



Примечание: звездочкой отмечены достоверные различия между 1 и 2 группами ($p < 0,05$).

Рис. 2. Структура распределения конституциональных типов женщин по классификации В.П. Чтецова и соавт. [10,11].

керы наиболее вероятного развития заболевания. В целом можно предположить, что несбалансированность стенопластического типа для женщин и астенического

для мужчин является фактором, предрасполагающим к развитию бронхиальной астмы.

PHENOTYPIC CHARACTERISTIC OF PATIENTS WITH ASTHMA

E.D. Liberдовskaya, I.I. Cherkashina, S.Yu. Nikulina, M.A. Komarova
(Krasnoyarsk State Medical Academy named after V.F. Vojno-Yasenetskiy)

The family examination of 52 patients with bronchial asthma of different degree of severity and etiology was made. Among them there were 15 men and 37 women (the first group). The second group was composed of 153 their relatives of the first, second and third degrees of relationship. The control group was composed of 89 probands of both sexes without clinical signs of asthma and 192 their relatives of the first and second degrees of relationship. According to the results of the examination it was truly determined that the persons with the asthenic type of constitution predominated over the sick men with Asthma and their healthy relatives. The stenoplastic type of constitution truly prevailed over the sick women with Asthma and their healthy relatives. On the whole we can suppose that imbalance of the stenoplastic type for women and the asthenic type for men is a factor predisposing to asthma.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бунак В.В. Методика антропометрических исследований. — М.-Л., 1931. — С.72-87.
2. Бунак В.В. // Учен. записки Моск. ун-та. — М., 1940. — Вып. 34. — С.59-101.
3. Васильева Л.А., Забанов С.А. // Успехи современной генетики. — М., 1989. — Вып. 18. — С.59-101.
4. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы / Под ред. акад. РАМН А.Г. Чучалина. — М.: Атмосфера, 2007. — С.7-13.
5. Мещерякова Н.Н. // Consilium medicum. — 2006. — Т. 8, № 10. — С.72-75.
6. Никулина С.Ю. и др. // Тер. архив. — 1997. — № 4. — С.34-37.
7. Никулина С.Ю. и др. // Кардиология. — 2002. — № 12. — С.61-62.
8. Стандарты (протоколы) диагностики и лечения больных с неспецифическими заболеваниями легких / Под ред. А.Г. Чучалина. — М.: Грантъ, 1999. — С.5-15.
9. Черняк Б.А., Воржева И.И. // Consilium medicum. — 2006. — Т. 8, № 10. — С.66-71.
10. Чтецов В.П., Лутовинова Н.Ю., Уткина М.И. // Вопр. антропологии. — 1978. — Вып. 58. — С.3-22.
11. Чтецов В.П., Лутовинова Н.Ю., Уткина М.И. // Вопр. антропологии. — 1978. — Вып. 60. — С.3-14.
12. Bouzigon E., Marie-Hülune D., Kröhenbühl V.C., et al. Clustering patterns of LOD scores for asthma-related phenotypes revealed by a genome-wide screen in 295 French EGEA families // Hum. Mol. Genet. — 2004. — Vol. 13. — P.3103-3113.
13. D'Amato G., Liccardi G., D'Amato M., et al. Environmental risk factors and allergic bronchial asthma // Clin Exp Allergy. — 2005. — Vol. 35, № 9. — P.1113-1124.
14. Hayashi Tomoko, Gong Xing, Rossetto Cyprian, et al. Induction and Inhibition of the Th2 Phenotype Spread: Implications for Childhood Asthma // J. Immunol. — 2005. — Vol. 174. — P.5864-5873.

