

очень сильные) у пациентов длились минуты, частото (10-15 раз в сутки. Из сенсорных характеристик боли больные выбирали такие определения, как «пронзающая», «похожая на удар током», «резкая», «стреляющая». Больные основной группы после первой процедуры отмечали хороший обезболивающий эффект, исчезновение или уменьшение спонтанных болей в покое сразу после процедуры и их уменьшение или исчезновение на следующий день. В контроле значительное уменьшение болевого синдрома происходило на 5-7-е сутки лечения.

Таблица 1

Характеристики болевого синдрома у больных с одонтогенной невралгией тройничного нерва

Показатели	Исходно	3 сутки	7 сутки
Основная группа			
Самооценка боли по ВАШ, баллы	5,6±0,5	1,2±0,2**	0,2±0,01**
Количество слов по оценочной шкале	10,5±0,9	2,1±0,4**	0,4±0,2**
Количество слов по аффективной шкале	8,3±1,1	1,1±0,3**	0,5±0,1**
Количество слов по шкале силы боли	3,4±0,3	0,6±0,02**	0,1±0,04**
Общее число слов по шкале Р.Мелзак	22,2±1,4	3,8±0,9**	1,0±0,1**
Контрольная группа			
Самооценка боли по ВАШ, баллы	5,9±0,3	2,9±0,3*	1,8±0,05*
Количество слов по оценочной шкале	11,4±0,6	5,5±0,6*	2,3±0,4*
Количество слов по аффективной шкале	8,1±0,8	3,3±0,2*	1,9±0,3*
Количество слов по шкале силы боли	3,6±0,2	1,4±0,04*	1,1±0,07*
Общее число слов по шкале Р.Мелзак	23,1±1,8	10,2±0,7*	5,3±1,0*

Примечание: здесь и далее: * – достоверные отличия показателей по сравнению с исходными величинами при $p < 0,05$; ** – достоверные отличия между показателями в основной и контрольной группе при $p < 0,05$.

На фоне лечения на 3 сутки у больных основной группы самооценка боли по ВАШ снизилась на 78,6% ($p < 0,05$), а к окончанию курса лечения – на 96,4% ($p < 0,05$) (табл.1). У больных контрольной группы самооценка боли снижалась меньше: на 3 сутки лечения – на 50,8% ($p < 0,05$), на 7 сутки – на 69,5% ($p < 0,05$). Суммарно индекс боли по шкале Р.Мелзак в течение первой недели лечения уменьшился с $22,2 \pm 1,4$ до $1,0 \pm 0,1$ баллов в основной группе и с $23,1 \pm 1,8$ баллов до $5,3 \pm 1,0$ – в контроле. В основной группе ранговый индекс оценочной шкалы снизился в течение 7 сеансов на 96,2%, аффективной шкалы – на 93,9%, а по шкале интенсивности боли – на 97%. В контроле ранговый индекс через 7 дней лечения снизился, соответственно, по оценочной, аффективной и силовой шкале на 79,8%, 76,5% и 69,4%. У пациентов основной группы через 3 дня лечения частота пароксизмов за сутки уменьшилась с $14,2 \pm 2,1$ до $2,6 \pm 1,2$, а в контроле – с $13,9 \pm 2,4$ до $6,9 \pm 1,5$. Длительность одного пароксизма у больных основной группы через 3 дня лечения уменьшилась с $3,4 \pm 0,9$ мин. до $1,1 \pm 0,2$ мин., а в контроле с $3,9 \pm 0,6$ до $2,2 \pm 0,3$ мин.

У больных основной группы редукция болевого синдрома более выражена и происходила более сжато с большей интенсивностью по сравнению с контролем, а наибольшие изменения затронули шкалы оценки боли, что говорит о спаде напряжения в психоэмоциональном состоянии пациентов и о высокой субъективной оценке эффективности лечения (табл.2).

Таблица 2

Характеристики болевой чувствительности в челюстно-лицевой области у больных с одонтогенной невралгией тройничного нерва

Порог болевой чувствительности	Исходно	3 сутки	7 сутки
Основная группа			
В области края нижней губы, на стороне поражения, кг/см ²	0,8±0,06	1,6±0,08**	1,9±0,07**
В проекции крахмальных швов височной кости, кг/см ²	1,2±0,04	1,8±0,05**	2,5±0,08**
Контрольная группа			
В области края нижней губы, на стороне поражения, кг/см ²	0,9±0,05	1,2±0,05*	1,4±0,04*
В проекции крахмальных швов височной кости, кг/см ²	1,3±0,07	1,5±0,04*	1,6±0,06*

При лечении порог болевой чувствительности в области края нижней губы и в проекции крахмальных швов височной кости прирастал в двух группах, что говорило об уменьшении возбудимости болевых рецепторов, снижении числа и интенсивности влияния ноцицептивных факторов. Но в основной группе прирост порога болевой чувствительности выражен сильнее. На 3 сутки лечения у лиц основной группы порог болевой чувствительности в области края нижней губы вырос в 2 раза ($p < 0,05$), на 7 сутки – в 2,4 раза, а в контроле – на 33,3% и 55,5%, соответственно. Динамика порога в проекции крахмальных швов височной кости в обеих группах имела те же тенденции изменения.

