

В процессе данного эксперимента нам не удалось определить LD50 как при использовании основы, так и фармацевтических композиций, что является свидетельством возможности в будущем применения гелей в педиатрической практике. После выявления отсутствия токсичности и безопасности применения изучаемых основ и композиций, содержащих фармакологически активные вещества (лидокаин, хлоргексидина биглюконат, пefлоксацин, кетанов), было проведено исследование по оценке ранозаживляющего действия их при использовании модели термического ожога на белых крысах различного пола и возраста.

В ходе исследования установлена ранозаживляющая способность кремнийорганического и кремнийтитанорганического глицерогидрогелей. Однако значительный ранозаживляющий эффект проявился на фоне фармацевтических композиций. Так, у контрольных (нелеченных) животных заживление ожоговой раны продолжалось до 25-30 суток, на фоне основ – 19-22 дня, а на фоне композиций – 14-16 суток. Кроме того, при аппликации препаратов рубцы формировались эластичными с первичным натяжением, которые к 30-м суткам покрывались нежным шерстистым покровом особенно у молодых крысят. Таким образом, разработанные основы для мягких лекарственных форм и созданные опытные образцы фармацевтических композиций, в будущем – после клинических испытаний – могут быть внедрены в педиатрическую практику.

*С.Н. Козлов, Е.В. Савельева, Е.Г. Куцая, Т.В. Шалина, Ж.Б. Бутабаева,
Л.В. Иванова, А.Г. Коробкина, Ю.М. Микушина*

ИННОВАЦИОННАЯ МОДЕЛЬ ОРГАНИЗАЦИИ ПОМОЩИ ДЕТЯМ В СЕМЬЯХ С ОППОРТУНИСТИЧЕСКИМИ ИНФЕКЦИЯМИ В СИСТЕМЕ «МАТЬ-ДИТЯ»

Уральская государственная медицинская академия

Проблемы здоровья и качества жизни детей являются приоритетными в профилактической педиатрии. Поиск причинно-следственных факторов и роли оппортунистических инфекций в развитии отклонений в состоянии здоровья детей позволяет разрабатывать и внедрять превентивные здоровьесберегающие технологии в педиатрии.

В настоящее время инфекционные заболевания занимают доминирующее место в патологии человека и, по прогнозам экспертов ВОЗ, в XXI веке роль инфекции в структуре общей заболеваемости будет возрастать [4]. Продолжается рост числа заболеваний, сопровождающихся вторичными иммунодефицитными состояниями, различными по степени тяжести, продолжительности и характеру вовлечения звеньев иммунной системы. Среди многочисленных факторов, оказывающих непосредственное влияние на иммунную систему, заслуживают особого внимания вирусы семейства герпеса [5]. Достижения молекулярной диагностики увеличили вероятность выявления герпесвирусных инфекций и свидетельствуют о неуклонном росте числа инфицированных среди взрослого и детского населения. Важно отметить проблему внутриутробных и оппортунистических инфекций, возникающих в условиях наследственно обусловленного или приобретенного иммунодефицита [2].

С начала 90-х годов наметился отчетливый рост заболеваний, передающихся половым путем, ухудшение качественных показателей здоровья детей с возрастанием перинатального поражения ЦНС в 8-10 раз, эндокринной патологии в 5 раз, увеличением анемии у беременных и детей раннего возраста, осложненного течения беременности с развитием гестационных пиелонефритов, сокращение удельного веса физиологического течения беременности, низкий процент рождения детей с I группой здоровья, достигающей усилиями педиатров к году 24%. В данных условиях возникла необходимость концентрации научных исследований, направленных на расшифровку причинно-следственных факторов данных негативных тенденций, что позволило предложить организационные мероприятия на муниципальном уровне по мониторингу за здоровьем беременных женщин [патент «Интегрированный модуль оценки здоровья семьи» № 2125829, зарегистрирован 10.02.99, приоритет от 04.09.96 г., разработан профессором Козловой С.Н. и соавторами] и Межведомственную программу по организации, укреплению и сохранению здоровья у детей, которая положена в основу программы «Здоровье маленьких горожан» [Полезная модель № 27341 «Интегральная модель здоровьесберегающих технологий», приоритет от 01.07.02 г., зарегистрирована 20.01.03 г. Авторы: С.Н. Козлова, А.В. Меренков, Л.А. Семенов].