© РОГАЛЕВА Т.Е., БЕЛОКРИНИЦКАЯ Т.Е., ФЕДОСЕЕВА Т.А., ТЕРЕШКОВ П.П. — 2008

РОЛЬ ИММУННЫХ МЕХАНИЗМОВ В ПАТОГЕНЕЗЕ ПЕРИНАТАЛЬНЫХ ПОРАЖЕНИЙ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ У НОВОРОЖДЕННЫХ ОТ МАТЕРЕЙ С ГЕСТОЗАМИ

Т.Е. Рогалева, Т.Е. Белокриницкая, Т.А. Федосеева, П.П. Терешков

(Читинская государственная медицинская академия, ректор — д.м.н., проф. А.В. Говорин)

Резюме. Изучена концентрация ИЛ-1β, ИЛ-6 и ФНОα у новорожденных с перинатальными поражениями ЦНС в зависимости от тяжести гестоза у беременных. В сыворотке крови детей от матерей с тяжелым и среднетяжелым течением осложнения повышалось содержание всех цитокинов, особенно ФНОα и ИЛ-1β. При легком гестозе увели-

чивалась только концентрация ФНО α . В ликворе у младенцев от матерей с гестозом средней и тяжелой степени концентрации ИЛ-1 β были выше, чем в сыворотке крови. Выявленные изменения, по мнению авторов, свидетельствуют о роли провоспалительных цитокинов в патогенезе перинатальных поражений ЦНС у новорожденных от матерей с гестозами.

Ключевые слова: гестоз, новорожденный, перинатальное поражение ЦНС, цитокины.

Патология нервной системы составляет около 50% в структуре детской инвалидности, при этом в 70-80% случаев она обусловлена перинатальными причинами [3]. Как правило, дети, имеющие неврологические проблемы, рождены женщинами, относящимися к категории высокого риска.

Одной из основных проблем современного акушерства является проблема гестоза, частота которого колеблется от 2 до 20% и не имеет тенденции к снижению [7]. Отрицательно влияя на состояние плода и новорожденного, гестоз может быть причиной развития серьезной перинатальной патологии, в том числе и гипоксически-ишемического поражения центральной нервной системы (ЦНС).

В основе ишемии мозга у новорожденных лежит антенатальная гипоксия [8] как следствие нарушений в фето-плацентарном комплексе. Имунная система — это универсальный индикатор всех патологических процессов, происходящих в организме плода на фоне хронической фетоплацентарной недостаточности [4].

Важным информативным показателем состояния иммунной системы новорожденного в периоде адаптации является уровень продукции цитокинов, которые, являясь связующим звеном между иммунитетом, гемостазом, гемопоэзом, ангиогенезом и неспецифической резистентностью организма, выступают в роли регуляторов всех основных этапов жизнедеятельности [2,6]. Баланс про- и противовоспалительных цитокинов может быть ключевым моментом, обуславливающим клиническое состояние ребенка [1]. В литературе имеются данные, свидетельствующие о высоких уровнях провоспалительных цитокинов у детей с церебральными поражениями [13,14,15]. Влияние гипоксии на показатели системного воспаления нуждаются в дальнейшем исследовании [4].

Цель работы изучить продукцию ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО α при перинатальных поражениях ЦНС гипоксически-ишемического генеза у новорожденных от матерей с гестозами различной степени тяжести.

Материалы и методы

Мы обследовали 50 новорожденных от беременных с гестозами, родившихся на сроках гестации 35-40 недель. Вес обследуемых детей колебался от 1500 г до 4200 г, мальчиков было 24 (48%), девочек — 26 (52%). Все дети имели клинические симптомы перинатального поражения ЦНС.

Диагноз выставлялся на основании классификации перинатальных поражений ЦНС, предложенной сотрудниками кафедр детской неврологии педиатрического факультета и неонатологии ФУВ Российского государственного медицинского университета [8]. Церебральная ишемия I степени диагностирована у 34 (68%) новорожденных, II степени — у 13 (26%), III степени — у 3 (6%). Перивентрикулярное кровоизлияние выявлено у 5 (10%) младенцев, внутрижелудочковое кровоизлияние II степени имели 3 (6%) новорожденных.

В зависимости от степени тяжести гестоза дети были разделены на 3 группы. В I группу вошли 16 младенцев от матерей с гестозом легкой степени тяжести, во 2 — 18 де-

тей от матерей с гестозом средней степени, 3 — составили 16 новорожденных, матери которых имели тяжелый гестоз. Детям проводилось лабораторное и инструментальное обследование (общий анализ крови, мочи, биохимический анализ крови, ультразвуковое исследование головного мозга и органов брюшной полости), по показаниям назначалась гемостатическая, инфузионная, седативная терапия.

