [9]. Подводя итог, можно сказать, что процесс камнеобразования является результатом сложного взаимодействия разнообразных экзо- и эндогенных факторов риска и модификаторов кристаллообразования.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Аляев Ю. Г., Кузьмичева Г. М., Колесникова М. О.* и др. Клиническое значение физико-химического исследования состава мочевых камней и мочи // Урология. — 2009. — № 1. — С. 8–12.
2. *Аляев Ю. Г. Руденко В. И., Филосова Е. В.* Современные аспекты медикаментозного лечения больных МКБ // РМЖ. — 2004. — Т. 12, № 8. — С. 534.
3. *Аполихин О. И., Калинченко С. Ю., Камалов А. А.* и др. Мочекаменная болезнь как новый компонент метаболического синдрома // Саратовский научно-медицинский журнал. — 2011. — Т. 7, № 2. — С. 117.
4. *Аполихин О. И., Сивков А. В., Бешлиев Д. А.* и др. Анализ уронефрологической заболеваемости в Российской Федерации по данным официальной статистики // Экспериментальная и клиническая урология. — 2010. — № 1. — С. 4–11.
5. *Борисов В. В., Дзеранов Н. К.* Консервативная литокинетическая терапия камней почек и мочеточников. — М.: Оверлей, 2006. — С. 56.
6. *Васильев А.Г., Комяков Б.К., Тагиров Н.С., Мусаев С. А.* Чрескожная нефролитотрипсия в лечении коралловидного нефролитиаза // Профилактическая и клиническая медицина.— 2009.— № 4.— С.183–186.
7. *Васильев А. Г., Чурилов Л. П.* Иммунология и иммунопатология. Руководство по иммунологии и иммунопатологии. — СПб.: Сотис, 2006. — 180 с.
8. *Вощула В. И.* Мочекаменная болезнь: этиотропное и патогенетическое лечение, профилактика. — Минск: ВЭВЭР, 2006. — 268 с.
9. *Гаджиев Н. К.* Двусторонний нефролитиаз: физико-химические аспекты патогенеза и прогнозирование риска развития заболевания: Дис. ... канд. мед. наук. — СПб.: ВМедА, 2010. — 155 с.
10. *Глыбочко П.В., Чехонацкая М.Л., Пискунова Л.В.* Состояние уродинамики нижних мочевых путей плода при задержке внутриутробного развития // Саратовский научно-мед. журнал. – 2011. – Т. 7, № 2. – С. 513–517.
11. *Голованова О. А., Борбат В. Ф.* Почечные камни. — М., 2005. — 171 с.
12. *Дасаева Л. А., Шатохина С. Н., Шилов Е. М.* Диагностика, медикаментозное лечение и профилактика мочекаменной болезни // Клин. медицина. — 2004. — № 1. — С. 21–26.
13. *Дзеранов Н. К., Константинова О. В., Бешлиев Д. А.* и др. Современные представления об этиопатогенезе и приципах лечения мочекаменной болезни // Фарматека. — 2004. — № 11. — С. 17–20.
14. *Дзеранов Н. К., Лопаткин Н. А.* Мочекаменная болезнь. Клинические рекомендации. — М.: Оверлей, 2007. — 296 с.
15. *Дутов В. В.* Современные аспекты лечения некоторых форм мочекаменной болезни: Автореф. дисс. докт. мед. наук. — М., 2000. — 26 с.
16. *Колпаков И. С.* Мочекаменная болезнь. — М.: Academia, 2006. — 224 с.
17. *Константинова О. В., Катибов М. И., Яненко Э. К.* и др. Ожирение и мочекаменная болезнь // Экспериментальная и клиническая урология. — 2013. — № 2. — С. 65–67.
18. *Константинова О. В., Яненко Э. К.* Связь пуринового обмена и окружности талии у больных кальциевым уролитиазом // Тезисы конференции «Рациональная фармакотерапия в урологии». — М., 2012. — С. 60–61.
19. *Лисовая Н. А., Носкин Л. А., Эмануэль В. Л.* и соавт. Дифференциация механизмов камнеобразования на основе комплексного изучения субфракционного состава, осмолярности и крисстализацией солей мочи у детей с различной патологией почек // Вестник нефрологии. — 2001. — № 1. — С. 18–22.

20. *Лопаткин Н.А., Дзеранов Н.К.* 15-летний опыт применения ДЛТ в лечении МКБ // Материалы Пленума правления Российского общества урологов (Сочи, 28–30 апреля 2003). — М., 2003. — С. 5–25.
21. *Лопаткин Н.А., Трапезникова М.Ф., Дутов В.В.* и др. Дистанционная ударно-волновая литотрипсия: прошлое, настоящее, будущее // Урология. — 2007. — № 6. — С. 3–13.
22. *Лопаткин Н.А., Яненко Э.К.* Мочекаменная болезнь // Русский медицинский журнал. — 2000. — Т. 8, № 3. — С. 117–120.
23. *Назаров Т.Х.* Современные аспекты патогенеза, диагностики и лечения мочекаменной болезни: Дис… докт. мед. наук. — СПб.: ВМедА, 2009. — 421 с.
24. *Переверзев А.С.* Новые направления в проблеме патогенеза, и лечения инфекции мочевых путей // Инфекции в урологии. — Харьков, 2005. — С. 4–24.
25. *Переверзев А.С., Россихин В.В., Илюхин Ю.А., Ярославский В.Л.* Камни почек и мочеточников. — Харьков, 2004. — 224 с.
26. *Россоловский А.Н., Попков В.М., Понукалин А.Н., Блюмберг Б.И.* Оценка тубулоинтерстициальных изменений у больных МКБ с помощью неинвазивных маркеров фиброза // Материалы пленума Российского общества урологов. — Краснодар, 2010. — С. 202–203.
27. *Руденко В.И.* Мочекаменная болезнь. Актуальные вопросы диагностики и выбора метода лечения: Дис… докт. мед. наук. — М., 2004. — 347 с.
28. *Тагиров Н.С., Назаров Т.Х., Васильев А.Г., Лихтшангоф А.З., Лазаренко И.Б., Маджидов С.А., Ахмедов М.А.* Опыт применения чрескожной нефролитотрипсии и контактной уретеролитотрипсии в комплексном лечении мочекаменной болезни // Профилактическая и клиническая медицина. — 2012. — № 4. — С. 30–33.
29. *Тиктинский О.Л., Александров В.П.* Мочекаменная болезнь. — СПб.: Питер; 2000. — 346 с.
30. *Цыган Н.В., Одинак М.М., Пелешок А.С., Марченко С.П., Наумов А.Б., Трашков А.П., Васильев А.Г., Хубулава Г.Г., Леванович В.В.* Нейропротекция при реконструктивных операциях на дуге аорты // Вестник Российской военно-медицинской академии. — 2012. — № 2. — С. 119–127.
31. *Ченина И.Н., Неймарк А.И., Неймарк Б.А.* Патогенное минералообразование в почках и слюнных железах // Эксп. и клин. урология. — 2010. — № 4. — С. 30–31.
32. *Шатохина С.Н., Шабалин В.Н.* Ранняя диагностика уролитиаза, определение степени его активности и состава камнеобразующих солей мочи (система литое) // Урология и нефрология. — 1998. — № 1. — С. 19–23.
33. *Шейман Дж. А.* Патофизиология почки. — М.: Бином 2007. — 208 с.
34. *Эрман А.М.* Ультрафиолетовое облучение в комплексном лечении острого пиелонефрита // Автореф. Дис… канд. мед. наук. — М., 1998. — 24 с.
35. *Яненко Э.К., Меринов Д.С., Константинова О.В.* и др. Современные тенденции в эпидемиологии, диагностике и лечении мочекаменной болезни // Экспериментальная и клиническая урология. — 2012. — № 3. — С. 19–24.
36. *A1 Zahrani H., Norman R.W., Thompson C., Weerasinghe S.* The dietary habits of idiopathic calcium stone-formers and normal control subjects // Brit.J. Urol. Int. — 2000. — Vol. 85, N 6. — P. 616–620.
37. *Assimos D.G. Holmes R.P.* Role of diet in the therapy of urolithiasis // Urol. Clin. North. Am. — 2000. — Vol. 27. — № 2. — P. 255–268.
38. *Bagga H.S., Chi T., Miller J., Stoller M.L.* New insights into the pathogenesis of renal calculi // Urol Clin North Am. — 2013. — Vol. 40, № 1. — P.1–12.
39. *Bailly G.G., Norman R.W., Thompson O.* Effects of dietary fat on the urinary risk factors of calcium stone disease // Urology. — 2000, Jul. — Vol. 56, № l. —P. 40–44.
40. *Bartoletti R., Cai T., Mondaini N.* et al. Epidemiology and risk factors in urolithiasis // Urol. Int. — 2007. — Vol. 79, Suppl. — P. 3–7.
41. *Batinic D.* et al. Value of the urinary stone promoters/inhibitors ratios in the estimation of the risk of urolithiasis // J. Chem. Inf. Comput. Sci. — 2000. — Vol. 40, № 3. — P. 607–610.
42. *Bell T.V., Fenlon H.M., DavisomB.D.* et al. Unenhanced helical CT criteria to differentiate distal ureteral calculi from pelvic phleboliths // Radiology. — 2007. — № 5. — P. 363–367.
43. *Brikowski T.H., Lotan Y., Pearle M.S.* Climate-related increase in the prevalence of urolithiasis in the United States // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 2008. — Vol. 105, № 28. — P. 9841–9846.
44. *Ciudin A., Luque M.P, Salvador R.* Validation of Randall's plaque theory by using the unenhanced abdominal CT // 27th Annual EAU Congress. — Paris, 2012. — Abstracts. — № 943.
45. *Chang I.H., Kim K.D., Moon Y.T.* et al. Possible relationship between metabolic syndrome traits and nephrolithiasis: incidence for 15 years according to gender // Korean J Urol. — 2011. — Vol. 52, N 8. — P. 548–553.
46. *Cho S.T., Jung S.I., Myung S.C., Kim T.H.* Correlation of metabolic syndrome with urinary stone composition // Int. J. Urol. — 2013. — Vol. 20, № 2. — P. 208–213.
47. *Daudon M.* Les lithiases urinaires medicamenteuses en 1999 // Prog. Urol. — 1999. — Vol. 9, № 6. — P. 1023–1033.

48. *Daudon M., Carpentier X., Traxer O.* et al. Randall's plaque: an increasingly frequent and complex process in calcium stone formation // Urol Res. — 2008. — Vol. 36, № 3–4. — P. 162.
49. *Filgueiras Pinto R.D., Almeida J.R., Kang H.C.* et al. Metabolic syndrome and associated urolithiasis in adults enrolled in a community-based health program // Fam Pract. — 2012. — DOI: 10.1093/fampra/cms075 PII: cms075.
50. *Gerber G.S., Acharya S.S.* Management of ureteral calculi // J. Endourol. — 2010. — Vol. 24, № 6. — P. 953–954.
51. *Gonzalez E.C., Jimenez I., Perez J.* et al. Colico renal y litiasis en pacientes HIV (+) tratados con inhibidores de proteasas // Actas Urol. Esp. — 2000. — Vol. 24, № 3. — P. 212–218.
52. *Grases F., Prieto R.M., Sanchis P., Costa-Bauza A.* Immune system, crystallization inhibitors and tissue calcification // Urol Res. — 2008. — Vol. 36, № 3–4. — P. 204–205.
53. *Grujic D., Salido E.C., McGrath M.* et al. Hyperoxaluria regardless of cause reduced and nephrocalcinosis prevented with crystalline oxalate degrading enzyme in animal models // Urol Res. — 2008. — Vol. 36, № 3—4. — P. 193–194.
54. *Indridason O.S., Birgisson S., Edvardsson V.O.* et al. Epidemiology of kidney stones in Iceland: a population-based study // Scand. J. Urol. Nephrol. — 2009. — Vol. 40, № 3. — P. 215–220.
55. *Jacobellis U.* Metaphylaxis of nephrolithiasis // Urol. J. — 2007. — Vol. 79, Suppl. 1. — P. 51–5.
56. *Khan S.R., Maslamani S.A., Atmani F.* et al. Membranes and their constituents as promoters of calcium oxalate crystal formation in human urine // Calcif. Tissue Int. — 2000. — Feb. — Vol.66, № 2. — P.90–96.
57. *Knoll T.* Epidemiology, pathogenesis, and pathophysiology of urolithiasis // Eur Urol Suppl. — 2010. — Vol. 9. — P. 802–806.
58. *Kwak C.* et al. Urinaiy Oxalate level and the enteric bacterium Oxalobacter formingenes in patients with calcium oxalate urolithiasis // European Urology. — 2003. — Vol. 44. — P. 475–481.
59. *Liatsikos E.N., Bernardo N.O., Dinlenc C.Z.* et al. Caliceal diverticular calculi: is there a role for metabolic evaluation? // Urol. — 2000. — Vol. 164, № 1. — P. 18–20.
60. *Miano R., Germani S., Vespasiani G.* Stones and urinary tract infections // Urol Int. — 2007. — Vol. 79, Suppl. 1. — P. 32–36.
61. *Naya Y., Ito H., Masai M., Yamaguchi K.* Effect of dietary intake on urinary oxalate excretion in calcium oxalate stone formers in their forties // Eur. Urol. — 2000. — Vol. 37, № 2. — P. 140–144.
62. *Nouvenne A., Meschi T., Guerra A.* et al. Role of IBM on litogenic risk in women with idiopathic calcium nephrolitiasis and controls // Urol. Research. — 2008. — Vol. 36, №. 3–4. — P.223
63. *Pak C.Y.C.* Medical prevention of renal stone disease // Nephron. — 1999. — Vol. 81, Suppl. 1. — P. 60–65.
64. *Ramello A., Vitale C, Marangella D.* Epidemiology of nephrolithiasis // J. Nephrol. — 2000. — Vol. 13, Suppl., 3. — S. 45–50.
65. *Romero V., Akpinar H., Assimos D.G.* Kidney stones: a global picture of prevalence, incidence, and associated risk factors // Rev. Urol. — 2010. — Vol. 12, № 2—3. — P. 86–96.
66. *Rotily M., Leonetti F., Iovanna C.* et al. Effects of low animal protein or high-fiber diets on urine composition in calcium-nephrolithiasis // Kidney Int. — 2000. — Vol. 57, N 3. — P. 1115–1123.
67. *Sidhu H., Schmidt M.E., Cornelius J.G.* et al. Direct correlations between hyperoxaluria/oxalate stone disease and the absence of the gastrointestinal tract-dwelling bacterium Oxalobacter formigenes: possible prevention by gut recolonization or enzymereplaccment therapy // J. Am: Soc. Nephrol. — 1999. — Vol. 10, Suppl. 4. — P. S334–340.
68. *Takahashi S., Aruga S., Matsumoto T.* et al. Androgen receptor knock-out mice suppress excretion of oxalate in urine and oxalate synthesize // 27th Annual EAU Congress. — Paris, 2012. — Abstracts, № 854.
69. *Taylor E.N., Stampfer M.J., Curhan G.C.* Obesity, weight gain, and the risk of kidney stones // JAMA. — 2008. — Vol. 293, № 4. — P. 455–462.
70. *Tiselius I.T.G.* Epidemiology and medical management of stone disease // BJU intemationals. — 2000. — Vol. 9l. — P. 758–767.
71. *Viswanathan P., Beshensky A.M., Lutz M.J.* et al. Proteomic analysis of stone former urine // Urol Res. — 2008. — Vol. 36, № 3–4. — P. 190–191.
72. *Wahl C., Hess B.* Nierensteine ist die Ernährung Trigger oder Therapeutikum? // Ther. Umsch. — 2000. — Mar. — Vol. 57, N 3. — P. 138–145.
73. *Worcester E.M., Coe F.L.* Nephrolithiasis // Prim Care. — 2008. — Vol. 35, N 2. — P. 369–391.
74. *Yagisawa T., Kobayashi C., Hayashi T.* et al. Contributory metabolic factors in the development of nephrolithiasis in patients with medullary sponge kidney // Am. J. Kidney Dis. — 2001. — Vol. 37. — № 6. — P. 1140–1143.
75. *Yasui T., Iguchi M., Suzuki S., Kohri K.* Prevalence and epidemiological characteristics of urolithiasis in Japan: national trends between 1965 and 2005 // Urology. — 2008. — Vol. 71, N 2. — P. 209–213.
76. *Zhang X., Bai J., Ma P., Ma J., Wan J., Jiang B.* Melamine-induced infant urinary calculi: a report on 24 cas-

es and a 1-year follow-up // Urol Res. — 2010. — Vol. 38, № 5. — P. 391–395.

MODERN ASPECTS OF THE ETIOLOGY AND PATHOGENESIS OF UROLITHIASIS

Nazarov T. H., Tahirov N. S., Vasilyev A. G., Madjidov S. A., Akhmedov M. A.

◆ **Resume.** Urolithiasis is one of the most actual public health problems world-wide, its prevalence is growing annually. Study of the problem of urolithiasis appeared in recent years to a new level due to changes in the multidisciplinary approach and the principles of evidence-based medicine. Expanding the study of etiology and pathogenesis of the disease, development and application of high-tech diagnostic and treatment methods have enabled solve many problems and deliver new ones, identify prospects for future scientific and practical works. The article provides an overview of modern data concerning the etiology and pathogenesis of urolithiasis.

◆ **Key words:** urology; pathological physiology; urolithiasis; etiology and pathogenesis; lithogenesis.

◆ Информация об авторах

Назаров Тоирхон Хакназарович — д-р мед. наук, доцент, кафедра урологии. ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И.Мечникова» Минздрава России.191015, Санкт-Петербург, Кирочная ул., д. 41.
E-mail: tair-nazarov@yandex.ru

Тагиров Наир Сабирович — канд. мед. наук, врач-уролог, урологическое отделение. Городская больница Святой преподобномученицы Елизаветы. Санкт-Петербург, 195257, ул. Вавиловых, д. 14. E-mail: ruslana73nair@mail.ru

Васильев Андрей Глебович — д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой патологической физиологии. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: avas7@mail.ru

Маджидов Саид Акрамович — врач урологического отделения. СПб ГБУЗ «Александровская больница». 193312, г. Санкт-Петербург, пр. Солидарности, дом 4.
E-mail: smadzhidov@mail.ru

Ахмедов Магомед Алиевич — аспирант кафедры урологии. ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова» Минздрава России. 191015, Санкт-Петербург, Кирочная ул., д. 41.
E-mail: maga927@mail.ru

Nazarov Toirhon Haknazarovich — MD, PhD, Dr Med Sci, Associate Professor. Department of Urology.
I.I.Mechnikov Northwestern State Medical University.
41 Kirochnaya Str., St.Petersburg, 191015, Russian Federation.
E-mail: tair-nazarov@yandex.ru

Tahirov Nair Sabirovich — MD, PhD, Urologist, Urology Department. City hospital of the Holy Martyr Elizaveta.
14, Vavilovyh Str., 195257, St.Petersburg, Russian Federation.
E-mail: ruslana73nair@mail.ru

Vasilyev Andrey Glebovich — MD, PhD, Dr Med Sci, Professor, Head, Department of Pathophysiology. St. Petersburg State Pediatric Medical University.2 Litovskaya Str., St. Petersburg, 194100, Russian Federation. E-mail: avas7@mail.ru

Madjidov Said Akramovich — Doctor at Urologic Dept. Alexandrovskaya Hospital.
Prosp. Solidarnosti, 4, St.Petersburg, 193312, Russian Federation.
E-mail: smadzhidov@mail.ru

Akhmedov Mahomed Alievich — Ph.D. Student at Urologic Dept.
I.I.Mechnikov Northwestern State Medical University.
41 Kirochnaya Str., St.Petersburg, 191015, Russian Federation.
E-mail: maga927@mail.ru

УДК: 61(091)+ 616-053.2

НОЧЬ С 6 НА 7 ЯНВАРЯ 1918 ГОДА: ТРАГИЧЕСКАЯ СТРАНИЦА В ИСТОРИИ МАРИИНСКОЙ БОЛЬНИЦЫ

© **Л.Н. Лисенкова**

ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России

Резюме. В статье подробно описаны обстоятельства убийства в ночь с 6 на 7 января 1918 года в Мариинской больнице матросами-анархистами лидеров кадетской партии, бывших министров Временного правительства Ф.Ф. Кокошкина и А.И. Шингарева и ход следствия. Исследуются причины, почему не были наказаны виновники преступления. Их трагическая гибель открыла эпоху российского террора.

