

Материалы II Межрегиональной научно-практической конференции «Основные мероприятия и пути снижения материнской и перинатальной смертности в субъектах Федерации в рамках национального проекта „Здоровье“»

УДК 618.1/2

Анализ материнской смертности на территории Новосибирской области, пути снижения

Степанов В.В., Шаклейн А.В., Левин О.Б., Хоптян Д.А.

Analysis to maternal death-rate on territory of the Novosibirsk Region, way of the reduction

Stepanov V.V., Shaklein A.V., Levin O.B., Hoptyan D.A.

Новосибирская областная клиническая больница, г. Новосибирск

© Степанов В.В., Шаклейн А.В., Левин О.Б., Хоптян Д.А.

Развитие акушерско-гинекологической службы на территории Новосибирской области претерпело существенное изменение. На территории области существует этапность оказания медицинской помощи. В результате имеющегося алгоритма оказания медицинской помощи в течение последних трех лет произошло снижение материнской и перинатальной смертности. Основным лечебным учреждением на территории Новосибирской области, на которое ориентированы все лечебные учреждения г. Новосибирска и Новосибирской области, является ОГУЗ «Новосибирская областная клиническая больница». Основным структурным подразделением областной клинической больницы является областной перинатальный центр.

В Новосибирской области разработана территориальная программа по снижению материнской смертности на период с 2002 по 2008 г.

В 2002—2007 гг. в Новосибирской области зарегистрировано 38 случаев материнской смертности: в районах области — 17, а в г. Новосибирске — 21 случай.

Отмечается положительная динамика в снижении величины показателя материнской смертности как по г. Новосибирску, так и по районам области.

Показатель материнской смертности

Территория	2002	2003	2004	2005	2006	2007
Новосибирск	23,4	14,4	7,0	6,9	21,1	5,4
Районы области	56,6	54,2	33,0	17,7	9,4	26,0
Новосибирская область	41,6	38,3	17,0	10,5	14,4	13,3

Из 38 случаев материнской смертности 36 женщин (94,7%) умерло в стационаре, 2 (5,3%) — на дому. Обе женщины из районов области, на учете не состояли.

Среди всех случаев материнской смертности отмечается увеличение числа беременных, погибших при доношенном сроке беременности, — 13 (34,2%) случаев, при сроках беременности 28—36 нед — 7 (18,4%), а при сроках беременности 6—27 нед — 18 (47,3%) случаев.

По степени предотвратимости все случаи материнской смертности распределились следующим образом: предотвратимая — 7 (18,4%) случаев, условно-предотвратимая — 23 (60,5%), непретвратимая — 8 (21,0%) случаев. Таким образом, в структуре материнской смертности преобладают смерти, признанные комиссией условно-предотвратимыми. Величина данного показателя соответствует среднероссийским показателям.

В течение последних 6 лет в структуре основных причин материнской смертности преобладают септические осложнения — 16 (42,1%) случаев, на втором месте кровотечение, ге-

моррагический шок — 11 (28,9%) случаев, гестозы занимают третье место — 3 (7,9%) случая. Эмболия околоплодными водами, тромбоз легочной артерии, шок сложного генеза имели место в 7 (18,4%) случаях. Анестезиологические осложнения составляют небольшое число — 1 (2,6%) случай. В структуре материнской смертности предотвратимая и условно-предотвратимая составляют 79,0%. Таким образом, существует резерв в уменьшении величины случаев материнской смертности от управляемых причин. При анализе случаев материнской смертности выявлено, что преобладали организационные ошибки в 80,0% случаев в ведении, наблюдении, родоразрешении беременных, рожениц и родильниц. Лечебные ошибки в совокупности составляют 20,0%.

План по реализации мероприятий по снижению показателя материнской смертности включает в себя организационные изменения в структуре работы акушерско-гинекологической службы на территории области, а также этапность оказания медицинской помощи.

Для эффективной работы акушерско-гинекологической службы на территории Новосибирской области необходимо сохранение этапности в оказании медицинской помощи беременным, роженицам и родильницам, а также новорожденным и детям до года жизни.

Первый этап — доврачебный осуществляется на уровне фельдшерско-акушерского пункта.

Основными задачами первого этапа являются:

1. Динамическое наблюдение за женским населением, проживающим на территории Новосибирской области.
2. Раннее выявление беременных и постановка их на учет в срок до 12 нед.
3. Осуществление подворовых обходов с целью наблюдения за беременными женщинами, ранней постановки на учет по беременности, родильницами, а также выявление беременных высокой группы риска, угрожаемых по материнской и перинатальной смертности.

4. Осуществление динамической двусторонней связи с районными акушерами-гинекологами и выполнение всех рекомендаций специалистов из ЦРБ, а также наблюдение за беременными группы высокого риска.

Второй этап выполняется в ЦРБ, и его основными задачами являются:

1. Мониторинг за женщинами высокой группы риска, угрожаемыми по материнской и перинатальной смертности.

2. Активное выявление беременных высокой группы риска и ранняя постановка их на учет в женскую консультацию с обязательным использованием активного патронажа на дому в виде подворовых обходов.

3. Доведение ранней явки в районах области до 75%.

4. Осуществление динамической двусторонней связи с областным перинатальным центром (информационно-аналитическим отделом, отделением экстренной и плановой неотложной помощи) и выполнение всех рекомендаций специалистов центра.

5. Строгое выполнение алгоритма оказания неотложной помощи беременным, роженицам и родильницам на местах акушерами-гинекологами, реаниматологами с обязательным информированием отделения плановой и экстренной помощи (санавиации) областной клинической больницы.

8. Обязательное присутствие на родах акушера-гинеколога, неонатолога, а при угрозе рождении тяжелого ребенка — реаниматолога.

Третий этап выполняется в отделении экстренной и плановой консультативной помощи (санитарной авиации) в структуре областной государственной клинической больницы, которое является связующим звеном между ЛПУ Новосибирской области и областным перинатальным центром.

Основными задачами третьего этапа являются:

1. Организация круглосуточных консультаций врачей ЛПУ области по беременным и гинекологическим больным по вопросам диагностики, тактики ведения пациенток, целесообразности лечения на месте либо эвакуации в областную клиническую больницу.

2. Организация и проведение предэвакуационной подготовки и транспортировки в областную клиническую больницу беременных, угрожаемых по материнской и перинатальной смертности.

Эвакуация и консультация на месте осуществляется бригадой врачей, в состав которой обязательно входят акушер-гинеколог и реаниматолог.

Четвертым этапом является областной перинатальный центр на базе областной клинической больницы.

Основными задачами перинатального центра являются:

1. Повышение качества и эффективности медицинской помощи беременным женщинам, матерям, новорожденным и детям до года.

2. Снижение заболеваемости беременных женщин и новорожденных, осложненного течения родов; материнской,

перинатальной и младенческой смертности от причин, обусловленных медицинской деятельностью.

3. Разработка протоколов лечебно-диагностических мероприятий по вопросам курации беременных женщин, рожениц, родильниц.

4. Ведение областного регистра беременных высокого перинатального риска и новорожденных, перенесших критические состояния.

5. Сбор и анализ информации, статистических данных, характеризующих качество оказания медицинской помощи беременным женщинам, роженицам, родильницам.

В областном перинатальном центре работает информационно-аналитический отдел, куда поступает вся информация о диспансерных беременных женщинах, угрожаемых по материнской и перинатальной смертности. В данном отделе

проводится ежемесячный анализ причин перинатальной и материнской смертности на территории Новосибирской области.

Таким образом, на территории Новосибирской области существует и действует четырехэтапный метод оказания медицинской помощи.

Благодаря проведенным организационным мероприятиям в работе акушерско-гинекологической службы произошли существенные положительные изменения в снижении материнской смертности. Для дальнейшего снижения величины показателя материнской смертности от управляемых причин необходимо сохранение этапности оказания медицинской помощи, путем отработки стандартов и протоколов ведения беременных, рожениц и родильниц.

Лечение анемии с использованием фолиевой кислоты

Полянская Р.Т., Марьянчик И.Д., Соседкина Л.А., Руппель П.И., Ходарева Д.В.

Treatment of anemia using folic acid

Polyanskaya R.T., Mariyanchik I.D., Sosedkina L.A., Ruppel P.I., Khodareva D.V.

*Красноярская государственная медицинская академия, г. Красноярск
Родильный дом № 5, г. Красноярск*

© Полянская Р.Т., Марьянчик И.Д., Соседкина Л.А. и др.

По данным Министерства здравоохранения и социального развития РФ с 2000 по 2005 г. распространенность железодефицитной анемии у родильниц составляла 26,7% и не имела тенденции к снижению. Анемией у родильниц следует считать состояние, при котором уровень гемоглобина составляет 100 г/л и меньше. В структуре уровня анемий по России в 2005 г. было 41,5%, в 2006 г. — 43,7%. По Красноярскому краю анемии у беременных были в 32,7%, по отношению к числу законченных беременностей составили 30,3%. В послеродовом периоде на 1 тыс. родов в 2005 г. — 24,6%, в 2006 г. — 22,8%. То есть количество анемий остается высоким, и это требует дальнейшего углубленного изучения состояния здоровья женщин репродуктивного возраста и их эффективного лечения.

С целью лечения беременных и родильниц с подтвержденной после полного обследования анемией предложено много методов и медицинских препаратов. В данном исследовании с целью лечения анемий применялся препарат фолиацин. Анемия встречается как у беременных, так и у ро-

дильниц. Среди факторов развития анемии в послеродовом периоде превалирует кровопотеря выше 1000 мл, что встречается, по данным ВОЗ, у 5,0% родильниц. Другой фактор — низкое социальное положение.

Согласно данным литературы, фолиевая кислота, аналогом которой выступает фолиацин, является составляющей частью комплекса витаминов группы В. В организме человека образуется микрофлорой кишечника. Для профилактики фолиевой недостаточности (несбалансированное неудовлетворительное питание) женщине в период беременности ежедневно необходимо 400 мг, а при кормлении грудью до 300 мг фолиевой кислоты в день, с лечебной целью взрослым назначается по 5 мг в сутки. Во время беременности роль фолиевой кислоты резко возрастает. Она активно участвует в пуриновом обмене, имеет определяющее значение для нормального эмбриогенеза [6]. Недостаток фолиевой кислоты наравне с влиянием каких-либо вредных факторов может привести к патологии развития плода. При беременности

формируется отрицательный баланс фолиевой кислоты, обусловленный интенсивной ее утилизацией на нужды плода, кроме того, на обеспечение роста матки, плаценты, а также непрерывно усиливающегося эритропоэза гемопоэтических органов женщины и плода. В результате этого при беременности наблюдается прогрессивное снижение фолиевой кислоты, что приводит к нарушению созревания эритроцитов, а также миелоидных клеток, в конечном результате развивается анемия и лейкопения [10].

В структуре перинатальных потерь основное место принадлежит врожденным порокам развития (ВПР), внутриутробному инфицированию и хронической внутриутробной гипоксии плода. Самопроизвольное прерывание беременности — одна из составляющих репродуктивных потерь. С.И. Козковой определены три уровня врожденной наследственной патологии у детей. К группе риска относятся супружеские пары, имеющие хронические заболевания, повторные спонтанные аборт и мертворождения. В этой группе супругам назначается лечение, включающее в себя витамины и микроэлементы, фолиевая кислота, сбалансированное питание, обогащенное продуктами с высоким содержанием фолиевой кислоты, что, согласно данным анализа результатов внедрения массовой профилактики фолатзависимых пороков у детей, снизило частоту пороков внутриутробного развития плода, особенно нервной трубки, почти в 2 раза [5].

Учитывая все вышеизложенное, на базе МУЗ «Родильный дом № 5» и женской консультации № 3 г. Красноярск было проведено лечение анемий в группе беременных и родильниц препаратом фолатином. Регистрационный номер: ЛС — 001513 от 14.04.2006 г. Лекарственная форма — таблетки. 1 таблетка содержит: активное вещество — фолиевая кислота — 5 мг; вспомогательные вещества — лактоза моногидрат, повидон, кросповидон, целлюлоза микрокристаллическая, магния стеарат. Витамин, стимулятор гемопоэза.

После приема внутрь фолиевая кислота хорошо и полностью всасывается в желудочно-кишечном тракте. Почти полностью связывается с белками плазмы. Депонируется и метаболизируется в печени с образованием тетрагидрофолиевой кислоты (в присутствии аскорбиновой кислоты под действием фермента дегидрофолатредуктазы).

Назначается *per os* 1 раз (5 мг) в сутки в течение 1 мес. После приема внутрь обладает способностью проникать че-

рез гематоэнцефалический барьер, плаценту и в грудное молоко. Максимальная концентрация в крови достигается через 30—60 мин. Препарат хорошо выводится почками через 5 ч.

Проведен анализ результатов приема фолатина в группах беременных женщин и в послеродовом периоде родильниц. Обследованы 50 пациенток, которые были распределены в зависимости от возраста: 20—25 лет, 26—30 лет, 31—36 лет и старше (табл. 1). Среди них первобеременных 22 (44%), повторнобеременных 28 (56%), первородящих 31 (62%), повторнородящих 19 (38%). Анемия выявлена у всех женщин (100%), уровень гемоглобина Hb составил от 83 до 110 г/л в сроках от 22 нед беременности до 8 дней в послеродовом периоде. Из них ранее получали лечение препаратом сорбифером 19 женщин (38%) в течение месяца. Со слов женщин, 7 из них отмечали эффект, а 12 повышение Hb выше 90 г/л не отмечали. В контрольную группу вошли 50 женщин, не получавших лечения или получавших сорбифер в поздние сроки.

Таблица 1

20—25 лет	26—30 лет	31—36 лет	Старше 36
20 женщин (40%)	18 женщин (36%)	8 женщин (16%)	4 женщины (8%)

По сроку беременности, когда была выявлена анемия, женщины распределены следующим образом (табл. 2).

Таблица 2

Распределение женщин по сроку беременности или послеродового периода, абс. (%)

Срок беременности или послеродовый период	Группа	
	Исследуемая	Контрольная
15—17 нед	9 (18)	6 (12)
18—20 нед	3 (6)	8 (16)
21—23 нед	2 (4)	2 (4)
24—26 нед	5 (10)	4 (8)
27—29 нед	2 (4)	3 (6)
30—32 нед	4 (8)	6 (12)
33—35 нед	5 (10)	4 (8)
36—38 нед	6 (12)	7 (14)
39—41 нед	4 (8)	3 (6)
1—4 сут послеродового периода	8 (16)	5 (10)
5—8 сут послеродового периода	2 (4)	2 (4)

Эффективность фолатина оценивалась согласно анализа разработанных анкет, которые включали в себя

Таблица 3

Результаты анализа гемоглобина в анализируемых группах

Исследуемая группа				Контрольная группа			
Hb до лечения, г/л	Абс. (%)	Через 2 нед	Через 4 нед	Hb до лече-	Абс. (%)	Через 2 нед	Через 4 нед лечения, г/л

		лечения, г/л	лечения, г/л	ния, г/л		лечения, г/л	
83—100	28 (56)	90—107	115—124	83—100	26 (52)	89—97 у 20 женщин (40%)	100—110 у 26 женщин
100—110	22 (44)	105—115	117—130	100—110	24 (48)	99—104 у 22 женщин (44%)	105—115 у 24 женщин

возраст, срок беременности, на каком сроке диагностирована анемия, жалобы и субъективные ощущения, чем лечилась, эффект от лечения, уровень гемоглобина, с какого срока принимает фолицин, уровень гемоглобина после лечения, результаты клинических анализов с учетом показателей Hb, эритроцитов, Тг, лейкоцитов, ретикулоцитов по показаниям до начала лечения, через 2 нед и через месяц. Другие препараты с целью лечения анемии не применялись.

Анализ полученных результатов показал (табл. 3), что в исследуемой группе у 28 (56%) женщин с анемиями до 100 г/л при назначении фолицина уровень Hb через 2 нед увеличился до 90—107 г/л во всех случаях, что составило 56%, отсутствия эффекта не было, а через месяц уровень Hb увеличился до 115—124 г/л. В контрольной группе 26 (52%) женщинам с анемиями до 100 г/л лечение фолицином не проводилось, уровень Hb в этой группе женщин через 2 нед увеличился до 89—97 г/л в 20 из 24 случаев, что составило 40%, а через месяц до 100—110 г/л в 26 случаях. В исследуемой группе у 22 (44%) женщин с анемиями до 110 г/л через 2 нед уровень Hb увеличился до 105—115 г/л, а через 4 нед после приема фолицина до 117—130 г/л в 22 случаях. В контрольной группе у 24 (48%) женщин с Hb от 100 до 110 г/л через 2 нед уровень Hb составил 99—104 г/л, а через месяц от 105 до 115 г/л.