Контрольную группу составили 15 новорожденных от здоровых матерей с физиологическим течением периода адаптации. Эти дети не имели соматических и неврологических нарушений и были выписаны домой в удовлетворительном состоянии на 4-5 сутки жизни.

Для определения концентраций ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ФНО α использовалась сыворотка крови и ликвор. Кровь забирали из периферической вены на 3 день жизни. Люмбальная пункция выполнена 10 новорожденным от матерей с гестозом средней и тяжелой степени на 3-4 день жизни. Показанием к ее проведению явились судорожный или нарастающий гипертензионно-гидроцефальный синдром. Уровень провоспалительных цитокинов определяли твердофазным иммуноферментным методом двойных антител с использованием реактивов ТОО «Протеиновый контур» (Санкт-Петербург) [9].

Статистическую обработку данных проводили с вычислением средней арифметической (M), ее ошибки (m), t-критерия Стьюдента. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Содержание ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ФНО α в сыворотке крови новорожденных в зависимости от тяжести гестоза у их матерей представлено в таблице 1.

Таблица 1

Содержание провоспалительных цитокинов в сыворотке крови у новорожденных от матерей с гестозами

Показатель	Группы матерей			
	контрольная (n=15)	степени гестоза		
		легкая (n=16)	средняя (n=18)	тяжелая (n=16)
ИЛ-1 β , пкг/мл	54,6 \pm 4,5	63,6 \pm 6,7	220,6 \pm 15,7 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	252,1 \pm 13,2 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$
ИЛ-6, пкг/мл	48,3 \pm 5,6	59,7 \pm 7,1	75,1 \pm 5,7 $p_1 < 0,05$	82,8 \pm 7,5 $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,05$
ФНО α , пкг/мл	69,1 \pm 5,1	161,2 \pm 13,1 $p_1 < 0,001$	201,6 \pm 12,3 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,05$	276,6 \pm 19,9 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$ $p_3 < 0,05$

Примечание: p_1 — достоверность различий по сравнению с новорожденными от физиологической беременности; p_2 — достоверность различий по сравнению с легким гестозом; p_3 — достоверность различий по сравнению с гестозом средней степени.

Продукция ИЛ-1 β при среднетяжелом и тяжелом течении гестоза у матерей заметно увеличивалась (более чем в 4 раза по сравнению с контрольной группой, $p < 0,001$), в то время как у новорожденных от матерей с легким гестозом не нарушалась.

Содержание ИЛ-6 оставалось в пределах нормы при легком гестозе, повышалось у детей от матерей с гестозом средней (75,1 \pm 5,7 пкг/мл) и тяжелой (82,8 \pm 7,5 пкг/мл) степени ($p < 0,05$).

Уровень ФНО α увеличивался у всех обследуемых детей, максимальным был у новорожденных от матерей с гестозом тяжелой степени (276,6 \pm 19,9 пкг/мл), в

4 раза превышая показатель контрольной группы и в 1,5-1,7 раза ($p < 0,05$) – показатель детей от матерей с легким и среднетяжелым гестозом.

Полученные данные свидетельствуют о повышении продукции цитокинов у новорожденных от матерей с тяжелым и среднетяжелым гестозом, в большей степени изменения касались уровней ФНО α и ИЛ-1 β . При легком течении осложнения увеличенной была только концентрация ФНО α .

Причинами выявленных нарушений цитокинового статуса могут быть как системный синтез медиаторов иммунного ответа, так и их локальная продукция в ЦНС активированными клетками микроглии с последующим выходом в циркуляцию. Являясь единственным иммунокомпетентным компартментом в центральной нервной системе, микроглия выполняет специализированные иммунные функции и участвует во всех реакциях ткани мозга на ишемию [5].

Результаты исследования концентрации провоспалительных цитокинов в ликворе отражает таблица 2.