Результаты фармакопунктуры, то есть введения лекарственных средств в область акупунктурных точек либо в проекционные зоны патологии, превышающую простую сумму рефлекторного и медикаментозного эффектов [5]. Частая встречаемость терапевтической псевдорезистентности при лечении одонтогенной невралгии тройничного нерва обуславливает интерес к фармакопунктуре как способу, позволяющему снизить устойчивость прозопагий к лекарственному купированию. В основной группе болевой синдром был купирован у 100% больных в течение первых 2 дней от начала сеансов фармакопунктуры. В контроле редукция болевого синдрома была достигнута на 5-7 сутки лечения. После купирования болевого синдрома больными обеих групп производили устранение дефектов первичного протезирования. После повторного протезирования в основной группе рецидив одонтогенной невралгии был выявлен только у 1 больной, а в контроле – у 7. Анализ данных табл.3 показал, что величина относительного риска рецидива стоматоневрологического осложнения была < 1 и можно говорить о снижении вероятности развития неврогенных прозопагий при использовании фармакопунктуры ультракаином, дипроспаном и α -липоевой кислотой.

Относительный риск развития рецидива одонтогенной невралгии – 0,14, снижение этого риска – %86,3, отношение шансов развития рецидива – 0,1. Риск рецидива одонтогенной невралгии при повторном протезировании был выше на 86,3% в контроле при стандартном лечении в отличие от фармакопунктуры.

Выводы. Фармакопунктура ультракаином, дипроспаном и α -кислотой в проекционных зонах тройничного нерва у больных при одонтогенной невралгии из-за дефектов первичного протезирования является эффективным методом лечения, позволяющим быстро купировать болевой синдром и снизить риск рецидива неврогенной прозопагии при повторном протезировании зубов.

Литература

1. Грачев Ю., Шмырев В. // Леч. врач. – 2008. – №8. – С.34–39.
2. Болевые синдромы в неврологической практике / Под ред. А.М. Вейна. – М., 2001.
3. Шток В.Н. Фармакотерапия в неврологии. – М., 2000.
4. Аметов А.С. // Трудный пациент. – 2006. – №4. – С.2–4.
5. Агасаров Л.Г. Фармакопунктура. – М., 2002.

УДК: 616. 98: 578-097-053.31-056.5

СОТНОШЕНИЕ ПРО- И ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ В СЫВОРОТКЕ КРОВИ У НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ С ВНУТРИУТРОБНОЙ ГЕНЕРАЛИЗОВАННОЙ ДНК-ВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ МАССЫ ТЕЛА

А.К. МАКСУТОВА, Е.Н. САМСОНОВА, Т.В. БЕЛОУСОВА*

Рассмотрены особенности иммунологической диагностики и частота подтверждения клинического диагноза у новорожденных детей с врожденными инфекциями в сыворотке у детей с генерализованной внутриутробной ДНК-вирусной инфекцией.

Ключевые слова: герпесвирусная и цитомегаловирусная инфекция

Внутриутробные инфекции и неонатальный сепсис являются наиболее актуальными и дискуссионными проблемами современной неонатологии. Множество вопросов в их диагностике и лечении возникают при использовании молекулярно-биологических и генных технологий, способствующих возросшей выявляемости внутриутробных инфекций (ВУИ), что позволило пересмотреть взгляд на внутриутробную патологию плода и считать ее преимущественно инфекционной [1,2]. Внутриутробным инфекциям принадлежит центральное место среди проблем перинатальной медицины. Частота их колеблется от 6 до 53%, достигая 70% среди недоношенных детей [3,4]. В структуре ВУИ вирусные и/или вирус-ассоциированные инфекции являются наиболее опасными и трудно прогнозируемыми. Частота внутриутробного инфицирования составляет ~10% всех беременностей и сильно влияет на показатели репродуктивных потерь. Частота ранней неонатальной заболеваемости и смертности при внутриутробном инфицировании ДНК-вирусной инфекцией колеблется от 5,3 до 27,4%, а мертворождаемость достигает 16,8% [5].

