

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РСФСР
ТЮМЕНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИНСТИТУТ

На правах рукописи

ГОРБУНОВА Маргарита Владимировна

УДК 576.8.094.7:616.24-002-053.31

КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ РОЛЬ НАРУШЕНИЙ СТРУКТУРЫ
КЛЕТОЧНЫХ МЕМБРАН, ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ
ФЕРМЕНТОВ ТРАНСМЕМБРАННОГО ТРАНСПОРТА И ВЕГЕТАТИВНОГО
ТОНУСА ПРИ ПНЕВМОНИЯХ У НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ

14.00.09 - педиатрия

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель
доктор медицинских наук
профессор
КРЫЛОВ Вячеслав Иванович

Тюмень - 1989

О Г Л А В Л Е Н И Е

ВВЕДЕНИЕ	4
ЧАСТЬ I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	
Глава 1.2. Роль нарушений структурно-функциональной организации клеточных мембран при пневмонии у новорожденных.....	11
Глава 1.2. Влияние вегетативных механизмов регуляции адаптационных реакций на структурно-функциональную организацию клеточных мембран..	23
ЧАСТЬ II. МАТЕРИАЛЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ	
Глава 2.1. Общая характеристика наблюдаемых новорожденных и методов исследования.....	31
Глава 2.2. Клиническая характеристика новорожденных детей, больных пневмонией.....	39
Глава 2.3. Характеристика структурно-функциональной организации клеточных мембран при пневмониях у новорожденных.....	62
Глава 2.4. Состояние вегетативного тонуса и взаимосвязь со структурно-функциональной организацией клеточных мембран у новорожденных, больных пневмонией.....	89
Глава 2.5. Влияние препаратов, содержащих полиненасыщенные жирные кислоты (эссенциале) в составе комплексной терапии на течение и исходы пневмоний у новорожденных детей....	102
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	114
ВЫВОДЫ	123
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	125
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	127

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- | | |
|---------------------|---|
| 1. ДГХ | - дигидрохолестерин |
| 2. ЖК | - жирные кислоты |
| 3. КИГ | - кардиоинтервалография |
| 4. КИО ₂ | - коэффициент использования кислорода |
| 5. ЛФХ | - лизофосфатидилхолин |
| 6. Na-K-АТФ-аза | - натрий-калий зависимая аденозинтрифосфатаза |
| 7. Mg-АТФ-аза | - магний зависимая аденозинтрифосфатаза |
| 8. Ca-АТФ-аза | - кальций зависимая аденозинтрифосфатаза |
| 9. ЛОФ | - легкоокисляемые фосфолипиды |
| 10. ТОФ | - трудноокисляемые фосфолипиды |
| 11. ОПН | - отделение патологии новорожденных |
| 12. ЛФХ | - лизофосфатидилхолин |
| 13. СМ | - сфингомиелин |
| 14. ФЛ | - фосфолипиды |
| 15. ФХ | - фосфатидилхолин |
| 16. ФС | - фосфатидилсерин |
| 17. ФЭА | - фосфатидилэтаноламин |
| 18. ХС | - холестерин |
| 19. X-АЦ | - холестерилацетат |
| 20. ЭХ | - эфиры холестерина |
| 21. ЭХН | - эфиры холестерина с насыщенными ЖК |
| 22. ЭХМ | - эфиры холестерина с моноеновыми ЖК |
| 23. ЭХД | - эфиры холестерина с диеновыми ЖК |
| 24. ЭХП | - эфиры холестерина с полиеновыми ЖК |

ВВЕДЕНИЕ

АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОБЛЕМЫ. В последние годы, несмотря на значительные успехи в вопросах диагностики, профилактики и лечения пневмонии у новорожденных, проблема в целом не решена, так как сохраняется на высоком уровне частота данной патологии, а также уровень летальности детей первого года жизни, новорожденных и особенно недоношенных детей (36, 63, 141). Наряду с этим, новорожденные и недоношенные дети, перенесшие пневмопатию и пневмонию, составляют группу риска по заболеваниям органов дыхания на первом году жизни и в раннем возрасте (138, 140, 36, 141, 55). Все вышесказанное предопределяет социальную значимость проблемы пневмоний и пневмопатий у новорожденных, что обусловило разработку целевой республиканской программы "Снижение смертности от пневмонии" на 1985-1990 годы, разработанной под руководством НИИ педиатрии и детской хирургии МЗ РСФСР. Однако, успешная реализация этой проблемы возможна только при условии дальнейшего углубленного изучения вопросов патогенеза пневмоний у детей, ибо только на новых патогенетических принципах возможно дальнейшее развитие современных методов профилактики, терапии и реабилитации больных.

Современная патология в качестве важнейшей своей концепции отводит ведущую роль структурно-функциональной организации клеточных мембран во многих физиологических процессах, а также в патогенезе целого ряда воспалительных, дистрофических и других поражений тканей, органов и систем (41, 7, 1, 83). Данное положение наиболее актуально применительно к новорожденным и особенно недоношенным детям, поскольку для этого возрастного периода характерна структурно-функциональная незрелость клеточных мембран (164, 160, 90, 48, 50, 159). Эта возрастная особенность новорож-

денных является предпосылкой для более быстрой реализации у них мембранодестабилизирующих изменений даже под воздействием незначительных по силе стресс-факторов. Современными патологами допущается гипотеза о том, что мембранной дезорганизации предшествует изменение функциональных констант, в частности, на уровне мембранных ферментов (42, 24, 21, 31, 49). Однако сдвиги функциональных констант без каких-либо организационных изменений липидного бислоя, по-видимому, невозможны. На первых этапах воздействия стресс-фактора эти изменения могут не проявляться в значительной мере и только при усугублении функциональных расстройств реализуются в поломах структурного липидного бислоя. Одним из наиболее мощных стимулов для структурной дезорганизации клеточных мембран являются процессы свободно-радикального окисления мембранных липидов, индуцированные гипоксией, различными дисметаболическими состояниями, т.е. именно теми факторами, которые составляют патофизиологическую сущность острых заболеваний органов дыхания (41, 75, 6, 2, 69, 50). Определенное значение может иметь также несоответствие процессов нейтрализации продуктов ПОЛ и других промежуточных метаболитов в организме через систему шиффовых оснований (57). Являясь первичными стимулами в нарушении функциональных и структурных свойств клеточных мембран, данные механизмы формируют систему порочного круга, так как дестабилизация клеточных мембран усугубляет дисметаболическое состояние организма и способствует нарушению вегетативных функций больного ребенка.