Таблица 2

Содержание провоспалительных цитокинов в сыворотке крови и ликворе у новорожденных от матерей с гестозами

Показатель	Сыворотка крови (n=10)	Ликвор (n=10)
ИЛ-1 β , пкг/мл	240,5 \pm 14,8	870,3 \pm 20,4 $p < 0,001$
ИЛ-6, пкг/мл	80,6 \pm 7,3	34,2 \pm 4,6 $p < 0,05$
ФНО α , пкг/мл	250,5 \pm 15,6	284,8 \pm 18,3 $p > 0,05$

Примечание: p – достоверность различий по сравнению с уровнем цитокина в сыворотке крови.

Уровень ИЛ-1 β в ликворе (870 \pm 20,4 пкг/мл) превышал аналогичный показатель в сыворотке крови (240,5 \pm 14,8 пкг/мл) почти в 4 раза ($p < 0,001$).

Нами не отмечено достоверных отличий содержания ФНО α в сыворотке крови и ликворе.

Количество ИЛ-6 в ликворе было в 2,3 раза ниже, нежели в сыворотке крови ($p < 0,05$).

Значительное увеличение концентрации ИЛ-1 β в ликворе по сравнению с периферической кровью может быть свидетельством локальной секреции данного цитокина в ЦНС в ответ на гипоксию.

В литературе описана способность цитокинов пересекать гематоэнцефалический барьер [12]. Кроме того, активированные моноциты, обнаруженные в пуповинной крови при преэклампсии [11], могут проникать в ЦНС и продуцировать цитокины, которые затем оказывают стимулирующее воздействие на глиальные клетки, активируя синтез ими медиаторов иммунного ответа [10].

В условиях патологии, в том числе ишемии, повышенное содержание ИЛ-1 в ЦНС является главным сигналом для индукции других провоспалительных цитокинов, а также стимуляции астроцитов к продукции потенциальных нейротоксических веществ, таких как оксид азота и метаболиты арахидоновой кислоты. Важным представляется участие основного триггера воспалительных реакций – ИЛ-1 β в процессах апоптоза [8], что свидетельствует об единой индукции отдаленных последствий ишемии, а также о том, что программированная смерть клеток находится в тесной зависимости от локальной воспалительной реакции в ишемизированной области мозга и процессов некроза. Экспрессия генов, кодирующих ИЛ-1 β – превращающие ферменты – каспазы, вызывает синтез протеинов, определяющих выживание или смерть клеток [5].

ФНО α является интегративным медиатором, играющим важную и разнонаправленную роль в патофизиологических реакциях при поражениях ЦНС. Показано, что ФНО имеет отношение к повреждению миелина и олигодендроцитов. Вместе с тем, высокая концентрация ФНО играет и регулируемую роль. В экспериментах *in vitro* показано, что ФНО способствовал регенерации поврежденных аксонов и защищал культивированные нейроны [5].

Исследования ИЛ-6 – мультифакториального протеина, продуцируемого активированными моноцитами, макрофагами, а также эндотелиальными клетками, при экспериментальной церебральной ишемии доказали его значимость в регуляции острофазового ответа и формировании инфарктных изменений наряду с ИЛ-1 и ФНО α . ИЛ-6 индуцирует и усиливает стресс, то есть формирует порочный круг, приводящий к гиперпродукции адреналина, АКТГ и глюкокортикоидов. ИЛ-1 и ФНО α являются мощными индукторами ИЛ-6-синтеза в астроцитах, в то же время ИЛ-6 подавляет синтез ИЛ-1 и ФНО α . Эта особенность определяет его двойственную роль в развитии воспаления: являясь по своим эффектам типичным провоспалительным цитокином, он оказывает также противовоспалительное действие, ограничивая выработку других провоспалительных цитокинов [5].