Частая причина смерти новорожденных – герпетические вирусные инфекции. Неонатальная инфекция, вызванная вирусом

* Новосибирский ГМУ, 630091 г. Новосибирск, Красный пр., 52

HSV, – тяжелая болезнь с высокой заболеваемостью и смертностью [6]. Прогноз неонатальной HSV-инфекции улучшился с появлением антивирусных препаратов типа видабина и ацикловира [7]. Но смертность от диссеминированной герпетической инфекции и тяжесть поражения ЦНС после инфекции остаются высокими [8]. Вирусная нагрузка в сыворотке и спинномозговой жидкости (СМЖ) (по обнаружению HSV ДНК методом ПЦР) не коррелирует с вирусной нагрузкой в пораженных тканях.

Представления о системном воспалительном ответе и цитокиновая концепция патогенеза сепсиса в клиническую практику введены R.C. Bone и W. Ertel [9]. R. Bone выделил три стадии развития системного воспалительного ответа. В I стадии в реакцию, прежде всего, вовлекаются клеточные факторы неспецифической резистентности – грануло- и моноцитарные фагоциты, которые с помощью цитокинов и гуморальных факторов репарации локализируют процесс на местном уровне. Во II стадии малые количества цитокинов высвобождаются из продуцирующих их клеток в системный кровоток и активируют регионарный адаптивный иммунитет и системные механизмы естественной резистентности организма. При этом уровень цитокинов с провоспалительной активностью тонко контролируется выработкой противовоспалительных цитокинов. При чрезмерном воздействии на организм повреждающего фактора, а также при неадекватной продукции цитокинов, обусловленной дефицитом и функциональной несостоятельностью клеток гранулоцитарно-моноцитарного ряда, при несостоятельности и истощении факторов и механизмов естественной резистентности нормальное формирование адаптивного иммунитета нарушается, воспалительный процесс последовательно генерализуется и закономерно переходит в III стадию. Происходит лавинообразное нарастание уровня провоспалительных цитокинов и их преобладание над противовоспалительными цитокинами, что клинически проявляется в форме сепсиса с множественными органными и системными дисфункциями или септическим шоком. Затем происходит истощение адаптационных механизмов, включая возможности иммунной системы, и развивается глубокий и продолжительный компенсаторный противовоспалительный ответ, сопровождающийся ранним и тяжелым иммунодефицитом [10].

Различные инфекционные возбудители являются своеобразным «первичным аффектом» болезни как комплексного патологического процесса, охватывающего организм. Патогенез инфекционного процесса достаточно сложен. Он включает ряд последовательных, «каскадно» протекающих этапов (реакций), вовлекающих в патологический процесс практически все органы и системы человека со специфической реакцией со стороны иммунной системы. В условиях инфицирования организма с последующим развитием эндо- и экзотоксикоза тканевые макрофаги и другие компоненты моноцитарно-макрофагальной системы (ММС), активированные микробными антигенами, начинают продуцировать ряд цитокинов. Этот триггерный механизм в большинстве случаев носит универсальный характер. Цитокины и другие биологически активные субстанции, формирующиеся в процессе антигенной стимуляции иммунной системы, являются медиаторами межклеточных реакций, участвующими в иммунном ответе, гемопоэзе, развитии воспаления и т. д.; они также обеспечивают взаимодействие иммунной системы с другими системами организма [11,12].

В зависимости от направленности действия все медиаторы можно отнести к двум основным группам – провоспалительные (инициирующие реакцию воспаления) и противовоспалительные (блокирующие воспалительные процессы). К провоспалительным агентам относят: фактор некроза опухолей-альфа (ФНО- α), ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-15, эластазу нейтрофилов, ИНФ- γ , протениназу, хемоаттрактантные белки моноцитов 1 и 2, фактор ингибции лейкемии или D-фактор, тромбоксан, фактор активации тромбоцитов (ФАТ), адгезивные растворимые молекулы, вазоактивные нейропептиды, фосфолипазу А2, тирозинкиназу, ИАП-1, свободные кислородные радикалы, простагландин, простагландин, CD 14 и многие другие. К противовоспалительным агентам относят: ИЛ-1 растворимый рецептор, ИЛ-4, ИЛ-10, ИЛ-13, тип II рецептора ИЛ-1, липополисахаридсвязывающие белки, ИЛ-2 растворимый рецептор, трансформирующий фактор роста- β , адреналин, ФНО- α растворимый рецептор, антагонист рецептора лейкотриена В4, растворимый CD 14, белки «теплого шока» и многие другие [11,12]. Без антигенной стимуляции

цитокиновая сеть функционирует на минимальном уровне, при этом клетки иммунной системы практически не выделяют цитокины и не реагируют на них. Нормально функционирующие механизмы иммунной системы препятствуют бесконтрольному выделению цитокинов и др. воспалительных медиаторов, обеспечивая адекватную реакцию организма на воспаление. В начале воспалительной реакции (ответ на первичное поступление микробов и их токсинов) в крови начинают появляться про- и противовоспалительные цитокины. Без антигенной стимуляции цитокины этих групп уравнивают активность друг друга. Это определяет благоприятное течение воспалительного процесса и способствует отграничению очага воспаления [13].