В современной педиатрии изучению вопроса о состоянии регуляции вегетативных функций у здоровых и больных детей начинает придаваться большое значение (15, 73, 38, 79, 19). Так называемый синдром вегетативных дисфункций вышел из рамок чисто неврологической проблемы и изучение его, особенно при соматических забо-

леваниях у детей, представляет огромный интерес как для научной, так и практической педиатрии. Важность и перспективность изучения данной проблемы обусловлены тем, что от состояния регуляции вегетативных функций, особенно у новорожденных детей, во многом зависит качество адаптации к внеутробной жизни, к стрессорным воздействиям, в том числе и инфекционным факторам (144, 101, 147).

В сферу центральных механизмов регуляции вегетативных функций, по всей видимости, должны включаться и мембранные комплексы, осуществляющие поддержание и адаптивные реакции гомеостаза на внутриклеточном, тканевом, органном и организменном уровнях (113). Исходя из данного положения, можно предположить, что характер вегетативного обеспечения организма и структурно-функциональная организация клеточных мембран тесно взаимосвязаны. В связи с этим изучение характера взаимосвязей в системе "мембранология-вегетология" представляется актуальным с точки зрения раскрытия дополнительных механизмов формирования патологических процессов, в том числе и при пневмониях у новорожденных, в плане коррекции структурно-функциональных нарушений клеточных мембран.

Таким образом, учитывая тесную взаимосвязь структурно-функциональной организации клеточных мембран и механизмов вегетативного обеспечения организма, а также неизученность данного вопроса у новорожденных, больных пневмонией, сформулирована следующая ЦЕЛЬ исследования: изучить клинко-патогенетические особенности пневмонии у новорожденных детей и их взаимосвязь с нарушениями структуры клеточных мембран, функциональной активности ферментов трансмембранного транспорта и регуляции вегетативного тонуса с последующим обоснованием мембраностабилизирующих принципов терапии.

Цель работы определила следующие задачи:

1. Изучить при различных вариантах пневмоний у новорожденных и недоношенных детей функциональное состояние ферментов трансмембранного транспорта (Na^+K^+ -, Mg^{2+} -, Ca^{2+} -АТФ-азы) эритроцитов.

2. Исследовать методом КИТ состояние исходного вегетативного тонуса у новорожденных, больных пневмонией, в динамике заболевания, а также взаимосвязь его с клиническими проявлениями заболевания и структурно-функциональной организацией клеточных мембран.

3. Проанализировать роль факторов, влияющих на активность мембранных ферментов – изучение содержания и соотношения фосфолипидов, стерина, эфиров холестерина в структуре липидного бислоя; роль процессов нейтрализации межклеточных продуктов метаболизма через систему образования пирроловых оснований, а также взаимосвязь данных механизмов с исходным вегетативным тонусом у новорожденных, больных пневмонией.

4. Обосновать и апробировать рациональность применения в составе комплексной терапии при пневмониях у новорожденных препарата с мембранорепаративными свойствами эссенциале.

НАУЧНАЯ НОВИЗНА. В настоящей работе впервые представлены комплексные данные о функциональном состоянии важнейших ферментов трансмембранного транспорта (Na^+K^+ -, Mg^{2+} -, Ca -АТФ-азы) при различных клинко-патогенетических вариантах пневмонии у новорожденных детей. Выявлено изменение их функциональной активности в зависимости от формы пневмонии, тяжести, периода заболевания и исхода. Новыми являются также данные о роли механизмов регуляции вегетативных функций в формировании функциональной активности ферментов трансмембранного транспорта. Установлено, в частности, что исходный уровень вегетативного тонуса у новорожденных, боль-

ных пневмонией, сопровождается соответствующими изменениями функциональной активности указанных ферментов. Имеет существенное значение для клинической медицины вывод о важнейшей роли структурной дестабилизации липидного бислоя в реализации функциональной недостаточности ферментов трансмембранного транспорта. Показано также, что одним из механизмов дестабилизации функциональной активности мембранных ферментов у новорожденных, больных пневмонией, является ингибирование продуктов межучного метаболизма через систему шиффо-образований. Факт низкой активности указанных процессов у новорожденных, особенно у недоношенных детей, отмечен в неонатологии впервые. В данной работе по-новому также рассматриваются аспекты адаптации в организме новорожденных, больных пневмонией. Результаты проведенных исследований позволили подойти к ней с позиций мембранологии и вегетологии и их тесной взаимосвязи. При этом на уровне изменения констант структурно-функциональной организации клеточных мембран показана каталитическая сущность симпатoadреналовой регуляции вегетативных функций и анаболическая – парасимпатической регуляции вегетативных функций вегетативного тонуса нервной системы. При изучении клинко-патогенетических особенностей пневмонии у новорожденных детей впервые отмечена взаимосвязь ферментов трансмембранного транспорта с константами КИТ. Установлено, что дефицит трансмембранных ферментов отрицательно взаимосвязан с константами симпатической регуляции вегетативных функций (AM_0 , IN_1), а накопление функциональной активности ферментов положительно коррелирует с константами гуморальной и парасимпатической (M_0 , Δx) регуляции процессов жизнеобеспечения.

ПРАКТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ РАБОТЫ. Для оценки тяжести пневмонии

у новорожденных, контроля за эффективностью проводимой терапии, а также резерва адаптационных возможностей организма рекомендуется исследование констант КИГ – Mo , AMo , Δx и IN .

Анализ содержания шиффовых оснований и ферментов трансмембранного транспорта в мембранах эритроцитов предполагается как объективный критерий для оценки тяжести пневмонии у новорожденных. В то же время, на основе корреляционного математического анализа клинико-биохимических взаимосвязей для практического здравоохранения предложены простые клинические тесты, косвенно свидетельствующие о функциональной активности ферментов трансмембранного транспорта эритроцитов.

Итоги апробации в составе комплексной терапии пневмонии у новорожденных препарата с мембранотропным эффектом – эссенциале позволяют рекомендовать его в широкую практику. Наиболее выраженный эффект препарата отмечен при лечении вирусно-бактериальной пневмонии.

ПОЛОЖЕНИЯ, ВЫНОСИМЫЕ НА ЗАЩИТУ.