Ключевые слова: Ф.Ф. Кокошкин; А.И. Шингарев; кадеты; Мариинская больница; матросы-анархисты; террор.

Революция 1917 года, обнажив и обострив классовые противоречия, неизбежно вела к гражданской войне. Предвестием приближающейся кровавой драмы стало убийство в Мариинской больнице в ночь с 6 на 7 января 1918 г. видных деятелей кадетской партии А.И. Шингарева и Ф.Ф. Кокошкина. Злодейское преступление, совершенное в стенах больницы, где люди находят облегчение своих страданий и болезней, трагическая гибель известных общественных деятелей потрясло Россию. Зинаида Гиппиус 7 января 1918 г. записала в своем дневнике: «Убили. В ночь на сегодня Шингарева и Кокошкина. В Мариинской больнице. Красногвардейцы. Кажется, те самые, которые их вчера из крепости в больницу и переводили… Шингарев был убит не наповал, два часа еще мучился, изуродованный. Кокошкину стреляли в рот, у него выбиты зубы. Обоих застигли спящими, в постелях… Мы в снеговом безумии, и его нельзя понять даже приблизительно, если не быть в его кругу» [2]. Союз Петербургских врачей на чрезвычайном собрании, посвященном памяти А.И. Шингарева, принял резолюцию, в которой выражалось глубокое сочувствие семье почившего. Вместе с тем союз постановил: образовать путем добровольных пожертвований фонд памяти А.И. Шингарева, повесить в помещении Союза портрет убитого с надписью: «Истинному врачу, другу народа А.И. Шингареву». В редакцию кадетской газеты «Наш век» приходили многочисленные телеграммы и письма от самых разных общественных организаций и партий, а также отдельных лиц разных классов и мировоззрений, выражавших негодование и возмущение против чудовищного преступления. И даже большевистская печать осудила убийство бывших министров Временного правительства. Уже 8 января 1918 г. газета «Правда» в передовой статье писала: «… убийство отдельных, да еще больных врагов, самосуд бессмысленный, жестокий, направленный против случайно подвернувшихся лиц — это преступление против революции» [12].

Широкий общественный резонанс, вызванный гибелью деятелей кадетской партии, был неслучаен. Имена А.И. Шингарева и Ф.Ф. Кокошкина давно уже стали символами благородства, душевной красоты, бескорыстного и самоотверженного служения Отечеству.

Андрей Иванович Шингарев родился в сельской местности Воронежской губернии в 1864 г. в мещанской семье, честным и тяжелым трудом добывавшей себе средства к существованию. По окончании естественного факультета Московского университета он решил продолжить обучение на медицинском факультете, чтобы впоследствии в качестве практического врача в деревне отдать все свои силы на пользу крестьянскому люду. Любовь к точным наукам и знанию, недюжинные дарования и разносторонность способностей Андрея Ивановича невольно обратили на него внимание профессоров, и по окончанию курса он получил лестное предложение остаться при университете для подготовки к научной и преподавательской деятельности. Но Шингарев был верен принятому ранее решению. «Ведь я знаю, — писал он в одном из писем другу, — что творится там в деревне. Где же у меня право ехать проживаться, если есть какая-либо нужда в моем

труде? На кой же черт тогда и учиться, и понимать окружающее, и быть развитым, и говорить хорошие слова?» [8].

В 1895 г. Шингарев поселился в селе Большой Верейке Землянского уезда Воронежской губернии вольнопрактикующим врачом. В двух сельских избах была устроена амбулатория и больничка с небольшой операционной, в которой Андрей Иванович делал довольно сложные операции, среди них и глазные. Благодаря своей отзывчивости, внимательности к больным и сердечности молодой врач приобрел широкую популярность среди крестьян. За медицинский осмотр и совет он брал лишь по пяти копеек с больного, имеющего достаток, а неимущих принимал и совсем бесплатно. Народ валом повалил к врачу-бессребренику из многих окрестных деревень. Шингарев не только принимал у себя, но и разъезжал на телеге по тяжелобольным. Только лекарства давало ему местное земство. А для собственных скромных нужд он довольствовался лишь теми пятаками, которые ему давали больные, и еще из этого скудного заработка уделял некоторую долю на помощь какой-либо обедневшей семье. Так проработал Шингарев более трех лет, после чего стал участковым земским врачом, а в 1903 г. — заведующим санитарным бюро Воронежской губернии. Врачебно-санитарное дело в губернии было поставлено им широко: систематическое подворное оспопрививание, мероприятия по борьбе с болотной лихорадкой, противохолерные кампании, устройство общедоступных чтений о гигиене для народа и т. д. Шингарев и участковые врачи проводили санитарные исследования наиболее неблагополучных селений. На 8-м Пироговском съезде предложенный Андреем Ивановичем способ подворного санитарно-экономического обследования был рекомендован для местных санитарных исследований по всей стране.

Шингарев неоднократно избирался в земские уездные и губернские гласные. Работая в земстве, он продолжал настойчиво заботиться об охранении народного здравия. Андрей Иванович немало времени уделял и литературным трудам. Он был редактором газеты «Воронежское слово», часто печатался в «Медицинской беседе», «Врачебной хронике Воронежской губернии» и др. Широкую известность получила книга А. И. Шингарева «Вымирающая деревня». Проведенное им санитарно-экономическое исследование двух селений Воронежской губернии (села Новоживотинского и Моховатки) позволило сделать вывод, что главными факторами высокой смертности русского крестьянства являются «низкий культурный уровень населения, его ужасающая материальная необеспеченность и безземелье» [15].

Убеждение в том, что оздоровление народа без политических реформ невозможно, привело Шингарева в ряды кадетской партии. Он был избран депутатом II, III, IV Государственных Дум. Здесь он продолжил ту же работу, которую начал еще вольнопрактикующим врачом, в защиту народных интересов в деле здравоохранения. Как член медицинской комиссии Государственной Думы и комиссии по местному самоуправлению Андрей Иванович всячески отстаивал интересы земской и городской медицины, требуя увеличения расходов государства на дело оздоровления страны. Когда совершилась февральская революция 1917 г., Шингарев вошел во Временное правительство как министр земледелия, позднее занял пост министра финансов. Социалист Н. Н. Суханов, несмотря на политические разногласия с кадетами, в своих воспоминаниях вынужден был признать: «Шингарев был превосходным деловым министром — со знанием, с огромной энергией, с твердостью и авторитетом» [13]. Видя ошибочность политики Временного правительства, которое не принимало решительных мер против нарастающей разрухи, Андрей Иванович ушел из кабинета и отдал свои силы всецело партийной работе и деятельности в Петроградской городской думе.

В ноябре 1917 г. он ездил к себе на родину для участия в кампании по выборам в Учредительное собрание. Там его постигло тяжелое горе: умерла жена, оставив на его руках семью из пяти детей, к которым присоединилось еще трое племянников, взятых им к себе после умерший сестры. Андрей Иванович был избран членом Учредительного собрания, и многие товарищи по партии, опасаясь большевистского ареста, советовали ему отложить поездку в Петроград. Среди них был и лидер кадетов П. Н. Милюков. Позднее он вспоминал: «Тщетно я доказывал ему, что неразумно отдаваться в руки врагов и что Шингаревы понадобятся России в будущем. Шингарев отвечал: «Это мой долг перед Россией и перед избирателями, и я поеду, что бы мне ни грозило. Моя смерть будет не менее полезна, чем моя жизнь» [6].

Трагическую судьбу Шингарева разделил его товарищ по партии Федор Федорович Кокошкин. Он родился в 1871 г. в семье, которая принадлежала к старинному московскому роду. По окончании в 1893 г. Московского университета Кокошкин был оставлен по кафедре государственного права и, после сдачи магистерского экзамена, зачислен на должность приват-доцента. Федор Федорович оказался превосходным преподавателем, блестяще читал лекции и с увлечением руководил практическими занятиями студентов. Однако только академическая деятельность не могла удовлетворить энергичную

натуру молодого приват-доцента. Кокошкин был избран гласным Московского земства, через несколько лет — и членом Московской губернской управы. «Глубоко развитое чувство гражданского долга, пылкий темперамент борца вспыхнули в его душе с неудержимой силой, лишь только он соприкоснулся с начавшимся политическим движением, которое охватило всю Россию»,— вспоминал профессор А. А. Кизеветтер [4].

Кокошкин являлся одним из основателей кадетской партии, бессменным членом ее ЦК, принимал участие в разработке основополагающих партийных документов. В 1906 г. Федор Федорович был избран депутатом I Государственной Думы. Знаток государственного права, он был завален комиссионной работой, принимая участие в составлении и редактировании почти всех подготовлявшихся законопроектов. Не случайно лидер кадетской партии Милюков назвал Кокошкина «нашим главным экспертом по конституционным вопросам» [6].

Он обладал и незаурядным ораторским дарованием. Слушателей привлекала, прежде всего, ясность и четкость его мысли, неотразимость и убедительность аргументов, глубокое знание обсуждаемых вопросов и широта политического кругозора. «В истории нашей парламентской жизни едва ли найдется два-три имени, которые могут с ним делить славу первых парламентариев в России»,— писал о Федоре Федоровиче один из лидеров кадетов М. М. Винавер [1].

Кокошкин был среди депутатов-перводумцев, подписавших Выборгское воззвание против роспуска Думы, призывавшее население к гражданскому неповиновению. Это повлекло за собой тюремное заключение и лишило Кокошкина возможности выступать на открытой политической арене. Он вернулся к преподавательской деятельности и занялся публицистикой. Точную портретную зарисовку Кокошкина дал в своих воспоминаниях князь В. А. Оболенский. В личных отношениях Федор Федорович «был совершенно обаятельным человеком: живой и интересный собеседник, знаток литературы и искусства, а главное — простой, добродушный и сердечный, никогда не выставлявший своего умственного превосходства, что так обычно у людей его калибра. Еще одна характерная его черта: болея туберкулезом, сопровождавшимся частыми подъемами температуры, а иногда и кровохарканием, болезнь свою он переносил чрезвычайно бодро. Умел он беречь свое здоровье так, что другим это было незаметно, был всегда жизнерадостно настроен и работал значительно больше среднего здорового человека, точно торопился по возможности больше сделать в краткий отрезок жизни, отведенный ему судьбой» [9].

После Февральской революции Кокошкин был поставлен во главе Особого совещания для подготовки проекта положения о выборах в Учредительное собрание. По его инициативе и при непосредственном участии были разработаны как общетеоретические принципы избирательной системы по выборам в Учредительное собрание, так и конкретные вопросы: о сроках его созыва и оптимального количества депутатов, структуре и пределах компетенции. Это был наиболее демократический изо всех существовавших в мире избирательных законов. Будучи противником участия кадетов в коалиционном правительстве А. Ф. Керенского, Кокошкин вынужден был подчиниться партийной дисциплине и занять пост государственного контролера. Вскоре обстоятельства позволили ему уйти в отставку и уехать в свою любимую Москву. Там он снова отдался академической, публицистической и политической работе. Ф. Ф. Кокошкин был избран по списку партии народной свободы депутатом Учредительного собрания. Как и Шингарева, друзья уговаривали Кокошкина не ехать в Петроград на верную смерть. Он отвечал: «Я не могу не явиться туда, куда меня послали мои избиратели. Это значило бы для меня изменить делу всей жизни» [4].

28 ноября 1917 г.— день, на который Временное правительство назначило созыв Учредительного собрания, большевистский Совнарком утвердил декрет, объявлявший кадетов партией «врагов народа». В тот же день были арестованы руководящие деятели кадетской партии, в том числе А. И. Шингарев и Ф. Ф. Кокошкин. Их препроводили в Трубецкой бастион Петропавловской крепости, никакого обвинения предъявлено не было. Содержание в холодном, сыром каземате, плохое питание привело к резкому ухудшению здоровья заключенных, и родные стали хлопотать об их переводе в больницу.

В последних числах декабря 1917 г. в Народный комиссариат юстиции поступило ходатайство представителя Политического Красного Креста доктора И. И. Манухина, подкрепленное свидетельствами о болезни, о переводе Кокошкина и Шингарева в Мариинскую больницу. Тем временем ситуация в Петрограде и, следовательно, в самой Петропавловской крепости резко осложнилась. 1 января 1918 года на В. И. Ленина было совершено покушение, и в большевистских газетах появились статьи с требованиями «решительно и беспощадно» расправиться с «буржуазной контрреволюцией» и за каждую голову «народных вождей» «отрубить сто голов» буржуазии. Эти призывы получили отклик среди солдат Петропавловской крепости, гарнизон которой «стал бушевать, требовать мщения, крови за попытку «буржуазии» посягнуть на жизнь их вождя» [7].

2 января 1918 г. ходатайство Манухина было рассмотрено СНК. На следующий день Народный комиссариат юстиции, выполняя поручение СНК, создал специальную медицинскую коллегию, в которую вошли врачи Чехов, Студенцов и Вечеслов. Они констатировали у Шингарева хроническое заболевание печени и мочевого пузыря, болезненные явления в области сердца, как последствие перенесенного в 1914 г. паратифа, с резкими признаками склероза, а у Кокошкина — легочный туберкулез в обостренном процессе, который в тюремной обстановке мог приобрести быстрое течение. Положение обоих было признано серьезным и требующим стационарного лечения [10].

Утром 6 января 1918 г. Народный комиссариат юстиции выдал жене Кокошкина и сестре Шингарева ордера на перевод их близких из Петропавловской крепости в Мариинскую больницу. Комиссару первого городского района П. В. Михайлову было поручено обеспечить охрану заключенных. В свою очередь, Михайлов приказал начальнику отряда бомбометальщиков П. Куликову выделить наряд в составе пяти красногвардейцев для сопровождения заключенных. В него вошли рядовые Арметьев, Розин, Семенов, Ямбус, а также инструктор при районном штабе Красной гвардии С. И. Басов, который и был назначен главным. Во время формирования наряда Куликов недвусмысленно советовал красногвардейцам не возиться с заключенными, а «просто бросить в Неву» [10].

В 6 часов вечера Ф. Ф. Кокошкин и А. И. Шингарев, которых сопровождали М. Ф. Кокошкина и А. И. Шингарева, на пяти извозчиках под охраной красногвардейцев выехали из Петропавловской крепости. М. Ф. Кокошкина вспоминала: «На дворе метель, вьюга, сугробы снега» [3]. Около 7 часов вечера заключенные были доставлены в Мариинскую больницу. Их разместили в платной лечебнице (угол Литейного проспекта и Жуковской улицы) на 3-м этаже: Шингарева — в палате № 24, Кокошкина — напротив, в палате № 27. Немедленно по прибытии пациентов осмотрели врачи Федоров и Любомиров.

Мария Филипповна Кокошкина и Александра Ивановна Шингарева еще некоторое время оставались в больнице. В своем дневнике М. Ф. Кокошкина записала, что они с мужем в тот последний вечер говорили о поэзии. Федор Федорович вспомнил стихи А. А. Ахматовой [14]. Около 8 часов вечера М. Ф. Кокошкина, простившись с мужем, ушла домой. А. И. Шингарева еще оставалась с братом. Позднее она вспоминала: «В комнате тепло, уютно, и он, прежде всего, говорит: «Ах, как здесь тепло, хорошо, наконец-то я согреюсь. Там было так невыносимо холодно; я никак не мог согреться». Мы долго смотрели друг на друга, и не верилось как-то, что это уже не бастион, не Петропавловская крепость, а тихая палата Мариинской больницы. — «Тебе нравится здесь? Ведь обстановка очень простая; может быть, у Герзони было лучше». — «О, после крепости здесь так хорошо, тепло, разве можно сравнивать; а относительно Герзони я не жалею, я ведь не люблю частных лечебниц, их роскоши, здесь я чувствую себя хорошо». Их беседа была прервана красногвардейцем Басовым, который бесцеремонно потребовал: «Да вот с вас надо еще деньги получить на извозчика, я ездил за сменой на извозчике туда и обратно по 10 рублей». А. И. Шингарева немедленно отдала деньги, простилась с братом и ушла домой «с тихой радостью в душе, что сегодня он заснет не в камере на железной койке, а на удобной постели в теплой комнате и отдохнет хотя бы немного от своих страданий» [3].

Около 11 часов вечера главный врач больницы Г. А. Свияженинов совершал обход лечебницы. Ф. Ф. Кокошкин, серьезно больной туберкулезом, совершенно утомленный, спал. Зайдя в комнату Шингарева, он застал Андрея Ивановича за чтением «Трех мушкетеров». Свияженинов вспоминал, что Шингарев находился в несколько возбужденном состоянии, видимо, довольный переменой крепостного, крайне тяготившего его режима, на больничный, более ему как врачу, по словам самого Шингарева, знакомый. В разговоре с главврачом он говорил, что его очень беспокоит судьба детей, оставшихся недавно после смерти жены на попечении свояченицы, а затем, после смерти свояченицы, почти без всякого призора. Когда Свияженинов заметил, что Бог даст, Андрей Иванович скоро поправится и выйдет на свободу, тот только безнадежно махнул рукой и сказал: «Бог знает» [11]. Когда главный врач покинул лечебницу, во всех помещениях ее, кроме больных, оставались дежурная сестра милосердия и две сиделки. В коридоре, близь палат № 24 и № 27, на диване расположились два безусых юноши-красногвардейца, вооруженных винтовками. У парадной лестницы дежурил швейцар. Входная дверь была заперта на ключ. В 12 часов ночи потухло электричество, и в больнице все затихло, лишь в одной из палат у тяжело больной бодрствовала сиделка.

Тем временем Басов доложил Куликову, что заключенные доставлены в больницу. В ответ Куликов недовольно заметил: «такого простого дела не могли сделать», и послал его в ближайший морской экипаж, чтобы взять там матросов и отправиться с ними в больницу для расправы с заключенными. Басов выполнил приказание Куликова. Около трид-

цати матросов флотских экипажей «Ярославец» и «Чайка» охотно вызвались пойти с ним. С криками «вырезать», «лишние карточки на хлеб останутся» они направились к Мариинской больнице.

Расставив посты на соседних улицах, 10–12 вооруженных военных, в том числе красногвардеец Басов и матросы, около часа ночи подошли к входу в больницу и стали стучать в дверь: «Сторож, открывай; здесь есть арестованные министры. Мы пришли на смену караула». Перепуганный сторож впустил вооруженную толпу на территорию больницы. Оставив во дворе двоих, остальные направились в платную лечебницу. Резкий звонок разбудил дремавшего швейцара. На его вопрос, кто идет, звонившие ответили, что пришли сменить красногвардейцев, охраняющих арестованных. Швейцар открыл дверь. Взяв у сиделки керосиновую лампу, Басов, зная расположение палат Кокошкина и Шингарева, повел матросов на третий этаж. Красногвардейцы, несшие здесь охрану, смешались с вновь пришедшими. Басов в сопровождении двух матросов, остальные замешкались в коридоре, направились в палату № 24. Шингарев сидел на кровати, прислонившись к стене. Матрос-эстонец Оскар Крейс схватил его за горло и стал душить. Шингарев успел только крикнуть: «Что, вы, братцы, делаете?». Однако матросы с площадной бранью стали беспорядочно стрелять в него из револьверов и колоть штыками. Все это время Басов светил лампой. Затем убийцы направились в палату № 27. Ф. Ф. Кокошкин был застрелен спящим. Матросы говорили, что «убивают министров за 1905 год, довольно им нашу кровь пить» [10].