С 1995 года ведется разработка организации принципов оказания помощи детям на основе семейного подхода с мониторингом здоровья детей, рожденных в семьях с оппортунистическими инфекциями, предложена организационная модель для реализации наблюдения за данной группой детей.

В 1999 году по приказу ректора Уральской государственной медицинской академии (Засл. деятель науки, академик РАЕН А.П. Ястребов) создан Академический медицинский центр «Семья и здоровое поколение» (директор – проф., член-корр. РАИИ С.Н. Козлова),

приказ № 148р от 17.06.99 г. В соответствии с Положением о Академическом медицинском центре, утвержденном приказом № 99р от 7.04.00 г., определен предмет деятельности на развитие научного направления и внедрения патента «Способ интегральной оценки здоровья семьи», № 2122832, зарегистрирован 10.12.98 г., приоритет от 04.09.96 г.

В Академическом медицинском центре «Семья и здоровое поколение» изучалась клиническая иммунология внутриутробных инфекций у женщин в период беременности и их потомства; осуществлялась оценка состояния иммунологического здоровья детей, рожденных в семьях с урогенитальными инфекциями; разработка и внедрение новых технологий ранней диагностики, профилактики и иммунореабилитации TORCH-инфекций; здоровьесберегающих профилактических технологий в педиатрии в системе «мать-дитя».

Структурные подразделения АМЦ: консультативный прием в системе «мать-дитя», лаборатория ИФА-диагностики инфекционной и неинфекционной патологии, лаборатория молекулярно-генетических методов исследования, ультразвуковая диагностика.

Медицинские услуги, оказываемые в АМЦ, пользовались спросом у населения г. Екатеринбурга и Свердловской области, о чем свидетельствует увеличение потока пациентов на консультативный прием с 538 (1999-2000 гг.) до 3978 (2007 г.). За период с 1999 г. по 2008 г. выполнено 39152 консультации, в структуре обратившихся преобладали дети раннего возраста - 50,7% (2002 г.) - 42,7% (2007 г.).

В АМЦ «Семья и здоровое поколение» проводилась расшифровка CMV, HSV, Chl. pneumoniae, Toxo IgG и IgM, Chl. trachomatis IgG и IgA, Ureap. urealyticum и Mycop. hominis IgG методом иммуноферментного анализа (ИФА) с помощью тест систем ЗАО «Вектор-Бест» (г. Новосибирск) на спектрофотометре Stat Fax 303+. Определение антител к вирусу гепатита С (anti-HCV IgG summ) проведено методом ИФА с помощью тест систем третьего поколения ЗАО «Вектор-Бест» (г. Новосибирск) и НПО «Диагностические системы» (г. Новгород), структурные (core) и неструктурные (NS3, NS4, NS5) белки IgG к HCV тест-системами «РекомбиБест anti-HCV спектр» ЗАО «Вектор-Бест». Индикацию DNA CMV, HSV, Chl. trachomatis, Ur. urealyticum, Mycoplasmae spp., Toxo выполняли молекулярно-генетическим методом (PCR) с определением в моче, соскобах, сыворотке крови, грудном молоке наборами «АмплиСенс» на амплификаторе «Терцик» МС-2 (Москва).

В структуре профильного потока пациентов чаще регистрировалась микст инфекция (28%). Исследование частоты выявления маркеров TORCH-инфекции в Академическом медицинском центре за 2002-2007 г. представлены на рисунке 1.