1. Одним из патогенетических факторов пневмонии у новорожденных являются нарушения функционального состояния ведущих ферментов трансмембранного транспорта эритроцитов. Данные изменения детерминированы исходным вегетативным тонусом и четко коррелируют с клиническими проявлениями патологии.

2. Изменение структурной организации липидного бислоя, в том числе несовершенство утилизации перекисных соединений, через систему шиффовых оснований обуславливает нарушение функциональной активности ферментов трансмембранного транспорта и зависит от состояния механизмов вегетативной регуляции.

3. Применение в составе комплексной терапии пневмонии новорож-

денных эссенциале – препарата с мембранотропным эффектом, рекомендуется для широкого внедрения в практическую неонатологию. Данное положение исходит из представлений о сущности пневмоний у новорожденных как варианте "мембранной патологии".

ЧАСТЬ I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

Глава I.I. Роль нарушений структурно-функциональной организации клеточных мембран при пневмонии у новорожденных детей

Заболевания органов дыхания у детей являются одной из актуальных проблем современной педиатрии и, в частности, неонатологии. Среди перспективных направлений дальнейшего углубленного изучения патогенеза заболеваний органов дыхания у детей приобрела клиническая мембранология (27, 34, 36, 63, 141). Известно, что биологические мембраны являются основными структурными и функциональными элементами живой ткани и активно участвуют в большинстве биохимических процессов в организме. Они определяют морфологическую целостность клетки и внутриклеточных органелл, рецепцию клетки, ионную проницаемость, транспорт метаболитов и др. (83, 20, 42, 10, 24, 21). Вместе с тем, клеточные мембраны в силу большой поверхности неизбежно подвергаются действию различных неблагоприятных факторов. При этом структурные изменения влекут за собой функциональные нарушения как соответствующих органелл, так клетки и ткани в целом (4, 7, 1, 52). Мембранодестабилизирующие процессы характерны и для легочной ткани, которая в силу многочисленности альвеол и капилляроальвеолярных контактов рассматривается как одна из наиболее обширных "биологических мембран" в организме (208, 184).

В последние годы вопрос о морфофункциональных изменениях цитоплазматических мембран и механизмах повреждения мембранных структур приобрел самостоятельное клиническое значение в пульмонологии детского возраста (40, 34, 29, 181). Однако имеющиеся в литературе данные о состоянии клеточных мембран, в частности эритроцитных,

у детей с острой пневмонией, особенно новорожденных, немногочисленны и противоречивы.

В основе современных представлений о цитоплазматических мембранах лежит модель "текучей мозаичной мембраны", являющей собой непрерывный двойной слой липидов с асимметрично расположенными белковыми молекулами (83, 184). Преобладающую массу липидов составляет холестерин и фосфолипиды. Количественное соотношение холестерина:фосфолипиды и качественный состав фосфолипидов определяют вязкость и проницаемость мембраны, конформацию молекул белков, активность мембраносвязанных ферментов (202, 191, 67).

Изменение функционального состояния биомембран, предопределяющее патологическую цепь патоаутоклиназа гибели клетки, — непосредственный итог воздействия на них токсических, инфекционных, иммунопатологических, аллергических и других факторов, который отражается прежде всего на структурной и функциональной организации фосфолипидного слоя и реализуется изменениями соотношения фосфолипидов и стероидов в общей биохимической кооперации мембраны и, в конечном итоге, ряда физиологических констант: текучести, микровязкости, фазового состояния и др. (42, 7, 31, 57). Доступность мембранных фосфолипидов различным патологическим воздействиям обусловлена тем, что многие стрессовые факторы реализуют свое мембранопатологическое влияние через естественные механизмы репарации клеточных мембран и, в первую очередь, фосфолипидов (4, 7, 1).

В последнее время вновь повысился интерес к проблеме внутриклеточного электролитного гомеостаза в связи с расшифровкой механизмов стабилизации электролитного баланса и выявлением существенной роли дисэлектролитных состояний в патофизиологических ре-

акциях клетки. Так, нормальное функционирование клеток обеспечивается наличием значительного градиента концентрации ионов Na^+ и Ca^{2+} между интра- и экстрацеллюлярными пространствами, что осуществляется различными механизмами поддержания ионного гомеостаза (208, 85, 9, 25).

Большое значение придается роли кальция в регуляции внутриклеточных процессов. Ионы Ca^{2+} активируют некоторые ферменты, необходимые для генерации электрического потенциала, играют большую роль в образовании биологических структур. В норме в цитозоле имеется очень низкая концентрация свободных ионов Ca^{2+} и составляет в покое 0,05–0,5 мкмоль, 60–70% его аккумулируется в митохондриях, 10–20% – в эндоплазматической сети. Резкое увеличение концентрации ионов Ca^{2+} при токсических и ишемических повреждениях клетки способствует активации фосфолипаз и протеаз, что приводит к разобщению окислительного фосфорилирования в митохондриях, появляются лизофосфолипиды и свободные жирные кислоты, развиваются тяжелые нарушения функции мембран, их проницаемости, что в конечном итоге приводит к гибели клетки (97, 33, 160, III, 202).

Наиболее удобной моделью для изучения процессов регуляции электролитного гомеостаза являются эритроциты, поскольку мембраны клеток различных тканей имеют общий принцип строения, в основе которого лежит липидный слой со встроенными в него ферментами и, кроме того, в отличие от других клеток, могут быть выделены для исследования в необходимом количестве (124). Кроме того, использование эритроцита в качестве модели позволяет изучить именно мембранные механизмы регуляции содержания ионизированного натрия, калия и кальция в цитозоле, так как в эритроците отсутствует депо для ряда ионов, в частности, для кальция, а о работе Na^+ -

Ca^{2+} ионообменника, отсутствующего в эритроцитах, можно судить по активности $\text{Na}^+\text{K}^+\text{-ATФ-азы}$, создающей градиент концентрации Na^+ , необходимый для работы этого транспортного фермента (125).