В комнате Шингарева одним из матросов была взята кожаная куртка покойного. Другой матрос стал отнимать у него эту тужурку, произошла ссора, не желая уступать друг другу, они подарили ее Басову. Исполнив «свой классовый долг», матросы и красногвардейцы покинули больницу. Напуганный швейцар, хотя слышал выстрелы, не решился задержать вооруженных убийц. Когда Басов доложил Куликову о случившимся, тот сказал: «туда им и дорога» [10].

Первую помощь А. И. Шингареву оказывала дежурный врач больницы П. П. Миролюбова. Она находилась в приемном покое, когда прибежал взволнованный швейцар и сообщил, что в платной лечебнице убиты два бывших министра. Врач немедленно бросилась в лечебницу. У входа ее встретила сиделка, сообщившая, что Кокошкин уже мертв, а Шингарев еще жив. Миролюбова направилась сначала в палату, в которой лежал раненый Шингарев. Она нашла его в полубессознательном состоянии. Когда врач при помощи сестры хотела наложить повязку сначала на лицо, ввиду особенно сильного кровотечения изо рта, то Андрей Иванович просил не делать этого, по-видимому, сознавая безнадежность своего положения. Когда врач все-таки приступила к наложению повязки, Шингарев сам обратил ее внимание на другую рану — в области живота, которую он считал самой серьезной и опасной для жизни. Он попросил впрыснуть ему морфий и все время повторял: «Дети! Несчастные дети!». Пульса почти не было. После того, как были впрыснуты морфий и камфара, у раненого появился слабый пульс, который, однако, вскоре почти прекратился, и Шингарев впал в забытье. Спустя приблизительно час после ранения началась агония, которая продолжалась около часу. Всего после ранения Андрей Иванович прожил около двух часов. У Шингарева оказалось семь ран: в грудь, правое плечо и смертельная рана в живот — сквозная, выходной отверстие под 12 ребром, входное приблизительно в середине живота [11].

Когда дежурный врач Миролюбова вошла в палату Кокошкина, то нашла его уже мертвым. Он лежал в позе спокойно спящего человека на боку, положив правую руку под щеку. Кроме ранения в рот, у Федора Федоровича оказалась еще смертельная рана в область сердца [11].

Об убийстве Ф. Ф. Кокошкина и А. И. Шингарева лидер большевиков В. И. Ленин узнал 7 января в 11 часов утра и поручил председателю Комитета по борьбе с погромами В. Д. Бонч-Бруевичу и наркому юстиции И. З. Штейнбергу немедленно приступить к расследованию и арестовать виновных. В тот же день была создана следственная комиссия в составе Бонч-Бруевича, Штейнберга и наркома по морским делам П. Е. Дыбенко. Комиссия разослала срочную телеграмму всем комиссариатам, председателям районных Советов, Комитету по борьбе с погромами, штабу Красной гвардии, ВЧК, комиссии по охране Петрограда, комиссарам петроградских вокзалов, районным штабам Красной гвардии с предписанием «совершенно немедленно поднять на ноги все имеющиеся в распоряжении силы» и приступить к розыску виновных [5].

Народный Комиссариат юстиции установил личности убийц Ф. Ф. Кокошкина и А. И. Шингарева — матросов О. Крейса и Я. И. Матвеева, красногвардейца С. И. Басова. Однако морские экипажи «Ярославца» и «Чайки» отказались выдать Крейса и Матвеева следственным органам. 9 января 1918 г. был арестован Басов, который сразу же сознался в соучастии в убийстве и дал подробные показания. Кроме него, показания дали еще 15 подследственных, включая Михайлова и Куликова. Басов и Куликов были на время следствия заключены в Пе-

тропавловскую крепость. В конце января 1918 г. Ленин, заслушав доклад следственной комиссии по делу об убийстве Кокошкина и Шингарева, выразил ей благодарность за быстрое завершение следствия и объявил ее распущенной. Наркому юстиции Штейнбергу было поручено в кратчайшие сроки провести это дело через органы юстиции, а наркому по морским делам Дыбенко — разыскать матросов, убивших Кокошкина и Шингарева. Но непосредственные убийцы — матросы Крейс и Матвеев — так и не были выданы флотскими экипажами, и большевики, боясь осложнить отношения с анархистами, вынуждены были с этим смириться. После выхода левых эсеров из Народного комиссариата юстиции дело об убийстве Кокошкина и Шингарева развалилось. Непосредственный соучастник убийства Басов был освобожден из-под ареста и получил назначение на фронт. Одновременно с ним из Петропавловской крепости освободили и Куликова [7].

11 января 1918 г. Петроград прощался с Ф. Ф. Кокошкиным и А. И. Шингаревым. Они были похоронены на Никольском кладбище Александро-Невской лавры. Их трагическая гибель открыла эпоху российского террора.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Винавер М.М.* Недавнее (Воспоминания и характеристики). — Париж, 1926. — С. 163.
2. *Гиппиус З.Н.* Дневники. — Кн.2. — М.: Интелвак, 1999. — С. 45–47.
3. Как это было: Дневник А.И. Шингарева. Петропавловская крепость 27.XI.17–5.I.18. — М., 1918. — С. 63–68.
4. *Кизеветтер А.А.* Ф.Ф. Кокошкин // Памяти погибших. — Париж, 1929. — С. 16, 24.
5. *Ленин В.И.* Телеграмма // Правда. — Петроград, 1918, 8 января.
6. *Милюков П.Н.* Воспоминания. — М.: Политиздат, 1991. — С. 266.
7. *Милюков П.Н.* Памяти А.И. Шингарёва и Ф.Ф. Кокошкина // Последние новости. — Париж, 1926, 19 января.
8. *Никольский Д.П.* Памяти А.И. Шингарёва. Речь на общем собрании Союза Петербургских врачей // Русский врач. — 1918. — № 5–8. — С. 29.
9. *Оболенский В.А.* Моя жизнь и мои современники. — Париж, 1988. — С. 368.
10. Первая редакция обвинительного акта по делу об убийстве А.И. Шингарева и Ф.Ф. Кокошкина // Пути революции: Статьи, материалы, воспоминания. — Берлин, 1923. — С. 350–357.
11. Подробности убийства // Наш век. — Петроград, 1918, 9 января.
12. Преступление перед революцией // Правда. Петроград, 1918, 8 января.
13. *Суханов Н.Н.* Записки о революции. — М.: Политиздат, 1991. — Т. 1, Кн.1–2. — С. 305.
14. *Шелохаев В.В.* Федор Федорович Кокошкин // Международный исторический журнал. — 2000. — № 8. — С. 9–10.
15. *Шингарев А.И.* Вымирающая деревня. Опыт санитарно-экономического исследования двух селений Воронежского уезд. — СПб., 1907. — 189 с.

THE NIGHT 6/7 JANUARY 1918: A TRAGIC PAGE IN THE HISTORY OF MARIINSKY HOSPITAL

Lisenkova L.N.

◆ **Resume.** The article describes in details the circumstances of the murder of constitutional democrats party leaders, former ministers of the Pro-visional Government F.F. Kokoshkin and A.I. Shingarev on the night 6/7 January 1918 at Mariinsky hospital by anarchist sailors and also the investigation course. The reasons why guilty of the crime were not punished are studied. Their tragic death ushered in the era of Russian terror.

◆ **Key words:** F.F. Kokoshkin; A.I. Shingarev; constitutional democrats; Mariinsky hospital; anarchist sailors; terror.

◆ Информация об авторе

Лисенкова Любовь Николаевна — канд. историч. наук, доцент, кафедра гуманитарных дисциплин и биоэтики. ГБОУ ВПО СПбГПМУ Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: lunili@yandex.ru.

Lisenkova Lyubov Nikolayevna — PhD, Associate Professor, Department of Medical Humanities and Bioethics. Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: lunili@yandex.ru.

УДК: 61(091)+ 616-053.2

ОСНОВНЫЕ ЭТАПЫ ИЗУЧЕНИЯ ДЕТСКИХ ИНФЕКЦИОННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

© **А.З. Лихтшангоф**
ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России

Резюме. В работе исследована история изучения наиболее распространенных специфических детских инфекционных заболеваний: кори, дифтерии, коклюша, скарлатины, эпидемического паротита, ветряной оспы и краснухи. В истории их изучения четко прослеживаются общие черты, поэтому оказалось возможным выделить четыре основных этапа с точки зрения степени отражения этой проблемы в медицинской литературе, преимущественного внимания ученых к той или иной стороне патологического процесса, сделанных открытий. 1) с момента первого появления детских инфекционных заболеваний в литературе до середины XVI в.: отрывочные упоминания в трудах врачей и исторических хрониках. 2) 2-я половина XVI — 1-я половина XIX в.: подъем заболеваемости обусловливает начало эмпирического изучения данной группы заболеваний; многие из них при этом описываются впервые. При описании эпидемий уточняются клинические и эпидемиологические черты заболеваний. 3) 2-я половина XIX в. — 1-я половина XX в.: изучается этиопатогенез детских инфекционных заболеваний; найдены их возбудители. Это привело к прорыву в области лечения (сыворотки, антибактериальные препараты). 4) Эпоха массовой вакцинации против большинства детских инфекционных заболеваний.

Ключевые слова: история педиатрии; детские инфекционные заболевания; корь; дифтерия; коклюш; скарлатина; эпидемический паротит; ветряная оспа; краснуха.

В настоящей работе исследована история изучения наиболее распространенных специфических детских инфекционных заболеваний (ДИЗ) — кори (К), дифтерии (Д), коклюша (Кк), скарлатины (С), эпидемического паротита (ЭП), ветряной оспы (ВО) и краснухи (Кр). В отечественных монографиях и руководствах последнего столетия, посвященных как отдельным ДИЗ, так и этой группе в целом, к сожалению, исторический материал крайне беден (0,5–1 с.), нередко отсутствует вообще и почти никогда не выделяется в самостоятельный раздел. Кроме того, данные, приводимые разными авторами, зачастую противоречивы даже в отношении наиболее заметных событий в изучении того или иного ДИЗ. Работ, посвященных истории группы ДИЗ, нам обнаружить не удалось. Учитывая все вышеизложенное, а также по-прежнему значительный удельный вес ДИЗ в структуре заболеваемости детского населения, диктующий необходимость углубленного изучения этой группы заболеваний, актуальность данной работы представляется нам несомненной.

Рассмотрим историю изучения ДИЗ в порядке их описания.

История изучения *эпидемического паротита* проще, чем большинства других инфекционных заболеваний. Эпидемия ЭП была прекрасно описана Гиппократом ок. 400 г. до н. э. на о.Фасос — упоминались основные симптомы поражения околоушных слюнных желез и, как осложнения, мужских половых желез. Затем подобные описания встречаются в трудах Цельса (I в.), Галена (II в.), ряда византийских и средневековых европейских врачей. Однако до середины XIX в. ЭП практически не привлекал к себе серьезного внимания исследователей. Упоминания заслуживает лишь работа Р. Гамильтона (1790), впервые описавшего нервную форму заболевания и более подробно — орхит [1, 3].

Значительную роль в изучении клинических и патологоанатомических особенностей поражения нервной системы при ЭП сыграли также работы русских ученых А. Д. Романовского (1849) и И. Максимовича (1880). Во второй половине XIX в. развернулась дискуссия между патологами во главе с Р. Вирховом, считавшими ЭП заболеванием с преимущественным поражением железистой ткани, и рядом других ученых (в числе которых были и выдающиеся отечественные педиатры Н. Ф. Филатов и И. В. Троицкий), справедливо полагавших ЭП общим инфекционным заболеванием с поражением соединительнотканных прослоек желез (перипаротит). И. В. Троицкий также проанализировал 211 эпидемий ЭП и выявил условия, способствующие подъему заболевания [2, 7].

Следует отметить тот факт, что преимущественно детским заболеванием ЭП стал лишь с 1860-х годов вследствие его более или менее широкого распространения. Длительные и богатые ошибками поиски возбудителя заболевания завершились в 1934 г. открытием *Paramyxovirus parotitidis* К. Д. Джонсоном и Е. В. Гудпасчером. Убитая вакцина против паротита была лицензирована в США в 1948 г. и использовалась с 1950 по 1978 г., вызывая лишь краткосрочный иммунитет с низкой защитной эффективностью. Позже в Японии, СССР, Швейцарии и США были разработаны живые аттенуированные

паротитные вакцины (штаммы Урабе и Джерил-Линн). Специфическая профилактика ЭП в нашей стране проводится уже более 30 лет. За это время ликвидирована смертность, существенно снижена заболеваемость [13].

История изучения *дифтерии* несравненно богаче поисками и дискуссиями. Об этом свидетельствует хотя бы обилие употреблявшихся в литературе названий болезни, отражавших те или иные стороны патологического процесса: ulcus syriacum (сирийская язва), morbus suffocatorius (удушающая болезнь), angina maligna (злокачественная жаба), круп и т. д. Ряд наблюдений, которые можно отнести к Д, мы встречаем в «Гиппократовом сборнике» («язвы на миндалинах с лихорадкой»), Талмуде (III в.) — болезнь «ашара», у Асклепиада (I в. до н. э.), предположившего трахеотомию. Первое же достоверное описание принадлежит Аретею Каппадокийскому (I–II вв.), отметившему в своем труде «Причины и признаки острых болезней» такие характерные симптомы Д, как дурнопахнущие налеты на миндалинах с возможным переходом на гортань, лихорадкой и последующим параличом глотательных мышц, чаще встречающиеся у детей и дающие большую летальность. По месту описания болезнь получила наименование «сирийские, или египетские язвы». Историю болезни и смерти от Д семилетней девочки приводит Аэций Амидийский (IV в.). Упоминания о заболевании можно найти в трудах европейских хронистов VI, IX, XI и XIV вв., а также арабоязычных врачей — Ар-Рази, Ибн Сины и др. В средние века Д воспринималась как опасное эпидемическое преимущественно детское заболевание, причем эпидемии ее были в каждой отдельной стране или группе стран столь редки, что очередная вспышка считалась часто уже новой болезнью [1, 3].

Новая литература началась с инкунабулы испанского врача Гутьерреса «Трактат о болезни Гарротилло» (видимо, первой монографии по этому вопросу), в котором болезнь получила образное наименование «петля палача». В XVII–XVIII вв. Д широко распространяется в Средней и особенно Южной Европе. Из многочисленных посвященных ей научных трудов следует отметить книги Г. де Байю (Франция, 1576), Х. П. де Герреры (Испания, 1615), Х. де Виллареала (Испания, 1611), Т. Бартолинуса (1643) и пр. В этих и других работах были описаны две (ангинозная и крупозная) формы заболевания: а) обширные беловатые налеты в зеве с переходом на гортань, почти всегда влекущие смерть от удушья и б) сосредоточение процесса в зеве и глотке с отеком шеи, сильной лихорадкой, также обычно смертельной. На поздних этапах нередко встречались параличи. Описывались также Д кожи и ран. Не вызывала сомнения заразительность болезни. Из лечебных средств применялись полоскания раствором квасцов, прижигание миндалин, кровопускание, трахеотомия, предложенная в I в. до н. э. Асклепиадом. М. А. Северино провел вскрытие трупа дифтерийного больного и обнаружил мембраны в гортани и трахее.

Если в XVII в. чаще встречалась крупозная, то в XVIII–XIX вв. — ангинозная форма болезни. В 1720–60-х гг. имели место эпидемии в Западной Европе, а в конце XVIII в. Д распространилась и в Новом свете. Кроме ряда описаний этих вспышек, значительный интерес в этот период представляют труды английского врача Ф. Хоума (1765) и американского С. Барда (1771). Первый счел злокачественную ангину и круп (им же введенный термин) разными заболеваниями, чем положил начало длительной дискуссии. Второй, напротив, считал поражение всех слизистых и кожи единым по природе процессом. Интересно, что в большом конкурсе на лучший труд о дифтерии, объявленном в 1807 г. во Франции, победили два врача, разделявших ангину и круп. Исследователями отмечалось нередко сочетание эпидемий Д с эпизоотиями и вспышками экзантематозных инфекций, влияние климатических и других факторов [5].

Огромное значение для развития учения о Д имели работы французского врача П. Бретонно (1821–1826), который объединил поражение зева и гортани, описал структуру мембран и подчеркнул специфичность воспалительного процесса, введя термин «дифтерит». Далее поток работ, посвященных Д, начал лавинообразно расти, особенно во Франции. Всего за XVI — 1-ю половину XIX в. было опубликовано 168 книг, в названии которых упоминалась Д, из них 143 — в XIX в. В основном они были посвящены различным лечебным мероприятиям (скарификация или частичное удаление миндалин, прижигание их ляписом, прием щелочных минеральных вод и т. п.), наблюдениям различных локализаций воспаления (нос, глаза и др.), осложнениям (параличи, нарушение чувствительности) и формам болезни. Продолжался спор о единстве. Так, обнаружив различие крупозного и дифтеритического воспаления, Р. Вирхов сделал из этого факта вывод о различной природе Д и крупа. Другие ученые рассматривали Д как единое заболевание всего организма, прежде всего крови, со специфическими местными проявлениями. Вероятно, в этом споре, не прекращавшемся вплоть до открытия возбудителя заболевания, отразилась борьба между гуморальной и целлюлярной теориями патогенеза в середине XIX в. [19].

Абсолютное большинство ученых считали Д (но не круп) контагиозным заболеванием, родственным экзантематозной группе. Изучавший большую эпидемию 1856–1863 гг. А. Труссо изменил название «дифтерит» на современное, подчеркивая общий характер заболевания. Он же вслед за своим учителем П. Бретонно много сделал для распространения трахеотомии при крупе.

Длительные поиски возбудителя в срезах пленок из зева больных увенчались успехом в 1883 г. (Е. Клебс), а в 1884 г. Ф. Леффлер выделил *Corynebacterium diphtheriae* в чистой культуре, доказал ее этиологическую роль и предложил элективную среду. Это открыло широкий простор для дальнейших исследований. В 1885 г. Дж. О'Двайер (США) рекомендовал при стенозе гортани интубацию (аналогичное предложение Бушу было еще в 1858 г. отвергнуто Парижской Академией). В 1888 г. Э. Ру и А. Иерсен обнаружили дифтерийный токсин, который и без введения бактерий обуславливал типичную картину заболевания. В 1890 г. классическая работа Э. Беринга и С. Китасато о создании антитоксической сыворотки произвела переворот в лечении Д. За эту работу Э. Беринг был удостоен первой в истории Нобелевской премии по медицине (1901). Независимо от этих ученых противодифтерийная сыворотка была получена в 1892 г. российским микробиологом Я. Ю. Бардахом.

К 1907 г. (Т. Смит) и 1913 г. (Э. Беринг) относятся первые попытки активной иммунизации комплексом токсин-антитоксин. В 1923 г. французский исследователь Г. Рамон предложил использовать анатоксин (формалинизованный токсин), что и послужило началом эпохи массовой вакцинации против Д. В начале 1940-х гг. одновременно во многих странах началась разработка препаратов, состоящих из различных комбинаций дифтерийного, столбнячного анатоксинов и коклюшного микробов. В Советском Союзе АКДС-вакцина стала применяться в 1960 г. [12]. Продолжались и исследования этиопатогенеза Д. Так, Андерсен с соавт. (1931) выделил 3 типа бацилл Леффлера. Большое значение в этом направлении имели также работы Секкеля (1935–1937), Дикхофа (1937), Штредера (1942), О'Миры (1939) и др.

История изучения *кори* и оспы тесно переплетается. Обе эти болезни были, видимо, известны человечеству с древнейших времен, однако первое их научное описание было сделано в начале X в. Абу Бакром Ар-Рази в трактате «Об оспе и кори». Он детально описал клинику, провел дифференциальную диагностику оспы и кори, считая их, впрочем, разными формами одного заболевания, К при этом признавалась более опасной болезнью во всем, за исключением поражения глаз. Оба заболевания, считал Ар-Рази, не заразительны, а представляют собой очищение организма от гниющих внутри субстанций, поэтому сыпь благотворна, а задержка высыпания опасна. В общих чертах эти воззрения сохраняются в медицине вплоть до середины XIX в. Лечебные мероприятия Ар-Рази соответствуют пониманию патогенеза: кровопускания в начале болезни, растирание красной материей и содержание больного в тепле, дабы «выманить» сыпь [6].