Но ряд инфекционных процессов не «подчиняется» описанной закономерности. При них создаются условия для непрерывного (многократного) поступления в ткани организма (брюшную полость, системный кровоток, биологические среды) антигенных структур (микроорганизмов, их экзо- и эндотоксинов). Это приводит к превалированию провоспалительной антигенной стимуляции над активацией противовоспалительного звена иммунитета, что обязательно запускает патологический механизм системной воспалительной реакции. Накопление в системном кровотоке и биологических средах организма избыточной концентрации провоспалительных медиаторов ведет к существенным альтеративным изменениям органов и систем человека.

Провоспалительные цитокины являясь необходимыми медиаторами эффективного противoinфекционного ответа, однако наряду с защитным эффектом могут оказывать повреждающее действие на организм, обуславливая развитие септического шока и полиорганной недостаточности. Противовоспалительные цитокины проявляют себя в качестве механизма негативного контроля за воспалительной реакцией, но при этом могут вызывать глубокое угнетение иммунитета и вести к иммуносупрессии, обуславливая высокую летальность, особенно среди недоношенных [14]. В основе многих неблагоприятных исходов при ДНК-вирусной инфекции вирусов простого герпеса 1,2 типа и 5 типа цитомегаловируса (ВПГ 1, 2 и 5ЦМВ) лежат иммунные механизмы. Показаны иммуносупрессивные свойства этих вирусов, способных индуцировать угнетение иммунных функций в результате снижения функциональной активности Т-лимфоцитов, естественных киллеров, макрофагов, продукции антител, интерлейкинов, интерферонов, активности цитотоксических Т-эффекторов [15,16], а особенно новорожденных и недоношенных.

Цель исследования – изучение особенностей и иммунологической диагностики и частоты подтверждения клинического диагноза у детей с врожденными генерализованными инфекциями по методам ИФА и ПЦР и сравнение уровней про- и противовоспалительных цитокинов у новорожденных с внутриутробной инфекцией вирусной этиологии в зависимости от массы тела.

Материалы и методы. Ретроспективно проанализированы 137 историй болезни новорожденных, поступивших в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТН) и отделение патологии новорожденных перинатального центра с диагнозом «Врожденная генерализованная инфекция TORCH, предположительно ДНК-вирусной этиологии». Проспективно под наблюдением находилось 120 детей с внутриутробной генерализованной инфекцией вирусной этиологии, из них 60 детей с нормальной массой тела (>2500 г) и 60 детей с низкой массой тела (<2500 г), в т.ч. с низкой массой тела (НМТ) – 44 больных, с очень низкой массой тела (ОНМТ) – 12 больных, и с экстремально низкой массой тела (ЭНМТ) – 4 больных с генерализованной внутриутробной ДНК-вирусной (в частности ВПГ и ЦМВ) инфекцией, распределенных в зависимости от массы тела. Обследование детей проводилось на базе отделения патологии новорожденных, инфекционного отделения недоношенных и отделения реанимации и интенсивной терапии детской муниципальной горбольницы №4 им. Гераськова г. Новосибирска в период с 2006-2008 гг. Наблюдение за инфицированными детьми велось в динамике, начиная с первых дней поступления в стационар, и включало выявление клинических признаков врожденной генерализованной вирусной инфекции, определения гематологических и биохимических показателей крови, гемостаза, исследование ликвора, проведение УЗИ паренхиматозных органов и мозга.