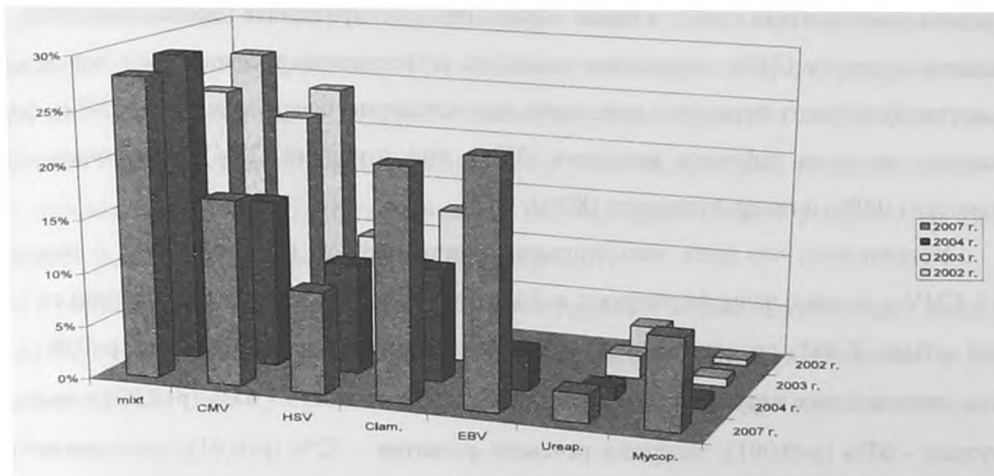


Рисунок 1. Частота индикации маркеров TORCH-инфекции в АМЦ «Семья и здоровое поколение»

В АМЦ «Семья и здоровое поколение» проведена комплексная оценка состояния здоровья детей, рожденных в семьях с оппортунистическими инфекциями, и разработаны пути совершенствования здоровьесберегающих технологий в системе «мать-дитя». Комплексное изучение роли DNA герпесвирусных инфекций выявило их значимость в риске угрозы невынашивания беременности (46,7%) и регрессирующего течения (13,3%), рождения детей в глубокой гипоксии (83,3%), нарушения адаптации в периоде новорожденности, а также формирования синдрома задержки развития плода (41,2%).

Активная репликация CMV в период беременности приводит к развитию железодефицитной анемии в I (42%), II (75%), III (92,8%) триместрах с истощением тканевого и транспортного депо железа и формированием железодефицитной анемии II степени у 32% женщин. Репликация вируса (DNA CMV+) коррелирует с уровнем снижения сывороточного железа ($r=-0,89$) и ферритина ($r=-0,78$).

Установлена значимость активной репликации CMV в периоде беременности в формировании качественных показателей здоровья потомства: снижение уровня физического развития (65,5%), уменьшении II группы здоровья (21,7%), увеличении риска развития железодефицитной анемии (85,9%), со снижением уровня гемоглобина, эритроцитов, среднего содержания гемоглобина в эритроците, сывороточного железа и ферритина.

Доказан высокий риск рождения детей с синдромом соединительнотканной дисплазии и малых сердечных аномалий (95,6%): аномальные хорды (78,2%), пролапс митрального клапана (17,3%) и врожденный порок сердца (8,6%) от DNA CMV позитивных женщин в период беременности.

Для цитомегаловирусной инфекции (DNA PCR+) характерны двигательные нарушения в виде миотонического синдрома (72%), задержка стато-моторного развития и экстрапи-

рамидная симптоматика (83%), а также аффективно-респираторные пароксизмы (48%), парциальные судороги (24%), нарушение пищевого и гипердинамического типа поведения. К семилетнему возрасту нарастают поведенческие нарушения с агрессивностью (56%), формированием синдрома дефицита внимания (33%), инфантилизма (28%), эмоциональной лабильности (100%) и гиперактивности (80%).

Установлено, что дети, находящиеся на естественном вскармливании с экскрецией DNA CMV в молоке, чаще формируют нейropsychические нарушения в сравнении со здоровыми детьми. У 48% исследуемых отмечается задержка моторного развития ($p < 0.001$), синдрома двигательных нарушений и пирамидная недостаточность - 63% ($p < 0.001$), мышечная дистония - 67% ($p < 0.001$), задержка речевого развития - 52% ($p < 0.01$), негативизм - 48% ($p < 0.02$), истероидное поведение - 30% ($p < 0.05$), метеозависимость, гипертензионный синдром - 67% ($p < 0.02$), диссомнии - 44% ($p < 0.002$), тремор - 63% ($p < 0.001$), судорожный синдром и аффективно-респираторные приступы - 33% ($p < 0.05$).