Средневековые европейские врачи зачастую описывали под названием «morbilli» все острые инфекционные экзантемы, даже сыпной тиф. Английские врачи XVII в. Т. Сайденхем, а затем Мортон пытались отдифференцировать К и С от оспы, однако практически эти нозологические единицы были выделены лишь в следующем столетии [3, 4].

В XVIII в. подъемы заболеваемости экзантематозными инфекциями наблюдались в 20–50-х, 60–70-х и 90-х годах. Исследователями отмечалась сезонность эпидемий (усиление в холодные месяцы), нередкое сочетание их со вспышками других ДИЗ, особенно Кк. В 1750-х гг. английские врачи, прежде всего Ф. Хоум, предложили прививать кровь больных К аналогично распространенной тогда вариоляции. При этом они наблюдали облегченное течение заболевания со стойкой невосприимчивостью к последующему заражению, однако широко этот метод не применялся. В 1774 г. английский врач Дж. Квайер, работавший на Ямайке, описал симптом, известный ныне как «пятна Бельского–Филатова–Коплика». Любопытно, что не менее 6 авторов упоминали этот симптом до А. П. Бельского [19].

Для К были характерны опустошительные эпидемии среди ранее не контактировавшего с ней населения (1749 г. — бассейн р. Амазонки, 1846 г. — Фарерские острова, 1875 г. — острова Фиджи и др.). Наблюдая вторую из них, П. Панум сделал попытку четко определить индекс контагиозности и инкубационный период К. В последнюю из перечисленных вспышек заболеваемость составила 100 % туземного населения, а летальность — 26 % (около 40 000 человек). В Европе крупные эпидемии К имели место в 1778–84, 1796–1801, 1827, 1834–37, 1843–49, 1853 и 1858–1863 гг. [17].

Всего за XV — 1-ю половину XIX в. К фигурировала в названиях 169 книг. Однако, в отличие от Д, лишь 34 из них были выпущены в XIX в., а в XVII в. было опубликовано даже больше работ (66), чем в XVIII в. (60). Огромное большинство из них посвящено оспе и К вместе. Несмотря на широчайшее распространение К, часть врачей не признавала ее заразительного характера, а возвращаясь к Ар-Рази,

считала болезнь порождением «гастритическо-ревматической конституции». Ряд авторов признавал внутреннее родство всех экзантем.

Весьма активно велись поиски возбудителя К. В 1826 г. таковым сочли грибок, обнаруженный в соломе, на которой спали больные. Начиная с 1870-х гг. на роль возбудителя К выдвигались самые различные палочковые и кокковые микроорганизмы, пока Р. Дегквиц не доказал, что заболевание может вызывать и фильтрат этих бактерий, т. е. причиной К следует считать вирус, который может фиксироваться на различных микроорганизмах. В 1905 г. Гектоен и в 1911 г. Т. Андерсон и Дж. Голдбергер доказали заразительность крови больных К, повторив опыты Ф. Хоума. Сам вирус К был выделен в культуре ткани в 1938 г. (Г. Плотц) и на курином эмбрионе в 1939 г. (Г. Рейк и М. Шеффер). Ряд исследований по серопрофилактике К получил свое завершение в известной работе Р. Дегквица (1921), что позволило резко снизить летальность [1].

Классический штамм живой коревой вакцины Эдмонстон был получен Эндерсом и Пиблзом в 1954 г. В Российской Федерации вакцинопрофилактика кори проводится с конца 1960-х гг., и за этот период уровень заболеваемости корью снизился почти в 3000 раз [10, 13].

Мы не имеем достоверных сведений о том, был ли известен *коклюш* древним и средневековым врачам. Учитывая весьма характерную клиническую картину заболевания, отсутствие таких сведений говорит в пользу гипотезы о первом появлении Кк в Европе во 2-й половине XVI в. Первое четкое описание Кк («причудливый кашель, повторяющийся в определенные часы») принадлежит «французскому Гиппократу» Г. де Байю, наблюдавшему эпидемию 1578 г. в Париже (опубликована его работа была лишь в 1640 г.). В XVII в. заслуживают внимания работы английских врачей Уиллиса (1658) и Т. Сайденхема (1670), применившего к Кк термин «pertussis», встречавшийся еще у Цельса (I в.) [8, 16, 19].

В XVIII в. эпидемии Кк участились, а к середине XIX в. в большей или меньшей степени охватили практически весь мир. Всего к этому времени было описано 416 эпидемий Кк. Анализируя эти наблюдения, А. Гирш указывает на сезонность вспышек, зависимость от метеоусловий, частую связь с эпидемиями острых экзантем (оспы, К, С) [17]. Всего до 1850 г. Кк было посвящено 128 научных работ, из них 67 — в XIX в. Кк воспринимается как опасное контагиозное преимущественно детское заболевание, поражающее человека лишь однажды. Во многих работах встречаются яркие, но повторяющие друг друга описания приступа спазматического кашля. В 1734 г. появляется французский термин «coqueluche».

С начала эры микробиологических исследований стали публиковаться сообщения о находках возбудителя Кк. Однако в действительности обнаружить и выделить возбудителя Кк удалось лишь в 1906 г. Ж. Борде и О. Жангу. Датский врач Мадсен в 1925 г. первым сообщил о результатах клинических испытаний цельноклеточной вакцины от коклюша во время эпидемии коклюша 1923–1924 гг. на Фарерских островах. [1]

Впервые *скарлатина* описана в 1552 г. итальянским врачом И. Ф. Инграссиасом под названием «rossalia» и французским ученым Г. де Байю — «rubiola», а более четко — немецкими врачами М. Дерингом и Д. Зеннертом (1627). Все они подчеркивали отличия новой болезни от оспы и К, но описания были столь неполны, что не позволяли достоверно отграничить С от других острых экзантем. Следует предполагать, что эпидемии С встречались и раннее, проходя под всеобщим диагнозом «morbilli». Впрочем Мальфатти (1799) даже знаменитую чуму Фукидида (431–429 до н. э.) объявил С. Более четкую дифференциальную диагностику этой группы заболеваний провел, как уже указывалось нами выше, Т. Сайденхем (1675). Он же предложил английский термин «scarlet fever», т. е. «алая лихорадка». М. Деринг и особенно Шторх (1751) описывали водянку, нарушение мочеотделения и темный цвет мочи, а Д. Зеннерт — поражение суставов при С. Шведский педиатр Н. Розен фон Розенштейн (1764) описал случаи С без сыпи. Фотергилл (1750) считал причиной болезни своеобразный «яд», попадающий в организм с вдыхаемым воздухом [14].

Во второй половине XVIII в. С стала обычной болезнью в Европе, проникла в Северную (1735) и Южную (1828) Америку, Новую Зеландию (1848) и другие страны. В 1824 г. эпидемию С с большой летальностью наблюдал П. Бретонно. В работе Цендера был приблизительно правильно определен инкубационный период С, подмечена ее связь с антигенами. Ряд научных работ этого периода был посвящен разграничению скарлатинозной и дифтерийной ангин, поражению почек как причине нередко следующей за С водянки. В лечении С главное место занимала активная противовоспалительная терапия, особенно кровопускания, а в случае водянки — мочегонные средства и хина. По мнению основоположника гомеопатии С. Ганемана, прием белладонны может предотвратить заболевание С. Всего до 1850 г. С было посвящено 186 работ, из них 133 — в 1 половине XIX в. [3, 19]

На роль возбудителя С предлагались различные бактерии, простейшие, вирусы. Наиболее обоснованной явилась стрептококковая теория. Впервые

патогенный стрептококк был обнаружен при роже и раневой инфекции Т. Бильротом (1874), а при сепсисе — Л. Пастером и выделен Ф. Розенбахом (1884). Большое значение в изучении этиологической роли стрептококка имели работы Г.Н. Габрического (1905), приготовившего антистрептококковую вакцину для профилактики С, И.Г. Савченко (1905), получившего стрептококковый токсин, использованный позднее для создания антитоксической сыворотки, В. Шутца и В. Чарлтона (1918), описавших феномен гашения сыпи в месте введения этой сыворотки, а также супругов Г.Ф. и Г.Х. Дик (1923–1925), предложивших внутрикожную реакцию со стрептококковым токсином для определения чувствительности к С. В настоящее время возбудителем С считается бета-гемолитический стрептококк группы А по Лансфилд (1943) [9].

Параллельно велись исследования и по выделению вирусов. В 1911 г. Бернхардту с соавторами удалось вызвать скарлатиноподобное заболевание у обезьян путем введения фильтратов соскобов с языка и миндалин. Однако при проверочных исследованиях этот опыт, как и аналогичные позднейшие, не получили подтверждения. Выдвигалась также гипотеза о роли вирусно-стрептококковой ассоциации (в различных комбинациях) в этиологии С (Златогоров С.И., 1927; Бингель, 1949; Ное, 1950).

Большую роль в снижении летальности при С сыграло введение антибактериальной терапии — сульфаниламидных препаратов (Г. Домагк, 1935) и антибиотиков (А. Флеминг, 1929; Г. Флори и Э. Чейн, 1942).

Первые попытки выделить **краснуху** из группы «morbilli» были предприняты во 2-й половине XVI в. И. Инграссиасом и г. де Байю. Впрочем, некоторые авторы узнают Кр в болезни «хумак» арабоязычных врачей (Ар-Рази, Ибн Сины, Али Аббаса). Однако и в XVII в. под «rubeola» часто понимали самые различные накожные высыпания. Учение о специфичности Кр было сформулировано в середине XVIII в. де Бергеном и уроженцем Прибалтики А.И. Орловским. В то же время, противоположные взгляды имели в рассматриваемый период столь авторитетные авторы, как И.П. Франк, К. Гуфеланд, позднее Ф. Гебра. Известный терапевт И. Шенляйн рассматривал Кр как гибрид К и С. Подобное воззрение практически господствовало в 1-й половине XIX в. Лишь Вагнер в 1834 г. выступил за специфичность Кр, аргументируя свою позицию тем, что перенесенное заболевание не препятствует в дальнейшем заражению ни К, ни С и наоборот. В 1850–60-х гг. на эту тему велись довольно оживленные дискуссии, пока Л. Томас не описал в 1869 г. Кр как самостоятельное заболевание с четко очерченным симптомокомплексом, что и было окончательно зафиксировано Лондонским конгрессом в 1881 г. [1, 3, 15, 19].

В целом, Кр не находилась в центре внимания врачебного мира. До 1850 г. ей было посвящено лишь 22 научных работы. Новая волна интереса к Кр началась в середине XX в. с работы австралийского врача Н. Грегга (1941), доказавшего частую связь врожденных пороков развития детей с перенесенной в первые месяцы беременности Кр. В 1958 г. японский ученые И. Хиро и С. Тасака доказали вирусную этиологию заболевания, в 1962 г. вирус Кр был выделен П. Паркманом и Г. Мейером. На основе этого вируса М. Хилльманом была в 1969 г. получена первая живая ослабленная противокраснушная вакцина.

История *ветряной оспы*, естественно, тесно связана с историей оспы натуральной. Вопрос о разделении этих заболеваний был впервые поставлен итальянскими врачами В. Видиусом (1526) и И. Инграссиасом (1552) — они описали болезнь «cristalli». Г. Гезер, однако, видит ВО в той же болезни «хумак». В дальнейшем эпидемии ВО описывались под разными названиями Д. Зеннертом (1632), Цвингером (1712), Ф. Буассье де Соважем (1760) как особое детское заболевание или как разновидность оспы [19]. Утверждению ВО как болезни sui generis весьма способствовало распространение вариоляции. Четкий дифференциальный диагноз обеих экзантем впервые дали В. Геберден (1767) и Р. Фогель (1772), предложивший термин «varicella». С этого момента началась долгая и упорная борьба между течениями унитаристов и дуалистов. Всего за XVII — 1-ю половину XIX в. ВО посвящена 21 работа [3].

После начала вакцинации ВО часто смешивали с вариолоидом, пока Томсон не описал последний как специфическую сыпь, появляющуюся при прививании оспы и совершенно отличающуюся от ВО. Впрочем, и он считал натуральную оспу, ВО и вариолоид тремя формами оспенной инфекции. Унитарная теория одержала победу к середине XIX в. благодаря авторитету венской дерматологической школы во главе с Ф. Геброй. Однако новые эпидемии оспы, и особенно их спад после введения обязательного оспопрививания, например в Германии, при сохранном уровне заболеваемости ВО (1870-е гг.) возбудили новые ожесточенные дискуссии, которые привели к победе дуалистов, но тем не закончились, ибо после появления белой оспы (аластрим) неоунитаристы (Сали, Иорге) в 1924 г. вновь поставили вопрос о едином семействе оспенных вирусов [11]. Важной вехой в изучении ВО явилось открытие Я. Бокаем (1888) ее эпидемиологической связи с опоясывающим лишаем. Вирусные тельца были обнаружены Арагао

(1911) и Е. Пашеном (1917, 1933). Культивирование возбудителя ВО в курином эмбрионе осуществлено Танигуши (1932–35) [1]. Вакцины против ветряной оспы были разработаны в середине 1970-х гг., рекомендованы к применению в отдельных странах с середины 1980-х годов и массово применяются с начала 1990-х годов.

Таким образом, проблема ДИЗ во все времена привлекала пристальное внимание ученых-медиков (зачастую крупнейших), причем не только педиатров. Большой вклад в ее изучение внесли такие корифеи, как Гиппократ, Ар-Рази, Г. де Байю, Т. Сайденхем, А. Труссо, Н. Ф. Филатов, Э. Беринг и др. ДИЗ посвящено значительное количество научных работ. В далеко не полном списке педиатрической литературы, изданной до 1850 г., Ф. Майсснера, по нашим подсчетам, труды, в названиях которых фигурируют ДИЗ, не считая глав в общих работах и руководствах, насчитывают 695 наименований, что составляет более 10 % работ по педиатрии. Если же считать с оспой, тоже практически являвшейся тогда ДИЗ и включенной в указатель педиатрической литературы, то это число превысит 2800 наименований, или 42 % [18].

Анализ полученных данных позволяет уверенно выделить в истории изучения ДИЗ *ряд основных этапов* с точки зрения степени отражения этой проблемы в медицинской литературе, преимущественного внимания ученых к той или иной стороне патологического процесса, сделанных открытий. Аналогичные попытки предпринимались в отечественной литературе в отношении отдельных ДИЗ — Д, К, однако они ограничивались фиксацией важнейших открытий (скажем, Е. Клебса-Ф. Леффлера, Э. Беринга и Г. Рамона) в качестве этапов изучения заболевания. Периодизация истории изучаемой группы заболеваний в целом не проводилась.

К первому этапу можно отнести период с момента первого появления ДИЗ в литературе до середины XVI в. Содержание данного этапа — это отрывочные упоминания о некоторых ДИЗ (ЭП, Д, К, Кр?, С?, ВО?) в трудах выдающихся врачей и исторических хрониках. Лучше всех на этом этапе описана К — ей посвящен специальный классический трактат Ар-Рази, определивший устойчивый интерес к этому заболеванию на протяжении всего Средневековья и эпохи Возрождения. Остальные ДИЗ лишь с большей или меньшей натяжкой узнаваемы.

На втором этапе (2-я половина XVI в. — 1-я половина XIX в.) подъем заболеваемости ДИЗ обусловливает начало эмпирического изучения данной группы заболеваний. Многие из них при этом описываются впервые (Кк, Кр, С, ВО). В этот период эпидемии все учащаются, и к концу его ДИЗ в большей или меньшей степени распространены в абсолютном большинстве стран мира, а в Европе становятся практически всеобщими. В немалом числе работ, созданных в жанре описания той или иной вспышки, уточняются клинические и эпидемиологические черты заболеваний; предлагаемое лечение слишком общо и довольно примитивно. Для этого этапа очень характерна размытость очертаний нозологических единиц, выливавшаяся в ожесточенные дискуссии о самостоятельности и единстве ряда ДИЗ, в которые вовлекались лучшие медицинские умы Европы. При этом даже такие выдающиеся ученые, как Р. Вирхов, Ф. Гебра, И. Шенляйн, нередко поддерживали своим авторитетом ошибочные представления. Изучение отдельных ДИЗ шло в это время неравномерно. Если К (и в несколько меньшей степени другие экзантемы) активно изучалась еще в XVII в., то основная масса работ о Кк и особенно Д падает на 1-ю половину XIX в. К концу описываемого этапа типичные клинические формы и частые осложнения ДИЗ, их основные эпидемиологические характеристики были известны врачам.

На третьем этапе (2-я половина XIX в. — 1-я половина XX в.) внимание ученых обращается прежде всего к проблеме этиопатогенеза ДИЗ. Именно в этот период были выделены возбудители заболеваний данной группы (прежде бактерии, затем вирусы), каковой процесс в большинстве случаев шел также очень негладко и изобиловал множеством ложных находок. Вскрылись и основные патогенетические составляющие заболеваний. Все это привело к прорыву в области лечения ряда ДИЗ, особенно Д; большое значение в снижении летальности имело также введение антибактериальной терапии. Уточняются в это время и детали клиники, эпидемиологии ДИЗ, их редкие осложнения и атипичные формы. Иногда это приводит к пересмотру сложившихся взглядов на то или иное заболевание (яркий пример — Кр).

Легко видеть, что изучение ДИЗ шло параллельно прогрессу медицинской науки в целом. В этом сравнительно небольшом разделе отражались многие знаменитые дискуссии (например, между сторонниками гуморальной и целлюлярной патологии) и открытия (Л. Пастера, А. Флеминга и др.); преимущественное внимание тем или иным сторонам патологического процесса уделялось в связи с достижениями крупных отраслей медицинской науки: клинической медицины в 1-й половине XIX в., патологической анатомии в середине века, бактериологии во 2-й половине столетия, иммунологии на рубеже веков, вирусологии и фармакологии во 2-й четверти XX в. и т. д.

В конце третьего периода внимание ученых все более обращается к способам профилактики. Большинство медиков осознает, что противоэпидемических мероприятий, разработанных на предыдущем этапе, недостаточно для решительного снижения заболеваемости ДИЗ, что эту проблему способна разрешить лишь вакцинация. Эпоха массовой вакцинации против ряда ДИЗ, сопровождающаяся резким падением заболеваемости, и составляет содержание четвертого этапа, переживаемого ныне. Здесь на первый план выходят помимо научных и организационные вопросы.