Отбор детей в группы шел на основании клинических проявлений внутриутробной генерализованной инфекции вирусной этиологии в периоде новорожденности, имеющих проявления синдрома системного воспалительного ответа, а также по сроку

Таблица 1

Показатели содержания ИФН-γ, ИЛ-1β, ФНО-α, ИЛ-6, ИЛ-4, ИЛ-2 в сыворотке крови у детей с внутриутробной генерализованной ДНК-вирусной инфекцией

Показатель, пг/мл	Доношенные (n=60) M ± m	Недоношенные (n=60) M ± m	Уровень значимости p
ИФН-γ	181,63 ± 7,79	139,89 ± 4,63	p=0,000**
ИЛ-1β	109 ± 9,34	83,55 ± 4,54	p=0,014*
ФНО-α	29,89 ± 2,16	23,23 ± 1,54	p=0,013*
ИЛ-6	32,24 ± 2,78	25,88 ± 2,51	p=0,093
ИЛ-4	31,22 ± 2,95	31,23 ± 2,17	p=0,999
ИЛ-2	20,73 ± 1,29	20,47 ± 0,58	p=0,853

Примечание: * – статистически значимые различия (p<0,005)
** – статистически значимые различия (p<0,001)

гестационного возраста и массе тела. Лабораторная проверка велась на ранних этапах наблюдения за детьми в отделении реанимации и интенсивной терапии, отделений патологии новорожденных, инфекционном отделении недоношенных. Для диагностики использовали серологические и молекулярно-биологические методы с определением Ig M и Ig G к ВПГ 1,2 и 5 ЦМВ методом ИФА с использованием реагентов ProCon («Протеиновый контур», СПб, Россия) и обнаружением ДНК-вирусов методом ПЦР у детей (тест системы ЗАО «Вектор-Бест»).

Определение содержания цитокинов ИФН-γ, ИЛ-1β, ФНО-α, ИЛ-6, ИЛ-4 и ИЛ-2 в сыворотке крови (забор сыворотки крови осуществлялся по остаточному принципу, оставшейся сыворотки после биохимического исследования) определялось ИФА с использованием реагентов ProCon («Протеиновый контур», Санкт-Петербург, Россия). Статистическую обработку результатов вели по программам «BIOSTAT» и «SPSS 15EVAL». Анализ результатов – с использованием средней арифметической, ошибки средней, критерия Стьюдента, а также применением критерия Манна – Уитни. Различия принимались за достоверные при p<0,05.

Результаты. Из числа ретроспективно обследованных больных родились доношенными 35 детей (25,5%), 102 ребенка (74,5%) – недоношенными, в том числе с НМТ – 57 (42%), ОНМТ – 35 (25,5%), ЭНМТ – 10 (7,3%). Из их числа 15 (11%) детей умерли, при этом из группы недоношенных – 14 (93%), преимущественно с ЭНМТ 10 (67%). При иммуногенетическом исследовании выявить присутствие генетического материала возбудителей удалось у 60 (44%) больных с манифестными признаками текущей инфекции. Ассоциированная вирусная инфекция (ЦМВ + ВПГ) подтверждена у 20 (15%) детей, из них у 6 (17%) доношенных и у 14 (14%) недоношенных. Герпетическая этиология врожденной инфекции подтверждена у 16 (12%) больных, из них у 5 (15,4%) доношенных и у 11 (11%) недоношенных, ЦМВ-этиология подтверждена у 24 (17,5%) новорожденных, в т.ч. у 10 (29%) доношенных и у 10 (14%) недоношенных.

Наряду с этим полимикробная, ассоциированная вирусная + бактериальная инфекция установлена у 59(43%) больных, из них у 9(26%) доношенных и у 50 (49%) недоношенных новорожденных, а полимикробная ассоциация в форме вирусной + бактериальной + грибковой этиологии определена у 18(13%) детей, в том числе у 4 (11%) доношенных и у 14 (14%) недоношенных. Этиологию врожденной инфекции удалось подтвердить у 22 (63%) доношенных и у 38 (37%) недоношенных детей. Верификация этиологии врожденной инфекции методами ИФА и ПЦР проводилась первоначально в условиях пребывания детей в ОРИТН, т.е. в раннем неонатальном периоде и повторно при переводе их в ОПН. С учетом клинико-параклинических данных и повторного иммунологического и иммуногенетического исследования, в случае неудачи при первичном исследовании верифицировать диагноз с расшифровкой этиологии удалось в период пребывания детей в ОРИТН у 29(21%) больных – у 9 (26%) доношенных и у 20 недоношенных (20%, в последующем в условиях ОПН у 31(23%) новорожденных – у 11(31,4%) доношенных и у 20(20%) недоношенных. У 77(56%) детей с отрицательными результатами ПЦР этиология врожденной инфекции подтверждена наличием сероконверсии по ИФА.