Определены клинические особенности неврологических нарушений, ассоциированных с герпетической HSV I-II типа, в виде превалирования синдрома комплекса пирамидной недостаточности (83%), развития парезов конечностей (67%), клонико-тонических судорог (29%), перивентрикулярной лейкомаляции (62%) и ишемии, задержки психоречевого развития и формирования аутизма у 52% детей к трехлетнему возрасту.

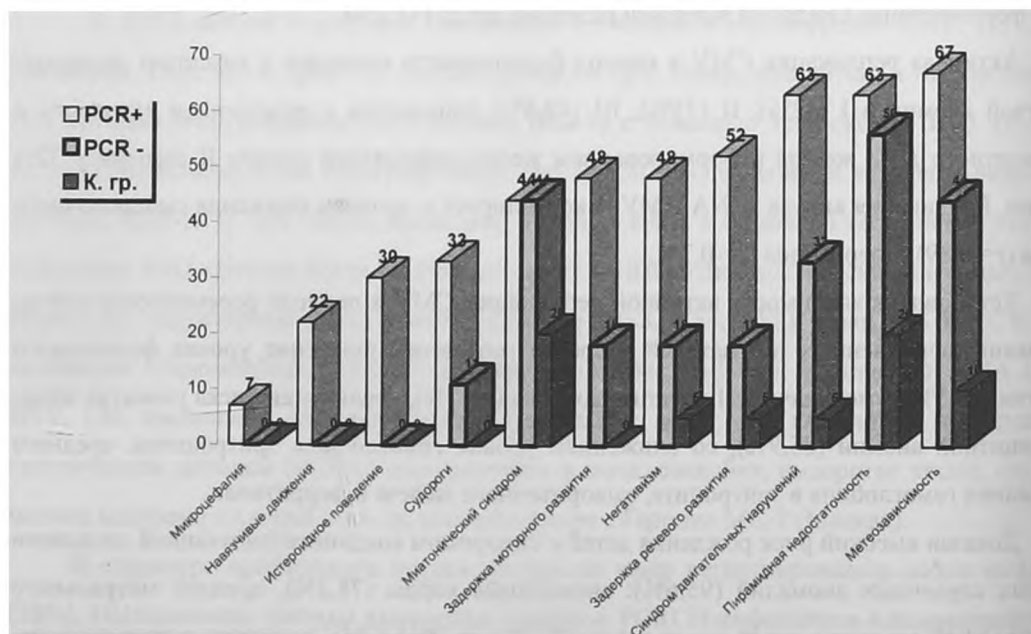


Рисунок 2. Частота встречаемости симптомов при экскреции вирусов в грудном молоке

Активная репликация вируса и постнатальное инфицирование грудным молоком сопровождается повышением продукции IFN γ в крови детей, которая коррелирует с индикацией DNA CMV в грудном молоке ($\kappa=0,68$) и высокими титром IgG к CMV (1/25600) в крови лактирующих женщин. При высоких значениях IFN γ увеличивается риск развития эпилептических пароксизмов ($p<0,001$). Превалирование Th2-хелперного ответа второго типа (IL4) проявляется задержкой темпов речевого развития ($p<0,01$).

Изучена частота индикации DNA вирусов в грудном молоке лактирующих женщин методом PCR и установлено: моноинфекция CMV выявлена у 37%, герпетическая – у 14%, mixed-инфекция (CMV+HSV) – у 6%, отсутствовала экскреция вирусов в грудном молоке – у 43% женщин.

Исследовано влияние микроэлементного и иммунологического состава грудного молока лактирующих женщин с цитомегаловирусной инфекцией на состояние здоровья детей раннего возраста. Выявлено, что дети, находившиеся на естественном вскармливании PCR CMV+ грудным молоком, формировали перинатальную патологию ЦНС в виде гипертензионного синдрома (71,4%), анемию I степени, частые ОРВИ (38,7%) на первом году жизни по сравнению с группой детей, получавших PCR CMV- грудное молоко ($p<0,05$).