В течение месяца препарат получали 30 (60%) женщин из 50. Эффект от лечения полный, составил 100% в группе беременных женщин. Женщины, вступившие в роды с Hb до 100 г/л, составили 32%, в послеродовом периоде женщинам в данной группе также назначался фолицин. Из них, не получавшим ранее лечение 8 (16%) женщинам, фолицин назначался с 1-го дня послеродового периода, в течение 2 нед уровень Hb с 83—99 г/л вырос до 100—107 г/л, они продолжали принимать данный препарат до месяца с последующим контролем.

Результат анализа крови в группе женщин, которые получали препарат в течение месяца, показал, что уровень Hb при исходном от 83 до 110 г/л через 2 нед повысился до 107—115 г/л, а через месяц до 124—130 г/л.

В контрольной группе этот показатель составил через 2 нед 97—104 г/л, а через месяц 110—115 г/л.

Полученные результаты свидетельствуют о значительном влиянии фолицина на гемопоэз, его применение способствует повышению уровня гемоглобина, благоприятно влияет на течение беременности и позволяет повысить число женщин, вступивших в роды с нормальными показателями Hb.

Таким образом, препарат фолиевой кислоты (фолицин) может быть рекомендован для широкого применения в практическом здравоохранении в женских консультациях, родильных домах для лечения анемий у беременных и родильниц в послеродовом периоде, особенно у перенесших кровопотерю в последовом и раннем послеродовом периодах или при кесаревом сечении. Данный препарат безопасен, прост в употреблении и не требует дополнительного обслуживания (беременная спокойно может принимать сама). Осложнения в виде повышенной чувствительности к препарату и других в исследуемой группе не наблюдались.

Литература

1. Ахмедова Е.М. Гипергомоцистеинемия у беременных с гестозом: Дис. ... канд. мед. наук. М., 2003.
2. Сидельникова В.М. Актуальные проблемы невынашивания беременности: Цикл клинических лекций. М., 2000. С. 11—23.
3. Сидельникова В.М. Привычная потеря беременности. М.: Триада-Х, 2002. С. 39, 46, 70, 104.
4. Профилактика ВГР у плода и новорожденного (Пособие для врачей). МОНИАИГ, 2001.
5. Машковский М.Д. Лекарственные средства. М.: Медицина, 1986.
6. Шиффман Фред. Дж. Патология физиологии крови. Пер. с англ. М.: Бином, 2001.
7. Kizke P.N., Mills, Whihead A.S. et al. Methylenetetrahydrofolate reductase mutation and neural tube defects // Lancet. 1996. V. 248. P. 1037—1038.
8. Lucas A.A. Programming by early nutrition in man. In: Bock YR; Whetan I (eds) The childhood environment and abulet disease. Cida. Foundation Symposium 156. Chester John Wiley, 1991. P. 38—50.
9. Elwood M., Little J., Elwood Jh. Epidemiology and control of the neural tube defects Oxford: Oxford university Press, 1992.
10. Шехтман М.М., Никонов А.В. Железодефицитная анемия у беременных и ее лечение // Лечащий врач. 2001. № 2 (5).

Восстановительное лечение беременных в условиях санатория

Соколова Т.М., Макаров К.Ю., Фоляк Е.В.

Medical rehabilitation of pregnant women under sanatorium conditions

Sokolova T.M., Makarov K.Yu., Folyak Ye.V.

Новосибирский государственный медицинский университет, г. Новосибирск

© Соколова Т.М., Макаров К.Ю., Фоляк Е.В.

Введение

Неблагоприятная демографическая ситуация в России заставляет искать меры, которые помогут ее преодолеть. Одной из мер, направленных на решение этой проблемы, является принятие Минздравом РФ приказа № 207 от 16 мая 2003 г. «Об организации оздоровления беременных женщин в санаториях и санаториях-профилакториях». В приказе представлены требования, которым должны соответствовать оздоровительные учреждения, показания и противопоказания для направления в них беременных женщин.

Основные задачи акушерства и перинатологии — сохранение здоровья беременной женщины и обеспечение рождения здорового ребенка. В последние годы ухудшается здоровье беременных женщин и новорожденных.

Неблагополучное состояние здоровья беременных ведет к увеличению числа патологических родов. Сохраняется довольно высокий уровень заболеваемости новорожденных. Отмечено увеличение числа детей, родившихся с низкой массой тела. В связи с этим охрана здоровья женщин представляется важнейшей медицинской и социальной проблемой.

Материал и методы

Физические факторы являются одним из компонентов комплекса профилактических, лечебных и реабилитационных мероприятий в акушерстве. В зависимости от этиологических, патогенетических, клинических особенностей основного и сопутствующего патологического процесса, от индивидуальных ответных реакций организма беременной физические факторы могут быть основным, дополнительным или вспомогательным компонентом общего комплекса лечебных мероприятий. Основу санаторно-курортного лечения составляют профилактика, оздоровление, лечение природными и преформированными факторами, диетическое питание, ле-

чебная физкультура, организация активного познавательного отдыха. При направлении беременных на санаторно-курортное лечение необходимо учитывать, в первую очередь, общие противопоказания и показания для такого лечения. К основным принципам санаторно-курортной помощи беременным относятся:

1. Профилактическая направленность санаторного лечения.

2. Строгое ограничение состава больных медицинским профилем санатория, определяющего показания для направления в него; предварительное обследование беременных с установлением точного диагноза, что исключает или существенно уменьшает диагностическую работу и создает предпосылки для максимально раннего начала санаторной терапии; тесная связь с предшествующим лечением в стационаре или поликлинике.

3. Строго определенный срок пребывания беременных в санатории.

4. Наличие необходимой лечебно-диагностической базы, специалистов определенного профиля.

5. Проведение комплекса лечебных мероприятий, которые соответствуют медицинскому профилю санатория.

Сроки лечения беременных в санатории зависят от характера заболевания и природных лечебных средств санатория и составляют 21 день. Организацию лечения в санатории условно разделяют на три периода.

Первый период — период адаптации (3 дня) — характеризуется приспособлением (акклиматизацией) больной к контрастной климатической зоне. В этот период осуществляется необходимое дополнительное обследование больных, процедуры курортной терапии назначают по слабым и умеренным режимам.

Во второй период — период активного лечения (16 дней) — проводят лечебно-оздоровительные мероприятия в полном объеме по умеренным и интенсивным режимам.

Наконец, в заключительный период оценивают результаты лечения и определяют рекомендации по дальнейшему врачебному наблюдению или продолжению лечения.

Проведение всех лечебно-оздоровительных мероприятий осуществляют по трем режимам возрастающей интенсивности — щадящему, тонизирующему и тренирующему.

Эффективность санаторно-курортного лечения зависит от качества диагностики основного и сопутствующего заболеваний и оценки функционального состояния беременной. В связи с тем что женщины поступают на лечение в санаторий с заболеваниями в фазе ремиссии, основное внимание врачей направлено на изучение исходного состояния органов и систем больной, ее реакций на физическую нагрузку, применяемые лечебные физические факторы и оценку степени адаптации к новым климатическим условиям (выработка стратегии лечения). Исходя из этого, диагностический процесс в санатории значительно сложнее, чем в стационаре, где происходит лечение беременных преимущественно в острой фазе заболевания.

Для установления целенаправленного и рационального диагностического процесса в санатории разработан необходимый объем и перечень исследований (ультразвуковая диагностика, электрокардиография, ритмокардиография и суточное мониторирование ритма сердечной деятельности, эхокардиография, компьютерное исследование функции внешнего дыхания при помощи спирографии и петли «объем — поток»).

Особую роль в диагностическом процессе играют специализированные кабинеты (гастроэнтерологический, эндоскопический, аллергологический, нейрофизиологический, гинекологический, урологический, ЛОР, офтальмологический и др.). Они позволяют надежно верифицировать морфофункциональные изменения исследованных тканей беременной и сформулировать окончательный диагноз.

Лечебный процесс в санатории требует разумного сочетания лечения и отдыха, сбалансированного комплексного применения лечебных факторов с преимущественным использованием природных лечебных факторов в сочетании с искусственными факторами, активными движениями (лечебной физической культурой), психотерапией и другими методами. При необходимости по показаниям используют в минимальном объеме лекарственные препараты.

Наряду с традиционно используемыми факторами в санатории применяют также оксигенобаротерапию, суховоздушные ванны, аэроионофитотерапию, спелеотерапию и другие современные методы. Обязательной составной частью санаторного лечения является лечебная физическая

культура в разнообразных формах и методах. Эффективность ее использования усиливается при сочетании с природными лечебными факторами.

Рациональное питание — одно из основных условий благоприятного течения и исхода беременности и нормального развития плода. Организм беременной требует большего, чем обычно, количества питательных веществ, необходимых не только самой матери, но и растущему ребенку. Лечебное питание в санатории организуют по системе заказов по различным диетам с выбором нескольких блюд по каждой диете. Для благоприятного течения беременности, подготовки организма женщины к родам, нормального развития плода и новорожденного большое значение имеют витамины, потребность в которых у беременных возрастает почти в 2 раза.

Продолжительная аэротерапия является основой климатолечения. У беременных она включает в себя прогулки, длительное пребывание (сон) в специальных климатопавильонах и верандах — продолжительную аэротерапию или с частичным обнажением тела беременной (воздушные ванны). Физиологическое и лечебное действие воздуха обусловлено охлаждением человека и повышенным насыщением организма кислородом.

Чередующееся воздействие холодного и теплого воздуха повышает терморегуляторный тонус мышц шеи, туловища и сгибателей конечностей, в результате чего увеличивается теплопродукция организма. При повторяющихся процедурах снижается чувствительность термосенсорных структур бронхов и формируются положительные условные рефлексы на холодовой фактор. Для беременных это особенно важно, так как роды протекают при значительном обнажении тела роженицы и не адаптированные к воздушным ваннам роженицы ощущают холод и лихорадку с выраженной кожно-мышечной реакцией.

Аэротерапия обладает вентиляционно-перфузионным, тонизирующим, сосудорасширяющим и катаболическим лечебными эффектами.

Воздушные ванны — дозированное воздействие воздуха открытых пространств на частично обнаженное тело беременной. Холодные воздушные ванны являются более интенсивными термическими раздражителями, обладают тонизирующим, катаболическим, термоадаптивным, сосудорасширяющим и бронходрирующим лечебными эффектами. Показания и противопоказания аналогичны продолжительной аэротерапии.

Воздушные ванны проводят при различных значениях температуры и влажности воздуха, скорости ветра, опреде-

ляющих охлаждающую способность воздуха. Частично обнаженных беременных размещают в палатах при открытых окнах, на верандах и балконах, специально приспособленных для этой цели климатопавильонах (аэрариях) или климатопалатках, в парке. Курс лечения составляет 10—20 процедур.

Переходный (щадяще-тренирующий) режим назначают беременным с хроническими заболеваниями в фазе стойкой ремиссии при благоприятном течении различных заболеваний и отсутствии выраженных нарушений функций сердечно-сосудистой и дыхательной систем. Переходный режим предусматривает постепенное увеличение физической нагрузки и включает в себя лечебную и утреннюю гигиеническую гимнастику, прогулки на воздухе 2 раза в день по 20 мин преимущественно по ровной местности, на 0,5—1 км, причем 8 ч составляет ночной сон, 1—2 ч дневной сон, 4—7 ч относительного покоя, 5—7 ч — в движении.

Гидротерапия — наружное применение пресной воды в виде душей, ванн, купания и др. Основу действия гидротерапевтических процедур на организм составляет сочетание различных по силе температурных и механических раздражителей. Беременным возможны:

1. Души — лечебные воздействия на организм струями воды различной формы, направления, температуры и давления. Души обладают тонизирующим, седативным, вазоактивным, спазмолитическим, трофическим, иммуностимулирующим действием.

2. Ванны. У беременных (первая половина беременности) с преобладанием невротических расстройств и рвотой легкой и умеренной степени применяют общие хвойные ванны. Наряду с общим для всех ванн термическим и механическим влиянием имеет место и их своеобразное действие — раздражение периферических окончаний кожных рецепторов и обонятельного анализатора, поэтому ароматические вещества хвои действуют седативно на центральную нервную систему, опосредованно способствуют стабилизации гемодинамики, нормализуют вазомоторные реакции. Данные эффекты имеют важное значение в профилактике и лечении гестоза. Хвойные ванны готовят путем растворения в 200 л пресной воды 60—70 г порошкообразного хвойного концентрата или 100 мл жидкого экстракта. Температура ванны 38 °С, продолжительность 10 мин, через день ванны чередуются с циркулярным душем, на курс 12—14 процедур.

Если беременность осложнилась развитием фетоплацентарной недостаточности или протекает в сочетании с гипертонической болезнью I стадии, то рекомендуется применение сухих углекислых ванн в камере «Реабокс», продолжительность процедуры 10—15 мин, ежедневно, на курс 10 процедур.

При нарушениях со стороны системы гемостаза используют аэрозольную терапию от компрессорного ингалятора «Дельфинус F 100». Наиболее показаны ингаляции гепарина (25 тыс. ЕД гепарина разводят дистиллированной водой в соотношении 1 : 4, время ингаляции — 10 мин, при температуре 37 °С, ежедневно, на курс 10—12 процедур).

Фиточаи рекомендуются при различных заболеваниях в виде настоев, отваров и безалкогольных бальзамов. Фиточаи, используемые с целью профилактики и при обострении экстрагенитальных заболеваний, играют определенную роль в профилактике акушерских осложнений. Необходимо помнить, что при беременности применение некоторых трав противопоказано. Фитотерапия назначается по профилю основного заболевания при отсутствии аллергии на запах трав. Если беременность сочетается с гипертонической болезнью I стадии, рекомендуют травы, обладающие гипотензивными свойствами: болотная сушеница, валериана, рябина черноплодная, астрагал пушистый, листья березы, брусника, боярышник, калина, мелисса, почечный чай.

Лечебная физическая культура (ЛФК) использует в лечении и профилактике заболеваний у беременных одну из важнейших эволюционно развитых биологических функций организма — движение. Применяют специально подобранные, методически оформленные и должным образом организованные движения — физические упражнения. Движение является активным лечебным физическим фактором, степень использования которого больным определяет лечебный двигательный режим. К средствам ЛФК иногда относят и закаливающие процедуры.

Беременность и роды являются значительной физической нагрузкой для организма женщины. Вынашивание плода и роды предъявляют требования к усиленному функционированию в эти периоды всех органов и систем организма женщины и более сложной координационной деятельности ее центральной нервной системы, которая обеспечивает их согласованное и полноценное функционирование.

Физическая подготовка должна осуществляться во все сроки беременности путем рационального использования разных средств физической культуры как метод обеспече-

ния физиологического течения беременности, родов, послеродового периода.

Программы физических упражнений беременных должны учитывать планирование физических нагрузок и выбор упражнений в зависимости от состояния здоровья и срока беременности.

Медикаментозная терапия назначается строго по показаниям с учетом экстрагенитальной патологии. Необходимо применять препараты, не оказывающие неблагоприятного влияния на плод. Предпочтение отдается витаминно-минеральным комплексам, имеющим наиболее полный состав незаменимых витаминов, макро- и микроэлементов, включая важнейшие антиоксиданты: витамин Е и селен; калия йодид, магний и др.

Результаты исследования

Учитывая острую актуальность поиска путей и форм оздоровления женщин на этапах, предшествующих беременности, или во время наступившей беременности, поиск различных средств и методов, которые могли бы облегчить, с одной стороны, физиологическую беременность, а с другой — ослабить проявления патологической беременности и экстрагенитальных заболеваний у беременных, ниже приводятся методики применения природных, преформированных факторов, лечебной физкультуры, принципы диетотерапии, возможности фитотерапии для беременных.

Примерная схема восстановительного лечения физиологически протекающей беременности

1. Лабораторные исследования. Общий анализ крови и мочи.