Таким образом, при церебральных поражениях у новорожденных от матерей с гестозами повышаются концентрации провоспалительных цитокинов в сыворотке крови, причем по мере прогрессирования осложнения у беременных дисбаланс цитокинов у их младенцев усугубляется. У новорожденных с тяжелым поражением мозга, проявляющимся судорожным и прогрессирующим гипертензионно-гидроцефальным синдромами, уровень ИЛ-1 β в ликворе значительно превышает соответствующий показатель в сыворотке крови, что, вероятно, является следствием локального синтеза цитокина в ЦНС активированной микроглией. Выявленные нарушения свидетельствуют о существенном вкладе провоспалительных цитокинов в патогенез перинатальных поражений ЦНС у новорожденных от матерей с гестозами.

Таким образом, при перинатальных поражениях ЦНС у новорожденных от матерей с гестозами повышена концентрация провоспалительных цитокинов в периферической крови. Степень выраженности дисбаланса цитокинов у детей определяется степенью тяжести гестоза у их матерей. При тяжелых церебральных поражениях у младенцев от матерей с гестозом средней и тяжелой степени концентрация ИЛ-1 β в ликворе выше, чем в сыворотке крови, что свидетельствует о локальном синтезе данного цитокина активированной микроглией в ответ на гипоксию.

THE ROLE OF IMMUNE MECHANISM IN THE PERINATAL CNS LESION PATHOGENESIS OF NEWBORN FROM MOTHERS WITH GESTOSIS

T.Ye. Rogalyova, T.Ye. Belokrinskaya, T.A. Fedoseeva, P.P. Tereshkov
(Chita State Medical Academy, Chita)

The interconnection between the IL-1b, IL-6, TNF α concentration in neonates with perinatal CNS lesions and the gestosis severity of their mother was studied. Serum cytokines content, especially, that of TNF α and IL-1b increased in newborn from mothers with severe and moderate gestosis. The increased level of TNF α alone was determined in newborn from mothers with mild gestosis. Liquor IL-1b concentration was higher than serum IL-1b concentration in newborn whose mother had a severe and moderate form of gestosis. The changes determined obviously prove an important part of proinflammatory cytokines in the perinatal CNS lesions pathogenesis in newborn from mothers with gestosis.

ЛИТЕРАТУРА

1. Актуальные проблемы неонатологии / Под ред. Н.Н. Володина. — М.: Гэотар-Мед, 2004. — 446 с.
2. Александрова Ю.Н. О системе цитокинов // Педиатрия. — 2007. — Т. 86, № 3. — С.124-127.
3. Барашичев Ю.И. Перинатальная неврология. — М.: Три-ада — Х, 2001. — 638 с.
4. Володин Н.И., Деятарева М.В., Симбирцев А.С. и др. Роль про- и противовоспалительных цитокинов в иммунной адаптации новорожденных детей // International Journal on Immunorehabilitation. — 2000. — Vol. 2, № 1. — P.175-185.
5. Гусев Е.И., Скворцова В.И. Ишемия головного мозга. — М.: Медицина, 2001. — 327 с.
6. Кузник Б.И. Физиология и патология системы крови. — Чита: Типография газеты «Ваша реклама», 2004. — 336 с.
7. Мурашко Л.Е. Актуальные вопросы патологии родов, плода и новорожденного: Пособие для врачей / Л.Е. Мурашко. — М., 2003. — 141 с.
8. Пальчик А.Б., Шабалов Н.П. Гипоксически-ишемическая энцефалопатия новорожденных. — М.: МЕДпресс-информ, 2006. — 253 с.
9. Фримель Д. Иммунологические методы. — М.: Медицина, 1987. — 472 с.
10. Benveniste E.N. Cytokine circuits in brain. Implications for AIDS dementia complex // Res Publ. Assoc. Res Nerv. Ment Dis. — 1994. — Vol. 72. — P.71-88.
11. Bujold E., Chaiworapongsa T., Romero R., et al. Neonates born to pre-eclamptic mothers have a higher percentage of natural killer cells (CD3-/CD56+16+) in umbilical cord blood than those without pre-eclampsia // J. Matern. Fetal Neonatal Med. — 2003. — Vol. 14, № 5. — P.289-290.
12. Dammann O., Leviton A. Material intrauterine infection, cytokines, and brain damage in preterm newborn // Pediatr. Res. — 1997. — Vol. 42, № 1. — P.1-8.
13. Fotopoulos S., Pavlou K., Skouteli H., et al. Early markers of brain damage in premature low-birth-weight neonates who suffered from perinatal asphyxia and/or infection // Biol. Neonate. — 2001. — Vol. 79, № 3-4. — P.213-218.
14. Nelson K.B., Dambrosia J.M. Neonatal cytokines and coagulation factors in children with cerebral palsy // Ann. Neurol. — 1998. — Vol. 44, № 4. — P.665-675.
15. Oygur N., Sonmez O. Predictive value of plasma and cerebrospinal fluid tumour necrosis factor-alpha and interleukin-1 beta concentrations on outcome of full term infants with hypoxic-ischaemic encephalopathy // Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. — 1998. — Vol. 79, № 3. — P.190-193.