В мембранах эритроцитов выявлено существование трех типов АТФ-аз: $\text{Mg}^{2+}\text{-ATФ-аза}$, $\text{Na}^+\text{K}^+\text{-ATФ-аза}$ и $\text{Ca}^{2+}\text{-ATФ-аза}$, создающих градиент концентрации ионов в интра- и экстрацеллюлярном пространстве. Ca^{2+} - и $\text{Na}^+\text{K}^+\text{-ATФ-азы}$ являются интегральными ферментами, т.е. пронизывающими мембрану насквозь. Они в настоящее время идентифицированы с ионными насосами (207, 85, 209, 200, 177, 201). Ферментативная активность $\text{Na}^+\text{K}^+\text{-ATФ-азы}$ проявляется в гидролитическом расщеплении АТФ с образованием АДФ и ортофосфата. Реакция протекает в присутствии Mg^{2+} и активируется ионами Na^+ и K^+ . Ионы Ca^{2+} сильно ингибируют $\text{Na}^+\text{K}^+\text{-ATФ-азу}$ даже в небольших концентрациях (160). По мнению *Quist E.E.* (209) $\text{Ca}^{2+}\text{-ATФ-аза}$ играет важную роль в поддержании двояковогнутой формы эритроцитов и способности последних мигрировать в системе периферического кровообращения. Физиологическое значение $\text{Mg}^{2+}\text{-ATФ-азы}$, локализованной с внутренней стороны мембраны, к настоящему времени изучено недостаточно. Известно, что она участвует в активном транспорте ионов Ca^{2+} через мембрану эритроцитов (209). Важная роль принадлежит этому ферменту в процессах биоэнергетики. Установлено, что повышение активности $\text{Mg}^{2+}\text{-ATФ-азы}$ может быть связано с усилением процессов гликолиза (174).

Поскольку Na^+K^+ - и $\text{Ca}^{2+}\text{-ATФ-азы}$ являются интегральными ферментами, то функциональная активность их во многом определяется состоянием окружающего липидного бислоя (204, 211, 31, 84). Влияние различных классов фосфолипидов мембран эритроцитов на $\text{Na}^+\text{K}^+\text{-ATФ-азную}$ активность выполнил *Roelofsen B. e.a.* (211), проведя изби-

рательный гидролиз фосфолипидов высокоочищенными фосфолипазами, он показал, что активность данного энзима не зависит от сфингомиелина, фосфатидилхолина, фосфатидилэтаноламина, но резко снижается при расщеплении более 25% фосфатидилсерина. На взаимосвязь фосфатидилсерина и Ca^{2+} -АТФ-азы указывает и *Carafoli E. e.a.* (182). Солубизированный фермент Ca^{2+} -АТФ-азы постоянно окружен фосфатидилсерином, который составляет 14% всего фосфолипидного слоя красной клетки, причем, большая часть его присутствует во внутренней половине бислоя, где в основном располагается активный участок АТФ-азы. *Verkky A. e.a.* (219), исследуя эритроциты, показали, что фосфолипиды, содержащие холин, располагаются преимущественно снаружи бислоя, а внутренняя часть мембраны состоит в основном из фосфатидилэтаноламина. Авторы считают, что такая организация липидного бислоя в мембранах необходима для функционирования Na^+, K^+ -АТФ-азы.

Бурлакова Е.Б. и др. (31), Дергунов А.Д. и др. (49) показали, что повышение вязкости липидного окружения мембраносвязанных ферментов приводит к снижению их функциональной активности. На реологические свойства мембран клеток оказывают влияние их фосфолипидный и жирнокислотный состав, накопление продуктов ПОЛ и, особенно, изменение соотношения холестерин-фосфолипиды за счет накопления в мембранах незэтерифицированного холестерина (214, 179, 186). При гиперхолестеринемии обогащение мембран клеток холестерином повышает их микровязкость и ухудшает условия функционирования катионных насосов (28, 199). Так, повышение молярного соотношения холестерин/фосфолипиды в мембранах приводит к значительному (до 40%) снижению функциональной активности Na^+, K^+ -АТФ-азы (89, 149), меняет конформацию Ca^{2+} -АТФ-азы, ухудшая тем самым

эффективность работы Са-насоса (143, 135). Снижение содержания холестерина, напротив, сопровождается повышением жидкости мембран клеток и повышением активности встроенных в них ферментов.

Со стеринами связывают проницаемость мембран для воды и не-электролитов, а также ионную проницаемость (85, 21, 89). Стерины, содержащиеся в мембранах, наряду с простагландинами и другими веществами, обладают регуляторными способностями в детерминации выраженности гидрофобных свойств биомембран (104). Следовательно, холестерин в комплексе с фосфолипидным составом биомембран влияют на параметры ионного гомеостаза.

Большое значение в нарушении структурной и функциональной целостности легочной ткани и повышении сосудисто-тканевой проницаемости придается процессам перекисного окисления липидов (172, 198, 210, 196, 120). Патобиохимическую основу мембраносклеротических изменений составляет образование шиффовых оснований в структуре клеточных мембран. Сущность процессов образования шиффовых оснований заключается в переводе токсических и неустойчивых продуктов метаболизма, альдегидов и кетонов, на дальнейшие этапы утилизации, фиксации их на мембранных белках. Среди липоперекисей подобные процессы протекают, в частности, с малоновым диальдегидом (104, 34, 69, 70). Наряду с этим, в настоящее время высказывается предположение об адаптационной сущности шиффообразования как механизма нейтрализации липоперекисей при избыточном их накоплении в организме до определенного уровня (70). Накапливающиеся в результате ПОЛ окисленные фосфолипиды образуют упорядоченные группы, так называемые перекисные кластеры. Происходит латеральная диффузия окисленных фосфолипидов вдоль мембраны и об-

разуются объединения – ассоциации этих фосфолипидов, фиксированные взаимодействием молекул фосфолипидов друг с другом и с молекулой воды. Избыток продуктов ПОЛ, помимо образования перекисных кластеров, приводит к формированию зависимых от функциональной активности Ca^{2+} -АТФ-азы каналов в области локализации липопroteinных комплексов Ca -транспортирующего фермента (60). Эти участки мембраны гидрофильны, т.е. доступны для воды, в результате образуются каналы проницаемости, проходимые для ионов, в частности для Ca^{2+} (75, 61). Увеличение проницаемости мембран при ПОЛ реализуется через ионные каналы двух типов: "пассивные" – поток ионов кальция, независящий от функционального состояния Ca^{2+} -АТФ-азы, и "активные" – поток ионов Ca^{2+} , возникающий при работе Ca^{2+} -АТФ-азы, локализованные, соответственно, в чисто бислойных областях мембраны и липидном окружении Ca^{2+} -АТФ-азы. При этом величина потока ионов Ca^{2+} через "активные" каналы более чем на порядок превышает скорость выхода Ca^{2+} через "пассивные".