2. Инструментальные исследования. Обязательные: измерение артериального давления (АД) при каждом осмотре врача; ультразвуковое исследование в 10—14, 20—24, 32—34 нед беременности. Дополнительные: электрокардиография беременной, кардиотокография плода.

3. Еженедельный контроль массы тела беременной, замеры окружности живота и высоты дна матки.

4. Консультации специалистов: по показаниям.

5. Режим: щадяще-тренирующий.

6. Диета: 10 или 15 (рацион № 4 или 5).

7. Климатотерапия: аэротерапия, воздушные ванны.

8. Гидротерапия: общие хвойные ванны (температура ванны 38 °С, продолжительность 10 мин, на курс 12—14 процедур) в чередовании с циркулярным душем (продолжительностью от 2 до 5 мин при температуре воды 35—37 °С через день, курс лечения 12—14 процедур).

9. Фитотерапия.

10. Медикаментозная терапия (теравит прегна по 1 таблетке 1 раз в день).

11. Двигательный режим: лечебная физкультура в зависимости от срока беременности, утренняя гигиеническая гимнастика, лечебная дозированная ходьба.

Примерная схема восстановительного лечения отеков беременной на фоне гипертонической болезни I стадии

1. Лабораторные исследования. Обязательные: общий анализ крови и мочи. Дополнительные: глюкоза крови, биохимические показатели; липидный спектр (холестерин, триглицериды, липопротеины, креатинин), микроэлементы (натрий, калий, магний, железо), мочевины, общий белок, коагулограмма, анализ мочи по Нечипоренко и Зимницкому.

2. Инструментальные исследования. Обязательные: контроль АД каждый день, гемодинамика, кардиотокография плода. Дополнительные: ультразвуковое исследование плода, электрокардиография беременной, исследование центральной и периферической гемодинамики, эхокардиография.

3. Еженедельный контроль массы тела беременной, замеры окружности живота и высоты дна матки.

4. Консультации специалистов: по показаниям.

5. Режим: щадяще-тренирующий.

6. Диета: 10 или 15 (рацион № 4 или 5).

7. Климатотерапия: аэротерапия, воздушные ванны.

8. Физиотерапевтические процедуры: электрофорез магния сульфата или но-шпы на аппарате для гальванизации «Поток 1» (на область почек, плотность тока 0,08 мА·см, время процедуры 20 мин, ежедневно, на курс 12—15 процедур).

Примечание. Через 3—5 дней от начала лечения беременной необходимо сдать общий анализ мочи, при наличии эритроцитов более 10 в поле зрения процедуру следует отменить.

Если преобладают невротические расстройства, то чередовать с электрофорезом магния сульфата на воротниковую зону (плотность тока 0,03 мА·см, время процедуры 20 мин, ежедневно, на курс 12—15 процедур).

9. Гидротерапия: сухие углекислые ванны с помощью камеры «Реабокс» (продолжительность процедуры 10—15 мин, ежедневно, на курс 10 процедур) в чередовании с циркулярным душем (продолжительностью от 2 до 5 мин при температуре воды 35—37 °С, через день, курс лечения 12—14 процедур).

10. Фитотерапия.

11. Медикаментозная терапия (теравит прегна по 1 таблетке 1 раз в день).

12. Двигательный режим: лечебная физкультура, утренняя гигиеническая гимнастика, лечебная дозированная ходьба, лечебная гимнастика (групповая — в зависимости от срока беременности).

13. Показатели эффективности лечения: отсутствие или уменьшение жалоб, артериальное давление в пределах нормы, сердцебиение плода ясное, ритмическое, показатели анализов крови и мочи в пределах нормы, отсутствие отеков.

Примерная схема восстановительного лечения фетоплацентарной недостаточности

1. Лабораторные исследования. Обязательные: общий анализ крови и мочи. Дополнительные: глюкоза крови, биохимические показатели; липидный спектр (холестерин, триглицериды, липопротеины, креатинин), микроэлементы (натрий, калий, магний, железо), коагулограмма, гормональные исследования (ХГЧ, ТБГ в 10—12, 15—21, 29—30 нед).

2. Инструментальные исследования. Обязательные: контроль АД каждый день, гемодинамика, кардиотокография плода. Дополнительные: ультразвуковое исследование плода (в 10—18, 20—24 и 32—34 нед), плацентография плода, электрокардиография беременной, исследование центральной и периферической гемодинамики, эхокардиография.

3. Ежедневный контроль массы тела беременной, замеры окружности живота и высоты дна матки.

4. Консультации специалистов: по показаниям.

5. Режим: щадяще-тренирующий.

6. Диета: 10 или 15 (рацион № 4 или 5).

7. Климатотерапия: азротерапия, воздушные ванны.

8. Физиотерапевтические процедуры: при нарушениях со стороны системы гемостаза применяют аэрозольную терапию с помощью компрессорного ингалятора «Дельфинус F 100». Наиболее показаны ингаляции гепарина (25 тыс. ЕД гепарина разводят дистиллированной водой в соотношении 1 : 4, время ингаляции 10 мин, при температуре 37 °С, ежедневно, на курс 10—12 процедур).

9. Гидротерапия: сухие углекислые ванны с помощью камеры «Реабокс» (продолжительность процедуры 10—15 мин, ежедневно, на курс 10 процедур) в чередовании с циркулярным душем (продолжительностью от 2 до 5 мин при температуре воды 35—37 °С через день, курс лечения 12—14 процедур).

10. Фитотерапия.

11. Медикаментозная терапия (теравит прегна по 1 таблетке 1 раз в день).

12. Двигательный режим: лечебная физкультура, утренняя гигиеническая гимнастика, лечебная дозированная ходьба, лечебная гимнастика (групповая — в зависимости от срока беременности).

13. Показатели эффективности лечения: отсутствие или уменьшение жалоб, артериальное давление в пределах нормы, сердцебиение плода ясное, ритмическое, нормальное состояние плаценты.

Выводы

Многие лечебные физические факторы являются для организма адекватными раздражителями внешней среды и с давних пор широко применяются как эффективное средство лечения и предупреждения болезней, закаливания организма. Применение лечебных физических факторов у беременных с нормально протекающей и патологической беременностью, экстрагенитальными заболеваниями доступно, экономически выгодно и клинически эффективно. Они позволяют без снижения клинического эффекта ограничить количество лекарственных веществ и уменьшить возможность неблагоприятного влияния фармакологических препаратов на плод.

Использование лечебных факторов санатория играет важную роль в оздоровлении беременных.

Ибрагимов Р.Р., Потапов В.П.

ожижений и

здоровления беременных.

Литература

1. Апанасенко Г.Л., Волков В.В., Науменко Р.Г. Лечебная физкультура при заболеваниях сердечно-сосудистой системы. К.: Здоров'я, 1987. 120 с.
2. Боголюбов В.М., Пономаренко Г.Н. Общая физиотерапия: Учебник. М.: Медицина, 1999. 432 с.
3. Кактелина А.Ф., Лебедева И.П. Лечебная физкультура в системе медицинской реабилитации. М.: Медицина, 1995. 400 с.
4. Крылов А.А., Марченко В.А. Руководство по фитотерапии. СПб., 2000. 128 с.
5. Гутман Л.Б. и др. Оздоровление беременных женщин в условиях санатория: Методические рекомендации. Киев: НИИ педиатрии, акушерства и гинекологии, 1991. 31 с.
6. Панасюк Е.Н., Федорив Я.Н., Модылевский В.М. Общая физиотерапия и курортология. Львов: Свит, 1990. 144 с.
7. Пономаренко Г.Н. Физические методы лечения. Справочник: 2-е изд. перераб., доп. СПб.: ВМедА, 2002. 299 с.
8. Пономаренко Г.Н. Основы доказательной физиотерапии. СПб.: ВМедА, 2003. 224 с.
9. Приказ МЗ РФ № 207 от 16 мая 2003 г. «Об организации оздоровления беременных женщин санаториях в санаториях-про-

филакториях».
10. Владимирова А.А., Тофан Н.И. Санаторно-курортное лечение беременных: Методические рекомендации. Киев: ТАМЕД, 1998. С. 302—317.

11. Стругацкий В.М. Медицинская реабилитация в гинекологии и акушерстве // Медицинская реабилитация. М.; Пермь, 1998. С. 462—501.

Аспирационный синдром. Анализ причин возникновения и возможностей диагностики ультразвуковыми методами

Ибрагимов Р.Р., Потапов В.П.

Aspiration syndrome. The analysis of the reasons of occurrence and opportunities of diagnostics by ultrasonic methods

Ibragimov R.R., Potapov V.P.

Родильный дом № 7, г. Новосибирск

© Ибрагимов Р.Р., Потапов В.П.

Введение

Аспирационный синдром — это осложнение у новорожденного, возникающее в результате гипоксии плода во время родового акта. Экспериментальным путем доказано, что гипоксия индуцирует икотообразные дыхательные движения и приводит к аспирации мекония в трахею, при этом меконий способен проникать в самые нижние отделы легких, где он недоступен для санации [6]. Частота аспирационного синдрома у новорожденных по разным данным, составляет от 0,4 до 2,7%, а при наличии зеленого окрашивания вод достигает 6,6—35,0% [1, 4, 7, 9].

Основное проявление аспирационного синдрома — обнаружение мекония за голосовыми связками новорожденного, в трахеобронхиальном дереве. Одним из признаков неблагоприятного состояния плода является наличие мекония в околоплодных водах. Частота встречаемости зеленого окрашивания околоплодных вод колеблется от 4,5 до 20,0% и в среднем составляет около 10,0% всех родов [1]. Традиционно патофизиологический механизм выделения мекония при гипоксии плода объясняется централизацией кровообращения, состоянием гипоксемии нежизненно важных органов (кишечника), что, в свою очередь, приводит к ваготонии брюшной области и усилению перистальтики кишечника, снижению тонуса или параличу сфинктера заднего прохода и выделению мекония в околоплодные воды.

При оценке состояния фетоплацентарного комплекса ведущее место занимают ультразвуковые методы диагностики (УЗИ плода, ультразвуковая доплерометрия, наружная

кардиотокография (КТГ)). Метод ультразвукового исследования позволяет оценивать размеры плода, физиологию плода, структуру и толщину плаценты, наличие и количество взвеси в околоплодных водах. Метод кардиотокографии в сочетании с компьютерным анализом тахограммы занимает ведущее место в оценке состояния плода во время родов. Наиболее точным способом диагностики меконияльных околоплодных вод является амниоскопия и амниоцентез. Несмотря на широкое внедрение ультразвуковых методов исследования и значительные успехи в акушерстве, в снижении перинатальной смертности, нерешенные проблемы остаются.

Материал и методы

Для оценки причин возникновения и возможностей диагностики ультразвуковыми методами исследования проведен ретроспективный анализ историй родов родильниц, у детей которых диагностирован аспирационный синдром. Проведен фронтальный отбор историй новорожденных с аспирационным синдромом за 8 мес 2006 г. За 8 мес 2006 г. в родильном доме № 7 г. Новосибирска родилось 1 484 ребенка, у 37 из них диагностирован аспирационный синдром. Частота развития его составила 2,49%. Средний возраст родильниц составил 25,5 года, из них первые роды предстояли 28 беременным (75,68%), вторые роды ожидалось у 9 беременных (24,32%).

Ультразвуковое исследование проведено на аппарате «Siemens Sonoline G-50» с применением конвексных датчи-

ков с частотой сканирования 3—5 МГц. Проводилась расширенная фетометрия, которая включала измерение бипариетального и лобно-затылочного размеров головы, окружности головы, межполушарного размера мозжечка, среднего диаметра и окружности живота, длины бедренной и плечевой костей. Оценивалась структура плаценты по классификации P. Grannum, толщина плаценты, количество околоплодных вод, расчет предполагаемой массы плода проводился по методам F. Hadlock и M. Schepard. Наружная антенатальная и интранатальная КТГ проводилась на фетальном мониторе МАК-014 с последующим компьютерным анализом кардио-токограммы и анализом по методу Фишера.

Проводилась биометрия беременных и новорожденных, оценка детей при рождении и постнатальное наблюдение в отделении реанимации. Проведено гистологическое исследование плаценты после родов. Проведена статистическая обработка результатов исследования.

Результаты и обсуждение

Для решения цели исследования проведен поэтапный анализ родового акта, данных УЗИ и кардиотокографии. На первом этапе работы выполнен анализ методов родоразрешения у родильниц, роды которых осложнились аспирационным синдромом.

Таблица 1

Метод родоразрешения	Плановое кесарево сечение	Экстренное кесарево сечение	Роды	Всего
Частота, %	0	29,73	70,27	100

В табл. 1 показана высокая частота оперативных родов и отсутствие аспирационного синдрома после плановых операций кесарева сечения. В табл. 2 отражена структура показаний для экстренных операций кесарева сечения.

Таблица 2

Показание	Прогрессирующая гипоксия плода	Слабость родовой деятельности	Клинически узкий таз	Всего
Частота, %	63,64	18,18	18,18	100

Первое место среди показаний к операции занимает прогрессирующая гипоксия плода в сочетании с другими осложнениями. Всего 5 родов (13,51%) протекали без осложнений, 32 случая родов (86,49%) были осложненными. Часто встречалось сочетание осложнений родов. Так, у 32 рожениц диагностировано 46 осложнений первого периода

родов, которые представлены в табл. 3. Наиболее частое сочетание осложнений: несвоевременное излитие околоплодных вод и гипоксия плода.

Таблица 3

Осложнения	Излитие вод	Гипоксия плода	Первичная слабость	Вторичная слабость	Дискоординация	Всего
Частота, %	28,26	48,27	15,22	6,52	2,17	100

Данные табл. 3 свидетельствуют о том, что у 23,91% рожениц имели место аномалии родовой деятельности, которые привели к большой длительности родов. При длительном родовом акте существенно возрастает риск развития гипоксии плода. У половины рожениц (5 человек), имевших аномалии родовой деятельности, диагностирована гипоксия плода, подтвержденная КТГ.

Итак, при анализе родов можно выделить осложнения, способные привести к аспирационному синдрому у новорожденного, к которым относятся прогрессирующая гипоксия плода и аномалии родовой деятельности, отягощающие состояние плода.

На втором этапе анализа выявлено, какие данные ультразвукового исследования могли позволить предсказать развитие аспирационного синдрома у новорожденного. В табл. 4 показана частота проведения УЗИ перед родами у обследуемой группы беременных.

Таблица 4

Время до родов, дней	0—11	12—42	Не проведено УЗИ	Всего
Количество обследуемых, %	76,68	21,62	2,7	100

Большинству беременных исследование проведено за 0—11 дней до родов, что позволяет акушерской бригаде ориентироваться в состоянии фетоплацентарного комплекса. При исследовании, после традиционной фетометрии анализировался вариант развития плода: соответствие данных фетометрии ожидаемому сроку беременности, превышение или отставание его от должного срока. В табл. 5 сопоставлены различные варианты развития плода, диагностированные по данным УЗИ, и распределение новорожденных по массе.

Таблица 5

Частота вариантов развития плода, %	Замедленное, 2,7	Адекватное, 51,35	Ускоренное, 43,24	100
Масса ребенка, г	Менее	2901—3501	3501—3751	3751—4500
				Всего

	2900	3500	3750		
Абсолютное количество	3	11	12	11	37
Частота, %	8,11	29,73	32,43	29,73	100

В табл. 5 показана высокая частота ускоренного развития и очень низкие показатели частоты сниженного развития плода. Более ожидаемо было бы противоположное соотношение вариантов развития плода у родильниц с аспирационным синдромом.

Количество гипотрофичных детей значительно выше, частота рождения крупных детей меньше (29,73 против 43,24%). Количество детей со средней массой тела не совсем совпадает с частотой встречаемости адекватного развития плода (62,16 и 51,35%). Сопоставляя данные из табл. 5, можно отметить, что частота рождения крупных детей не соответствует частоте ускоренного развития плода. Данный факт можно объяснить тем, что на определенном этапе развития беременности и фетоплацентарного комплекса плод получал достаточное питание, что приводило к опережающим темпам роста плода. Однако в третьем триместре из-за изменения морфологической структуры плаценты прогрессирует плацентарная недостаточность, приводящая к замедлению темпов развития плода, а впоследствии к внутриутробной гипоксии плода и к аспирационному синдрому у новорожденного.