Таким образом, частота верификации этиологии врожденного инфекционного процесса с манифестными клиническими его проявлениями на этапе пребывания ребенка в условиях ОРИТН, т.е. в раннем неонатальном периоде, по данным ПЦР-исследования составила 21% (29 больных), в позднем неонатальном периоде 23% (31 больной). Подтверждение этиологии инфекционного процесса установлено у 60 (44%) больных. Более чем у половины больных не удалось обнаружить «геном» вируса, этиология инфекционного процесса у них подтверждена лишь при появлении сероконверсии (динамике титров Ig G с интервалом в исследовании ИФА сыворотки крови через 2 недели). Частота обнаружения генетического материала вирусных возбудителей зависела от степени зрелости организма, у доношенных она составила 22 (63%), у недоношенных – 38 (37,2%). Установлена определенная зависимость частоты обнаружения маркеров возбудителя от исследуемого материала; частота обнаружения генома ДНК вирусов в крови получена в 20 (15%) случаях, в слюне – в 4(3%) случаях, в моче – у 50(36,4%), в ликворе – у 6(4,4%) больных.

В табл. 1 приведены результаты исследования содержания ИФН-γ, ИЛ-1β, ФНО-α, ИЛ-6, ИЛ-4, ИЛ-2 в сыворотке крови больных детей с врожденной генерализованной вирусной инфекцией. У доношенных детей отмечались более высокие показатели содержания провоспалительных цитокинов в сыворотке крови, таких как ИФН-γ, ИЛ-1β, ФНО-α (p<0,005) по сравнению с аналогичными показателями у недоношенных детей, что говорит о более выраженном воспалительном ответе у доношенных детей с врожденной генерализованной вирусной инфекцией. При этом цитокины из факторов защиты организма от инфекций могут превратиться в фактор агрессии, способствуя развитию деструктивных процессов и формированию полиорганной недостаточности. Более низкие показатели ИФН-γ, ИЛ-1β, ФНО-α в сыворотке крови у недоношенных детей можно объяснить как меньшим количеством иммунокомпетентных клеток, синтезирующих провоспалительные цитокины, так и их низкой функциональной активностью у данной группы пациентов.

Уровни содержания цитокинов ИЛ-6 и ИЛ-2 достоверно не различаются у доношенных и недоношенных детей (p>0,005). Уровень противовоспалительного цитокина ИЛ-4 также достоверно не отличался между двумя группами новорожденных детей (p>0,005). При сравнении соотношения между ИФН-γ и ИЛ-1β как у доношенных так и недоношенных, достоверно преобладал уровень ИФН-γ (p<0,005), что является одним из подтверждений вирусной этиологии заболевания. Но при этом содержание ИФН-γ в сыворотке крови у недоношенных детей было ниже, чем у доношенных. Одним из индукторов синтеза ИФН-γ является ИЛ-2, но содержание этого цитокина достоверно не различалось у доношенных и недоношенных детей (p>0,005). Можно предположить, что у недоношенных детей вирусы в большей степени подавляют интерферон-синтезирующий механизм клеток за счет угнетения синтеза активирующих белков и протеинкиназы. Повреждение иммунной системы в период раннего онтогенетического развития может вести к возникновению врожденных иммунных дефектов и являться фоном для дальнейшей репродукции вируса и фоном для развития рецидивирующих заболеваний различной локализации [2, 3, 8]

Таблица 2

Сравнение содержания цитокинов в сыворотке крови у доношенных детей с нормальной массой тела и недоношенных (с НМТ, ОНМТ, ЭНМТ) детей внутриутробной генерализованной ДНК-вирусной инфекцией

пг/мл	Норм. Масса (n=60) M ± m	НМТ (n=44) M ± m	p	ОНМТ (n=12) M ± m	p	ЭНМТ (n=4) M ± m	p
ИФН-γ	181,63±7,8	127,3±4,85	0,000**	166,6±3,36	0,745	199±4,76	0,332
ИЛ-1β	109±9,34	82±5,45	0,000**	87,68±10,36	0,445	88,16±3,02	0,382
ФНО-α	29,89±2,2	21,34±1,3	0,002*	29,39±5,31	0,745	25,59±8,49	0,598
ИЛ-6	32,24±2,78	25,94±3,05	0,131	26,05±5,04	0,492	24,84±10,52	0,523
ИЛ-4	31,22±2,95	31,37±2,6	0,298	34,29±4,3	0,089	20,56±5,23	0,353
ИЛ-2	20,73±1,29	20,39±0,68	0,083	21,24±1,45	0,308	19,02±0,49	0,792

Примечание: * – статистически значимые различия (p<0,005)
** – статистически значимые различия (p<0,001)