Одним из последствий избыточной активности перекисления мембранных липидов является блокада ферментативной активности мембран. В частности, установлена прямая зависимость ингибирования Mg^{2+} -, Na^+ , K^+ - и Ca^{2+} -АТФ-аз от количества измененных активными формами кислорода липидов мембран (9, 131, 60, 91, 201).

Первоначально повреждение приводит к нарушению функционирования АТФ-зависимых ионных насосов, ответственных за удаление из клетки Ca^{2+} , но не сопровождается необратимым ингибированием этих систем или разрушением мембран, где они локализованы. Более длительный избыток кальция реализуется при необратимом повреждении мембранных систем клетки, а это, в свою очередь, сопровождается катастрофическим обогащением цитозоля Ca^{2+} и цитолизом. Важно от-

метить, что повреждение мембран приводит не только к нарушению транспорта Ca^{2+} , но и к депрессии $\text{Na}^+\text{K}^+\text{-ATP-азы}$, к потере K^+ , избытку гидрофильного Na^+ и, следовательно, к набуханию этих клеток, которое, прогрессируя, может привести к их разрушению. При этом антагонисты Ca^{2+} блокируют поступление его в клетку, но не уменьшают интенсивность "откачивания" его из интрацеллюлярного пространства (99).

Нарушение функциональной активности Mg^{2+} -, Ca^{2+} -ATP-аз мембран саркоплазматического ретикулума в присутствии холестерина и продуктов ПОЛ установили Меерсон Ф.З. и др. (98), Тимофеев А.А. и др. (148), Каган В.Е., Архипенко Ю.В. (60). Процессы ПОЛ влияют не только на активность Ca^{2+} -ATP-азы, но и ингибируют $\text{Na}^+\text{K}^+\text{-ATP-азу}$, сохраняя однако на определенном уровне функциональное состояние Mg^{2+} -ATP-азы. Влияние продуктов ПОЛ на состояние $\text{Na}^+\text{K}^+\text{-ATP-азы}$ исследовалось также у больных гипертонической болезнью (123). В результате отмечено ингибирование натриевого насоса, в итоге чего выступает повышение внутриклеточного содержания натрия и кальция.

Таким образом, анализ данных литературы характеризует функциональное состояние ферментов трансмембранного транспорта как один из важных механизмов регуляции внутриклеточного гомеостаза. Исходя из современных представлений об универсальности нарушений клеточных мембран в генезе патологических состояний, представляется перспективным анализ изменений ферментов трансмембранного транспорта и нарушений интрацеллюлярного гомеостаза при изучении патогенеза заболеваний, в том числе и патологии легких. Наряду с этим, на сегодняшний день отсутствуют конкретные сведения о роли и значении нарушения функции мембранных ферментов в реализации патофи-

физиологических проявлений мембранопатологических процессов при пневмонии.

Работы, касающиеся мембранной патологии и внутриклеточного гомеостаза, в неонатологии немногочисленны и порой противоречивы, а по разделу пульмонологии – единичны.

Так, в работе Аряева Н.Л. (12) у недоношенных детей с пневмонией установлен факт уменьшения отношения легкоокисляемых фосфолипидов к трудноокисляемым фосфолипидам. Согласно концепции Е.Б.Бурлаковой и др. (32, 31) при интенсификации перекисного окисления в биомембранах липиды обогащаются трудноокисляемыми фракциями, в то время как уменьшение активности процессов пероксидации, например, с помощью антиоксидантов, может увеличить относительное содержание легкоокисляемых фракций фосфолипидов. Уменьшение величины отношения легкоокисляемых фосфолипидов к трудноокисляемым у новорожденных, по сравнению с детьми первого года жизни, автор рассматривает как реакцию, направленную на ограничение потребления антиоксидантов в условиях меньшей окисляемости фосфолипидов, поддержание на необходимом уровне антиоксидантной системы и ограничение активности свободно-радикального окисления. Преобладание в периоде новорожденности трудноокисляемых фосфолипидов (сфингомиелин и фосфатидилхолин), по-видимому, имеет и адаптационное значение с точки зрения ограничения повышенной пассивной проницаемости мембранных структур. Как известно, фосфолипиды, содержащие больше ненасыщенных жирных кислот (фосфатидилэтаноламин и фосфатидилсерин), способствуют увеличению проницаемости мембран (189, 7, 9). У недоношенных детей с проявлениями энцефалопатии Лось Г.И. было установлено более низкое содержание общих липидов, холестерина, общих фосфолипидов, а также отдельных фракций – фосфатидил-

серина и фосфатидилэтаноламина, особенно снижены были концентрации сфингомиелина и фосфатидилхолина, по сравнению с доношенными детьми. Несовершенство структурной организации клеточных мембран у недоношенных усугублялось также более низким содержанием холестерина. Аналогичные данные были выявлены Чимаровым В.М. (164) у недоношенных детей и новорожденных с проявлениями внутриутробной гипотрофии. На снижение уровня в мембранах эритроцитов холестерина, сфингомиелина, а также фосфатидилхолина и фосфатидилэтаноламина и повышение уровня эфиров холестерина у новорожденных с синдромом дисадаптации указывает Дещкина М.Ф. и др. (50). В работе Данильчика В.С. (48) у новорожденных, перенесших тяжелую асфиксию, отмечено значительное повышение содержания липидов в эритроцитах пуповинной крови (холинсодержащих, аминсодержащих фосфолипидов, свободного холестерина, гликолипидов). Причем, с помощью корреляционно-регрессивного анализа было установлено, что это активный процесс, находящийся под контролем нейроэндокринной системы. Активация функции симпатикоадреналовой системы при асфиксии является одной из причин повышения уровня липидов в плазме крови и, в большей степени, в эритроцитах.

Активация процессов ПОЛ и угнетение АОС у новорожденных при гипоксии, гнойно-воспалительных заболеваниях отмечены в работах Дещкиной М.Ф. и др. (50), Лось Г.И. (90), Малковой Н.В. (96), Чаша Т.В. (159). Русанов С.Ю. (126) указывает на снижение МДА у недоношенных детей с гнойно-септическими заболеваниями, в отличие от доношенных, подобные данные получены Аряевым Н.Л. (12). Причина наиболее низкого уровня процессов пероксидации в периоде новорожденности, по-видимому, состоит в особенностях функционирования антиоксидантной системы. У новорожденных достаточно высокая эф-

эффективность антиоксидантной системы может быть объяснена с позиции известной концепции *Yoshioka T. et al.* (198) о существовании в плаценте системы защиты против токсического действия активированного кислорода, остаточное влияние которой прослеживается и в первые дни жизни ребенка. В этой связи вполне объяснима возможность быстрого истощения АОС крови у новорожденных, приводящей к превышению стационарного уровня процессов свободно-радикального окисления (12).