Для исключения ошибок при фетометрии проведен анализ величин ошибочных результатов. В табл. 6 показано математическое ожидание ошибки при определении предполагаемой массы плода.

Таблица 6

Ошибка определения массы плода по данным УЗИ, проведенного за 0—8 дней до родов (n = 25)

Метод определения массы	Метод Шеппарда	Метод F. Hadlock	Среднее значение
Среднее значение ошибки, г	309,83	250,48	280,16

Как видно из табл. 6, средние значения ошибки определения предполагаемой массы плода находятся в допустимых пределах, что говорит о достаточной точности фетометрии. В табл. 7 показаны сроки беременности, при которых диагностированы изменения толщины или структуры плаценты.

Таблица 7

Срок беременности, при котором выявлены изменения структуры или толщины плаценты

Срок беременности, нед	До 20	20—25	26—30	30—40	Нет изменений	Всего
Количество, человек	2	8	2	16	10	38
Частота, %	5,26	21,05	5,26	42,11	26,32	100

Наиболее опасны, с точки зрения авторов статьи, те случаи изменений структуры плаценты, которые произошли при сроке до 20—25 нед, так как они означают длительное течение патологического процесса в плаценте, разрушение плацентарного барьера и поражение плода. В 26,32% случаев не обнаружено изменений толщины и структуры плаценты. Однако это не означает, что данных изменений не было. Вероятно, они были просто не описаны или не вынесены в заключение. Проведем анализ структуры плаценты, которая была описана согласно классификации P. Grannum. В табл. 8 показана структура плаценты, диагностированная перед родами.

Таблица 8

Структура плаценты, диагностированная по данным УЗИ за 0—11 дней до родов (n = 27)

Стадия структуризации	1-я	1—2-я	2-я	2—3-я	3-я	Всего
Частота, %	0	7,41	14,81	7,41	70,37	100

Данные из табл. 8 показывают ожидаемый результат (особенно в группе детей с аспирационным синдромом), а именно: 77,78% пациенток имели 2—3-ю или 3-ю стадию структуризации плаценты. Фетоплацентарная недостаточность отражается не только изменением толщины и структуры плаценты, но и изменением обмена околоплодных вод. Маловодие часто сопровождается фетоплацентарной недостаточностью и является ее признаком. В табл. 9 отражена частота встречаемости многоводия, маловодия и нормального количества околоплодных вод.

Таблица 9

Частота диагностики многоводия, маловодия и нормального количества околоплодных вод (n = 37)

Количество вод	Маловодие	Нормальное	Многоводие	Нет данных	Всего
Частота, %	13,51	78,38	5,41	2,7	100

Из табл. 9 хорошо видно, что частота маловодия невысокая. Чаще имело место нормальное количество околоплодных вод.

Итак, при анализе данных УЗИ можно выделить высокую частоту 2—3-й и 3-й стадии структуризации плаценты и высокую частоту изменений толщины или структуры плаценты во втором и третьем триместрах беременности. Как неожиданные факты можно расценить высокую частоту встречаемости ускоренного развития плода, низкую частоту гипотрофии плода и маловодия у беременных, роды которых осложнились аспирационным синдромом.

Проведем анализ частоты мекониального окрашивания околоплодных вод у обследуемой группы беременных.

Табл. 10 показывает высокую частоту мекониального окрашивания околоплодных вод. На третьем этапе исследования проведен анализ результатов интранатальной кардиотокографии. При поступлении в родильный дом и развитии родовой деятельности всем роженицам неоднократно проводится наружная кардиотокография. До развития родовой деятельности у всех беременных не было зарегистрировано гипоксии плода по данным КТГ.

Таблица 10

Окраска околоплодных вод	Светлые	Зеленые	Всего
Частота, %	37,84	62,16	100

Рассмотрим, какие изменения тахограммы были обнаружены у пациенток, родивших детей с аспирационным синдромом. Основными признаками гипоксии плода являются сниженная вариабельность или авариабельная тахограмма, отсутствие акцелераций, недлительные и неглубокие, вариабельные или поздние децелерации, базальная тахикардия. При прогрессировании гипоксии плода появлялись регулярные поздние децелерации, которые постепенно становились более глубокими и длительными.

Всего из 37 рожениц КТГ была проведена у 35 (94,59%). Гипоксия плода, подтвержденная КТГ, выявлена у 16 рожениц, что составляет 43,24% от всех рожениц. По литературным данным, частота острой интранатальной гипоксии плода у новорожденных с аспирационным синдромом достигает 47,5% [3]. Однако на данный момент не доказано, что всегда внутриутробное отхождение мекония обусловлено гипоксией плода [2]. Не во всех случаях диагностики зеленых вод выявляется корреляция между маркерами гипоксии плода, а именно: между концентрацией лактата и рН пуповинной крови и наличием мекониальных вод [8]. Если имеются другие симптомы внутриутробной гипоксии плода, то окрашивание вод меконием считают достоверным признаком. Некоторые исследователи мекониальный пассаж рассматривают как признак физиологической зрелости плода.

Лишь в 22,0% случаев аспирации околоплодных вод не было признаков опасности для плода, т.е. мекониальных околоплодных вод или патологической тахограммы. Однако диагноз гипоксии плода был выставлен лишь в 51,0% случаев, более того, лишь в 22,0% случаев было проведено лечение гипоксии плода с последующим контролем КТГ. Все случаи гипоксии плода диагностированы интранатально, как правило, в активную фазу родов.

Таким образом, диагноз гипоксии плода носит формальный характер и не влияет на лечение, а также на время и метод родоразрешения в большинстве случаев. Интересен тот факт, что мекониальные околоплодные воды встречались чаще (в 65,0% случаев), чем патологическая КТГ (43,0%). Однако в 13,0% случаев при мекониальных водах диагноз гипоксии плода вообще не выставлен. После фиксации диагноза хронической гипоксии плода в истории родов незамедлительно должна следовать ее терапия (волемиическая нагрузка и дополнительные медикаменты по показаниям) или операция. Далее контроль КТГ не позднее чем через 1 ч после диагностики гипоксии и решение вопроса о дальнейшей тактике ведения родов с учетом полученных данных и акушерской ситуации. Вынесен диагноз гипоксии плода в 19 случаях (51,0%).

Лечение и родоразрешение по поводу гипоксии проведены в 8 случаях (22,0%).

Таблица 11

Аспирационный синдром (n = 37)					Всего
Окраска вод	Светлые воды (n = 14)		Зеленые воды (n = 23)		37
Данные КТГ	Нет гипоксии	Гипоксия плода	Нет гипоксии	Гипоксия плода	Нет КТГ
%	24,32	13,51	29,73	29,73	5,4
					100

Итак, результаты антенатального анализа ФПК показывают, что изменения структуры и толщины плаценты встречались у 77,0% обследованных беременных, 3-я стадия структуризации обнаружена у 78,0%, однако гипоксия плода была выявлена всего у 43,0% рожениц (табл. 11).

Проведено гистологическое исследование последов рожениц с аспирационным синдромом. Результаты исследования подтвердили ультразвуковые заключения о высокой частоте инфицирования последов. В 100% гистологических заключений подтверждены различные стадии инфекционного процесса в последе: от очаговых поражений плаценты до тотального поражения последа, включая инфицирование плода.

Выводы

Учитывая данные, приведенные в обсуждении, можно выделить факторы, которые потенциально опасны для новорожденного развитием аспирационного синдрома. Факторы можно разделить на антенатальные и интранатальные. К антенатальным факторам относятся:

1. Инфекционные заболевания беременной с поражением плаценты. Особенно высокая опасность при раннем поражении плаценты инфекционным процессом (при сроке до 20—25 нед).

2. Критерием поражения плаценты может служить несоответствие структуры и толщины плаценты сроку беременности: ранняя структуризация и (или) увеличение толщины плаценты более норматива для срока беременности, при котором проведено исследование.

3. Ускоренное развитие плода в третьем триместре и замедление темпов развития плода в последние недели беременности.

4. Наличие регулярных икотообразных дыхательных движений у плода.

5. Маловодие.

Интранатальные факторы:

1. Несвоевременное излитие и зеленое окрашивание околоплодных вод.

2. Гипоксия плода по данным КТГ (сниженная вариабельность или аvariабельная тахограмма, базальная тахикардия, появление невыраженных кратковременных вариабельных или ранних децелераций).

3. Отсутствие лечения гипоксии плода интранатально и мониторингового контроля за состоянием плода после лечения гипоксии плода.

Однако, учитывая данные обследования фетоплацентарного комплекса, остаются вопросы, которые не решены:

1. Почему в группе беременных, родивших детей с аспирационным синдромом, мало гипотрофичных детей?

2. Почему во время беременности часто встречается ускоренное развитие плода и меньше, чем ожидалось, родилось крупных детей?

3. Почему у беременных, родивших детей с аспирационным синдромом, редко встречается маловодие, но значительно чаще выявлено мекониальное окрашивание вод?

Для решения вопросов требуется продолжить изучение фетоплацентарного комплекса ультразвуковыми методами.

Литература

1. *Абрамченко В.В.* Активное ведение родов: Руководство для врачей. СПб., 1999. С. 437—453.
2. *Хан Дж., Кароткин Э.* Отдельные случаи патологии новорожденных // *Акушерство. Справочник Калифорнийского университета* / Под ред. К. Нисвандера, А. Эванса. М.: Практика, 1999. С. 619.
3. *Шалина Р.И., Курцер М.А., Бреусенко Л.Е. и др.* Прогностические критерии мекониальной аспирации у плода и синдрома аспирации мекония у новорожденного // *Проблемы беременности*. 1999. № 2. С. 34—39.
4. *Adhikari M., Gouws E.* Meconium aspiration in South Africa // *SR-S Afr. Med. J.* 1995. № 85. P. 891—893.
5. *Katz V.L., Bowes W.A., Jr.* Meconium aspiration syndrome: Reflections on a murky subject // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1992. V. 166. P. 171.
6. *Klingner M., Rruse J.* Meconium aspiration syndrome: pathophysiology and prevention // *J. Am. Board. Fam. Pract.* 1999. № 12 (6). P. 450—466.
7. *Lauria M., Dombrowski M., Delaney-Black V. et al.* Meconium does not guarantee fetal lung maturity // *J. Maternal-Fetal. Med.* 1997. № 6 (3). P. 180—183.
8. *Richey Sh., Ramin S., Bawdon R. et al.* Markers of acute and chronic asphyxia in infants with meconium-stained amniotic fluid // *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1995. № 172. P. 1212—1215.
9. *Urbaniak K., McCowan L., Townend K.* Risk factors for meconium aspiration syndrome // *Aust. New. Zealand. J. Obstet. Gynaecol.* 1996. № 36. P. 401—406.
10. *Wiswell T.H.E., Bent R.C.* Meconium staining and the meconium aspiration syndrome: Unresolved issues // *Pediatr. Clin. North Am.* 1993. № 40. P. 955.

Онтогенез системы гемостаза в период внутриутробного развития (обзор литературы)

Макогон А.В.

Development of hemostasis in human embryonic-fetal development (review)

Makogon A.V.

Городская клиническая больница № 1, г. Новосибирск

© Макогон А.В.

В настоящее время гемостаз плода в период внутриутробного развития остается малоизученным, в то время как эти знания могут помочь лучше понять нарушения, воз-

никающие как у плодов, так и у недоношенных и доношенных новорожденных.

На сегодня достаточно хорошо изучен онтогенез системы гемостаза у животных [1—5]. Современные достижения пренатальной диагностики, которые позволили проводить подобные исследования у человека, требуют точных знаний в этой области. Такие знания необходимы для понимания физиологии плода, развития той или иной патологии в период внутриутробного развития, могут быть использованы в пренатальной диагностике, а также послужить хорошим стимулом для поиска возможностей коррекции внутриутробного развития плода. В связи с достаточно большой детской заболеваемостью, детской инвалидностью исследования в области перинатальной медицины в настоящее время признаны наиболее приоритетными [6—8].

Внедрение кордоцентеза значительно упростило технологию получения крови плода, сделало ее достаточно безопасной. Поскольку кордоцентез выполняется после 18—19 нед беременности, то все исследования гемостаза у плода человека выполнены именно в эти сроки.

Факторы свертывания появляются в эмбриогенезе достаточно рано. Синтез факторов свертывания наиболее активен в печени плода и по интенсивности уступает только альбумину [9]. В период раннего эмбриогенеза появляющиеся факторы свертывания крови выступают в роли регуляторов тканевой пролиферации и дифференциации ткани. Свертываемость фетальной крови определяется с 10—11 нед. Время образования сгустков меньше или соответствует показателю взрослых (повышенная свертываемость). Фибринолитическая активность определяется также с 10—11 нед. Время лизиса эуглобулиновых сгустков соответствует или меньше, чем у взрослых (повышенный фибринолиз). Оба эти процесса взаимосвязаны. Время образования и лизиса сгустков не связано с уровнем факторов в плазме [10, 11]. Фактор Виллебранда определяется в эндотелии плаценты и в костном мозге плода с 4-й нед гестации [11, 12]. Н.Н. Hassan, К. Malhotra [13, 14] показали, что в 5 нед гестации мРНК и внутриклеточные протеины для факторов VII, VIII, IX, X, фибриногена, протеин С (РС) и антитромбин (АТ) определяются в печени эмбриона. Между 5-й и 6-й нед большинство коагуляционных мРНК увеличиваются с 30 до 50% от уровня взрослых людей. В этом исследовании количество мРНК для фактора X уже в первом триместре беременности соответствовало уровню взрослого человека.

Интересно, что экспрессия 99% печеночных генов, ответственных за синтез белка, в период внутриутробного раз-

вития определяется не транскрипцией, а уровнем трансляции [14].

Протромбиновое, тромбиновое время, активное протромбиновое время (АПТВ)

Протромбиновое время немного уменьшается в период эмбрионального развития — с 32,5 до 22,6 с. АПТВ уменьшается с увеличением срока беременности с отношением «плод — взрослый» 5,0 (2,5—8,2) в сроках 19—23 нед и 3,1 (2,3—4,2) к 30—38 нед. Это отношение остается больше у новорожденных (1,1—1,8) по сравнению со взрослыми (0,8—1,1). Тромбиновое время у плода с 19—23 нед гестации достаточно большое и снижается к 30—38 нед до уровня новорожденных, но остается длиннее, чем у взрослых. Это можно объяснить более низкой по сравнению со взрослыми концентрацией протромбина у плода и, следовательно, более низким уровнем тромбина и связанной с этим низкой продукцией фибринпептида А [15]. К 4-й нед постнатального развития тромбиновое время достигает уровня взрослых [16].

Фибриноген

Уровень фибриногена у плода и новорожденного значительно ниже, чем у взрослых. К 12—15 нед беременности его концентрация в плазме достигает 1 г/л [17]. Фибриноген, определяемый иммунологическим методом, имеет более высокие показатели по сравнению с методом von Clauss [18]. Сгусток из пуповинной крови более рыхлый. Фибриноген плода содержит больше сиаловой кислоты, в 2 раза больше фосфатов, более короткие и тонкие связующие нити и меньше N-концов аланина в Асх-цепи по сравнению со взрослыми [19, 20].

Витамин К-зависимые факторы (II, VII, IX, X)

Уровень факторов IX и X остается неизменным с 19—38 нед беременности, в то время как VII увеличивается с течением беременности. Фактор II значительно увеличивается к окончанию третьего триместра. Заметное увеличение содержания факторов II, IX, X происходит в родах, при этом средние значения (IX — 31,8%, II — 43,5%) остаются пока ниже уровня взрослых. Фактор VII содержится в наибольшем количестве (20%) из всех витамин К-зависимых (вКз) факторов у плода в середине беременности и увеличивается до 60% от уровня взрослых в третьем триместре. Концентрация фактора IX остается стабильной на уровне 15% от

взрослых доноров в течение внутриутробного развития и увеличивается до 32% в родах [16, 18, 21—24].

После родов активность фактора IX достигает уровня взрослых только к 9-му мес жизни, протеин С и протромбин достигают этого уровня только к пубертату [22].