Реактивация цитомегаловирусной инфекции и выделение вируса с грудным молоком характеризуется нарушением иммунобиологического состава грудного молока и проявляется снижением sIgA и лактоферрина, поддерживая репликацию вируса и повышая риск контаминации условно-патогенной микрофлоры с формированием дисбактериоза кишечника у 51% детей раннего возраста.

У кормящих женщин с маркерами цитомегаловирусной инфекции установлена частота дефицита микроэлементов в грудном молоке: железа (93%), цинка и селена (85%), кальция (87%), магния (65%). Полимикронутриентный дефицит по четырем и пяти микроэлементам определены у 54% лактирующих женщин с маркерами цитомегаловирусной инфекции.

Прогностическими значениями формирования группы часто болеющих детей являются уровни IFN γ менее ($39,45\pm 4,47$ пг/мл), при которых в 2,5 раза увеличивается кратность и продолжительность острых респираторных вирусных инфекций на первом году.

Доказана роль CMV, EBV-инфекций в формировании группы часто болеющих детей с аденоидными вегетациями, пересмотрены технологии ранней диагностики, лечения и восстановления здоровья с восстановлением показателя индекса резистентности, стойким сокращением в течение двух лет частоты респираторных заболеваний, что позволило достигнуть клинического и экономического эффекта.

В АМЦ «Семья и здоровое поколение» проведен мониторинг за группой беременной женщин с репликативной формой вирусного гепатита С и без репликации HCV. Изучено

распределение генотипов HCV среди беременных и выявлено преобладание в исследуемой группе генотипа 1b (62,5 %). Доказано совпадение генотипов HCV у матери и ребенка в 80% случаев. Уровень вертикальной передачи HCV RNA от матери к ребенку составил 23,7%.

При гепатите С гипербилирубинемия встречалась у 71,4% детей, в то время как у носителей антител к HCV лишь у 37,7% ($p < 0,05$). С 2002 года совершенствуются технологии ранней диагностики неонатальных и вирусных гепатитов у детей раннего возраста и расшифровка гипербилирубинемий. Установлено, что ведущим клиническим симптомом у детей в возрасте 1 мес. с вирусным гепатитом С являлась гипербилирубинемия, которая встречалась в два раза чаще, чем у детей в группе носителей антител. У детей раннего возраста, рожденных от RNA HCV позитивных матерей, при манифестации инфекции в возрасте 2-4 мес. наблюдалась гепатомегалия у (92,8%), гипербилирубинемия (85,7%), синдром цитолиза с увеличением АЛТ (64,2%) и увеличение щелочной фосфатазы (42,8%).

Изучены особенности иммунного ответа к структурным и неструктурным белкам вируса гепатита С, доказана высокая информативность детекции антител к HCV NS3 (геликазе) вируса, показатели которой коррелируют с определением вируса в сыворотке (RNA-HCV+) ($r = 0,97$ $P < 0,05$) и содержанием прямого билирубина ($r = 0,89$ $P < 0,05$) у детей раннего возраста (рис.3).