Нами, разумеется, намечена здесь только приблизительная схема истории ДИЗ. Распространение и изучение их происходило неравномерно, неодинакова и их значимость в истории человечества, однако четко прослеживаются общие черты, позволяющие не только с клинической, но и с исторической точки зрения объединять эти заболевания в одну группу.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Башенин В.А.* Курс частной эпидемиологии. — Л., 1955. — 556 с.
2. *Виноградов-Волжинский Д.В., Шаргородская В.А.* Эпидемический паротит. — Л., 1976. — 128 с.
3. *Гезер Г.* История повальных болезней. — Т. 1–2. — СПб., 1867. — 735 с.
4. *Доброхотова А.И.* Корь и борьба с ней. — М., 1959. — 158 с.
5. *Лихтшангоф А.З.* История изучения дифтерии // Проблема человека: Гуманитарные аспекты, ч. 2. — СПб., 1998. — С. 33–37.
6. *Лихтшангоф А.З.* История изучения кори // Проблема человека: Гуманитарные аспекты. — СПб., 2001. — С. 33–35.
7. *Лихтшангоф А.З.* К истории изучения эпидемического паротита // Проблема человека: Гуманитарные аспекты, ч. II. — СПб., 2003. — С. 63–65.
8. *Лихтшангоф А.З.* Материалы к истории изучения коклюша // Проблема человека: Гуманитарные аспекты, ч. VI. — СПб., 2005. — С. 60–64.
9. *Лихтшангоф А.З.* Материалы к истории скарлатины и ее изучения // Хранитель традиций и истории российской медицины. — СПб., 2012. — С. 134–137.
10. *Носов С.Д.*, ред. Руководство по инфекционным болезням у детей. — М., 1980. — 600 с.
11. *Стукс Г.Г.* Ветряная оспа. — М., 1958. — 60 с.
12. *Учайкин В.Ф., Шамшева О.В.* Вакцинопрофилактика: настоящее и будущее. — М., 2001. — 400 с.
13. *Юминова Н.В.* Вакцинопрофилактика кори, эпидемического паротита и краснухи: двойной эффект // Вакцинация. — 2008. — № 1–2 (52). — С. 5–7.
14. *Bohn H.* Scharlach // Handbuch der Kinderkrankheiten. — Tübungen, 1877. — Bd. 2 — S. 252–294.
15. Emminghaus H. Röteln // Handbuch der Kinderkrankheiten. — Tübungen, 1877. — Bd.1 — S.334–356.
16. Hansen F. Keuchhusten // Handbuch der Kinderheilkunde. — Berlin–Heidelberg–New York, 1971. — S. 368–387.
17. Hirsch A. Geschichte der historisch-geographischen Pathologie. — Bd. 1–3. — Stuttgart: Enke, 1881–86. — 1920 S.
18. *Meissner F.L.* Grundlage der Literatur der Pädiatrie. — Leipzig, 1850. — 262 S.
19. *Peiper A.* Chronik der Kinderheilkunde. — Stuttgart: Thieme, 1992. — 732 S.

MAIN STAGES OF STUDYING CHILDHOOD INFECTIOUS DISEASES

Likhtshangof A.Z.

◆ **Resume.** The article deals with the history of studying the most common childhood specific infectious diseases: measles, diphtheria, whooping cough, scarlet fever, mumps, chickenpox, and rubella. Similarities are clearly observed in the history of their study, so it was possible to distinguish four main phases according to reflection of the problem in medical literature, mainly scientists' attention to one or another side of the pathological process, the discoveries made. 1) Since the first appearance of childhood infectious diseases in the medical literature until the mid XVI century: fragmentary references in the doctors' writings and historical chronicles. 2) Mid XVI century – mid XIX century: due to a rise of the diseases incidence their empirical study started, many of them were described for the first time. While describing epidemics clinical and epidemiological features of diseases were specified. 3) Mid XIX century – mid XX century: the ethiopathogenesis of childhood infectious diseases was studied, their agents were found. These discoveries led to a break-through in the treatment (serums, antibacterials). 4) Period of mass vaccination against most childhood infectious diseases.

◆ **Key words:** history of pediatrics; childhood infectious diseases; measles; diphtheria; whooping cough; scarlet fever; mumps; chickenpox; rubella.

◆ Информация об авторе

Лихтшангоф Александр Зиновьевич — канд. мед. наук, доцент, профессор, кафедра гуманитарных дисциплин и биоэтики. ГБОУ ВПО СПбГПМУ Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: zinovich@list.ru.

Likhtshangof Alexander Zinovievich — MD, PhD, Associate Professor, Department of Medical Humanities and Bioethics. Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: zinovich@list.ru.

УДК: 616.24_008.6-02: [616-056.3:678.061]

КЛИНИКА, ДИАГНОСТИКА И ПРОФИЛАКТИКА ЛАТЕКСНОЙ АЛЛЕРГИИ У ПАЦИЕНТОВ И МЕДИЦИНСКОГО ПЕРСОНАЛА ЛЕЧЕБНЫХ УЧРЕЖДЕНИЙ

© **Ю.А. Митин, Д.А. Вологжанин**

ФГБВОУ ВПО Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова Минобороны РФ, Санкт-Петербург

Резюме. В статье представлены данные, характеризующие распространенность, иммунопатогенез, клинические особенности латексной аллергии. Подробно рассмотрены частота и профессиональные аспекты развития латексной аллергии у медицинских работников, особенности аллергологического анамнеза, местные и системные проявления аллергии к латексу, клинические и лабораторные методы диагностики латексной аллергии, меры ее профилактики.

Ключевые слова: латексная аллергия; аллергены латекса; атопия; кожное тестирование; диагностика латексной аллергии.

Латексная аллергия (ЛА) — относительно новое заболевание, впервые описанное в 1979 г., причиной которого является иммунологически опосредованные реакции гиперчувствительности на белки латекса [1].

Латекс натуральный (от лат. latex — жидкость, сок) — это природный каучук, получаемый из млечного сока каучуконосных растений, важнейшим из которых является гевея бразильская (*Hevea brasiliensis* — род *Euphrbiales*, семейство Euphorbiaceae), дающая до 99% мирового производства каучука [13]. Натуральный латекс, по физико-химическому состоянию представляет собой водную эмульсию каучука, содержащую 34–37% каучука, 52–60% воды, а также 2–3% белка и 1% смол, углеводов и минеральных веществ. В составе латекса выделяют около 250 высокомолекулярных белков, часть которых способна вызывать реакции немедленного типа, опосредованные иммуноглобулином Е (Ig E). Сенсибилизация к латексу возникает после воздействия аэрогенным, контактным или парентеральным путями.

Первый аллерген латекса — фактор элонгации резины (rubber elongation factor, Hev b 1) был выявлен в 1993 г. Всемирная организация здравоохранения и Международный союз иммунологических обществ 20 февраля 2006 г. включили в список 13 основных латексных аллергенов, или гевеинов [13]. Часть из них, в частности Hev b 1, Hev b 2, Hev b 3, Hev b5, Hev b 6.01 и Hev b 6.02, относятся к основным аллергенам, вызывающим Ig E-опосредованные реакции гиперчувствительности. В то же время участие и роль в этих реакциях аллергенов Hev b7, Hev b 13 пока еще не полностью выяснены [9].

В последнее десятилетие проблема латексной аллергии становится все более актуальной в связи с неуклонным ростом числа сенсибилизированных лиц, имевших частый и длительный, либо даже эпизодический контакт с изделиями из резины, содержащей в своем составе латекс. В группу повышенного риска развития латексной аллергии (ЛА), в первую очередь, входят медицинские работники, пользующиеся медицинскими перчатками и предметами медицинского назначения, изготовленными из латекса.

Возрастание частоты случаев латексной аллергии было зафиксировано в конце 80-х годов прошлого века. Это было связано с тем, что для профилактики ВИЧ-инфекции и вирусных гепатитов международные центры по контролю и профилактике инфекционных заболеваний утвердили инструкции, обязывающие медработников использовать хирургические перчатки, изготовленные на основе латекса [10]. В настоящее время, по данным Американского колледжа аллергии, астмы и иммунологии из содержащих латекс полимерных материалов изготовляется более 4000 медицинских изделий, а товаров широкого потребления, включающих латексные материалы, существует более 40 000 наименований [3, 8, 11].

Роль латексной аллергии в формировании профессиональной патологии была подтверждена 25 марта 2010 г., когда на 307-й сессии Международной организации труда ее административный совет одобрил новый список профессиональных заболеваний, в пункте 1.1.39 которого указаны «заболевания, вызванные воздействием латекса или латекс-содержащих изделий».

По данным зарубежных исследований, частота аллергии на латекс, выявляемой у медицинских работников составляет, от 2,5 до 37,8%. По данным эпидемиологических исследований, проведенных в России специалистами Казанского научно-исследовательского института эпидемиологии и микробиологии, среди обследованных медицинских работников 34,5% предъявляли жалобы на появление различного вида реакций (как местных, так и общих) при работе с латексными перчатками. Эти сведения были получены с помощью скрининг-анкетирования 791 медработника в возрасте от 20 до 70 лет со стажем работы от 1 года до 50 лет. Преобладающей группой оказались лица в возрасте 20–29 лет (35,8%) и 30–39 лет (29,7%), по профессиональному стажу — со стажем работы 1–5 лет (30,9%) и 6–10 лет (20,0%). Имеются данные о генетической предрасположенности к ЛА [17]. В результате научных исследований, данные о которых были опубликованы в 2010 г., было показано, что у предрасположенных к латексной аллергии лиц отмечается однонуклеотидный полиморфизм в генах интерлейкина-13 и интерлейкина-18 [15].

Аллергические реакции, обусловленные латексом, могут возникнуть как при частом, так и при эпизодическом контакте с ним. При обследовании людей, профессионально контактирующих с латексом, было выявлено, что кожные реакции развивались у них достаточно быстро — в течение первых двух лет работы с ним, а реакции, обусловленные поражением органов дыхания — примерно через 2–3 года [2, 7].

Многочисленные исследования подтверждают высокую частоту развития ЛА у лиц с отягощенным атопическим анамнезом. Наличие любого аллергического заболевания у больного или у его родственников говорит о повышенном риске развития аллергии к латексу. Так, по данным зарубежных исследователей 33–67% пациентов с ЛА имеют гиперчувствительность к пыльцевым, пищевым, эпидермальным и другим аллергенам. Высокий риск развития ЛА у детей и взрослых, с отягощенным по атопии анамнезом, подтвержден также авторами других работ [14, 16].

Риск развития ЛА связан не только с профессией. Так, в группу риска входят младенцы, для питания которых используются латексные соски, а также дети, имеющие игрушки из латекса, мужчины и женщины, использующие латексные противозачаточные средства, бытовые изделия, содержащие латекс и пр. [18]. Также повышенный риск развития ЛА имеют ВИЧ-инфицированные лица, больные атопическими заболеваниями, пациенты гинекологических, урологических, хирургических, стоматологических стационаров и поликлиник, которым проводятся манипуляции с помощью резиновых перчаток, катетеров, клизм, жгутов и других предметов медицинского назначения. По литературным данным [5, 19], высокий процент риска развития аллергии к латексу (около 50%) имеют дети со Spina bifida и больные муковисцидозом [1].

В соответствии с клиническими проявлениями ЛА может протекать с преобладанием либо местных, либо системных нарушений:

а) *с преимущественным поражением отдельных органов и тканей (местные)* — ирритативный контактный дерматит, аллергический контактный дерматит, аллергический (латексный) ринит, аллергическая контактная крапивница и ангионевротический отек;

б) *системные* — аллергическая бронхиальная астма, генерализованная аллергическая крапивница и ангионевротический отек, анафилактический шок.

Ирритативный дерматит составляет до 40% случаев ЛА. Причиной его развития могут быть как латекс, так и другие химические вещества, входящие в состав изделия, вызвавшего реакцию. В развитии этого заболевания принимают участие преимущественно неаллергические механизмы, реализующиеся чаще всего у лиц с заболеваниями внутренних органов. Ирритативный дерматит проявляется нарушениями водного баланса кожи, поэтому наиболее характерными его симптомами являются сухость кожи, зуд, раздражение, гиперемия, чувство жжения в местах непосредственного контакта изделия с кожей, изменение кожного рисунка, трещины, кожные высыпания [12]. Все эти местные проявления ЛА могут исчезать на протяжении короткого периода времени после прекращения контакта с латексом.

Аллергический контактный дерматит составляет до 30% случаев ЛА. Это аллергическая реакция замедленного (IV) типа, обычно развивающаяся в месте контакта с латексными изделиями через 24–48 часов. Причиной такой реакции может быть не только сам латекс, но и химические вещества, добавленные в изделие при производстве. К основным клиническим признакам контактно-аллергического дерматита относятся локальный отек, гиперемия, высыпания на коже по типу экземы или крапивницы, зуд, трещины, мокнутие кожи, утолщение эпидермиса, причем не только в местах контакта с латексными изделиями, но и вокруг этого очага [5].

Аллергический (латексный) ринит обусловлен воздействием частиц латекса, попавших в воздух (например, при использовании латексных перчаток с тальком).

Аллергическая контактная крапивница и ангионевротический отек составляют до 20% случаев ЛА. Это аллергические реакции немедленного (IgE-зависимого) типа проявляющиеся гиперемией, выраженным зудом, локализованной или генерализованной крапивницей и/или отеком, возникающими непосредственно (в течение 5–20 минут) после контакта с аллергенами латекса. Крапивница может сочетаться с контактно-дерматитным (покраснение и зуд кожи в месте контакта), риноконъюнктивальным (чихание, насморк, слезотечение, зуд и покраснение глаз) и бронхообструктивным (першение в горле, сухой кашель, затруднение дыхания, бронхоспазм) синдромами.

Аллергический (латексный) ринит обусловлен воздействием частиц латекса, попавших в воздух (например, при использовании латексных перчаток с тальком). Так же как и при крапивнице, возможно развитие сочетанных поражений в виде риноконъюнктивального и бронхообструктивного) синдромов.

Системные нарушения, в виде бронхиальной астмы (БА), как единственного проявления ЛА, встречаются реже. Ее развитие реализуется в результате ингаляции частиц латекса. Другая часть системных реакций обусловлена кожным путем поступления аллергенов. В целом клиническими признаками таких системных реакций могут быть сочетания нескольких симптомов — зуд любой локализации, на фоне распространенной крапивницы и отека Квинке, аллергический конъюнктивит и ринит, першение в горле, кашель и приступы затрудненного дыхания. У некоторых сенсибилизированных к латексу лиц, после повторного воздействия латексных аллергенов регистрировались начале немедленные реакции (1-го типа), а затем замедленные (4-го типа): появление кожной сыпи через 20–60 минут после повторного контакта с латексными аллергенами с последующим, спустя 6–12 часов, развитием системных нарушений в виде затрудненного дыхания, насморка, приступов удушья [3, 4].

В самом неблагоприятном варианте ЛА реализуется в виде анафилактического шока [5]. Анафилактический шок чаще развивается у пациентов во время проведения им хирургических операций. Интраоперационный контакт хирургических перчаток из латекса с брюшиной особенно опасен, так как при этом создаются условия для облегченной абсорбции латексных аллергенов брюшиной.

По данным различных авторов, время появления анафилаксии на латекс, развивающейся при оперативных вмешательствах, является весьма вариабельным. Осложнение может развиться уже во время вводного наркоза, при введении содержащей латекс эндотрахеальной трубки или через 45 минут — 1 час после начала операции (сразу после контакта брюшины с перчатками из латекса, т.е. примерно через 5–10 минут после начала внутрибрюшинного этапа операции). Гораздо реже встречаются реакции ЛА замедленного типа. Так, описан анафилактический шок на латекс, который развился через 4 ч после начала операции у больного с ранее имевшейся аллергией на латекс.

Все же для анафилактического шока наиболее типично острое начало (чаще — в первые 5 минут, реже в течение часа после контакта с аллергеном), характеризующееся развитием артериальной гипотонии вплоть до коллапса, нарушениями дыхания (отек гортани с характерным шумным дыханием — стридором или бронхоспазм) и потерей сознания, Могут возникать боли в животе, крапивница, кожный зуд. Это серьезное, угрожающее жизни состояние, в ряде случаев может закончиться летально.

Латексные аллергены имеют структурное сходство (гомологию) с целым рядом аллергенов, прежде всего аллергенов фруктов и грибов. Клинически такие реакции проявляются так называемым «латекс-фрукт» или «латекс-гриб» синдромами, для которых характерны зуд и отек во рту после употребления в пищу бананов, авокадо, каштанов, киви. персиков, помидоров, грибов, креветок, грецких орехов и других пищевых продуктов с перекрестно реагирующими свойствами.

Диагностика латексной аллергии начинается с подробного сбора аллергологического анамнеза. Необходимо выяснить у пациента наличие жалоб, характеризующих реакции, возникающие после контакта с любыми изделиями из латекса: на возникновение зуда и отека во рту после стоматологического вмешательства, надувания воздушных шариков, употребления в пищу фруктов, морепродуктов, грибов, орехов и других пищевых продуктов; зуда и отека кистей после работы в резиновых перчатках; риноконъюнктивита и/или удушья после контакта с латексными изделиями (например, после манипуляций с перчатками, посыпанными тальком, порошком), возникновение зуда и/или отека после вагинальных или ректальных исследований с использованием презервативов или после применения влагалищных диафрагм, катетеров и других изделий из латекса. Обязательно устанавливается наличие анафилактических реакций на латекс в анамнезе, а также положительного эффекта после элиминации аллергена (прекращения контакта с изделиями из латекса).

Диагноз аллергии на латекс всегда должен подтверждаться с помощью иммунологических методов исследования. Для диагностики латексной аллергии возможно проведение следующих клинических ва-

риантов кожного тестирования — прик-тестов или аппликационных тестов. Прик-тесты с латексным аллергеном проводят для выявления 1-го типа (Ig E-связанных) реакций у всех пациентов с соответствующими данными анамнеза. У пациентов с пищевой аллергией в анамнезе проводится прик-прик-тестирование со свежими фруктами и латексной перчаткой: на руку надевается целая латексная перчатка, на другую руку — виниловая. Время экспозиции составляет 15–20 мин. При появлении крапивницы, отека Квинке или клинических симптомов системных реакций тест считается положительным. При наличии у больного в анамнезе тяжелых проявлений аллергии аналогичная проба проводится в ограниченном объеме — только с одним пальцем от перчаток.

Аппликационные накожные тесты (патч-тесты) — применяются для диагностики отсроченных реакций на причинно-значимые латексные аллергены. Для определения специфических IgE-антител к латексу могут быть использованы иммуноферментный или хемилюминесцентный виды анализа. Провокационные тесты — проводятся при расхождении данных аллергологического анамнеза и результатов иммунологических исследований, обязательно в условиях аллергологического стационара. Обычно применяется один или несколько из следующих провокационных тестов: ношение латексных перчаток; аппликация на область слизистых оболочек ротовой полости или глаз; тест с изделиями из латекса, например, надувание воздушных шаров [20].

Основные меры профилактики направлены на исключение контакта с латексными изделиями. Всем пациентам с соответствующим анамнезом и положительными прик-тестами, аппликационными тестами, а также наличием специфических Ig E к латексу рекомендуется исключение контакта с изделиями из латекса или содержащими латекс. В случае развития тяжелых реакций на латекс у лиц, профессионально контактирующих с ним, решают вопрос об изменении условий труда. Важно исключение контакта с латексом с самого рождения у детей со spina bifida.

При оказании неотложной медицинской помощи, проведении хирургического лечения и инвазивных исследований больным, страдающим аллергией к латексу, медицинским работникам запрещается использование материалов, содержащих латекс (катетеры, системы для парентерального введения лекарственных средств, интубационные трубки, зонды, клизмы, перчатки и др.). Врачи и средний медицинский персонал, использующие латексные перчатки, не должны находиться в это время в помещении с пациентом для исключения воздушного переноса латексных частиц.