Плацента удерживает высокий градиент вКз факторов, у плода их концентрация не превышает 10% от уровня матери. К концу беременности градиент увеличивается [25]. Посттрансляционный процессинг факторов II, VII, IX, X, протеина С, протеина S, протеина Z связан с витамин К-зависимым γ -карбоксилированием. Содержание витамина К уменьшено у плода. Концентрация мРНК и вКз факторов в гепатоцитах значительно выше по сравнению с плазмой в течение всего внутриутробного развития плода. Это может быть связано с неэффективным синтезом белка, сниженной стабильностью внутриклеточного белка, синтезом нестабильного белка с высоким клиренсом в плазме или со сниженной секрецией белка гепатоцитами. Относительное увеличение внутриклеточного содержания белка может приводить к снижению витамин К-зависимого γ -карбоксилирования. Доля карбоксилированного протромбина и протеина С составляет 7 и 27% от содержания этих белков в пуповинной крови здоровых новорожденных и коррелирует с гестационным сроком [26]. Поскольку витамин К может быть инициатором мутагенеза ДНК *in vitro*, возможно, что смысл его низкого содержания у плода заключается в предотвращении мутаций в интенсивно пролиферирующих клетках плода [28].

Дефицит витамина К или его блокирование фарфарином приводит к умеренному снижению антигенов вКз факторов в плазме, в то время как функциональная депрессия факторов значительно глубже. Недостаточное карбоксилирование факторов свертывания связано не только с дефицитом витамина К, но и с недостаточностью редуказного цикла, связанной с незрелостью печени или нарушением ее функции. Снижение печеночной редуказы проявляется увеличением эпоксида витамина К₁ [11]. Витамин К-зависимые протеины могут играть ключевую роль в эмбриогенезе, клеточной пролиферации и развитии плода [29—31].

Факторы V и VIII

С 12-й по 15-ю нед уровень фактора V значительно ниже по сравнению со взрослыми [17]. Между 19-й и 30-й нед уровень факторов V, VIII и фактора Виллебранда (VWF) остается стабильным на уровне 35, 23 и 37% соответственно (их количество превышает содержание вКз факторов, затем содержание факторов медленно увеличивается и достигает уровня взрослых к сроку родов, в то время как

уровень факторов VWF и α_2 -макроглобулина превышает уровень взрослых. У новорожденных, как и у взрослых, содержание факторов вариабельно и составляет 50—140% для фактора V и 38—150% для фактора VIII. Такие же результаты получены на моделях животных [1].

С. Mazurier [32] показано, что содержание высокомолекулярных мультимеров фактора Виллебранда у плодов сравнимо с уровнем взрослых, функциональная же активность его в 3 раза ниже у плода. У плода VWF способен взаимодействовать с фактором VIII и связываться с GP Ib-рецептором тромбоцитов в присутствии ристоцетина и коллагена I и III типов.

Фактор Виллебранда

Фактор Виллебранда — циркулирующая гетерогенная популяция мультимеров с массой от 200 до 6 000 кДа. VWF определяется внутри эндотелиальных клеток взрослых как мультимер с массой до 20 тыс. кДа. После секреции в плазму эта ультрабольшая молекула (ULVWF) разрушается под действием металлопротеиназ, белка ADAMTS-13. VWF определяется как ULVWF-мультимер в фетальной плазме до 35-й нед гестации и трансформируется во «взрослые» формы через 8 нед постнатального развития [33].

ULVWF может быть снижен в фетальной плазме в результате низкой секреции из эндотелия. Предшественник VWF присутствует в фетальной плазме в 97%, в пуповинной крови в 83%, в 11% периферической крови новорожденного, что подтверждает нарушение процессинга в течение антенатального периода. Плодный VWF вызывает повышенную адгезию тромбоцитов к субэндотелию, укорочение времени кровотечения и провоцирует увеличение артериальных тромбозов у новорожденных [34].

Контактные факторы XI, XII, прекалликреин, высокомолекулярный кининоген

Уровень фактора XI, прекалликреина (ПК), высокомолекулярного кининогена (HMWK) остается менее 30% у большинства плодов. С другой стороны, фактор XII постоянно увеличивается в течение беременности, достигая 70% уровня взрослых к родам [18].

Антикоагулянты: антитромбин III, кофактор гепарина II, протеин С, протеин S, С₁b-связывающий протеин, ингибитор тканевого пути свертывания

Концентрация антитромбина III (АТ-III), кофактора гепарина II (НС-II), протеина С, общего протеина S (PS) постепен-

но увеличивается у плодов, но остается значительно ниже, чем у новорожденных. Уровень РС особенно низок, и при сроке гестации 30—38 нед его уровень у плода не превышает 16% от взрослого. Новорожденные имеют значительно более низкие уровни РС и PS по сравнению с AT-III, HC-II, содержание которых составляет более 50%. Как и у взрослых, у плодов и новорожденных нет различий между уровнями РС, определяемыми как функциональными, так и иммунологическими тестами. Уровень свободного PS у плодов и новорожденных низкий, а отношение свободного PS к общему PS значительно выше, чем у взрослых. Эти результаты коррелируют с данными об уровне C₄b-связывающего протеина (C4b-ВР), который находится в пределах 1,8—9,3% и достигает 18,6% к родам. Ингибитор тканевого пути свертывания (TFPI) незначительно изменяется в период гестации. Его концентрация у плода ((20,7 ± 9,1) нг/мл) значительно ниже, чем у новорожденных ((38,1 ± 11,2) нг/мл) и взрослых ((73,0 ± 18,0) нг/мл) [18, 35—37].

Уровень тромбомодулина увеличивается со сроком беременности, достигая максимума 165 нг/мл между 23-й и 26-й нед беременности, и снижается к моменту родов до 108 нг/мл. Изменения концентрации тромбомодулина не связаны с содержанием других факторов (как про-, так и антикоагулянтов) в период внутриутробного развития плода. На этом основании можно сделать вывод о том, что тромбомодулин является не только антикоагулянтом, но может выполнять и другие функции в онтогенезе. Новорожденные и дети имеют сравнимый со взрослыми уровень тромбомодулина, который окончательно выравнивается в пубертатный период [38].

Тканевые факторы экспрессируются в эндо- и эктодермальных клетках с высоким уровнем активности в период раннего органогенеза. Высокий уровень факторов определяется в нейроэпителиальных клетках, нервной ткани, скелетных мышцах, поджелудочной железе. У взрослых подобного явления не наблюдается. В эксперименте (mouse knockout models) мышинные эмбрионы, не экспрессирующие тканевые факторы, погибают к 10—11-му дню внутриутробного развития. На этом основании можно сделать вывод о том, что эти факторы в период раннего развития играют ключевую роль именно в процессах пролиферации и дифференциации тканей. Хотя на этих же моделях показано, что гибель мышшей связана с выходом эритроцитов из аномальных эмбриональных сосудов. Тканевые факторы важны как для фетального ангиогенеза, так и гемостаза, и каждая из этих функций домини-

рует, пока не ясно. Процессы свертывания крови чрезвычайно важны в период раннего развития плода, и значимость их в настоящее время уже не дискутируется [39—44].

Ингибитор тканевого пути свертывания синтезируется и секретируется эндотелиальными клетками. Иммуногистохимическими исследованиями показано, что этот фактор широко представлен в тканях плода 8—24 нед гестации. В эксперименте (mouse knockout models) продемонстрирована гибель эмбрионов мышшей на 10—11-й день развития, которая обусловлена коагулопатией и диффузными отложениями фибрина. В то время как при ранней тканевой экспрессии тканевого фактора и TFPI адгезивный Р-белок эндотелиальных клеток не экспрессируется до 22-й нед гестации [45—47].

Белки системы фибринолиза, такие как активатор и-плазминогена (и-РА), и плазминоген активатор ингибитор (РАI-1) могут быть определены в остеокластах и хондроцитах в области эндохондральной оссификации и периваскулярных хондроцитов вторичных центров оссификации эпифизов. Эти белки участвуют в процессах оссификации. Концентрация и-РА и РАI-1 в плазме плода значительно меньше в сравнении со взрослыми [48, 49].

Тканевой фактор экспрессируется в основном на моноцитах и эндотелии новорожденных. Доля растворимого фактора увеличивается в неонатальной плазме, особенно у недоношенных, что является результатом увеличения количества тромбина [50, 51].

Тромбоциты

Морфологически различимые тромбоциты появляются в кровеносном русле плода в 8—9 нед гестации и достигают уровня взрослых к 18-й нед внутриутробного развития [52]. Фетальная плазма содержит большее количество тромбопоэтина, пластинчатого трофического фактора [53]. В дальнейшем количество тромбоцитов не меняется.

Агрегация тромбоцитов у плодов снижена по сравнению со взрослыми в связи с более низким высвобождением внутриклеточного кальция [54].

Время кровотечения укорочено у здоровых доношенных новорожденных и соответствует взрослым у стабильных недоношенных новорожденных. Эта же закономерность характерна для функции тромбоцитов, определяемой на функциональном анализаторе PFA-100 [55].

Относительно высокий гематокрит у доношенных новорожденных в сочетании с ULVWF мультимерами приводит к укорочению времени кровотечения. Рецепторы тромбоци-

тов, за исключением рецептора к эпинефрину, определяются и соответствуют показателям взрослых у плода с 12—16 нед беременности [56].

Функциональные возможности тромбоцитов, измеренные агрегометром, оказываются сниженными у плода и новорожденного, что объясняется уменьшением транспорта кальция по каналам и нарушенной передачей сигналов [57, 58].

Функционально у здоровых доношенных новорожденных тромбоциты состоятельны. Только глубоко недоношенные склонны к подкожным кровоизлияниям. Аллоиммунная тромбоцитопения встречается редко (1 : 1000) и имеет клинические проявления, если количество тромбоцитов становится менее 10 тыс. на 1 мл.

Плазминоген

Способность плазминогена к активации и трансформации в плазмин составляет 23% от уровня взрослых. Плазминоген содержит больше сиаловой кислоты, подобно фибриногену. Несмотря на это, глобальный лизис сгустка в фетальной плазме ускорен, так как фетальный плазмин слабо инактивируется α_2 -антиплазмином [59—62].

Подводя итог, можно сказать, что у плодов 19—29 нед гестации протромбиновое время (международное нормализованное отношение больше 6) и АПТВ (среднее отношение 5) значительно увеличено, что может быть связано с низким содержанием всех факторов коагуляции, таких как витамин К-зависимые, контактные факторы, факторы V и VIII и фибриноген. Содержание ингибиторов (АТ-III, НС-II, РС, PS, и TFPI) также значительно снижено. Это говорит о существовании особого, характерного для этого периода развития плода баланса в системе гемостаза. Между 30-й и 38-й нед отмечается значительное укорочение протромбинового времени и АПТВ. К этому сроку содержание большинства факторов несколько увеличивается (от 25 до 30% от уровня взрослого человека), а содержание таких факторов, как V, VII и VIII, возрастает с 45 до 50%. При этом ингибиторы остаются на стабильно низком уровне, не превышающем 20%, за исключением АТ-III, содержание которого достигает у плода 37% от уровня взрослого к концу беременности [16, 63—66].

Синтез факторов свертывания значительно увеличивается с момента появления альбумина у плода [9].

Низкий уровень факторов II, VII, X и IX, а также РС и PS у плода в период внутриутробного развития не может быть объяснен дефицитом витамина К. Уровень мРНК не соответствует концентрации факторов в плазме, что говорит о

том, что их содержание не зависит от уровня транскрипции. В противоположность этому для витамин К-независимых факторов (антитромбин) показана линейная зависимость от уровня мРНК [16, 18, 22—24, 67]. Несоответствие количества мРНК для витамин К-зависимых факторов и их концентраций в плазме свидетельствует о том, что регуляция осуществляется не на уровне транскрипции гена. Другое объяснение этого феномена заключается в снижении трансляции мРНК, внутриклеточной стабильности белка, секреции белка клеткой, секреции нестабильного белка с повышенной элиминацией белка или неспецифическим катаболизмом белка [67].

РС подвергается комплексной посттрансляционной модификации, включая гликозилирование, витамин К-зависимое γ -карбоксилирование и β -гидроксилирование [70].

Фетальный фибриноген содержит, как известно, больше сиаловой кислоты, маннозы, фосфатов по сравнению со взрослыми формами [71].

Возможно, что нарушенное гликозилирование у плода является причиной ускоренной элиминации РС и других витамин К-зависимых факторов. М. Andrew и соавт. [71] сообщили об увеличенной элиминации фетального фибриногена у здоровых новорожденных ягнят, подтверждающей неспецифический катаболизм белка у плода.

Другие авторы не смогли определить какого-либо различия в элиминации протромбина у новорожденных и взрослых кроликов [63].

Ингибирование витамина К варфарином приводит к снижению концентрации антигенов факторов в плазме, появлению молекул с нарушенными функциями, что подтверждает роль витамина К как регулятора синтеза белка [72—75].

Витамин К увеличивает синтез протромбина в культуре ткани [76]. Варфарин же снижает этот синтез, однако количество мРНК при этом не изменяется. Это означает, что витамин К оказывает влияние не на транскрипцию, а на секрецию, конформацию и γ -карбоксилирование [73—78]. Плацента является барьером для витамина К. У плода его содержится в 10 раз меньше по сравнению с кровью беременной [25, 79]. Низкое содержание витамина К у плода документировано несколькими авторами [25, 80].

Высокие концентрации витамина К *in vitro* вызывают мутагенез. Низкие концентрации у плода, возможно, обеспечивают низкий риск мутагенеза в интенсивно пролиферирующих клетках [81].

Возможно, что низкое содержание печеночного витамина К является важным физиологическим регулятором секреции плазменных протеинов в онтогенезе витамин К-зависимых

факторов. Исследование M.J. Manco-Johnson [67] показывает, что витамин К-зависимые факторы свертывания являются группой белков, которые рано появляются, но их уровень в плазме длительное время остается невысоким, что связано со сниженной секрецией гепатоцитов в поддержании невысокого уровня факторов в плазме плода. Наибольшая задержка секреции отмечена для РС.

Кроме того, в соответствии с данными, полученными L. Mandelbrot, Y.M. Yang [25, 81], низкий или неопределяемый уровень антигена PIVKA-II у плода подтверждает тот факт, что витамина К₁, содержащегося в микросомах гепатоцитов, достаточно для полного γ -карбоксилирования синтезированных молекул. Особенности синтеза витамин К-зависимых факторов у плода не исключает других возможностей формирования белков плодом. Например, для плодов коров характерно более интенсивное гликозилирование [70].

Если такие механизмы существуют у человека, то они не влияют на функциональную активность белков, которая остается эквивалентной уровню антигена. Описанные механизмы напоминают особенности синтеза фибриногена плодом человека. Существуют достоверные различия в уровне фибриногена, полученного по von Clauss и иммунологическими методами. Как показали многие исследователи, это объясняется сниженной по сравнению со взрослыми у плода и новорожденного способностью фибриногена к полимеризации [82—84].

Уровень факторов свертывания у плода в последние 2 мес беременности значительно выше, чем в более ранние сроки, но все-таки он остается невысоким по сравнению с новорожденными. Концентрация витамин К-зависимых факторов у недоношенных (30—36 нед) значительно превышает содержание этих факторов у плодов соответствующего срока гестации [35, 85]. Эти же авторы показали значительные отличия систем гемостаза у здоровых недоношенных и у доношенных детей.

У плодов со сроком, близким к доношенному, содержание отдельных активаторов и ингибиторов свертывания крови приближается или соответствует уровню новорожденных, что говорит о достаточной зрелости печени в этот период внутриутробного развития [18].

Анализируя данные, полученные этими же авторами, можно сказать, что в последние недели беременности и в первые часы после родов существенно меняется состав циркулирующей крови, особенно белков, участвующих в поддержании коагуляционного гомеостаза. Родовой акт

запускает механизмы, которые трансформируют незрелую систему гемостаза плода в более зрелую у новорожденного. В этих механизмах остается много неясного. С.Т. Kisker [86, 87] показал, что инъекции глюкокортикоидов беременным овцам приводят к увеличению факторов II, V, VII, IX и X. Родовой стресс также может быть одним из механизмов, инициирующих созревание системы гемостаза. S.S. Jonson [88] показал значительно более высокий уровень фактора Виллебранда у новорожденных после самопроизвольных родов по сравнению с новорожденными после кесарева сечения.

Эти закономерности характерны и для млекопитающих в перинатальный период (экспериментальные модели на овцах) [3].