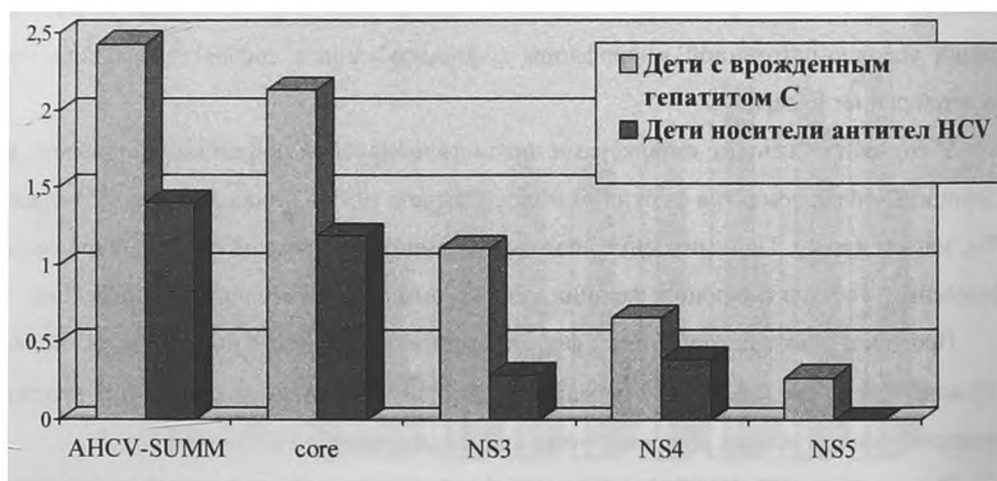


Рисунок 3. Сравнение оптической плотности антител в сыворотке крови детей с врожденным вирусным гепатитом С и носителей антител к HCV

Уточнены особенности иммунного ответа в системе «мать-дитя» у HCV RNA+ детей в виде лимфоцитоза, активации маркеров межклеточной адгезии CD11b, CD3, CD4 – лимфоцитоза и NK клеток CD16/56, супрессии по маркеру HLA-DR, снижением уровня компонента CH_{50} и формированием иммунного ответа по Th1 типа с увеличением продукции

IFN- γ . Клиника RNA HCV+ вирусного гепатита С у детей сопровождалась увеличением спонтанной продукции TNF- α и IL-6, что может служить дополнительным маркером репликации HCV у детей, рожденных от матерей с хроническим вирусным гепатитом С (рис. 4).

Уточнены особенности биохимических показателей у детей с цитомегаловирусным гепатитом и врожденным вирусным гепатитом С. У детей с гепатитом CMV-этиологии в возрасте 1 мес. отмечается более низкое содержание общего белка в сыворотке крови, повышение уровня прямого билирубина ($p < 0,05$). К шестимесячному возрасту у детей с цитомегаловирусным гепатитом отмечается нормализация показателей конъюгированного и неконъюгированного билирубина, но выявляется достоверное увеличение активности аспарагиновой аминотрансферазы по сравнению с врожденным вирусным гепатитом С ($p < 0,05$) [3].

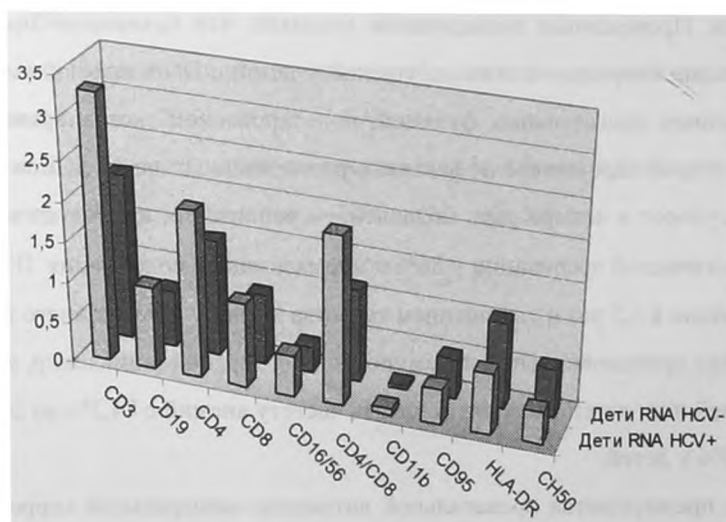


Рисунок 4. Иммунофенотипирование лимфоцитов сыворотки крови у детей раннего возраста с вирусным гепатитом С

Установлена частота развития сочетанной патологии щитовидной железы с перинатальным поражением ЦНС и гепатитом у детей, рожденных от матерей с индикацией DNA CMV при моно- и микстовых урогенитальных инфекциях в III триместре беременности. Показано, что у потомства детей частота развития цитомегаловирусного гепатита в первые шесть месяцев жизни составляет 50% и 52,3% соответственно с повышением уровня АЛТ, АСТ и более высокими значениями щелочной фосфатазы у детей от матерей с микстовой инфекцией ($441,4 \pm 38,4$ ед.) по сравнению цитомегаловирусной инфекцией ($p < 0,05$) и контрольной группой ($p < 0,001$).