Пациентам, страдающим пищевой и латексной аллергией, рекомендовано соблюдение гипоаллергенной диеты с исключением фруктов, имеющих общие антигенные детерминанты с латексом. Пациентам с ирритантным дерматитом и другими видами реакций на латекс рекомендуют использование хлопчатобумажных перчаток, либо перчаток из винила или других, не резиновых материалов, вместо латексных. Возможно использование латексных перчаток, одеваемых поверх на другие (не латексные) для устранения непосредственного контакта с латексом [6]. С целью снижения риска развития реакций возможно применение увлажняющих сорта мыла, питательных кремов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аллергология и иммунология: Национальное руководство / под ред. Р.М. Хаитова, Н.И. Ильиной. — М.: ГЭОТАР — Медиа, 2009. — 656 с. — (Серия «Национальные руководства»).
2. *Васильева О.С.* Дермореспираторный синдром при латексной аллергии // Атмосфера. — 2005. — № 4. — С. 37–39.
3. *Васильева О.С., Казакова Г.А., Батын С.З.* и др. Латексная аллергия // Пульмонология. — 2002. — № 2. — С. 93–99.
4. *Казакова Г.С., Васильева О.С., Дмитрова Т.П.* и др. Респираторный синдром при латексной аллергии // Пульмонология. — 2003. — № 5. — С. 71–79.
5. Клиническая аллергология: Рук-во для практических врачей / Под ред. Р.М. Хаитова. — М.: МЕДпресс-информ, 2002. — 624 с.
6. *Колхир П.В.* Доказательная аллергология — иммунология. — М.: Практическая медицина, 2010. — 52 с.
7. *Чучалин А.Г., Васильева О.С., Казакова Г.А.* и др. Аллергия к латексу у медицинских работников // Пульмонология. — 2001. — № 4. — С. 14–19.
8. *Amr S., Suk W.A.* Latex allergy and occupational asthma in health care workers: adverse outcomes // Environ. Health Perspect. — 2004. — Vol. 112 (2). — P. 378–381.
9. *Bernstein D.I., Biagini R.E., Karnani R.* et al. In vivo sensitization to purified Hevea brasiliensis proteins in health care workers sensitized to natural rubber latex // J. Allergy Clin. Immunol. — 2003. — Vol. 111. — P. 610–616.
10. Centers for Disease Control. Update: Universal precautions for prevention of transmission of human immunodeficiency virus, hepatitis B virus, and other bloodborne pathogens in healthcare settings // Morbid. Mortal. Wkly Rep. — 1988. — N 37. — P. 377–382, 387–388.
11. *Charous B.L., Tarlo S.V., Charous M.A.* Natural rubber latex allergy in the occupational setting // Methods. — 2002. — Vol. 27 (1). — P. 15–21.

12. *Fay M.F.* Hand dermatitis // AORN. — 1991. — Vol. 54. — P. 451–467.
13. *Kekwick R.* The modification of polypeptides in Hevea brasilien-sis latex resulting from storage and processing // Clin. Allergy. — 1993. — Vol. 11. — P. 339–353.
14. *Moneret-Vautrin D., Beaudouin E., Widmer S.* et al. Prospectivestudy of risk factors in natural rubber latex hypersensitivity // J. Allergy Clin. Immunol. — 1993. — Vol. 92. — P. 668–677.
15. *Monitto C.L., Hamilton R.G., Levey E.* et al. Genetic predisposition to natural rubber latex allergy differs between health care workers and high-risk patients // Anesth. Analg. — 2010.— Vol. 110.— P. 1310–1317.
16. *Reisli R., Reisli I., Keser M.* The prevalence of latex allergy in a university hospital // XXII EFFCI, 2003.
17. *Risenga S.M.* Latex allergy revisited: a review // Current Allergy & Clin. Immunol. — 2010. — Vol. 23. — P. 6–7.
18. Task Force on Allergic Reactions to Latex: Committee report // J. Allergy Clin. Immunol. — 1993. — Vol. 92. — P. 16–18.
19. *Turjanmaa K., Alenius H., Makinen-Kijunen S.* et al. Natural rubber latex allergy // Allergy. — 1996. — Vol. 51. — P. 593–602.
20. *Unsel M., Mete N., Ardeniz O.* et al. The importance of nasal provocation test in the diagnosis of natural rubber latex allergy // Allergy. — 2009. — Vol. 64. — P. 862–867.

CLINIC, DIAGNOSIS AND PREVENTION OF LATEX ALLERGY IN PATIENTS AND HOS-PITAL MEDICAL STAFF

Mitin Yu.A., Vologzhanin D.A.

◆ **Resume.** In this article present the data about occurance, immunopathogenesis and clinical features of latex allergy. It discussed in detail professional aspects of developing latex allergy in medical personal, hallmark features of allergologic anamnesis, latex allergy local and systemic manifestations, clinical and laboratory diagnostic methods and prophylaxis measures.

◆ **Key words:** latex allergy; latex allergens; atopy; skin testing; diagnosis of latex; allergy.

◆ Информация об авторах

Митин Юрий Алексеевич — д-р мед. наук, профессор, заведующий отделением Центра клинической лабораторной диагностики. ГБОУ ВПО Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова МО РФ. Россия, 194044, Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6. E-mail: rgva@mail.ru.

Mitin Yuriy Alekseyevich — MD, PhD, Dr Med Sci, Laboratory head Center of Clinical Laboratory Diagnostics. Kirov Military Medical Academy. 6, Academica Lebedeva St., St. Petersburg, 194044, Russia. E-mail: rgva@mail.ru.

Вологжанин Дмитрий Александрович — д-р мед. наук, доцент кафедры военно-полевой терапии. ГБОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова» МО РФ. 194044, Санкт-Петербург, ул. Акад. Лебедева, д. 6. E-mail: volog@bk.ru

Vologzhanin Dmitry Aleksandrovich — Dr Med Sci, PhD, Associate Professor Military Therapy Department. Kirov Military Medical Academy. 6 Lebedeva Str., St. Petersburg, 194044, Russian Federation E-mail: volog@bk.ru

УДК: 616.891.6-053.2

СТРАХИ У ДЕТЕЙ И ИХ ПРЕОДОЛЕНИЕ

© **И.А. Горьковая**
ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России

Резюме. Статья посвящена изучению страхов у детей, которые подразделяются на три группы: «инстинктивные» (страх смерти родных и себя, врачей, уколов и т.д.), страхи «межличностных отношений» (страх опоздать, не успеть, не совладать с чувствами, осуждения со стороны сверстников и т.д.) и «техногенные» (страх пожара, летать на самолете, взрывов и т.д.). По данным исследований 2008–2011 годов, практически у всех детей выявился страх потерять родителей. Наблюдается изменение содержательной стороны: дети 4–6 лет боялись потерять родителей, так как от них зависит обеспечение жизни, в 7–9 лет меняется восприятие родителей и осознается любовь к ним, в 10–11 лет появляются признаки партнерства и его ценности. Также к наиболее часто встречаемым страхам у детей и подростков можно отнести страх школы. В результате нашего исследования выявилось, что практически каждый третий ребенок подготовительных групп в ДОУ не хочет учиться в школе и/или оценивает свои возможности как ученика негативно. Количество школьных страхов с возрастом уменьшается и уже в младшем подростковом возрасте 11–12 лет составляет около 20%. Описываются такие способы преодоления страхов, как: создание условий переноса взаимодействия и чувств на игрушку с целью разрядки возникших очагов напряженности; рисование как способ выражения положительных и отрицательных эмоций; различные варианты сказок в том числе в виде метафор жизненного пути; способность родителей контролировать количество кризисных ситуаций у детей при помощи Дневника поэтапного изменения проблемного поведения ребенка и т.д. Рассмотрен феномен «отсутствия страхов» у детей, обнаруженный практически у каждого десятого ребенка. Обсуждаются его возможные причины и негативные стороны.

Ключевые слова: страхи у детей; страх потерять родителей; школьные страхи; способы преодоления страхов; феномен «отсутствия страхов» у детей старшего дошкольного возраста.

Проблема страхов у детей является актуальной, так как чрезмерно выраженные страхи могут привести к нарушениям развития. Принято считать, что страх присутствует у всех людей, но проявляется по-разному в зависимости от возраста, пола, конкретной жизненной ситуации и т. д. Считается, что страх непосредственно связан с инстинктом самосохранения. Отдельное значение придается страхам, где можно выделить так называемую отправную точку, например, пребывание в зоне боевых действий, тяжелая болезнь, укус животного и иные психотравмирующие события.

В России в 1980 годах концепцию страхов у детей разработал А. И. Захаров, ввел понятие «невроз страха» у детей, предложил классификацию страхов, описал механизмы возникновения, формирования, закрепления страхов у детей и т. д. Одним из основных механизмов возникновения страхов у детей автор считает внушенные страхи, которые закладываются взрослыми из близкого окружения ребенка. Можно выделить такие этапы описываемого механизма, как: а) существует множество опасностей, о которых предупреждают ребенка, и в принципе, действительно, возможен ущерб его здоровью и развитию; б) ребенок по большей части обращает внимание на вторую часть высказываемых опасений родителей и воспитателей, и у него формируются конкретно-ситуационные связи типа: «бегать опасно, так как можно упасть и больно удариться», «разговаривать со взрослыми нельзя, так как они могут нанести вред» и т. д.; в) при неоднократных повторениях у ребенка появляется тревога не только на осознаваемом, но и на неосознаваемом уровне, что в итоге приводит к появлению страхов в качестве регулирующей функции поведения. «Разговоры при ребенке о смерти, несчастиях и болезнях, пожарах и убийствах помимо воли запечатлеваются в его психике… страхи начинают размножаться без каких-либо ограничений, а ребенок становится все более напряженным, скованным и осторожным» [6].

В последние годы все большее распространение внушенных страхов у детей происходит при получении информации из средств массовой информации и восприятия их угрожающего, негативного характера, что может приводить даже к невроти-

ческим реакциям у детей. Так, у детей все чаще появляются техногенные страхи, например, стать жертвой ДТП на автотранспорте, попасть в эпицентр шторма и т. д., тогда как они никогда не были участниками этих событий и видели их только по телевизору.

Содержательная сторона страхов меняется в зависимости от возраста. Например, в результате обобщения данных выпускных квалификационных работ 2008–2011 года практически у всех мальчиков и девочек наиболее значимым оказался страх потерять родителей. Так, дети 4–6 лет боялись потерять родителей, так как они обеспечивают их жизнь: «А что я буду есть?», «Кто будет водить меня в детский садик?». В 7–9 лет меняется восприятие родителей и переходит в плоскость душевной привязанности и любви к родителям: «Хочу быть с мамой и папой, так как они меня любят», «Дома с семьей мне хорошо», «Очень люблю своих родных, они мне покупают много игрушек». С возрастом появляются еще более осознанные и партнерские отношения с близкими родственниками. Так, дети 10–11 лет говорят о том, что «Я очень люблю свой дом, своих маму с папой, а еще больше бабушку с дедушкой», «Мы все дома любим друг друга», «Мы с мамой вместе готовим и любим болтать вечерами» [3].

Также к наиболее часто встречаемым страхам у детей и подростков можно отнести страх школы. Представляется целесообразным сначала остановиться на школьной тревожности. Д. Н. Исаев [8] описывает четыре комплекса проблем, которые возникают у детей: поступление в школу, повышение требований из-за необходимости систематического обучения, трудности усвоения школьных знаний и ориентация на достижение высоких результатов с параллельным осуждением плохо успевающих учащихся.

Школьные страхи обнаруживаются у детей, которые еще только готовятся пойти в школу. По результатам обобщения результатов выпускных работ наблюдается интересная картина: треть детей подготовительных групп не хотят учиться в школе, высказывают целый ряд опасений от страха не справиться со школьными требованиями до страха стать жертвой преследований как со стороны соучеников, так и со стороны учителей.

В принципе, этот страх может иметь под собой серьезные основания и жертвой школьного насилия может стать любой учащийся. В большинстве случаев жертвами школьного насилия становятся дети, имеющие: физические недостатки, особенности поведения, особенности внешности, плохие социальные навыки, низкий интеллект и т. д. [7]. Чаще всего задирой или преследователем других детей становятся дети из семей с властными, авторитарными взаимоотношениями между членами семьи: они беспрекословно подчиняются домашним правилам и требованиям, но в школе выплескивают отрицательные эмоции, гнев и раздражение; из семей с конфликтными семейными отношениями, которые формируют у ребенка агрессивную модель поведения. Отдельно рассматриваются семьи с генетической предрасположенностью к насилию, где наблюдается низкая переносимость стресса и агрессивная ответная реакция.

Исследование детей задир-жертв, проведенное Т. В. Сенько [13], показало, что у них обнаруживается высокий уровень тревожности и депрессивная симптоматика. Депрессивность является следствием повторяющегося отчуждения этих детей сверстниками. На этом фоне у них растет социальная тревожность, которая определяет поведенческие нарушения.

Отдельно встает вопрос о том, надо ли бороться со страхами у детей и если да, то как?

Существует два противоположных мнения о функциональном значении страхов у детей и подростков в зависимости от функциональности/дисфункциональности семьи, от специфики совладающего поведения [9, 10], от фиксации детских тревог, задающих вектор нормального или нарушенного психического развития [11]. Первое заключается в том, что страх ребенка показывает взрослому его уязвимость, ранимость, повышенную тревожность и, как следствие, родители и другие взрослые должны еще больше ограждать ребенка от жизненных трудностей и возможных опасностей, тем самым оберегая нервную систему ребенка. Другое мнение состоит в том, что страх является проявлением слабости, снижением волевых качеств, трусости и это необходимо преодолевать еще в детском возрасте; нельзя идти на поводу у ребенка, иначе вырастет неуспешная, так называемая невротическая личность.

И в том, и в другом подходе есть уязвимые места. Стратегия работы с ребенком в первом варианте может привести к ограничению самостоятельности ребенка, повышению опеки со стороны родителей, в результате чего ребенок в еще большей мере изолируется от окружающего мира, и его тревоги и страхи только усиливаются, в частности за счет тревожности и мнительности близких взрослых. При втором варианте, когда дети не находят эмоциональной поддержки в семье, они перестают обращаться за помощью к родным со своими переживаниями. И здесь существует серьезная опасность в деформации личности ребенка, его эмоциональных наруше-

ниях в виде повышенной жесткости, эгоизме. Тем не менее столь жесткий способ избавления от страхов может определять ситуативный результат для родителей и учителей, но обычно влечет за собой серьезные трудности для самого ребенка в дальнейшем: неумение проявлять свои чувства, несформированность чувства привязанности к кому-либо, двойственность в характере и т. д., что препятствует личному общению с друзьями и членами будущей собственной семьи.

Наиболее оптимальным является отношение к страхам у детей и подростков достаточно спокойное, взвешенное: без выраженной тревоги и беспокойства или осуждения и тем более наказания. Если степень выраженности страха не высока и носит эпизодический характер, то необходимо ребенка отвлекать от этих страхов: вместе поехать на пикник, покататься всей семьей на санках, роликах, коньках, велосипедах, заняться какой-то интересной деятельностью — складывание картинок из пазлов, конструирование чего-либо, склеивание моделей машин, кораблей и т. д. Ребенка надо занять, чтобы у него не было времени фиксироваться на страхах. Также он должен быть уверен в поддержке и любви со стороны родных, которые, в случае необходимости, его защитят. Обычно дети «перерастают» страхи, то есть они сами исчезают или становятся неактуальными. Этому способствует и интеллектуальное осмысление страхов у детей более старшего возраста, что также снижает их негативное влияние.

К тем страхам, которые излишне беспокоят ребенка и отражаются на его жизнедеятельности, надо отнестись достаточно серьезно. Здесь предлагается родителям ответить себе на вопрос о том, какие страхи для него были актуальными и в какой-то мере остаются актуальными по настоящее время. Общие страхи детей и родителей надо и преодолевать совместными усилиями, например, той же игрой родители невольно могут сами создавать и закреплять различные страхи у детей из-за своей повышенной мнительности и тревожности; из-за чувства одиночества родителя; из-за травматического опыта, пережитого родителями в прошлом, и желания оградить своего ребенка от подобного опыта; из-за болезненности и ослабленности ребенка и т. д. Здесь родители должны пересмотреть воспитательный стиль в отношении ребенка: меньше тревожиться, несколько ослабить контроль за ребенком и разрешить ему принимать самостоятельные решения.

Еще одной из причин трудности устранения страхов или снижения их интенсивности может быть акцент на внешних проявлениях страха у детей, тогда как его интенсивность определяется значением этого страха для ребенка. Например, если ребенок систематически проявляет страх перед Бабой Ягой, то надо обратить внимание на стиль его отношений с мамой или бабушкой и сделать их более доброжелательными, доверительными, менее требовательными и жесткими.

Обращает на себя внимание творческий подход А. И. Захарова к самым распространенным играм, которые становятся многофункциональными и, в частности, эффективно устраняют или существенно снижают тревогу и страхи у детей, подростков и их родителей. Автор описывает всем известную с детства игру в «пятнашки», которая может применяться как один из приемов психокоррекционной работы не только с ребенком, но и со всеми членами семьи для оптимизации функционирования всей семейной системы [6]. Эффективность применения описываемой игры при систематическом проигрывании заключается в эмоциональной разрядке ребенка; в повышении его активности; в развитии моторики; снижении интенсивности страха при внезапном воздействии; в формировании широкого спектра стратегий поведения в обычных и нестандартных ситуациях; в формировании коммуникативной компетентности и умения действовать в команде; в оптимизации детско-родительских отношений, в первую очередь на эмоциональном уровне.

Интересно описывается создание условий переноса взаимодействия и чувств на игрушку с целью разрядки возникших очагов напряженности. Например, Р. М. Грановская и И. М. Никольская предлагают этот способ применять для преодоления страха у ребенка, которому необходимо сделать тяжелую операцию: «Вместе с тяготами самой операции мощным психотравмирующим моментом для ребенка является неопределенность, страх и оторванность от дома. Используют такой маневр. Разрешают ребенку прийти в больницу со своим мишкой. Доктор ставит диагноз мишке и просит ребенка полечить его. Мишке делают укол, а потом медсестра и ребенок оперируют его, перевязывают и укладывают в постель. Все это делается для того, чтобы ребенок имел наилучшие условия для выражения своих опасений и страхов. Медсестра чутко реагирует на беспокойство ребенка и поясняет и утешает его на каждой «операции» мишки» [5]. Это является весьма актуальным, так как имеются данные о том, что 74% детей боятся врачей, тогда как только 27% из них реально сталкивались с ситуацией витальной угрозы [12].

Этот прием впервые был применен А. Фрейд, которая использовала специальную игровую терапию в работе с детьми, которые пережили бом-

бежки Лондона во время Второй мировой войны. В процессе игры дети строили домики из кубиков и бомбили их. Они проигрывали все, что видели во время реальных бомбежек: горящие дома, гул, завывание сирен, убитые и раненые люди, врачи и медсестры оказывают помощь и т. д. Дети играли в эти однотипные игры несколько недель. «Дети получали позитивный опыт стабилизации своего психического состояния в присутствии взрослого, который их понимает и поддерживает. Когда ребенок имел возможность в игре отреагировать и выразить свои переживания, то он освобождался от страхов, и пережитое не развивалось в психическую травму» [цит. по 5].

Считается, что одной из важных задач родителей является обучение детей проигрывать достойно без плача, без истерик, без отказа продолжать игру. Тем самым они учатся снижать беспокойство, тревогу, так как посредством игры ребенок «может понять, что, во-первых, его не всегда ждет успех; во-вторых, что для успеха надо работать, думать и много знать; в-третьих, что проигрыш еще не “конец света”» [2]. Возможно, с некоторыми особо чувствительными, ранимыми, импульсивными детьми имеет смысл заранее обсудить вопрос о том, что все время выигрывать невозможно и все иногда проигрывают, что в случае проигрыша мы можем поделиться огорчением и близкие люди нам посочувствуют.

Целый ряд авторов предлагает эффективные способы профилактики возникновения и устранения тревоги и страхов, которые могут с успехом применяться в семье, в детском образовательном учреждении, в больнице, санатории. К таким способам относится рисование, что позволяет выразить ребенку свое эмоциональное состояние, «проработать» имеющиеся страхи и тем самым избавиться от страха или хотя бы снизить его интенсивность. В то же время графические показатели, цветовая гамма, сюжет рисунка показывают взрослым настроение ребенка, наличие или отсутствие повышенной тревожности и страхов у ребенка, помогают конкретизировать содержание имеющихся страхов и т. д.

Отдельно описываются сказки, которые помогают отработать страхи и имеют большое значение для развития ребенка. Особо рассматриваются личные беседы и увлекательные рассказы, которые могут быть очень интересными и помогать ребенку преодолеть свои страхи. Ю. Б. Гиппенрейтер [2] описывает практику А. Нилла, который младшим детям через воскресенье рассказывает истории из их собственных приключений, воображаемых событий и реальных ситуаций, в том числе из школьной жизни. Одним из вариантов сказок являются метафоры жизненного пути, в процессе которых проигрываются детьми разные стадии жизненного пути: рождение героев, их выход из дома, встреча с друзьями и добрым волшебником, победа над злодеями и т. д. Данный вид психологической коррекции успешно применяется при эмоциональных и поведенческих расстройствах у детей 7–10 лет [14].