Заключение

Система гемостаза плода уникальна во многих аспектах. Многие факторы экспрессируются достаточно рано и играют важную роль в процессах, не связанных с гемостазом, а именно в пролиферации и дифференциации клеток. Факторы коагуляции и мРНК к ним могут быть определены в печеночных и эндотелиальных клетках начиная с первого месяца гестации и в плазме крови — с третьего. Однако количество факторов остается сниженным по сравнению со взрослыми до середины второго триместра, а некоторых и до родов. Причины этого не известны. У плода имеется посвоему сбалансированная система прокоагулянтов, антикоагулянтов и фибринолитиков, которая существует и некоторое время после родов. Фетальные факторы функционально соответствуют факторам взрослого человека за некоторым исключением. Тромбоциты появляются рано и достигают уровня взрослого человека к среднему триместру. Функционально они отличаются от «взрослых», но кровотечения крайне редки. Гемостаз плода и новорожденного функционально интактен, и спонтанные кровотечения бывают крайне редко. Однако неонатальная гемостатическая система имеет небольшой запас факторов, и тромбогеморрагические осложнения часто встречаются в критических ситуациях, особенно у недоношенных с экстремально низкой массой тела.

Литература

1. Culberston R., Abildgaard C.F., Harrison J. et al. Ontogeny of bovine hemostasis // *Am. J. Vet. Res.* 1979. V. 40. P. 1402—1409.
2. Massicotte P., Mitchell L., Andrew M. A comparative study of coagulation systems in newborn animals // *Pediatr Res.* 1986. V. 20. P. 961—970.
3. Kisker C.T., Robillard J.E., Clarke W.R. Development of blood co-

- agulation. A fetal lamb model. // *Pediatr Res.*-1981. V. 15. P. 1045—1051
4. Moalic P., Gruel Y., Foloppe P., Delahousse B. et al. Hemostasis development in the lamb fetus and neonate // *Am. J. Vet. Res.* 1989. V. 50. P. 59—66.
 5. Kisker C.T. The animal models for hemorrhage and thrombosis in the neonate. // *Thromb Haemost.* 1987. V. 57. P. 18—25.
 6. Володин Н.Н. Новые технологии в решении проблем перинатальной медицины // *Педиатрия.* 2003. № 3. С. 56—60.
 7. Савельева Г.М. Достижения и перспективы перинатальной медицины // *Акушерство и гинекология.* 2003. № 2. С. 3—6.
 8. Кулаков В.И., Барашнев Ю.И. Современные биомедицинские технологии в репродуктивной и перинатальной медицине: перспективы морально-этические и правовые проблемы // *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* 2002. № 6. С. 5—11.
 9. Kawamoto S., Matsumoto Y., Miuno K. et al. Expression profiles of active genes in human and mouse livers // *Gene.* 1996. V. 174. P. 151—158.
 10. Bleyer W.A., Hakami N., Shepard T.H. The development of hemostasis in the human fetus and newborn infant // *J. Pediatr.* 1971. V. 79. P. 838—853.
 11. Manco-Johnson M.J. Development of hemostasis in the fetus. // *Thromb. Res.* 2005. V. 115. Suppl. 1. P. 55—63.
 12. Travis P.A., Bovill E.G., Hamull B., Tindle B. Detection of factor VIII von Willebrand Factor in endothelial cell in first-trimester fetuses // *Arch. Pathol. Lab. Med.* 1988. V. 122. P. 40—42.
 13. Hassan H.J., Leonardi A., Chelucci C. et al. Blood coagulation factors in human embryonic-fetal development: preferential expression of the FVIII/tissue factor pathway // *Blood.* 1990. V. 76. P. 1158—1164.
 14. Malhotra K., Luehrsen K.R., Costello L.L. et al. Identification of differentially expressed mRNAs in human liver across gestation // *Nucleic Acids. Research.* 1999. V. 27. P. 839—847.
 15. Patel P., Weitz J., Brooker L.A. et al. Decreased thrombin activity of fibrin clots prepared in cord plasma compared with adult plasma // *Pediatr Res.* 1996. V. 39. P. 826—830.
 16. Hathaway W.E., Bonnar J. *Hemostatic Disorders of Pregnant Woman and Newborn Infant* // New York, NY: Elsevier Science Publishing Company. 1987. P. 57—75.
 17. Holmberg L., Henriksson P., Ekelund H., Astedt B. Coagulation in the human fetus // *J. Pediatr.* 1974. V. 85. P. 860—864.
 18. Reverdiau-Moalic P., Delahousse B., Body G. et al. Evolution of blood coagulation activators and inhibitors in the healthy human fetus // *Blood.* 1996. V. 88. № 3. P. 900—906.
 19. Hasegawa N., Sasaki A. A deficiency in A alpha chain's N-terminal alanine residue as a major cause of the slow coagulation of fetal fibrinogen // *Thromb Res.* 1989. V. 54. P. 595—602.
 20. Muller M., Burchard W. Fibrinogen-fibrin transformation. Part III. Particularities for foetal fibrinogen // *Thromb Res.* 1981. V. 24. P. 339—346.
 21. Nardi M., Karpatkin M. Prothrombin and protein C in early childhood: normal adult levels are not achieved until the fourth year of life // *J. Pediatr.* 1986. V. 109. P. 843—845.
 22. Andrew M., Paes B., Johnston M. Development of the haemostatic system in the neonate and young infant // *Am. J. Pediatr. Hematol. Oncol.* 1990. V. 12. P. 95—104.
 23. Manco-Johnson M.J., Marlar R.A., Jacobson L.J. et al. Severe protein C deficiency in newborn infants // *J. Pediatr.* 1988. V. 113. P. 359—363.
 24. Manco-Johnson M.J., Abshire T.C., Jacobson L.J. et al. Severe neonatal protein C deficiency: prevalence and thrombotic risk // *J. Pediatr.* 1991. V. 119. P. 793—798.
 25. Mandelbrot L., Guillaumont M., Leclercq M. et al. Placental transfer of vitamin K1 and its implications in fetal hemostasis // *Thromb. Haemost.* 1988. V. 60. P. 39—43.
 26. Bovill E.G., Soll R.F., Lynch M. et al. Vitamin K₁ metabolism and the production of descarboxy prothrombin and protein C in the term and premature neonate // *Blood.* 1993. V. 81. P. 77—83.
 27. Forestier F., Daffos F., Rainaut M., Amiral J. Vitamin K dependent proteins in fetal hemostasis at mid trimester of pregnancy // *Thromb. Haemost.* 1985. V. 53. P. 401—490.
 28. Webster W.S., Vaghef H., Ryan B. et al. Measurement of DNA damage by the comet assay in rat embryos grown in media containing high concentration of vitamin K(1) // *Toxicol in Vitro.* 2000. V. 14. P. 95—99.
 29. Berkner K.L., Pudota B.N. Vitamin K-dependent carboxylation of the carboxylase // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1988. V. 95. P. 466—471.
 30. Varnum B.C., Young C., Elliot G. et al. Axl receptor tyrosine kinase stimulated by the vitamine K-dependent protein encoded by growth-arrest-specific gene 6 // *Nature.* 1995. V. 373. P. 623—626.
 31. Kulman J.D., Harris J.E., Xie L., Davie E.W. Identification of two novel transmembrane γ -carboxyglutamic acid proteins expressed broadly in fetal and adult tissues // *PNAS.* 2001. V. 98. P. 1370—1375.
 32. Mazurier C., Daffos F., Forestier F. Electrophoretic and functional characteristics of the von Willebrand factor in human fetal plasma // *Br. J. Haematol.* 1992. V. 81. P. 263—270.
 33. Katz J.A., Moake J.L., McPherson P.D. et al. Relation between human development and disappearance of unusually large von Willebrand factor multimers from plasma // *Blood.* 1989. V. 73. P. 1851—1858.
 34. Shenkman B., Linder N., Savion N. et al. Increased neonatal platelet deposition on subendothelium under flow condition: the role of plasma von Willebrand factor // *Pediatr Res.* 1999. V. 45. P. 270—275.
 35. Andrew M.E., Monagle P., deVeber G., Chan A.K.C. Thromboembolic disease and antithrombotic therapy in newborns // *Hematology (Am Soc Hematol Educ Program).* 2001. Jan. P. 358—374
 36. Clauss L.H., Comp P.C. The regulation of hemostasis: the protein C system // *N. Engl. J. Med.* 1986. V. 314. P. 1298—1304.
 37. Sanchez J., Velasco F., Alvarez R. et al. Aortic thrombosis in a neonate with hereditary antithrombin III deficiency: successful outcome with thrombolytic and replacement treatment // *Acta Paediatr.* 1996. V. 85. P. 245—247.
 38. Menashi S., Arousseau M.H., Gozin D. et al. High levels of circulating thrombomodulin in human foetuses and children // *Thromb. Haemost.* 1999. V. 81. P. 906—909.
 39. Luther T., Flossel C., Mackman N. et al. Tissue factor expression during human and mouse development // *Am. J. Pathol.* 1996. V. 149. P. 101—113.
 40. Bugge T.H., Xiao Q., Konbrinck K.W. et al. Fatal embryonic bleeding events in mice lacking tissue factor the cell-associated initiator of blood coagulation // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1996. V. 93. P. 6258—6263.
 41. Toomey J.R., Kratzer K.E., Lasky N.M. et al. Targeted disruption of the murine tissue factor gene results in embryonic lethality // *Blood.* 1996. V. 88. P. 1583—1587.
 42. Carmeliet P., Mackman N., Moons L. et al. Role of tissue factor in embryonic blood vessel development // *Nature.* 1996. V. 383. P. 73—75.
 43. Xue J., Wu Q., Westfield L.A. et al. Incomplete embryonic lethality

- and fatal neonatal hemorrhage caused by prothrombin deficiency in mice // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1998. V. 95. P. 7603—7607.
44. Cui J., O'Shea K.S., Purkayastha A. et al. Fatal haemorrhage in mice lacking coagulation factor V // *Nature*. 1996. V. 384. P. 66—68.
45. Endstrom C.S., Calhoun D.A., Christensen R.D. Expression of tissue factor pathway inhibitor in human fetal and placental tissues // *Early Hum Dev*. 2000. V. 59. P. 77—84.
46. Huang Z.F., Higuchi D., Lasky N., Broze Jr.G.J. Tissue factor pathway inhibitor gene disruption produces intrauterine lethality in mice // *Blood*. 1997. V. 90. P. 944—951.
47. Lorant D.E., Li W., Tabatabaei N. et al. P-selectin expression by endothelial cells is decreased in neonatal rats and human premature infants // *Blood*. 1999. V. 94. P. 600—609.
48. Hackel C., Radig K., Rose I., Roessner A. The urokinase plasminogen activator (u-PA) and its inhibitor (PAI-1) in rmbryo-fetal bone formation in the human: an immunohistochemical study // *Anat. Embryol. (Berl)*. 1995. V. 192. P. 363—368.
49. Reverdiau-Moalic P., Gruel Y., Delahousse B. et al. Comparative study of the fibrinolytic system in human fetuses and in pregnant women // *Thromb Res*. 1991. V. 61. P. 489—499.
50. Grabowski E.F., Carter C.A., Tsukurov O. et al. Comparison of human umbilical vein and adult saphenous vein endothelial cells: implications for newborn hemostasis and for models endothelial cell function // *J. Pediatr. Hematol. Oncol*. 2000. V. 22. P. 266—268.
51. Streif W., Paes B., Berry L. et al. Influence of exogenous factor VIIa on thrombin generation in plasma of full-term and pre-term newborns // *Blood. Coagul. Fibrinolysis*. 2000. V. 11. P. 349—357.
52. Forestier F., Daffos F., Catherine N. et al. Developmental Hematopoiesis in Normal Human Fetal Blood // *Blood*. 1991. V. 77. № 11. P. 2360—2363.
53. Jilma-Stahlawets P., Homoncik M., Jilma B. et al. High levels of reticulated platelets and thrombopoietin characterize fetal thrombopoiesis // *Br. J. Haematol*. 2001. V. 112. P. 466—468.
54. Niida K., Ejiri K., Suga K. et al. Effect of intracellular free calcium mobilization on aggregation of umbilical cord blood platelets // *Acta. Med. Okayama*. 1996. V. 50. P. 47—52.
55. Israels S.J., Cheang T., McMillan-Ward E.M., Cheang M. Evaluation of primary hemostasis in neonate with a new in vitro platelet function analyzer // *J. Pediatr*. 2000. V. 138. P. 116—119.
56. Meher-Homji N.J., Montemagno R., Thilaganathan B., Nicolaidis K.H. Platelet size and glycoprotein Ib and IIIa expression in normal fetal and maternal blood // *Am. J. Obstet. Gynecol*. 1994. V. 171. P. 791—796.
57. Gelman B., Setty B.N., Chen D. et al. Impaired mobilization of intracellular calcium in neonatal platelets // *Pediatr Res*. 1996. Apr. P. 692—696.
58. Israels S.J., Cheang T., Roberston C. et al. Impaired signal transduction in neonatal platelets // *Pediatr Res*. 1999. V. 45. P. 687—691.
59. Smith A.A., Jacobson L.J., Miller B.J. et al. A new euglobulin clot lysis assay for global fibrinolysis // *Thromb Res*. 2003. V. 112. P. 329—337.
60. Ries M. Molecular and functional properties of fetal plasminogen and its possible influence on clot lysis in neonatal period // *Smin. Thromb. Hemost*. 1997. V. 23. P. 247—252.
61. Ries M., Klinge J., Rauch R. et al. In vitro fibrinolysis after adding low doses of plasminogen activator and plasmin generation with and without oxidative inactivation of plasmin inhibitors in newborns and adults // *J. Pediatr. Hematol. Oncol*. 1996. V. 18. P. 346—351.
62. Ries M., Zenker M., Gaffney P.J. Differences between neonates and adults in the urokinase-plasminogen activator (u-PA) pathway of the fibrinolytic system // *Thromb. Res*. 2000. V. 100. P. 341—351.
63. Karpatkin M., Lee M., Cohen L. et al. Synthesis of coagulation proteins in the fetus and neonate // *J. Pediatr. Hematol. Oncol*. 2000. V. 22. P. 276—280.
64. Manco-Johnson M., Nuss R. Hemostasis in the neonate. *Neoreviews*, 2000. 1:e. P. 191—195.
65. Andrew M. The relevance of developmental hemostasis to hemorrhagic disorders of newborns // *Semin. Perinatol*. 1997. V. 21. P. 70—85.
66. Goldenberg N.A., Hathaway W.E., Jacobson L. et al. A new global assay of coagulation and fibrinolysis // *Thrombosis Research*. 2005. V. 116. P. 345—356.
67. Manco-Johnson M.J., Jacobson L.J., Hacker M.R. et al. Development of Coagulation Regulatory Proteins in the Fetal and Neonatal Lamb // *Pediatric Research*. 2002. V. 52. P. 580—588.
68. Karpatkin M., Blei F., Hurllet A. et al. Prothrombin expression in the adult and fetal rabbit liver // *Pediatr. Res*. 1991. V. 30. P. 266—269.
69. Cohen L., McKinnell J., Puglisi V. et al. Prothrombin synthesis in the adult and fetal liver // *Thromb. Haemost*. 1997. V. 78. P. 1468—1472.
70. Manco-Johnson M.J., Spedale S., Peters M. et al. Identification of a unique form of protein C in the ovine fetus: developmentally linked transition to the adult form // *Pediatr Res*. 1995. P.37. P. 365—372.
71. Andrew M., Mitchell L., Berry L.R. et al. Fibrinogen has a rapid turnover in the healthy newborn lamb // *Pediatr Res*. 1998. V. 23. P. 249—252.
72. Thompson A.R. Factor IX antigen by radioimmunoassay. Abnormal factor IX protein in patients on warfarin therapy and with hemophilia // *B. J Clin Invest*. 1977. V. 59. P. 900—910.
73. Vigano S., Mannucci P.M., Solinas S. et al. Decrease in protein C antigen and formation of an abnormal protein soon after starting oral anticoagulant therapy // *Br. J. Haematol*. 1984. V. 57. P. 213—220.
74. Takahashi H., Hanano M., Hayashi S. et al. Plasma levels of protein C and vitamin K-dependent coagulation factors in patients on long-term oral anticoagulant therapy // *Tohoku J. Exp. Med*. 1986. V. 149. P. 351—357.
75. Weiss P., Soff G.A., Halkin H., Seligsohn U. Decline of proteins C and S and factors II, VII, IX and X during initiation of warfarin therapy // *Thromb Res*. 1987. V. 45. P. 783—790.
76. Jamison C.S., Burkey B.F., Degen S.J. The effects of vitamin K1 and warfarin on prothrombin expression in human hepatoblastoma (HepG2) cells. // *Thromb Haemost*. 1992. V. 68. P. 40—47.
77. Vermeer C. The vitamin K-dependent carboxylation reaction // *Mol. Cell. Biochem*. 1984. V. 61. P. 17—35.
78. Wallin R., Stanton C., Hutson S.M. Intracellular maturation of the gammacarboxyglutamic acid region in prothrombin coincides with release of the propeptide // *Biochem. J*. 1993. V. 291. P. 723—727.
79. Shearer M.J., Rahim S., Barkhan P., Stimmler L. Plasma vitamin K1 in mothers and their newborn babies // *Lancet*. 1982. V. 2. P. 460—463.
80. Shapiro A.D., Jacobson L.J., Armon M.E. et al. Vitamin K deficiency in the newborn infant: prevalence and perinatal risk factors // *J. Pediatr*. 1986. V. 109. P. 675—680.
81. Yang Y.M., Simon N., Maertens P., Brigham S., Liu P. Maternalfe-