Нарушение электролитного гомеостаза при пневмонии у детей характеризуется умеренной тенденцией к гипонатриемии и гиперкалиемии (105). Уменьшение общего количества электролитов в эритроцитах обусловлено потерей ионов K^+ и Mg^{2+} , при этом эритроциты насыщаются Na^+ и Ca^{2+} . У детей с продолжительным воздействием гипоксии отмечено резкое повышение содержания Ca^{2+} в эритроцитах и уменьшение уровня Mg^{2+} со снижением коэффициента соотношения интрацеллюлярного содержания K^+/Na^+ и Mg^{2+}/Ca^{2+} (156, 29, 117, 165, 44).

Таким образом, как следует из данных обзора литературы, вопросы структурно-функциональной организации клеточных мембран при поражении бронхо-легочной системы, особенно у новорожденных детей, освещены не в полном объеме и нередко имеют противоречивый характер. Несмотря на определенные достижения в исследовании данной проблемы, требуют дальнейшего изучения механизмы регуляции функциональной активности ряда клеточных систем, процессы сано-генеза, репарации и адаптивного реагирования клетки при различных патологических состояниях. Характерно, что исследования, направленные на изучение механизмов регуляции внутриклеточного гомеостаза, проводятся преимущественно в области кардиологии, нев-

рологии, большей частью в эксперименте на животных. Практически отсутствуют указания на проведение аналогичных исследований в пульмонологии. Все это дает основание для более углубленного изучения данного вопроса при пневмониях, особенно у новорожденных детей, для которых характерно становление липидного обмена и связанных с ним характеристик биомембран, предопределяющих клинические варианты течения пневмонии в неонатальном периоде.

1.2. Влияние вегетативных механизмов регуляции адаптационных реакций на структурно-функциональную организацию клеточных мембран

По мнению А.Д.Саркисова (133) "любые, даже самые немедленные патологические реакции, никогда не осуществляются на чисто функциональной основе, а всегда имеют в своей основе материальный субстрат". Из этого следует, что в основе высших форм регуляции адаптационных реакций, закономерно развивающихся в условиях физиологии и патологии, лежат определенные структурно-функциональные изменения клеток, обусловленные, с одной стороны, патологическим воздействием фактора, а с другой — состоянием механизмов регуляции ответных реакций организма. Следовательно, исходное состояние регуляции вегетативных функций может оказывать существенное влияние на степень реализации патологического воздействия мембранодестабилизирующих агентов. Об этом, в частности, свидетельствует различный характер течения патологических процессов у людей с индивидуальными типами конституции (38), в основе которых лежит неоднозначность соотношения функциональной активности симпатического и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы. Более универсальным примером является суточное колебание чувствительности организма к воздействию патологических факторов или при инверсии структуры биоритма (175, 2). Поскольку в основе приспособительного колебания функциональной активности органов лежит соответствующее варьирование числа активно работающих структур, имеющих в нем (99), то, несомненно, что роль исходного структурно-функционального состояния биомембран имеет существенное значение для реализации влияния вегетативной нервной системы. С другой стороны, состояние вегетативной регуляции, определяющее чувствительность клеток к мембранодестабилизирующим агентам, не-

сомненно имеет в своей основе качественно-количественные константы структуры и функции биомембран. Классическим и наиболее ярким проявлением указанной зависимости может явиться отсутствие ряда аллергических феноменов при поступлении аллергена в организм в состоянии наркотического сна (3).

Полученные данные позволили современной медицине по новому подходить к профилактике и прогнозированию заболеваний, обострений и рецидивов (134). С позиции материального обеспечения функции стало возможным объяснить такие факты, как кризы, параксизмы, рецидивы заболеваний, возникающие без дополнительного воздействия мембранодестабилизирующих агентов, имеющих максимальную активность в периоде разгара заболевания. Несомненно, что изменение параметров вегетативной регуляции имеет своим следствием такую структурно-функциональную перестройку биологических мембран, которые делают их "незащищенными" против даже "физиологического" количества мембранодестабилизаторов (154). В частности, подобным механизмом можно объяснить факт пониженного содержания таких мощных мембранодестабилизирующих соединений, как продуктов ПОЛ у больных с гнойными процессами в организме, имеющими значительные изменения констант вегетативного гомеостаза (40) и повышение концентрации продуктов ПОЛ в процессе квантовой гемотерапии, оказывающей активизирующее воздействие на вегетативную регуляцию в организме (153).

Таким образом, роль вегетативного обеспечения адаптационных реакций в развитии мембранодестабилизирующих процессов несомненна. Несоответствие вегетативного обеспечения может, видимо, являться причиной разбалансировки системы "интенсификация функции-морфологическая перестройка", что приводит к преимущественному развитию неспецифических структур, вследствие чего значительно

увеличиваются функциональные возможности их в восприятии нервной регуляции, а также ионного транспорта, энергообеспечения (99). Учитывая, что состояние первых двух выше перечисленных функций определено механизмом ионного транспорта, то закономерно признание ведущей роли цитоплазматических мембран в реализации реакции адаптации, т.к. в них содержатся транспортные системы электронов. Для саморегуляции клеток мышечного типа при адаптации основное значение имеют системы транспорта Ca^{2+} и, в меньшей мере, прямое активирующее влияние симпатической нервной системы, реализуемое через 3,5-АМФ (99).

Таким образом, из данных литературы вытекает несомненность реализации влияния вегетативной регуляции на процессы физиологической (возрастной) и патологической (при диссонансе между скоростью регенеративных процессов и степенью повреждающего фактора) адаптации через структурно-функциональное состояние биологических мембран. В то же время, в клинике данное сопоставление вообще не проводилось, хотя теоретически обусловленность выраженности воздействия мембраноповреждающих факторов вегетативной реактивностью организма несомненна и анализ этой связи может быть основой для дальнейшего совершенствования терапии.

Однако, для сопоставлений необходимы адекватные целям исследования не только с позиции анализа структурно-функционального состояния клеточных мембран, но и методически правильный выбор параметров, характеризующих состояние вегетативных механизмов регуляции, сопряженных, прежде всего, с индивидуальной реактивностью организма на стресс, ибо в противном случае взаимосвязь процессов будет скрыта влиянием множества факторов, свойственных биологически сложной системе (94).