Предлагается принципиально иной способ снижения тревожности и страхов у детей, исходящий из того, что родители в силах контролировать количество кризисных ситуаций в их жизни [1]. Родители должны завести Дневник поэтапного изменения проблемного поведения ребенка для записи возникающих мыслей и составления плана изменений. Первый этап — определение потенциальных стрессоров. Для того чтобы определить причины напряжения, нужно: а) прислушаться к тревогам и жалобам ребенка и б) изучить расписание ребенка за неделю с целью определения, сколько времени он тратит на конкретные дела (время в школе, выполнение заданий на дом и домашние дела, спорт, общение) и сколько остается свободного времени. Второй этап — исключение некоторых стрессоров, например, одно из дел, которое важно для вас и менее важно для ребенка, и это может сыграть огромную роль в снижении уровня его стресса и тревожности. Третий этап — анализ стрессоров, которые вы не в состоянии исключить с целью формирования у ребенка чувства безопасности. Четвертый этап — научить ребенка справляться с неизбежной тревожностью. Предлагаются следующие приемы: произнесение про себя фраз, способствующих снижению уровня стресса — «расслабься и дыши медленнее», «я с этим справлюсь» и т. д.; варианты медитации, в процессе которых ребенку предлагается вспомнить свои приятные переживания: у дедушки с бабушкой в саду, на пляже, плавание в бассейне и т. д.

В дневнике, который должен вести родитель, следует описывать наблюдаемые проявления тревоги и страхов у детей. Если после четырех недель целенаправленной работы родителей по проработке тревоги нет положительных изменений у ребенка, то следует обратиться к специалистам — психологу, неврологу или детскому психиатру.

Считаю необходимым обратить особое внимание на феномен «отсутствие страхов», который выявился у 10 % детей старшего дошкольного возраста при анализе данных, представленных в выпускных работах студентов 2008–2011 годов. На этом настаивали как сами дети, так и их родители. При анализе научных публикаций обнаружилось, что нигде не встречается описание и обсуждение подобного феномена.

Причинами выявленного феномена «отсутствия страхов» у детей старшего дошкольного возраста могут быть:

1. Формализованное, эмоционально холодное отношение родителей к собственным детям; родители не видят проявлений страхов у детей при предъявлении им 29 жизненных ситуаций, которые могут вызывать страх у детей (методика А. И. Захарова и М. А. Панфиловой). Видимо, это является следствием психологических и личностных проблем самих родителей.
2. Возможно, это следствие внушенного «отсутствия страхов», по аналогии с внушенными страхами, механизм которых описан выше. Существуют различные воспитательные стратегии, одна из которых базируется на воспитании у ребенка доверия к миру. Ребенку внушается, что он желанен в этом мире, любим, прививаются гуманистические, альтруистические установки. Ребенок растет доверчивым, открытым миру.

Здесь возникает ряд вопросов. Насколько ребенок должен быть «открытым» к миру? Какие ограничения должны быть у ребенка? Внушенные страхи или внушенное «отсутствие страхов» родителями помогают полноценному развитию детей или, наоборот, нарушают его? Где грань, за которой опасения родителей за благополучие ребенка, могут нанести вред его полноценному развитию? Какой уровень тревожности носит адаптивный характер и как этот уровень сопряжен с наличием страхов у детей? Все эти вопросы до сих пор остаются дискуссионными.

При наличии феномена «отсутствия страхов» у детей старшего дошкольного возраста наблюдалось «особое» воспитание, при котором родители везде берут ребенка с собой: в гости, на выставки, в путешествия, начиная с самого раннего возраста ребенка. Этот стиль весьма отличается от традиционного, так как ребенок ставится в ситуацию переизбытка впечатлений и событий. Описанная форма воспитания выявилась при беседе с тремя матерями из четырех, у детей которых обнаружился феномен «отсутствия страхов». Может быть, такие формы воспитания, когда родители никоим образом не хотят менять свой образ жизни, даже несмотря на наличие маленького ребенка, привели к рассматриваемому феномену «отсутствия страхов» у детей. Это умозаключение требует дальнейшего исследования и делать выводы на основании трех эпизодов нельзя, но задуматься заставляет [4].

У всех четырех детей с феноменом «отсутствия страхов», по отзывам их воспитателей в детском дошкольном учреждении, наблюдалось повышенно рискованное поведение, которое проявлялось спонтанно. Эти дети пытались самостоятельно уйти домой, эпизодически отказывались выполнять распорядок дня, прыгали с горки, подстрекали других детей к подобным формам поведения и т. п. Данное поведение практически не поддавалось коррекции и приводило к негативным последствиям как для самого ребенка, так и других детей. В итоге, родителям этих детей рекомендовалось обратиться к психологу, неврологу, психиатру.

Таким образом, в результате исследования выявилось, что наиболее актуальным является страх потерять родителей. Наблюдается изменение содержательной стороны: дети 4–6 лет боялись потерять родителей, так как от них зависит обеспечение жизни, в 7–9 лет меняется восприятие родителей и осознается любовь к ним, в 10–11 лет появляются признаки партнерства и его ценности. Также к наиболее часто встречаемым страхам у детей и подростков можно отнести страх школы. Практически каждый третий ребенок подготовительных групп в ДОУ не хочет учиться в школе и/или оценивает свои возможности как ученика негативно. У 10% детей старшего дошкольного возраста наблюдается феномен «отсутствия страха».

В данной статье описываются такие способы преодоления страхов, как: создание условий переноса взаимодействия и чувств на игрушку с целью разрядки возникших очагов напряженности; рисование как способ выражения положительных и отрицательных эмоций; различные варианты сказок, в том числе, в виде метафор жизненного пути; способность родителей контролировать количество кризисных ситуаций у детей при помощи Дневника поэтапного изменения проблемного поведения ребенка.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Борба М.* Нет плохому поведению: 38 моделей проблемного поведения ребенка и как с ними бороться: Пер. с англ. — М.: Вильямс, 2006. — 320 с.
2. *Гиппенрейтер Ю.Б.* Продолжаем общаться с ребенком. Так? — М.: АСТ: АСТРЕЛЬ, 2008. — 256 с.
3. *Горьковая И.А.* Страхи у детей в рамках концепции А.И. Захарова // Сборник статей памяти А.И. Захарова. — СПб.: изд-во РГПУ им. А.И. Герцена, 2011. — С. 10–17.
4. *Горьковая И.А.* Феномен «отсутствия страхов» у детей как фактор девиантного поведения // XI Мнухинские чтения. «Актуальные проблема психиатрии, психотерапии, клинической психологии семьи и детства: организация, диагностика, лечение, реабилитация, подготовка специалистов и работа в мультидисциплинарной команде». Международная научная конференция, посвященная памяти профессора С.С. Мнухина. — СПб., 2013. — С. 133–136

5. *Грановская Р.М., Никольская И.М.* Защита: психологические механизмы. — СПб.: Знание, 1999. — 352 с.
6. *Захаров А.И.* Дневные и ночные страхи у детей. — СПб.: Речь, 2005. — 320 с.
7. *Зиновьева Н.О., Михайлова Н.Ф.* Психология и психотерапия насилия. Ребенок в кризисной ситуации. — СПб.: Речь, 2003. — 248 с.
8. *Исаев Д.Н.* Детская медицинская психология. Психологическая педиатрия. — СПб.: Речь, 2004. — 384 с.
9. *Крюкова Т.Л.* Психология совладающего поведения в разные периоды жизни: монография. — Кострома: КГУ им. Н.А. Некрасова, 2010. — 296 с.
10. *Куфтяк Е.В.* Психология семейного совладания. — Кострома: КГУ им. Н.А. Некрасова, 2010. — 320 с.
11. *Малкова Е.Е.* Тревожность и развитие личности: Монография. — СПб.: Изд-во РГПУ им. А.И. Герцена, 2013. — 268 с.
12. *Руслякова Е.Е.* Представление детей о врачах // Ананьевские чтения-2013. Психология в здравоохранении: Материалы научной конференции, 22–24 октября 2013 г. / Отв. ред. О.Ю. Щелкова. — СПб.: Скифия-принт, 2013 — С. 242–243.
13. *Сенько Т.В.* Психология взаимодействия: Часть четвертая: Истоки агрессивного поведения детей: Учебное пособие — Минск: Карандашев, 2002. — 256 с.
14. *Яковлев В.А.* Метафора жизненного пути в психологической коррекции эмоциональных и поведенческих расстройств у детей 7–10 лет // XI Мнухинские чтения. «Актуальные проблема психиатрии, психотерапии, клинической психологии семьи и детства: организация, диагностика, лечение, реабилитация, подготовка специалистов и работа в мультидисциплинарной команде». Международная научная конференция, посвященная памяти профессора С.С. Мнухина. — СПб., 2013. — С. 480–483.

FEARS AMONG CHILDREN AND OVERCOMING THEM

Gorkovaya I.A.

◆ **Resume.** The article examines the fears of children, which are divided into three following groups: the "instinctive" fears (fear of death, death of relatives, fear of doctors, injections, etc.), fears of "interpersonal relations" (fear of being late, did not catch, fear of inability to cope with feelings, fear of disapproval from peers, etc.) and "technological" fears (fear of fire, fly a plane, explosions, etc.). According to the research of 2008–2011, almost all children revealed a fear of losing their parents. Change is observed in the content side: children 4–6 years were afraid of losing their parents because parents provide their lives. The perception of parents is changing at the age of 7–9 years and children realize love for them, in 10–11 years signs of the partnership and its value appear. Also the fear of school can be attributed like one of the most frequent fears in children and adolescents. The results of our study showed that almost every third child in the preschool group does not want to go to school and / or negatively assesses its educational opportunities. Number of school fears decreases with age and in early adolescence 11–12 years is about 20 %. The article contains a description of such ways to overcome fears as: creation of conditions to transfer interactions and feelings on the toy to defuse a tension; drawing as a way of expressing positive and negative emotions; a variety of fairy tales including in the form metaphors of the life path; parent's ability to control the amount of crisis situations in children using the Diary of a gradual change of the child problematic behaviour and etc. The study examined the phenomenon of "no fear" in children, which has been found in almost every tenth child. Discusses its possible causes and negative sides.

◆ **Key words:** fear in children; fear of losing their parents; school fears; ways to overcome fears; the phenomenon of "no fear" in children of older preschool age.

◆ Информация об авторе

Горьковая Ирина Алексеевна — д-р психол. наук, профессор, зав. кафедрой. Кафедра психосоматики и психотерапии. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: iralgork@mail.ru.

Gorkovaya Irina Alekseyevna — Dr Sci, Professor, Department of Psychosomatics and Psychotherapy. Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: iralgork@mail.ru.

УДК: 616.89-008.442.36

ПСИХОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ, ПРЕДШЕСТВУЮЩИЕ ФОРМИРОВАНИЮ ГОМОСЕКСУАЛЬНОСТИ

© **Д.Д. Исаев**

ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России

Резюме. Опрошено 490 гомосексуальных и 235 гетеросексуальных мужчин с целью выявить частоту гендерной нонконформности в детском и подростковом возрасте. В результате обнаружены достоверные различия между двумя выборками. Подавляющее большинство гомосексуалов в анамнезе имели различные сочетания идентичностных проблем, кроссгендеризма, коммуникативных проблем, трудностей в усвоении нормативных гендерных ролей, невозможность найти общий язык со сверстниками. В гетеросексуальной выборке на первый план выходили коммуникативные проблемы, связанные с личносто-характерологическими особенностями некоторой части контрольной группы. Гендерное своеобразие само по себе не может рассматриваться как явный признак, указывающий на формирование гомосексуальности. В одних случаях это признак врожденных детерминант, ведущих к появлению гомосексуального влечения, а в других — лишь предрасполагающий личностно-характерологический радикал, облегчающий появление эротических привязанностей к лицам своего пола.

Ключевые слова: гомосексуальность; гендерная идентичность; психосексуальное развитие; прегомосексуальная личность.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Подавляющее большинство исследователей сходятся во мнении, что гомосексуальное влечение берет свое начало в детстве, задолго до манифестации сексуального поведения. Своеобразным маркером, указывающим на возможность формирования гомосексуальности, считается нарушение идентичности у детей. Международная классификация болезней 10 пересмотра (МКБ-10) свидетельствует, что «в юношеском возрасте и позже у мальчиков с расстройством половой идентификации в 1/3–2/3 случаях проявляется гомосексуальная ориентация» [4, с. 213]. Австралийские ученые, занимавшиеся исследованиями детства гомосексуалов, выяснили, что только 29,5 % геев практически ничем не отличались от представителей гетеросексуальной выборки в детско-подростковом возрасте, а у остальных наблюдалось выраженное феминное поведение или недостаточная маскулинность [9].

Примерно с четырехлетнего возраста будущие гомосексуалы ощущают, что в чем-то отличаются от сверстников. По результатам исследования, они более чувствительны, ранимы, плаксивы. У таких детей значительно больше эстетических интересов: многие любят музыку, интересуются искусством и тянутся к таким же чувствительным, утонченным мальчикам, девочкам или взрослым. Значительная их часть гораздо менее агрессивна и не стремится к соревновательной деятельности, а в мальчишеской компании такие ребята зачастую оказываются аутсайдерами [8]. Определения «отличающийся» и «феминный» наиболее часто используются взрослыми гомосексуалами, когда они говорят о своем детстве [10]. Уникальные лонгитюдные пятнадцатилетние наблюдения Ричарда Грина показали, что три четверти «феминных мальчиков» оказались потом гомо- или бисексуальными, а игры в куклы и женские роли наиболее существенно коррелировали с дальнейшей гомосексуальностью [7].

Столь четкое соотношение между особенностями «прегомосексуальных» детей и взрослой гомосексуальностью часто рассматривается исследователями как причинная связь [3, 6], а ряд авторов уверен, что феминное поведение объясняется нейроэндокринной предрасположенностью [5].

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Объектом исследования стали 490 гомосексуальных мужчин (средний возраст — 23,3 года), и 235 мужчин с гетеросексуальной ориентацией (средний возраст — 23,1 года), ответившие на вопросы анкеты, одним из блоков которой были положения, касающиеся наличия и изменения поведенческих и гендерных особенностей начиная с детского возраста. На каждый из 18 пунктов, входящих в этот блок, существовало шесть вариантов ответов: 1) «никогда не было»; 2) «было до 7–8 лет»; 3) «было до 12–13 лет (до пубертата)»; 4) «было в период подросткового возраста»; 5) «было до 18 лет»; 6) «было всегда».

Математико-статистическая обработка данных проводилась пакетом статистических программ SPSS 11.0. for Windows. Для анализа существования статистической зависимости между сексуальной ориентацией и личностно-поведенческими проявлениями в детстве использовался тест χ^2, проводился факторный анализ.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

По всем 18 рассматриваемым пунктам анкеты тест χ^2 продемонстрировал значимые различия между гомосексуалами и гетеросексуалами с вероятностью $p < 0{,}001$, что показало значимое преобладание гендерного нонконформизма или поведенческого своеобразия в гомосексуальной группе. Почти половина гомосексуалов когда-либо ощущала себя психологически ближе к лицам женского пола. Однако стремление называть себя женским именем и предпочтение общаться с лицами младше себя оказались наименее свойственны гомосексуалам (для каждого пятого и каждого третьего гомосексуала соответственно).

Наиболее распространенным ответом на все вопросы среди гетеросексуальных мужчин оказывался вариант «никогда не было» (73,2 %). Серьезно отличались от общей тенденции лишь ответы на вопросы о предпочтении общаться с лицами старше себя и об оценке субъекта окружающими как «симпатичного» и «ласкового». 11,5 % гетеросексуалов подтвердили, что в дошкольном возрасте играли в куклы, «дочки-матери», а 7,2 % до пубертата были объектом отвержения или насмешек.

Большой интерес представляет возрастная динамика проявления личностных и поведенческих особенностей в гомосексуальной выборке. До 7–8 лет гомосексуалам, как выяснилось, были наиболее свойственны неприятие драк и мальчишеской возни (74,3 %), предпочтение общества девочек (66,3 %), игры в куклы (64,7 %), желание петь и танцевать (57,2 %), избегание шумных игр и спортивных занятий (53,1 %). Остальные параметры встречались в гомосексуальной выборке реже чем в половине случаев.

В младшем школьном возрасте и препубертате количество гендерных акцентуаций у гомосексуалов несколько снижалось. На одинаковом уровне с дошкольным сохранялись только «неуверенность в себе и повышенная душевная ранимость» (47,8 %) и «стремление к одиночеству» (25,9 %).

В подростковом возрасте у лиц с формирующейся гомосексуальностью наблюдалось временное, но достаточно выраженное заострение личностных особенностей и гендерной нонконформности (по 13 параметрам из 18). Наибольший прирост наблюдался по вопросам, касающимся предпочтения общаться с лицами старше себя (с 30 до 64,7 %), убежденности в своей «симпатичности» и «ласковости» (с 44,1 до 68,8 %), интереса к шитью и приготовлению пищи (с 37,6 до 65,3 %), стремления к одиночеству (с 25,9 до 46,8 %), а также психологическому ощущению себя «больше женщиной, чем мужчиной» (с 18,2 до 35,3 %) и повышенному интересу к косметике (с 26,3 до 42,9 %). Несколько уменьшились предпочтения в ношении женской одежды и украшений, избегании шумных игр, спортивных занятий, снизилось стремление к обществу девочек.

В группе гетеросексуальных мужчин в дошкольный период наиболее характерным было стремление к общению с лицами старше себя (22,6 %), желание петь и танцевать (20,0 %), ощущение себя «ласковыми и симпатичными» (23,4 %). На эти характеристики в препубертате указывало меньше респондентов, но количество утвердительных ответов, касающихся подросткового возраста, по указанным пунктам заметно выросло (37,0 %; 24,2 % и 34,0 % соответственно).

Факторный анализ в гомосексуальной выборке выделил 4 показателя: «идентичностные проблемы», «коммуникативные проблемы», «поведенческая феминность (гендерный нонконформизм)» и «тяга к старшим». Сравнение факторной структуры двух выборок показало, что ведущими особенностями для прегомосексуальных мальчиков были проблемы идентичности, а в контрольной группе на первый план выходили коммуникативные проблемы.

Подводя общий итог, следует отметить, что среди гомосексуалов гендерные особенности отрицал только один мужчина, а в гетеросексуальной выборке аналогичные проблемы встречались редко, носили преходящий характер, чаще всего появлялись лишь на одном из возрастных этапов.

Специального объяснения требует динамика гендерных отклонений при прохождении через различные возрастные этапы. В 3–5 лет дети минимально включены в гендерную схематизацию и потому ведут себя наиболее естественно, в соответствии со своей внутренней (конституциональной) сущностью, непосредственно выражают свои желания и чувства. До наступления пубертата выбор поведения (в том числе и относимого к гендерному) представляет собой, прежде всего, реализацию личностно-характерологических особенностей ребенка, которые могут не совпадать с требованиями гендера. В процессе социализации ребенок постепенно усваивает и все больше ориентируется на правила поведения, отвечающие его гендеру («как должно вести себя мальчику»). В результате этого в младшем школьном возрасте наблюдается большая корректировка собственного поведения в соответствии с гендерной схемой [1], то есть мальчик старается «быть как все», вести себя в рамках установленных правил. Поэтому и наблюдается зафиксированное

нами снижение процента атипичного гендерного поведения.