- tal transport of vitamin K, and its effects on coagulation in premature infants // *J. Pediatr.* 1989. V. 115. P. 1009—1012.
82. *Tesch R., Trolp R., Witt I.* Electron microscopic studies on the foetal fibrin clot // *Thromb Res.* 1979. V. 16. P. 239—244.
83. *Francis J.L., Armstrong D.J.* Sialic acid and enzymatic desialation of cord blood fibrinogen // *Haemostasis.* 1982. V. 11. P. 223—225.
84. *Hamulyak K., Nieuwenhuizen W., DevilCe P.P., Hemker H.C.* Reevaluation of some properties of fibrinogen, purified from cord blood of normal newborns // *Thomb. Res.* 1983. V. 32. P. 301—305.
85. *Andrew M., Paes B., Milner R. et al.* Development of the human coagulation system in the healthy premature infant // *Blood.* 1988. V. 72. P. 1651—1658.
86. *Avery M.E.* Pharmacologic approach to the acceleration of fetal lung maturation // *Br. Med. Bull.* 1975. V. 31. P. 13—17.
87. *Kisker C.T., Robillard J.E., Bohlken D.P.* Glucocorticoid stimulation of blood coagulation factor activities in the fetal lamb // *J. Lab. Clin. Med.* 1983. V. 101. P. 569—571.
88. *Johnson S.S., Montgomery R.R., Hathaway W.E.* Newborn factor VI11 complex: Elevated activities in term infants and alterations in electrophoretic mobility related to illness and activated coagulation // *Br. J. Haematol.* 1981. V. 47. P. 597—602.

Характер иммуновоспалительных изменений в околоплодных водах у женщин группы риска по реализации внутриутробного инфицирования

Маринкин И.О., Карпович Л.А., Шаклейн А.В., Хальзова Е.Я., Трунов А.И.

Character of immuno-inflammatory changes in amniotic fluid in women at risk of intrauterine infection

Marinkin I.O., Karpovich L.A., Shacklein A.V., Khalzova Ye.Ya., Trunov A.I.

Новосибирская областная клиническая больница, г. Новосибирск

Новосибирский государственный медицинский университет, г. Новосибирск

Научный центр клинической и экспериментальной медицины СО РАМН, г. Новосибирск

© Маринкин И.О., Карпович Л.А., Шаклейн А.В. и др.

Введение

Анализ современной научной литературы в области акушерства и гинекологии позволяет сделать заключение, что одной из наиболее важных проблем данного раздела медицинской науки является высокий уровень распространенности инфекционно-воспалительных заболеваний у женщин репродуктивного возраста, что приводит к возрастанию частоты внутриутробного инфицирования плода [11, 14, 15].

Известно, что наличие во время беременности у женщины хронических инфекционно-воспалительных заболеваний (ИВЗ) генитальной и экстрагенитальной локализации может приводить к осложнениям течения беременности, наиболее грозным из которых является внутриутробное инфицирование плода, и, как следствие этого, к повышению уровня перинатальной заболеваемости и смертности, что делает представленную выше проблему социально значимой. Также необходимо отметить наличие ряда особенностей развития ИВЗ при беременности: преимущественно интаппарантное течение заболевания, отсутствие корреляции между тяжестью инфекционного процесса у матери и инфицированием плода, наличие в организме беременной нескольких очагов хронической инфекции и ее смешанный характер, значимость условно-патогенной микрофлоры и возбудителей за-

болеваний, передаваемых половым путем. Все вышеизложенное создает существенные сложности при диагностике и лечении, что объясняется неспецифичностью и многообразием клинических проявлений внутриутробного инфицирования во время беременности и у новорожденных [1—3, 5, 8, 12].

Для сохранения и развития беременности необходимо включение самых разнообразных иммунных механизмов, приводящих к развитию физиологической иммуносупрессии, с первых недель и до момента родов, и в то же время естественным ответом организма на возникновение инфекционно-воспалительных заболеваний является активация гуморального и клеточного звеньев иммунной системы [4, 6, 7, 10, 13].

По данным современной научной литературы, наличие очагов хронического воспаления в организме беременной и тем более внутриутробное инфицирование вносят значимый дисбаланс в сложный комплекс взаимоотношений в системе «мать — плацента — плод», вызывая нарушения в механизмах реализации программы внутриутробного развития и своевременных родов. Однако до настоящего времени специфика иммуновоспалительных процессов, особенно в

амниотической жидкости, при внутриутробном инфицировании изучена недостаточно [4, 6, 9].

Вышеизложенное позволило сформулировать цель настоящего исследования: изучить выраженность иммуновоспалительного процесса в околоплодных водах (ОПВ) беременных женщин группы риска в отношении реализации внутриутробной инфекции плода.

Материал и методы

В соответствии с целью и задачами на базе ОГУЗ «Новосибирская областная клиническая больница» было проведено обследование 50 пациенток в третьем триместре беременности с наличием достоверных признаков хронического внутриутробного инфицирования, составляющих группу риска в отношении реализации внутриутробной инфекции плода (ВУИП), и 10 практически здоровых беременных с аналогичным сроком гестации.

Диагнозы обследованным женщинам были верифицированы заведующим кафедрой акушерства и гинекологии педиатрического факультета д-ром мед. наук, профессором Новосибирского государственного медицинского университета И.О. Маринкиным.

Было получено информированное согласие у всех пациенток на использование данных обследования в научных целях, согласие этического комитета на проведение исследования и на использование данных исследования биологического материала в научных целях.

Определение концентраций интерлейкина-1 β (ИЛ-1 β), интерлейкина-4 (ИЛ-4) в околоплодных водах выполнялось на тест-системах производства ООО «Цитокин» (г. Санкт-Петербург) по инструкции производителя.

Концентрации лактоферрина и иммуноглобулина А (IgA) в околоплодных водах определяли на тест-системах производства ЗАО «Вектор-Бест» (г. Новосибирск) по инструкции производителя.

Полученные цифровые данные были подвергнуты математическому анализу и представлены в виде графиков. Вычисляли среднее арифметическое значение M и ошибку репрезентативности среднего арифметического m . В работе использовали методы непараметрической статистики. Достоверными считали различия между сравниваемыми рядами с уровнем вероятности 95% ($p < 0,05$).

Результаты и обсуждение

При изучении содержания основного провоспалительного цитокина — ИЛ-1 β , повышение концентрации которого связано с активацией иммунного ответа по Т-хелперному пути 1-го типа (Th-1) и с развитием процессов деструкции и воспаления, а его высокие концентрации являются неблагоприятным фактором для инициации и физиологического развития беременности, было показано, что средняя его концентрация в амниотических водах достоверно (практически в 3 раза) превышала значение уровня изучаемого показателя в группе практически здоровых беременных с аналогичным сроком гестации ($p < 0,01$) (рис. 1).

ИЛ-4 отводится значимая роль в поддержании иммунного баланса при беременности, что объясняется его способностью активировать Т-хелперный ответ 2-го типа (Th-2), синтез блокирующих антител, подавлять провоспалительные реакции. Изучение содержания в биологических жидкостях цитокина ИЛ-4 показало, что средняя его концентрация в околоплодных водах в группе женщин с риском ВУИП достоверно (в 3 раза) превышает значения изучаемого показателя в группе практически здоровых беременных с аналогичным сроком гестации ($p < 0,01$) (рис. 2).

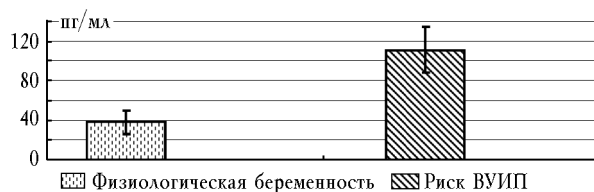


Рис. 1. Концентрации ИЛ-1 β в околоплодных водах

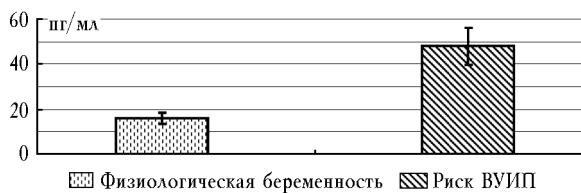


Рис. 2. Концентрации ИЛ-4 в околоплодных водах

Анализируя выявленные изменения концентраций изучаемых цитокинов, можно сделать следующее обобщение. Выявленное достоверное повышение концентрации ИЛ-1 β в околоплодных водах в группе женщин с риском ВУИП определяет активность воспалительного процесса, протекающего в системе «мать — плацента — плод» и, вероятно, связанного с реализацией риска внутриутробного инфицирования. С другой стороны, учитывая роль этого провоспалительного цитокина в процессах реализации программы акти-

вазии родовой деятельности, выявленное повышение ИЛ-1 β является одним из пусковых механизмов преждевременных родов у женщин этой группы. Увеличение синтеза ИЛ-4, являющегося в определенном смысле антагонистом ИЛ-1 β , можно рассматривать как естественную активацию иммунного ответа по Th-2-опосредованному пути в ответ на антигенную стимуляцию, что нашло свое подтверждение при определении концентраций IgA, и реакцию, направленную на снижение провоспалительного потенциала. С другой стороны, повышение концентрации этого цитокина можно рассматривать как компенсаторную функцию, направленную на увеличение продукции блокирующих антител [6, 7].

Учитывая выявленное повышение концентраций изучаемых цитокинов в околоплодных водах, можно предположить наличие у беременных женщин с риском ВУИП нарушения проницаемости плаценты, которое связано с развитием иммуновоспалительного процесса. Такое заключение подтверждают данные других исследований, свидетельствующие о неспособности провоспалительных цитокинов проникать через неповрежденную плаценту [15].

Следующим этапом настоящего исследования было изучение концентраций IgA, в результате которого было показано достоверное его повышение в околоплодных водах женщин с внутриутробным инфицированием ($p < 0,05$) (рис. 3).



Рис. 3. Концентрации IgA в околоплодных водах

Несомненный интерес представляло изучение содержания лактоферрина в околоплодных водах обследованных женщин. Известно, что лактоферрин является важным компонентом поддержания гомеостаза организма, обладает бактерицидной активностью, является белком острой фазы и усиливает пролиферацию аутореактивных Т-лимфоцитов, проявляет иммуностимулирующие свойства и способностью влиять на продукцию цитокинов [11]. В результате проведенного исследования было показано достоверное снижение концентраций этого полифункционального острофазового белка в околоплодных водах пациенток по сравнению с группой практически здоровых беременных ($p < 0,05$) (рис. 4). Полученные в исследовании результаты по содержанию лактоферрина не согласуются с данными литературы [11]. Снижение уровня лактоферрина может свидетельствовать об истощении

способности организма к синтезу данного белка на определенном этапе реализации внутриутробной инфекции.



Рис. 4. Концентрации лактоферрина в околоплодных водах

Заключение

В результате проведенных исследований было выявлено, что для обследованных женщин в третьем триместре беременности с наличием хронического внутриутробного инфицирования характерным является достоверное повышение в околоплодных водах средней концентрации провоспалительного цитокина ИЛ-1 β , индуктора гуморального звена иммунной системы, обладающего противовоспалительными свойствами — ИЛ-4, а также активация гуморального иммунного ответа, о чем свидетельствуют достоверно повышенный уровень IgA.

Полученные данные позволяют сделать заключение о том, что в механизмах развития внутриутробного инфицирования значимую роль играет активация иммуновоспалительных процессов, развитие которых происходит на фоне постоянной антигенной стимуляции. Однако развитие иммунного ответа не приводит к санации очагов хронического воспаления и может быть признано неэффективным, вероятно, из-за низкой иммуногенности условно-патогенной микрофлоры, роль которой в возникновении инфекционно-воспалительных заболеваний органов малого таза у женщин не вызывает сомнения [1, 5, 7, 8, 15].

Учитывая неэффективность иммунного реагирования, представляется актуальной разработка новых комплексных подходов к лечению этого осложнения беременности с использованием современных иммуномодуляторов. Однако их применение в лечебной практике должно базироваться на строгих показаниях, так как отдаленные последствия влияния иммуномодуляторов на становление иммунной системы ребенка практически не изучены.

Литература

1. Аутеншилюс А.И., Иванова О.В., Коновалова Т.Н. Иммунный статус у беременных женщин с инфекционно-воспалительными заболеваниями урогенитальной локализации. Новосибирск.
2. Бухарин О.В., Константинова О.Д., Черкасов С.В. Факторы персистенции микрофлоры при воспалительных заболеваниях внутренних женских половых органов // Вестн. Рос. ассоциации акушеров-гинекологов. 1998. № 3. С. 62—64.

3. Руководство по охране репродуктивного здоровья / Кулаков В.И., Серов В.Н., Адамян Л.В. и др. М.: Триада-Х, 2001. 568 с.
4. Кулаков В.И., Сухих Г.Т., Кан Н.Е. и др. Содержание цитокинов в амниотической жидкости, пуповинной крови и сыворотке и гинекология. 2003. № 3. С. 5—11.
5. Макаров К.Ю., Ефремов А.В., Трунов А.Н. и др. Состояние иммунобиохимических показателей у женщин с хроническими инфекционно-воспалительными заболеваниями придатков матки в стадии клинической ремиссии на фоне терапии полиоксидонием // Вестн. новых мед. технологий. 2006. Т. 13. № 1. С. 109—112.
6. Сотникова Н.Ю. Характеристика цитокинового каскада в динамике гестационного процесса // Цитокины и воспаление. 2002. Т. 1. № 2. С. 154—155.
7. Сухих Г.Т., Ванько Л.В. Иммунология беременности. М.: Изд-во РАМН, 2003. 400 с.
8. Яковлев С.В. Инфекции в акушерстве и гинекологии // Гинекология. 2002. Т. 4. № 6. С. 33—35.
9. Suzuki Y., Yamamoto T., Kojima K. et al. Evaluation levels of cytokines in amniotic fluid of women with intrauterine infection in the early second trimester // Fetal. Diagn. Ther. 2006. № 21 P. 45—50.
10. Ng S.C., Gilman-Sachs A., Thaker P. et al. Expression of intracellular Th1 and Th2 cytokines in women with recurrent spontaneous abortion, implantation failures after IVF/ET or normal pregnancy // Am. J. Reprod. Immunol. 2002. № 2. P. 77—86.
11. Pacora P., Maymon E., Gervasi M.T. Lactoferrin in intrauterine infection, human parturition, and rupture of fetal membranes // Am. J. Obstet. Gynecol. 2000. № 4. P. 904—910.
12. Froen J.F., Moyland R.A., Saugstad O.D. et al. Maternal health in sudden intrauterine unexplained death: do urinary tract infections protect the fetus? // Obstet. Gynecol. 2002. V. 100. № 5. P. 9—15.
13. Ekerfelt C., Matthiesen L., Berg G. et al. Paternal leukocytes selectively increase secretion of IL-4 in peripheral blood during normal pregnancies: demonstrated by a novel one-way MLC measuring cytokine secretion // Am. J. Reprod. Immunol. 1997. V. 38. № 5. P. 320—326.
14. Ross J. Pelvic inflammatory disease // Clin Evid. 2002. V. 8. P. 1649—1654.
15. Aaltonen R., Heikkinen T., Hakala K. et al. Transfer of proinflammatory cytokines across term placenta // *Obstet. Gynecol.* 2005. № 4. P. 802—807.