При сравнении уровня цитокинов (табл. 2) у детей, родившихся доношенными и имеющих нормальную массу тела, и недоношенными детьми мы обнаружили достоверно значимо больший уровень ИФН-γ, ИЛ-1β, ФНО-α и более низкий уровень противовоспалительных цитокинов у детей, имеющих нормальную массу тела в сравнении с детьми, имеющими более низкую массу тела. Баланс медиаторов воспаления смещен в сторону

преобладания протеаз плазменного и нейтрофильного происхождения, токсических метаболитов на фоне недостатка противовоспалительных медиаторов. Это говорит об ограниченности резервов иммунной адаптации и характеризуется как «дефицитный вариант». Это доказывает то, что состояние незрелости организма определяет развитие иммунного ответа. Даже у доношенных детей с нормальной массой тела проявлялось состояние недостаточности иммунной системы, т.к. внутриутробно начатая инфекция, возможно, приостановила развитие и созревание тех или иных систем, в частности иммунной. ИЛ-6 выступает и в роли антагониста провоспалительной активности, что проявляется тем, что ИЛ-6 ингибирует синтез ИЛ-1 и ФНО на уровне транскрипции белка и супрессирует ряд их стимулирующих эффектов, индуцирует синтез растворимого антагониста ИЛ-1 и растворимого рецептора к ФНО, снижает стимуляцию макрофагов провоспалительными цитокинами, супрессирует активность респираторного взрыва, индуцирует продукцию природных антагонистов и ингибиторов ИЛ-1 и ФНО-α.

Сравнение содержания интерферона-γ (ИФН-γ), интерлейкина-1 β (ИЛ-1 β), фактора некроза опухоли-α (ФНО-α), интерлейкина-6 (ИЛ-6), в сыворотке крови у доношенных детей и недоношенных детей внутриутробной генерализованной ДНК вирусной инфекции, пг/мл

(n=60)	ИФН-γ	ИЛ-6	p	ИЛ-1β	ИЛ-6	p	ФНО-α	ИЛ-6	p
Доношенные	181,63 ±7,79	32,24 ±2,78	p=0,00**	109 ±9,34	32,24 ±2,78	p=0,000**	29,89 ±2,16	32,24 ±2,78	p=0,507
Недоношенные	139,89 ±4,63	25,88 ±2,51	p=0,00**	83,55 ±4,54	25,88 ±2,51	p=0,000**	23,23 ±1,54	25,88 ±2,51	p=0,370

Примечание: * – статистически значимые различия (p<0,005)
** – статистически значимые различия (p<0,001)

Из табл. 3 видно, что уровни ИФН-γ и ИЛ-1β у доношенных и у недоношенных детей достоверно преобладают над уровнем ИЛ-6. А уровень ФНО-α у доношенных и у недоношенных значимо не различался при сравнении с уровнем ИЛ-6.

Литература

1. Учайкин В. Ф. // Педиатрия. – 2003. – № 3. – С. 6–10
2. Нисевич Л. Л. // Мат.-лы. II конгресса педиатров-инфекционистов России. – М., 2003. – С. 131–132.
3. Шабалов Н. П. // Педиатрия. – 2000. – № 1. – С. 87–91.
4. Володин Н. Н. // Педиатрия. – 2000. – № 4. – С. 4–8.
5. Сучков С. В. // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2007. – Т. 6, №3. – С. 73–81.
6. Долгих Т. И. // Педиатрия. – 2001. – № 5. – С. 43–46.
7. Crumpacker C. // Fields virology. Philadelphia: Lippincott Williams. & Wilkins. – 2001. – P. 393–33.
9. Kimura H. // J. Med. Virol. – 2002. – № 67. – P. 349–53.
9. Bone R. C. // Ann. Intern. Med. – 1996. – №125. – P. 1–690.
10. Лебедев В. Ф. СПб.: Изд-во Санкт-Петербургского университета, 2002. – С. 72.
11. Алямовская Г. А., Кешишян Е. С., // Вопр. вирусол. – 2005. – №1. – С. 14–19.
12. Володин Н. Н., Дегтярева М. В. // Педиатрия. – 2001. – № 4. – С. 4–8.
13. Авдеева М. Г., Шубич М. Г. // Клин. лабор. диагн. – 2003. – № 6. – С. 3–10.
14. Черных Е. и др. // Мед. иммунол. – 2001. – Т. 3, №3. – С. 415.
15. Kimura H. et al. // Arch. Dis. Child. Fetal. Neonatal Ed. – 2003. – Vol. 88. № 6. – P. – 483–486.
16. Барычева Л. Ю. // Рос. вест. перинат. и педиатрии. – 2004. – № 3. – С. 48–54.