В пубертате заново переосмысливается меняющееся в сторону «взрослости» тело, все поведение теперь оценивается с точки зрения гипотетического объекта любви и своей «мужской нормативности». Психологическое давление и боязнь выглядеть неадекватно побуждает гетеросексуальных подростков искоренять в себе реальные и мнимые признаки женственности и активно демонстрировать маскулинность, что обычно выражается через гипертрофированную грубость, агрессивность, соревновательность и различные формы делинквентности. Вместе с тем боязнь несоответствия возросшим социальным требованиям и усиление рефлексии, свойственные данному возрасту, могут приводить к увеличению числа мальчиков, «ощущающих неуверенность в себе» или стремящихся к одиночеству (19,6 и 22,1 %, соответственно). Указанные переживания отражали прежде всего проблемы личностного становления подростков, а не проблемы гендерной идентичности.

Совсем иная картина была характерна для гомосексуального подростка: пробуждающиеся гомоэротические устремления заставляли молодого человека обостренно ощущать, что он «не такой, как все», и это приводило к формированию чувства вины, социальной изоляции и несчастливости. Для значительной части гомосексуальных подростков невозможность в полной мере соответствовать культуральным требованиям маскулинности оборачивалась попыткой «примеривать» на себя, экспериментировать с другим полюсом гендерной «нормы» — феминностью. С этим, вероятно, связано усиливающееся желание гомосексуальных подростков родиться женщиной, ощущение себя психологически скорее лицом женского пола, использование применительно к себе женского имени. Наряду с этим, как показывает практика, «поведенческая феминность» может актуализироваться в период адаптации подростка или юноши к гомосексуальному сообществу (вхождение в гомосексуальную субкультуру) с сопутствующим стремлением противопоставить себя гетеросексуальному большинству с его гендерным традиционализмом.

Таким образом, в процессе становления гомосексуального влечения в пубертате наблюдается «гендерный зигзаг» в виде усиления гендерного нонконформизма и болезненного сравнения себя со сверстниками. Вместе с тем стремление социализироваться (иногда в варианте «растворения») в гетеросексуальной среде, давление сверстников и боязнь самораскрытия зачастую приводят к тому, что наиболее явные «феминные» проявления ослабевают или исчезают у большинства гомосексуалов с завершением формирования гомосексуальной идентичности, что календарно приходится на период после окончания пубертата.

Представленные результаты факторного анализа позволяют говорить о существовании нескольких гомосексуальных «преморбидов». Это а) идентичностные проблемы с кроссгендеризмом; б) астенические черты характера, нашедшие отражение в коммуникативных проблемах; в) трудности или нежелание усваивать конвенциальные модели гендерного поведения и, как результат, демонстрация поведения, которое оценивается как феминное; г) невозможность найти общий язык со сверстниками и поиски объекта для идентификации среди старших.

Отклонения от традиционного гендерного поведения у детей можно принять за формирование гомосексуальности. Однако это справедливо лишь в части случаев (подобная вероятность — 2 : 1). Описываемые личностно-характерологические особенности являлись, в одних случаях, признаком врожденных детерминант, ведущих к появлению гомосексуального влечения, а в других — лишь предрасполагающим личностно-характерологическим радикалом, облегчающим при определенных обстоятельствах появление эротических привязанностей к лицам своего пола [2]. Наиболее информативным для диагностики сексуальной ориентации становится подростковый период, когда происходит окончательное закрепление гендерной идентичности, гендерной роли, но уже в соответствии с направленностью сексуального влечения. Гендерное своеобразие само по себе не может рассматриваться как явный признак, указывающий на наличие гомосексуальности.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Бем С.* Линзы гендера: Трансформация взглядов на проблему неравенства полов. – М., 2004. – 336 с.
2. *Исаев Д.Д.* О механизмах формирования гомосексуальной направленности влечения // XII съезд психиатров России. Материалы съезда. – М., 1995. – Т. 3. – С. 201–203.
3. *Кон И.С.* Лики и маски однополой любви. Лунный свет на заре. 2-е изд. – М., 2003. – 574 с.
4. МКБ-10. Международная классификация болезней (10 пересмотр). Классификация психических и поведенческих расстройств. – СПб., 1994. – 304 с.

5. *Мондимор Ф.* Гомосексуальность: Естественная история. — Екатеринбург, 2002. — 333 с.
6. *Friedman R.C.* Male Homosexuality: A Contemporary Psychoanalytic Perspective. — New Haven, 1988. — 288 p.
7. *Green R., Roberts C.W., Williams K. et al.* Specific cross-gender behaviour in boyhood and later homosexual orientation // British J. of Psychiatry. — 1987. — Vol. 151. — P. 84–88.
8. *Isay R.* Being Homosexual: Gay Men and Their Development / R.Isay. — New York, 1989. — 149 p.
9. *Phillips G., Over R.* Adult sexual orientation in relation to memories of childhood gender conforming and gender nonconforming behaviors // Arch. Sex. Behav. — 1992. — Vol.21, N 6. — P. 543–558.
10. *Stein T.S.* Homosexuality and Homosexual Behavior // Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry. Seventh Edition. — Philadelphia, 2000.

PSYCHOLOGICAL CHARACTERISTICS PRECEDING THE DEVELOPMENT OF HOMOSEXUALITY

Isayev D. D.

◆ **Resume.** 490 gay men and 235 heterosexual men were surveyed to reveal frequency of distribution of childhood and adolescence gender non-conformity in gay men compare to similar features in straight men. Significant differences identified between two samples. The vast majority of gay men had history of various combinations of identity problems, crossgender behavior, communication problems, difficulties in adoption normative gender roles, the inability to find a common language with peers. In heterosexual sample basis were communicative problems related to particular personality features of some part of the control group. Gender-variance by itself cannot be regarded as an obvious sign indicating the development of homosexuality. In some cases it is a sign of congenital determinants that lead to the same-sex sexual attraction, and in others this is only contributing personality characteristics facilitating under certain circumstances occurrence of erotic attachments to persons of the same gender.

◆ **Key words:** homosexuality; psychosexual development, prehomosexual personality; gender identity.

◆ Информация об авторе

Исаев Дмитрий Дмитриевич — канд. мед. наук, доцент, заведующий кафедрой клинической психологии. ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. 194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2. E-mail: ddimai08@mail.ru.

Isayev Dmitriy Dmitriyevich — MD, PhD, Associate Professor, Head, Department of Clinical Psychology. Saint-Petersburg State Pediatric Medical University. 2, Litovskaya St., St. Petersburg, 194100, Russia. E-mail: ddimai08@mail.ru.

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

Утв. приказом Генерального директора
ООО «Издательство Н-Л» от 01.03.08

НАСТОЯЩИЕ ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ ЯВЛЯЮТСЯ ИЗДАТЕЛЬСКИМ ДОГОВОРОМ

Условия настоящего Договора (далее «Договор») являются публичной офертой в соответствии с п. 2 ст. 437 Гражданского кодекса Российской Федерации. Данный Договор определяет взаимоотношения между редакцией журнала «Педиатр» (далее по тексту «Журнал»), зарегистрированного Федеральной службой по надзору в сфере массовых коммуникаций, связи и охраны культурного наследия, именуемой в дальнейшем «Редакция» и являющейся структурным подразделением ООО «Издательство Н-Л», и автором и/или авторским коллективом (или иным правообладателем), именуемым в дальнейшем «Автор», принявшим публичное предложение (оферту) о заключении Договора. Автор передает Редакции для издания авторский оригинал или рукопись. Указанный авторский оригинал должен соответствовать требованиям, указанным в разделах «Представление рукописи в журнал», «Оформление рукописи». При рассмотрении полученных авторских материалов Журнал руководствуется «Едиными требованиями к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы» (Intern. committee of medical journal editors. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals // Ann. Intern. Med. 1997; 126: 36–47).

В Журнале печатаются ранее не опубликованные работы по профилю Журнала.

Множественные и дублирующие публикации — это публикации статьи, материалы которой во многом совпадают с уже однажды опубликованными. Журнал не рассматривает работы, результаты которых по большей части уже были опубликованы или описаны в статьях, представленных или принятых для публикации в другие печатные или электронные средства массовой информации. Представляя статью, автор всегда должен ставить редакцию в известность обо всех направлениях этой статьи в печать и о предыдущих публикациях, которые могут рассматриваться как множественные или дублирующие публикации той же самой или очень близкой работы. Автор должен уведомить редакцию о том, содержит ли статья уже опубликованные материалы. В таком случае в новой статье должны быть ссылки на предыдущую. Копии таких материалов должны прилагаться к представляемой статье, чтобы дать редакции возможность принять решение, как поступить в данной ситуации. Не принимаются к печати статьи, представляющие собой отдельные этапы незавершенных исследований, а также статьи с нарушением «Правил и норм гуманного обращения с биообъектами исследований».

Размещение публикаций возможно только после получения положительной рецензии.

Все статьи, в том числе статьи аспирантов и докторантов, публикуются бесплатно.

ПРЕДСТАВЛЕНИЕ РУКОПИСИ В ЖУРНАЛ

Авторский оригинал принимает редакция. Подписанная Автором рукопись должна быть отправлена в адрес редакции заказным почтовым отправлением с уведомлением о вручении или передана в редакцию лично. Рукопись представляется в двух экземплярах (коллективная рукопись подписывается всеми соавторами). Вместе с авторским оригиналом на бумаге необходимо представить электронный вариант на CD, DVD или другом электронном носителе. Автор должен записать на носитель конечную версию рукописи и дать файлу название, состоящее из фамилии первого автора и первых 2–3 сокращенных слов из названия статьи. Информацию об оформлении можно уточнить на сайтах: http://nauka.gpma.ru и http://pediatr.gpma.ru.

СОПРОВОДИТЕЛЬНЫЕ ДОКУМЕНТЫ

К авторскому оригиналу необходимо приложить экспертное заключение о возможности опубликования в открытой печати (бланк можно получить по запросу на адрес nl@n-l.ru).

Экспертное заключение должно содержать:

1) название статьи, которое должно быть кратким, но информативным;
2) фамилию, имя и отчество каждого автора с указанием высшей из имеющихся у него ученых степеней (званий) и членства в различных обществах;
3) название отдела (отделения) и учреждения, в котором выполнялась данная работа;
4) отказы от каких-либо прав, если таковые имеются;
5) информацию о предшествовавших или повторных публикациях или о представлении в другой журнал любой части этой работы;

6) заявление об отсутствии финансовых претензий автора к другим авторам и издательству;
7) заявление о том, что статья прочитана и одобрена всеми авторами, что все требования к авторству соблюдены и что все авторы уверены, что рукопись отражает действительно проделанную работу;
8) имя, адрес, телефонный номер и e-mail автора, ответственного за корреспонденцию и за связь с другими авторами по вопросам, касающимся переработки, исправления и окончательного одобрения пробного оттиска;
9) к рукописи необходимо прилагать все разрешения на воспроизведение уже опубликованного материала, использование иллюстраций или информацию, по которой можно установить личность людей, представленных на фотографиях, а также на указание фамилий лиц, внесших вклад в данную работу.

Рукопись считается поступившей в Редакцию, если она представлена комплектно и оформлена в соответствии с описанными требованиями. Предварительное рассмотрение рукописи, не заказанной Редакцией, не является фактом заключения между сторонами издательского Договора.

При представлении рукописи в Журнал Авторы несут ответственность за раскрытие своих финансовых и других конфликтных интересов, способных оказать влияние на их работу. В рукописи должны быть упомянуты все лица и организации, оказавшие финансовую поддержку (в виде грантов, оборудования, лекарств или всего этого вместе), а также другое финансовое или личное участие.

АВТОРСКОЕ ПРАВО

Редакция отбирает, готовит к публикации и публикует переданные Авторами материалы. Авторское право на конкретную статью принадлежит авторам статьи. Авторский гонорар за публикации статей в Журнале не выплачивается. Автор передает, а Редакция принимает авторские материалы на следующих условиях:

1) Редакции передается право на оформление, издание, передачу Журнала с опубликованным материалом Автора для целей реферирования статей из него в Реферативном журнале ВИНИТИ, РНИЦ и базах данных, распространение Журнала/авторских материалов в печатных и электронных изданиях, включая размещение на выбранных либо созданных Редакцией сайтах в сети Интернет в целях доступа к публикации в интерактивном режиме любого заинтересованного лица из любого места и в любое время, а также на распространение Журнала с опубликованным материалом Автора по подписке;

2) срок действия Договора — 5 лет. По истечении указанного срока Редакция оставляет за собой, а Автор подтверждает бессрочное право Редакции на продолжение размещения авторского материала в сети Интернет;

3) Редакция вправе по своему усмотрению без каких-либо согласований с Автором заключать договоры и соглашения с третьими лицами, направленные на дополнительные меры по защите авторских и издательских прав;

4) Автор гарантирует, что использование Редакцией предоставленного им по настоящему Договору авторского материала не нарушит прав третьих лиц;

5) Автор оставляет за собой право использовать предоставленный по настоящему Договору авторский материал самостоятельно, передавать права на него по договору третьим лицам, если это не противоречит настоящему Договору;

6) Редакция предоставляет Автору возможность безвозмездного получения одного авторского экземпляра из вышедшего тиража печатного издания с публикацией материалов Автора или получения справки с электронными адресами его официальной публикации в сети Интернет;

7) при перепечатке статьи или ее части ссылка на первую публикацию в Журнале обязательна;

8) Редакция вправе издавать Журнал любым тиражом.

ПОРЯДОК ЗАКЛЮЧЕНИЯ ДОГОВОРА И ИЗМЕНЕНИЯ ЕГО УСЛОВИЙ

Заключением Договора со стороны Редакции является опубликование рукописи данного Автора в журнале «Педиатр» и размещение его текста в сети Интернет. Заключением Договора со стороны Автора, т. е. полным и безоговорочным принятием Автором условий Договора, является передача Автором рукописи и экспертного заключения.

ОФОРМЛЕНИЕ РУКОПИСИ

Текст статьи готовится на любом IBM-совместимом компьютере в программе MS Word, записывается на CD, DVD, дискету или другой электронный носитель, распечатывается в двух экземплярах и предоставляется в редакцию. Текст должен быть напечатан 14 кеглем через полтора интервала, без переносов, поля не менее 25 мм, содержать ссылки на все приложенные рисунки и таблицы. Рекомендуемые разделы: введение, изложение основного материала (методика, результаты исследования, обсуждение результатов), заключение (выводы), литература, ключевые слова (рус.), title, name, summary и key words (англ.). В конце статьи необходимо указать полные сведения об авторах на русском и английском языках (фамилию, имя, отчество, степень, должность, место работы, почтовый адрес места работы и e-mail каждого автора).

Таблицы должны быть напечатаны на отдельной странице каждая, иметь номер и название. Все графы должны иметь заголовки и быть заполнены. Сокращения слов в таблицах допускаются только в соответствии с ГОСТ-1-5-68. Повторять одни и те же данные в тексте, на рисунках и в таблицах не следует.

Рисунки, схемы, фотографии должны быть представлены в электронных точечных форматах tif (300–600 dpi, не менее 9 см шириной), bmp или в векторных форматах Adobe Illustrator (ai, eps), Corel Draw (cdr), Adobe Acrobat (pdf). **Если Вы вставили рисунок в MS Word, не забудьте приложить исходный файл.**

Суммарный объем. Оригинальная статья — до 15 страниц (требования к тексту: см. текст статьи), обзор — до 25 страниц, краткое сообщение — до 5 страниц.

Статья должна иметь (на русском и английском языках)**:**

1. Заглавие, точно отражающее содержание статьи.

2. Фамилии, имена и отчества авторов.

3. Должность, звание, ученая степень каждого автора.

4. Полное название учреждений с почтовыми адресами и e-mail всех авторов.

5. Резюме (половина стандартной страницы, **на русском и английском языках)**. Резюме не требуется при публикации рецензий, отчетов о конференциях, информационных писем. Статьям в разделе «Случай из практики» не требуется резюме, просьба указывать ключевые слова.

6. Ключевые слова (на русском и английском языках): от 3 до 10 ключевых слов или словосочетаний, которые будут способствовать правильному перекрестному индексированию статьи. Используйте термины из списка медицинских предметных заголовков (Medical Subject Headings), приведенного в Index Medicus (если в этом списке еще отсутствуют подходящие обозначения для недавно введенных терминов, подберите наиболее близкие из имеющихся).

Список литературы составляется только по работам, цитированным в тексте. Все работы, упомянутые в тексте, должны быть включены в список.

Список должен быть выстроен в алфавитном порядке, сначала русского, затем латинского алфавита.

Номера цитат и ссылок в тексте статьи должны быть указаны в квадратных скобках. Они должны соответствовать номерам в пристатейном списке литературы.

Сокращения названий иностранных журналов должны соответствовать сокращениям, принятым в Index Medicus. Если у статьи до 4 авторов, то они указываются все. Если авторов более четырех, то указывают первых трех, а далее следует «и др.». При указании нескольких статей одного автора их необходимо выстраивать в алфавитном порядке соавторов или названий.

Ссылки на патенты, полезные модели и тому подобное в список литературы не включаются, их оформляют в виде сносок в конце страницы текста.

Сокращения: для обозначения тома — Т., для номера — №, для страниц — С. В англоязычном варианте: том — Vol., номер — N, страницы — P.

Ответственность за точность сведений в списке литературы несет автор.

Примеры библиографических описаний:

а) книга: *Федоров С. Н.* Имплантация искусственного хрусталика. — М.: Медицина, 1997. — 207 с.

б) автореферат диссертации: *Курышева Н. И.* Особенности развития катаракты у больных первичной открытоугольной глаукомой: Автореф. дис. … канд. мед. наук. — М., 1996. — 20 с.

в) методические рекомендации: *Абдулкадырова М. Ж., Ефимова М. Н., Якубова Л. В.* Глаукома с низким давлением: диагностика, клиника, лечение: Метод. рекомендации // МНИИ ГБ им. Гельмгольца. — М., 1996. — 14 с.

г) статья из сборника: *Каланходжаев Б. А.* Малые тоннельные разрезы в хирургии катаракты // Евро-Азиатская конф. по офтальмохирургии, 2-я: Материалы.— Екатеринбург, 2001. — С. 25–26.

д) статья из журнала: *Большунов А. В., Ильина Т. С., Ермаков Н. В.* и др. Лазертерапия хронической буллезной кератопатии // Вестн. офтальмологии. — 1987. — № 6. — С. 38–40.

е) статья из иностранного журнала: *Epstein R. J., Fernandes A., Gammon J. A.* The correction of aphakia in infants with hydrogel extendedwear contact lenses // Ophthalmology. — 1988. — Vol. 95, N 8. — P. 1102–1106.

ж) тезисы в зарубежных сборниках: *Egorova E. V.* Surgical technology for prevention of posterior capcule opacification // Condress of the ESCRS, 19-th: Abstracts. — Amsterdam, 2001. — P. 226.

з) интернет-документы: *Медведев Б. Н., Прокипец А. Т.* Применение этилендиаминтетрауксусной кислоты в лечении лентовидной кератопатии. — 2008. — URL: http://www.oftalmika.com/stat_lentovid.html (дата обращения: 17.09.08).

РЕЦЕНЗИРОВАНИЕ

Статьи, поступившие в Редакцию, обязательно рецензируются. Если у рецензента возникают вопросы, то статья с комментариями рецензента возвращается Автору. Датой поступления статьи считается дата получения Редакцией окончательного варианта статьи. Редакция оставляет за собой право внесения редакторских изменений в текст, не искажающих смысла статьи (литературная и технологическая правка).

АВТОРСКИЕ ЭКЗЕМПЛЯРЫ ЖУРНАЛА

Редакция обязуется выдать Автору 1 экземпляр Журнала с опубликованной рукописью. Авторы, проживающие в Санкт-Петербурге, получают авторский экземпляр Журнала непосредственно в Редакции. Иногородним Авторам авторский экземпляр Журнала высылается на адрес автора, ответственного за получение пробных оттисков и авторского экземпляра Журнала.

АДРЕС РЕДАКЦИИ

Автовская ул., 17, офис 5А, Санкт-Петербург, 198152.

Тел.: (812) 784-97-51(50), факс: (812) 784-97-51(50); e-mail: nl@n-l.ru, scrcenter@mail.ru.