В качестве универсального индикатора адаптационно-приспособительной деятельности целостного организма рассматривается система кровообращения (15,22). Сердечно-сосудистая система представляет собой функциональную систему, конечным результатом деятельности которой является обеспечение заданного уровня функционирования целостного организма, т.е. изменение регуляции кровообращения осуществляется через нервный и гуморальный каналы, предшествует изменениям параметров гомеостаза. Следовательно, информационные процессы в сердечно-сосудистой системе изменяются раньше, чем выявляются гемодинамические, метаболические или энергетические нарушения, при этом процессы регуляции и управления в сердечно-сосудистой системе достаточно полно характеризуют и обмен информацией на уровне целого организма (73). Баевский Р.М.(16) создал концепцию двухконтурной модели регуляции ритма сердца, состоящей из центрального и автономного контуров. Согласно этой теории, автономную регуляцию (первый контур) представляют механизмы, непосредственно действующие на работу синусового узла и обеспечивающие оперативную перестройку деятельности каждого кардиоцикла в связи с дыхательными колебаниями тонуса симпатического и блуждающего нервов. В центральном контуре регуляции выделены три уровня - А, Б и В. Уровень А обеспечивает перестройку системы управления ритма сердца в связи с изменением внешней среды. Уровень Б - межсистемного гомеостаза, осуществляющий согласование сердечной деятельности с другими системами организма. Это взаимодействие достигается избирательной активизацией адренергических и холинэргических механизмов и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой регуляцией. Уровень В является внутрисистемным, так как он непосредственно связан с вазомоторными центрами, осуществляющими автоном-

ную регуляцию ритма сердца. Он обеспечивает локальное и общее приспособление сосудистой системы к изменениям ударного и минутного объема крови. Следовательно, центральный контур в целом осуществляет управление ритмом сердца в соответствии с состоянием центральной нервной системы и высших вегетативно-эндокринных центров. Эффекторным звеном управления ритмом сердца при этом выступает синусовый узел – основной водитель ритма. Реализация влияния на синусовый узел осуществляется по гуморальным и нервным каналам. Нервный канал, представленный экстракардиальными волокнами симпатического и блуждающего нервов, обладающими полной согласованностью в работе, обеспечивает быстрые приспособительные реакции, оперативное реагирование сердца на внешние воздействия. Управление по нервному каналу эволюционно развивалось позднее, нежели по гуморальному, поэтому команды носят общий характер, обеспечивая лишь подготовку сердца к восприятию более подробных и конкретных "гуморальных команд". Гуморальный канал, реализующий свое воздействие через сосудистую систему непосредственно на сердце, кору головного мозга и подкорковые образования, является более инертным, а его влияния носят преимущественно стабилизирующий характер. Нормальный режим функционирования синусового узла достигается определенным соответствием влияний симпатического и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы, регулируемым гуморальным каналом. Симпатическая система и все связанные с ней нейроэндокринные механизмы оказывают стабилизирующее влияние, а парасимпатическая – сдерживающее и дестабилизирующее (15, 73).

Таким образом, структура синусового сердечного ритма детерминирована характеристиками нервно-гуморальной регуляции кровообра-

нения. Следовательно, синусовый узел сердца — это не столько важнейший водитель ритма, сколько особый функциональный аппарат регуляции физиологических процессов с универсальной формой постоянного реагирования. Благодаря многочисленным связям с вегетативными центрами, мозжечком, корой больших полушарий, синусовый узел обладает широким диапазоном реагирования и тем самым способен в кратчайшее время ответить на воздействие физиологического стимула или стрессового фактора путем выбора адекватных, конкретной ситуации, параметров ритма сердца. Следует отметить, что в понятие "ритма" входят не только частота сердечных сокращений и продолжительность интервалов $R-R$, сколько их последовательность. Глубокое и всестороннее изучение указанных характеристик составляет прерогативу математического анализа структуры синусового сердечного ритма, раскрывающего сущность разнообразных нейро-гуморальных перестроек организма в процессе адаптационно-компенсаторного реагирования, нашедшее свое отражение в методе кардиоинтервалографии. Структура синусового ритма несет в себе информацию о текущем взаимодействии звеньев управления, выступая интегральным параметром реактивности организма и, в первую очередь, вегетативного гомеостаза, определяющего состояние и мощность метаболической адаптации, регламентирующей устойчивость клетки к мембранодестабилизирующим агентам (73, 45, 136). Метод кардиоинтервалографии (КИГ) отличается высокой информативностью, атравматичностью, удобен при обследовании детей различного возраста, информация длительно сохраняется.

Большинство работ с использованием КИГа посвящены изучению ритма здоровых людей, при физических нагрузках, эмоциональных и умственных стрессах. В последние годы метод КИГ стал использовать-

ся в клинике с целью оценки состояния больного, прогнозирования течения и исхода заболевания, эффективности проводимого лечения, оценки состояния типа нервной системы здорового и больного ребенка (59, 26, 93, 92). Возможность прогнозирования течения заболевания заложена в более раннем изменении нервной и гуморальной регуляции кровообращения, предшествующей энергетическим, метаболическим и гемодинамическим реагированием, поскольку, как вытекает из выше представленных данных, стабильность нейро-вегетативных реакций предопределяет гемодинамическую и метаболическую стабильность.

В отечественной литературе только в последние годы появились сведения об использовании КИГ в перинатальной практике для оценки состояния плода (43, 53, 158) и новорожденного (79, 65, 144, 147).