© ОСТАПЕНКО Г.О., ЛИШОВ Е.В. — 2008

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ПЕРФОРАЦИЙ ГРУДНОГО ОТДЕЛА ПИЩЕВОДА, ОСЛОЖНЕННЫХ ДИФфуЗНЫМ ГНОЙНЫМ МЕДИАСТИНИТОМ

Г.О. Остапенко, Е.В. Лишов

(Кемеровская государственная медицинская академия, ректор — д.м.н., проф. Е.М. Ивойлов, кафедра факультетской хирургии, зав. — проф. Е.В. Лишов)

Резюме. Представлены результаты хирургического лечения 57 больных с проникающими повреждениями грудного отдела пищевода. У 77,2% течение перфорации осложнилось гнойным медиастинитом, из них у 33,4% в сочетании с эмпиемой плевры. Летальность составила 33,2%. Основой неблагоприятных исходов хирургического лечения явилось чрепнищеводное реинфицирование средостения, сепсис. В условиях поздней перфорации шов дефекта пищевода не прерывает этот патологический механизм. Его устраняет и снижает летальность шейная эзофагостома. Непосредственные результаты лечения серозных, ограниченных медиастинитов равнозначны независимо от метода лечения. **Ключевые слова:** пищевод, перфорация, медиастинит, лечение.

Лечение больных с проникающими повреждениями пищевода относится к одному из наиболее сложных вопросов практической хирургии [1,3]. Последние годы наблюдается устойчивый рост перфораций пищевода, в первую очередь за счет увеличения инструментальных повреждений. Летальность при травме пищевода сохраняется высокой и достигает максимальных цифр у больных с поздними перфорациями на фоне развития гнойно-септических осложнений [4].

Цель исследования: оптимизация выбора метода хирургического лечения перфораций грудного отдела пищевода в зависимости от сроков повреждения и характера медиастинита.

Материалы и методы

Суммированы данные о лечении 57 больных (39 мужчин) с перфорациями грудного отдела пищевода в возрасте от 18 до 67 лет (средний 40,6±1,9). Причины повреждений были следующими: инструментальная травма — 37

(64,9%), спонтанный разрыв — 10 (17,5%), инородные тела пищевода — 9 (15,8%), огнестрельное ранение — 1 (1,8%). У 36 (63,2%) больных имела место перфорация рубцово-измененного пищевода после химического ожога. Ранние перфорации (до суток) были у 13 больных, поздние — у 44. Перфорация пищевода осложнилась ограниченным гнойным медиастинитом у 15 (26,3%), диффузным гнойным медиастинитом — у 29 (50,9%) больных. У 19 (33,4%) больных медиастинит сочетался с эмпиемой плевры. Сепсис имелся у 23 (40,4%), тяжелый сепсис — у 19 (33,4%), септический шок — у 2 (3,5%) больных.

При анализе больных использовали термины и понятия, предложенные R.C. Wone и принятые на Согласительной конференции обществ пульмонологов и реаниматологов США в 1991 году. Показатели шкалы SOFA служили критериями органной недостаточности. Для объективизации степени тяжести состояния применяли шкалу интегральной оценки SAPS.

Больные были разделены на две группы. В I (контрольную) группу включены больные с ограниченным гнойным медиастинитом, либо медиастинитом в стадии серозного воспаления — 28 человек (табл. 1). В группе боль-