CORRELATION OF THE PRO- AND ANTI-INFLAMMATORY CYTOKINES IN BLOOD SERUM IN NEW-BORN INFANTS WITH INTRA-UTERINE GENERALIZED DNA VIRUS INFECTION DEPENDING ON BODY WEIGHT

A.K. MAXUTOVA, E.N. SAMSONOVA, T.V. BELOUSOVA

Summary

The article presents the features of immunologic diagnostics and frequency verification of clinical diagnosis in new-born infants with intra-uterine generalized DNA virus infection by (immune-enzyme analysis) IEA and (polymerase chain reaction) PCR methods of studies and results of the comparative analysis of cytokines: interferon-γ (IFN-γ), tumor necrosis factor-α (FNO-α), interleukin 1 β (IL-

1β), interleukin 6 (IL-6), interleukin 4 (IL-4), interleukin 2 (IL-2) repertoire in serum of 60 term and 60 preterm infants: (including with low body weight (LBW) – 44 patients, with very low body weight (VLBW) – 12 patients, and with extremely low body weight (ELBW) – 4 patients) with generalized fetal DNA viral infections (in particular herpes virus and cytomegalovirus) infection distribute to depending on body weight. Examination included patients of neonatal period with clinical displays generalized herpes virus and cytomegalovirus infection, with displays of a syndrome system inflammatory response (SIRS) and clinical presentations of multiple organs failure.

Key words: intra-uterine, fetal herpesvirus infection

УДК 616.33\34-053.2

ЭХОГРАФИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ ТОЛЩИНЫ СТЕНКИ ЖЕЛЧНОГО ПУЗЫРЯ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ЖЕЛЧЕВЫВОДЯЩЕЙ СИСТЕМЫ У ДЕТЕЙ

Таблица 3

В.Г.САПОЖНИКОВ, О.В.СЕМЕНОВА, В.Г.МОЗАЛЕВ*

Возможность получения изображения стенки желчного пузыря и измерения её толщины является одним из преимуществ эхографии перед другими диагностическими методами исследования. Толщина стенки желчного пузыря является важным диагностическим критерием для подтверждения или отрицания клинической симптоматики холецистита у ребенка.

Ключевые слова: толщина стенки желчного пузыря

Само по себе утолщение стенки желчного пузыря неспецифично [1–2]. Причинами диффузного утолщения стенки желчного пузыря могут быть портальная гипертензия, асцит, острый и хронический гепатит, цирроз, хроническая сердечная недостаточность, сепсис, артефакты – косое сечение, плохое наполнение желчного пузыря (после еды). При отсутствии таких причин и подозрении по результатам опроса и объективного клинического обследования на холецистит, увеличение толщины стенки желчного пузыря можно считать диагностическим признаком воспаления. При холецистите диффузное увеличение толщины стенки желчного пузыря обычно сочетается с её неоднородностью, слоистостью. Ультразвуковые критерии в динамике нередко более точно характеризуют патологический процесс и его течение, чем клиническая и лабораторная диагностика [6]. Причиной утолщения стенки желчного пузыря при холецистите является гипертрофия мышечного и эпителиального слоя и разрастание соединительной ткани в подэпителиальном и мышечном слое. При остром холецистите или обострении хронического холецистита, утолщение стенки желчного пузыря обусловлено также отеком и воспалительной инфильтрацией. Утолщение стенки желчного пузыря выявляется не у всех больных холециститом [1]. Толщина и эхогенность стенки варьируются в зависимости от стадии болезни [4, 6].

У взрослых при холецистите описывают толщину стенки желчного пузыря до 20 мм, критерием утолщения является толщина >3 мм [2]. Толщина стенки желчного пузыря не зависит от возраста [2]. Однако у детей такая толстая стенка желчного пузыря не выявляется, так как мышечная оболочка у маленьких детей развита слабо. За период детского возраста нарастание массы мышечной оболочки желчного пузыря от рождения ребенка до 14 лет увеличивается в 30 раз, а размеры – в 3 раза. По результатам обследования детей толщина пораженной стенки может достигать 6–8 мм, а утолщением у детей раннего возраста считают стенку толщиной >1 мм [4]. Точность измерений при такой толщине ограничена разрешающей способностью УЗ-сигнала. На частоте 5 МГц, разрешающая способность УЗ-сигнала составляет 1 мм [3], а для обследования желчевыводящей системы у детей используют датчики с частотой 5–7 МГц. При обследовании детей старшего возраста используют те же критерии, что и у взрослых. Учитывая важность для диагностики толщины стенки желчного пузыря, надо определить диагностические границы этого УЗ-критерия.

* Тульский госуниверситет, Россия; Витебский ГМУ, Беларусь