Мутации в гене филаггрина у больных с вульгарным ихтиозом в популяции Новосибирска

Максимов В.Н.¹, Куликов И.В.¹, Семаев С.Е.², Максимова Ю.В.³,
Аллахвердян А.А.¹, Простякова Е.М.³, Батина О.В.¹, Малютина С.К.¹, Ромащенко
А.Г.², Воевода М.И.¹

Mutation of the filaggrin gene of patients of ichthyosis vulgaris in the population of Novosibirsk

Maksimov V.N., Kulikov I.V., Semaev S.Ye., Maksimova Yu.V., Allahverdyan A.A.,
Prostyakova Ye.M., Batina O.V., Malyutina S.K., Romaschenko A.G., Voevoda M.I.

¹ Научно-исследовательский институт терапии СО РАМН, г. Новосибирск

² Институт цитологии и генетики СО РАН, г. Новосибирск

³ Новосибирский государственный медицинский университет, г. Новосибирск

Введение

Филаггрин является ключевым белком, участвующим в дифференцировке клеток эпидермиса и осуществлении его барьерной функции. Он образуется в ходе окончательной дифференцировки зернистых клеток эпидермиса, когда профилаггрин кератогиалиновых гранул (масса 400 кДа) протеолитически разрезается на молекулы филаггрина массой око-

ло 37 кДа, состоящие из 324 аминокислот. Филаггрин быстро агрегирует с кератиновым цитоскелетом, что приводит к коллапсу зернистых клеток в плоские безъядерные чешуйки. Образовавшийся роговой слой является барьером, который предотвращает не только потерю воды, но и попадание аллергенов и инфекционных агентов. Изменения экспрессии филаггрина обнаружены при заболеваниях с нарушением кератинизации [1, 2].

Ген, кодирующий филаггрин, находится на длинном плече 1-й хромосомы (1q21) (MIM 135940). Ген филаггрина состоит из трех экзонов [1]. L.G. McKinley-Grant и соавт. в 1989 г. изолировали кДНК гена человеческого филаггрина. Ими было продемонстрировано, что ген филаггрина содержит много tandemных повторов и кодирует на самом деле полипептид-предшественник, или профилаггрин. Короткие связывающие последовательности между повторами филаггрина в синтезированном белке являются мишенью для действия протеолитических ферментов. S.-G. Gan и соавт. в 1990 г. изолировали геномную ДНК и довольно подробно изучили структуру гена филаггрина. Они выяснили, что повторы при одинаковой длине имеют значительную вариабельность в последовательности. Хотя аминокислотная последовательность концов молекулы более консервативна, чем последовательность ДНК, что необходимо для работы протеолитических ферментов. Последовательность гена филаггрина содержит от 10 до 12 повторов, которые наследуются по законам Менделя [2].

F.J.D. Smith и соавт. (2006) показали, что вульгарный ихтиоз ассоциирован с мутацией в виде транзиции в позиции 1501 С на Т вблизи начала повтора 1 в экзоне 3 гена FLG, которая приводит к образованию стоп-кодона, arg501-to-stop (R501X). В трех семьях пациенты с выраженными проявлениями вульгарного ихтиоза были гомозиготами по R501X. В других семьях и изолированных случаях пациенты с выраженными проявлениями вульгарного ихтиоза были компаунд-гетерозиготами (R501X и 2282del4). Мутация 2282del4, так же как и R501X, приводит к образованию стоп-кодона и прекращению синтеза белка в пределах первого повтора филаггрина. Авторы полагают, что вульгарный ихтиоз является заболеванием с неполным доминированием (semidominant). То есть гетерозиготы или не имеют видимых проявлений или имеют очень мягкую форму ихтиоза. Гомозиготы и компаунд-гетерозиготы кроме выраженных фенотипических проявлений ихтиоза имеют гистологически видимый дефект. Другие исследователи показали, что в семьях с вульгарным ихтиозом многие гомозиготы и гетерозиготы по этим двум мутациям также имеют атопический дерматит (MIM 603165), а в части случаев и астму (MIM 600807) [3]. Атопический дерматит встречался у лиц с мягкими проявлениями вульгарного ихтиоза, которые оказались гетерозиготами по одной из мутаций (R501X или 2282del4). Но еще чаще он присутствовал у лиц с выраженными проявлениями вульгарного ихтиоза, которые были гомозиготами или компаунд-гетерозиготами по описанным двум мутациям. Никто из членов семей без указанных мутаций не имел атопического дерматита. Атопический дерматит в этих семьях на-

следовался как полудоминантный признак с высокой пенетрантностью у гомозигот и компаунд-гетерозигот и низкой пенетрантностью у гетерозигот. В другом исследовании показана ассоциация этих мутаций с атопическим дерматитом, с уровнем иммуноглобулина Е (IgE), с повышенной исчерченностью ладоней у больных атопическим дерматитом. Повышенная исчерченность ладоней характерна как для атопического дерматита, так и для вульгарного ихтиоза [4]. Мутации R501X и 2282del4 имеют около 9% населения Европы [5]. Описана и более редкая мутация 3702delG [6].

Материал и методы

Обследована группа больных вульгарным ихтиозом (50 человек — 14 мужчин и 36 женщин) из числа состоявших на учете в областном научно-практическом консультативном центре генодерматозов (г. Новосибирск). Из них спорадических случаев — 10 человек, а семейных соответственно 40 человек (из 28 семей). Среди пробандов преобладали случаи с относительно выраженными клиническими проявлениями (91%), тогда как среди впервые выявленных больных из числа родственников пробандов такие случаи составляли 65%.

Популяционную выборку составили 25—64-летние жители Октябрьского района г. Новосибирска (881 человек — 445 мужчин и 436 женщин), обследованные в рамках международного проекта ВОЗ «МОНИКА» (Мониторинг заболеваемости и смертности от сердечно-сосудистых заболеваний) [7]. Выбранный район типичен для Новосибирска по национальному и возрастному составу, занятости населения.

Экстракция ДНК из крови проводилась методом фенолхлороформной экстракции [8]. Генотипирование выполнялось с помощью полимеразной цепной реакции с фланкирующими праймерами: прямой — TCCCG-CCACC-AGCTC-C, обратный — GTGGC-TCTGC-TGATG-GTGA [9] — с последующим электрофорезом в 10%-м полиакриламидном геле (длина продуктов 198 и 194 пн соответственно). Для верификации методики генотипирования часть образцов была секвенирована на автоматическом секвенаторе «ABI Prism 310» («Perkin-Elmer», США) по протоколу фирмы-изготовителя.

Результаты и обсуждение

Из 10 спорадических случаев 5 человек оказались носителями делеции (50%). Из семейных случаев у 18 человек из 40 обнаружена делеция в гетерозиготном состоянии (45%) и у 1 человека — в гомозиготном состоянии.

Из 881 человека популяционной выборки 34 человека были гетерозиготами по делеции (3,9%). Эти данные соответствуют результатам С.Н. Palmer и соавт. [14], согласно которым в популяции Шотландии частота делеции составляет 3,8% (38 гетерозигот по делеции из 1008 обследованных школьников). В Ирландии частота носителей гетерозиготного варианта по делеции 2,2% (4 из 186 человек).

В обследованной популяционной выборке при разделении ее по полу частота гетерозигот была несколько выше у женщин — 5,0% по сравнению с мужчинами — 2,7% ($p = 0,07$) (табл. 1).

Таблица 1
Распространенность мутации 2282del4 в гене филагрина в популяции г. Новосибирска

Показатель	Мужчины		Женщины	
	n	%	n	%
Делеция 4 пн	12	2,7	22	5,0
Нет делеции	433	97,3	414	95,0
Всего	445	100,0	436	100,0

Таким образом, вульгарный ихтиоз встречается относительно редко в исследуемой популяции (табл. 2) по сравнению с частотой делеции. Возможно, ген филагрина является главным геном, ответственным за развитие вульгарного ихтиоза, делеция в гене филагрина выступает необходимым фактором развития болезни, но не достаточным. S. Weidinger и соавт. пришли к выводу о критической роли кожного барьера в предотвращении аллергизации, но, учитывая, что частота делеции в группе больных с atopическим дерматитом заметно меньше, чем при вульгарном ихтиозе (15 и 40% соответственно) [], можно предполагать меньший вклад мутаций в гене филагрина в развитие atopического дерматита по сравнению с вульгарным ихтиозом. Хотя, конечно, этот вклад еще достаточно не изучен.

Показано, что полиморфизм числа tandemных повторов гена филагрина ассоциирован с сухостью кожных покровов []. По данным R.S. Ginger и соавт. [9], у носителей аллеля с 12 повторами сухость кожных покровов встречается в 4 раза реже, чем у носителей других аллелей. Можно предположить, что вероятность клинических проявлений вульгарного ихтиоза, atopического дерматита у гетерозигот по мутациям 2282del4 или R501X в сочетании с носительством аллеля с 12 повторами будет меньше по сравнению с гетерозиготами в сочетании с аллелями с меньшим количеством повторов.

Таблица 2
Распространенность вульгарного ихтиоза

Автор	Страна	Год	Популяционная
-------	--------	-----	---------------

			частота
R.S. Wells, C.B. Kerr	Англия	1966	1 : 250—1 : 350
Н. Мутевелич-Арсланагич	Югославия	1992	0,77 : 100 000
Ф.А. Зверькова	Россия	1994	1 : 20 000
И.К. Ким	Казахстан	1995	20,8 : 100 000
Ю.В. Максимова	г. Новосибирск	2001	1 : 9 600

Отчасти оправданность такого предположения косвенно подтверждают результаты исследования, в котором доказано нарушение барьерной функции кожи с повышением ее проницаемости у больных atopическим дерматитом, в том числе и на непораженных участках кожи []. Какие еще факторы влияют на пенетрантность и экспрессивность, пока можно только догадываться. И если негенетические факторы изучены достаточно хорошо, то генетические мы только начинаем изучать, особенно их взаимодействие. Например, неизвестно, влияет ли значительная вариабельность в последовательности повторов на функциональные свойства филагрина.

Тактика ведения больных с atopическим дерматитом и вульгарным ихтиозом отличается. Поэтому представляется целесообразным выполнение генотипирования на наличие мутаций 2282del4 и R501X в гене филагрина всех больных с вульгарным ихтиозом, а также больных с atopическим дерматитом с целью внесения изменений в план ведения больных — носителей этих мутаций. Кроме того, генотипирование может быть использовано для выявления детей, предрасположенных к развитию atopического дерматита и проведения целенаправленной первичной профилактики. Это особенно важно в семьях с atopическим дерматитом, поскольку дети рождаются без видимых клинических проявлений в отличие от вульгарного ихтиоза, при котором уже при рождении имеется изменение дерматоглифики на ладонях и подошвах.

Литература

1. Зверькова Ф.А. Болезни кожи детей. СПб.: Сотис, 1994. 240 с.
2. Ким И.К. Эпидемиология и особенности клинического течения ихтиозиформных генодерматозов в Южном Казахстане: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Алматы, 1995. 20 с.
3. Максимова Ю.В., Ефремов А.В., Лыкова С.Г. и др. Вульгарный ихтиоз и другие ихтиозиформные генодерматозы, распространенность, патофизиологические особенности, трудности в диагностике // Сиб. журн. дерматологии и венерологии. 2001. № 1. С. 16—18.
4. Мутевелич-Арсланагич Н. Генодерматозы на территории Республики Боснии и Герцеговины // Вестн. дерматологии и венерологии. 1992. № 4. С. 40—42.
5. Смит К., Калко С., Кантор Ч. Пульс-электрофорез и методы работы с большими молекулами ДНК // Анализ генома / Под

- ред. К. Дейвиса. Пер. с англ. М.: Мир, 1990. С. 58—94.
6. *Baden H.P., Roth S.I., Goldsmith L.A., Lee L.D.* Keratohyalin protein in disorders of keratinization // *J. Invest. Dermatol.* 1974. Apr. № 62 (4). P. 411—414.
 7. *Cookson W.O., Moffatt M.F.* The genetics of atopic dermatitis // *Curr. Opin. Allergy. Clin. Immunol.* 2002. Oct. № 2 (5). P. 383—387.
 8. *Gan S.-Q., McBride O.W., Idler W.W. et al.* Organization, structure, and polymorphisms of the human profilaggrin gene // *Biochemistry.* 1990. Oct. V. 9. № 29 (40). P. 9432—9440.
 9. *Ginger R.S., Blachford S., Rowland J. et al.* Filaggrin repeat number polymorphism is associated with a dry skin phenotype // *Arch. Dermatol. Res.* 2005. Dec. № 297 (6). P. 235—241.
 10. *Holbrook K.A., Dale B.A., Brown K.S.* Abnormal epidermal keratinization in the repeated epilation mutant mouse // *J. Cell. Biol.* 1982. Feb. № 92 (2). P. 387—397.
 11. *Jakasa I., Verberk M.M., Esposito M. et al.* Altered penetration of polyethylene glycols into uninvolved skin of atopic dermatitis patients // *J. Invest. Dermatol.* 2007. № 127. P. 129—134.
 12. *McKinley-Grant L.J., Idler W.W., Bernstein I.A. et al.* Characterization of a cDNA clone encoding human filaggrin and localization of the gene to chromosome region 1q21 // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1989. Jul. № 86 (13). P. 4848—4852.
 13. MONICA Monograph and Multimedia Sourcebook. World's largest study of heart disease, stroke, risk factors, and population trends 1979—2002. Edited by Hugh Tunstall-Pedoe (with 64 other contributors for the WHO MONICA Project. WHO, Geneva, 2003. 237 p.
 14. *Palmer C.N.A., Irvine A.D., Terron-Kwiatkowski A. et al.* Common loss-of-function variants of the epidermal barrier protein filaggrin are a major predisposing factor for atopic dermatitis // *Nat. Genet.* 2006. Apr. № 38 (4). P. 441—446.
 15. *Presland R.B., Haydock P.V., Fleckman P. et al.* Characterization of the human epidermal profilaggrin gene: genomic organization and identification of an S-100-like calcium binding domain at the amino terminus // *J. Biol. Chem.* 1992. Nov. V. 25. № 267 (33). P. 23772—23781.
 16. *Rothnagel J.A., Longley M.A., Bundman D. S. et al.* Characterization of the mouse loricrin gene: linkage with profilaggrin and the flaky tail and soft coat mutant loci on chromosome 3 // *Genomics.* 1994. Sep. 15. № 23 (2). P. 450—456.
 17. *Sandilands A., O'Regan G.M., Liao H. et al.* Prevalent and rare mutations in the gene encoding filaggrin cause ichthyosis vulgaris and predispose individuals to atopic dermatitis // *J. Invest. Dermatol.* 2006. Aug. № 126 (8). P. 1770—1775.
 18. *Smith F.J.D., Irvine A.D., Terron-Kwiatkowski A. et al.* Loss-of-function mutations in the gene encoding filaggrin cause ichthyosis vulgaris // *Nat. Genet.* 2006. Mar. № 38 (3). P. 337—342.
 19. *Sybert V.P., Dale B.A., Holbrook K.A.* Ichthyosis vulgaris: identification of a defect in synthesis of filaggrin correlated with an absence of keratohyaline granules // *J. Invest. Dermatol.* 1985. Mar. № 84 (3). P. 191—194.
 20. *Volz A., Korge B.P., Compton J.G. et al.* Physical mapping of a functional cluster of epidermal differentiation genes on chromosome 1q21 // *Genomics.* 1993. Oct. № 18 (1). P. 92—99.
 21. *Weidinger S., Illig T., Baurecht H. et al.* Loss-of-function variations within the filaggrin gene predispose for atopic dermatitis with allergic sensitizations // *J. Allergy. Clin. Immunol.* 2006. Jul. № 118 (1). P. 214—219.
 22. *Wells R.S., Kerr C.B.* Clinical features of autosomal dominant and sex linked ichthyosis in an England population // *Brit. med. J.* 1966. V. 1. P. 947—948.