Ведутся исследования по ранней диагностике и этиологической расшифровке вирусных гепатитов, ассоциированных с маркерами TORCH, у новорожденных и детей раннего

возраста. Предложена комплексная программа по разработке ранней диагностике, дифференциальному диагнозу и лечения вирусных гепатитов совместно ДГКБ №9 (главный врач – Карлов А.А., зам. главного врача – Шеина О.П., зав. кафедрой детской хирургии доц. Цап Н.А.), интегрирующие усилия неонатологов, морфологов, инфекционистов и иммунологов (2006 г.).

Совместно с детскими стоматологами совершенствуются технологии ранней диагностики и профилактики кариеса у детей раннего возраст. Уточнена продукция цитокинов в зависимости от компенсированного и декомпенсированного кариеса и определена прогностическая значимость IFN α в риске развития кариеса у детей раннего возраста [1].

В Академическом медицинском центре «Семья и здоровое поколение» разработаны и внедрены новые технологии лечения и иммунореабилитации детей с цитомегаловирусной и *mixt*-инфекциями. Проведенные исследования показали, что назначение противовирусной терапии в коррекции неврологических нарушений у детей с DNA инфекциями сопровождается восстановлением двигательных функций, нивелированием экстрапирамидных синдромов с 83% до 15%, купированием аффективно-респираторных пароксизмов со снижением риска развития судорог в четыре раза, подавлением репликации цитомегаловируса с достижением вирусологической эрадикации у 86% и нормализацией содержания IFN γ , снижением риска инвалидизации в 6.5 раз и улучшением качества жизни у детей раннего возраста.

Применение противовирусной и иммуностропной терапии (ацикловир, виферон) у лактирующих матерей и их детей позволяет снизить частоту анемий с 84,3% до 36,8% у матерей и с 82,6% до 33,3% у детей.

Доказаны преимущества пренатальной витаминно-минеральной коррекции в формировании качественных показателей здоровья потомства, рожденного от здоровых и инфицированных женщин. Внедрение профилактических технологий повышает рождение детей II группы здоровья с 5,2% до 42,8% от женщин с маркерами CMV, у здоровых детей до 81,8% и восстанавливает параметры обмена железа в системе «мать-дитя».

При назначении лактирующим женщинам противовирусной терапии снижалась частота экскреции DNA CMV в грудном молоке у 93% женщин, т.е. при контрольном исследовании грудного молока лишь у 7% матерей DNA CMV выделялся повторно.

Таким образом, Академический медицинский центр «Семья и здоровое поколение» представляет инновационную научно-внедренческую и обучающую модель оказания помощи детям и семьям, девятилетний опыт работы которого, доказал востребованность у населения новых технологий диагностики и лечения, их эффективность и экономическую результативность за период 1999 по 2008 гг. Разработанный технологический модуль необходимо внедрять в других регионах России, т.к. превентивные технологии позволяют увеличить ро-

ждение потомства с качественными показателями здоровья и снизить риск возникновения хронической патологии у детей. Научные приоритеты и авторские разработки С.Н. Козловой и ее учеников подтверждены 10 патентами и заявками на изобретения.

Литература

1. Бимбас Е.С. Особенности иммунологических показателей слюны у детей с различной интенсивностью кариеса зубов / Е.С. Бимбас, Е.С. Иощенко, С.Н. Козлова // Уральский медицинский журнал. – 2008. - №10. – С.136 – 138.
2. Иванова В.В. Иммунопатогенез инфекционной болезни у детей / В.В. Иванова, Г.Ф. Железникова, И.В. Шилова // Детские инфекции. – 2005. - №1. – С. 6-11.
3. Топоришев Ю.А. Клинико-иммунологическое состояние здоровья детей, рожденных от матерей с маркерами вирусного гепатита С // Дисс... кандидата медицинских наук. – 2004. – 129 с.
4. Учайкин В.Ф. Решенные и нерешенные проблемы инфекционной патологии у детей // Детские инфекции. – 2003. - №4. – С. 3-7.
5. Харламова Ф.С. Вирусы семейства герпеса и иммунитет / Ф.С. Харламова, Н.Ю. Егорова и соавт. // Детские инфекции. – 2006. - №3. – С. 3-10.