Особенностью характеристик ритма сердца у детей является наличие многочисленных возрастных изменений, обусловленных прежде всего изменением нейро-вегетативных взаимоотношений. Так, у новорожденных детей значительно преобладают симпатикoadреналовые воздействия, в связи с чем в первые дни жизни дыхательная аритмия мало выражена, регистрируются малые значения M_0 , Δx , синусовый ритм отличается ригидностью (18). Причем, в работе Менджерицкого И.М. и др. (101) выявлена наибольшая напряженность адаптационных механизмов организма новорожденных на 2-ой, 4-5-ый день жизни. Подтверждением сказанному может служить тот факт, что, по данным Г.М.Савельевой (129), на 5-е сутки жизни резко возрастает экскреция с мочой адреналина и норадреналина. Следовательно, изменения КИГ (повышение ИИ, AM_0 , снижение M_0 , Δx) в эти сроки являются закономерными и могут свидетельствовать об активации сим-

патoadреналовых влияний на ритм сердца. В работе Твардовского В.И. и др. (147) у 41,9% здоровых новорожденных к концу раннего неонатального периода наблюдалось напряжение адаптационных механизмов, что создает угрозу перехода физиологических состояний в патологические. В этой же работе у новорожденных, больных ОРВИ, сепсисом, пневмонией, выявлены однонаправленные изменения показателей КИГ, которые выражались в увеличении ИН, вегетативного показателя ритма (ВПР), АМо и уменьшении вариационного размаха по сравнению с таковыми у здоровых детей. Выявлены также прогностически неблагоприятные значения КИГ: вариационный размах – 0,02–0,01 с; вегетативный показатель ритма (ВПР) – более 100,0 усл. ед.; индекс напряжения – более 2500,0 усл. ед.; амплитуда моды – более 40%.

Таким образом, из литературных данных следует вывод о высокой информативности метода КИГ в оценке не только напряженности механизмов адаптации организма, но и состояния гомеостаза, прежде всего – вегетативного. Следовательно, анализ КИГ может быть эффективным для дальнейшего углубления знаний о состоянии процессов регуляции вегетативного гомеостаза и роли их в реализации мембранодестабилизирующих процессов у новорожденных, больных пневмонией.

ЧАСТЬ II. МАТЕРИАЛЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

2.1. Общая характеристика наблюдаемых новорожденных и методов исследования

Работа выполнена на базе отделений патологии новорожденных детей детской клинической больницы № 2 г.Тюмени и проблемной лаборатории клинической биохимии ЦНИЛа Тюменского медицинского института.

Для выполнения поставленных в настоящей работе задач проведены клинические наблюдения и специальные исследования у 120 новорожденных детей, больных пневмонией, из них мальчиков - 69, девочек - 51, 43 ребенка были переведены в отделения патологии новорожденных из родильных домов, 77 - поступили с педиатрических участков. Возраст больных при поступлении в отделения патологии новорожденных составил от 3-х дней до 1 месяца. Большинство детей (74,2%) поступили в стационар в возрасте до 20 дней, из них до 10 суток - 48,3%. Родились доношенными 99 детей, недоношенными - 21 ребенок.

Для оценки ante- и интранатального периодов развития детей, больных пневмонией, тщательно анализировались анамнестические и документальные данные о состоянии здоровья, течения беременности и родов у их матерей. При этом оценивались: возраст женщин, профессия, наследственность, социальный статус матери, анамнез до настоящей беременности, производственные вредности, экстрагени- тальные заболевания, патология женской половой сферы, количество и исход прежних беременностей и родов, аборт, криминальные вмешательства, выкидыши, течение настоящей беременности, тяжесть и продолжительность ранних и поздних токсикозов беременности, характер родов. Состояние здоровья отцов наблюдаемых новорожденных,

наличие или отсутствие вредных привычек оценивалось по данным опроса женщин.

Клиническое обследование новорожденных включало в себя: общие клинические анализы крови и мочи, копрограмму, бакпосевы кала, мазки из носа и зева на микрофлору и чувствительность к антибиотикам, рентгенологическое исследование органов грудной клетки, ЭКГ.

При биохимическом обследовании определялось содержание общего белка, белковых фракций, ионограмма, константы КОС микрометодом Аструпа, анализ спинномозговой жидкости по показаниям.

Анализ клинических, рентгенологических и лабораторных данных при изучении пневмонии проводился в соответствии с классификацией пневмоний у новорожденных, рекомендованной Сотниковой К.А. и др. (140) и принятой в неонатологии.

По этиопатогенетическому признаку все наблюдаемые новорожденные дети, больные пневмонией, были разделены на 4 клинические группы: I группу составили новорожденные, больные вирусно-бактериальной пневмонией, II – пневмонией на фоне пневмопатии, III – септическими пневмониями и IV – аспирационными пневмониями.

По типу пневмонии, в соответствии с клинико-рентгенологическими данными, были выделены очаговые, очагово-сливные, моносегментарные, полисегментарные и деструктивные.

По тяжести пневмонии новорожденных подразделяли на тяжелые, среднетяжелые и легкие. Тяжесть пневмонии определялась по общепринятым критериям в отечественной литературе (140, 118, 103, 106, 151) на основании степени выраженности токсикоза, нарушения состояния ведущих органов и систем, выраженности морфологических изменений в легких, наличия или отсутствия осложнений, а также учиты-

В качестве специальных применялись следующие методы исследования:

1. Определение активности Na^+K^+ -, Mg^{2+} -, Ca^{2+} -АТФ-азы в мембранах эритроцитов (211, 64).
2. Определение содержания фосфолипидов и соотношение их отдельных фракций (лизофосфатидилсерина, фосфатидилсерина, сфингомиелина, фосфатидилхолина, фосфатидилэтаноламина) в мембранах эритроцитов с помощью метода тонкослойной хроматографии на силикагеле (173, 68).
3. Определение эфиров холестерина в эритроцитах методом тонкослойной хроматографии на силикагеле (173). При этом анализировались фракции эфиров холестерина с насыщенными, моно-, ди-, полиеновыми жирными кислотами.
4. Определение содержания спектра стерина в мембранах эритроцитов методом тонкослойной хроматографии на силикагеле (173).
5. Анализ содержания шиффовых оснований липидов в мембранах эритроцитов (100).
6. Определение содержания K^+ и Na^+ в эритроцитах методом пламенной фотометрии.
7. Определение Ca^{2+} в эритроцитах методом ионометрии с помощью селективных электродов.

Кроме того, у всех детей применялись функциональные методы исследования:

1. Определение коэффициента использования кислорода (КИО_2) с помощью аппарата "Педиметатест".
2. Определение исходного вегетативного тонуса с помощью кардиоинтервалографии (КИГ).

Краткая характеристика некоторых специальных биохимических и функциональных методов исследования

Определение Na^+K^+ -АТФ-азной активности эритроцитов основано на методике А.М.Казенного и др.(64). Активность Na^+K^+ -АТФ-азы и Mg^{2+} -АТФ-азы определялась по разнице в пробах, инкубированных со строфантином и без него. Количественное определение проводилось по приросту неорганического фосфора в пробах и выражалось в мкмоль $\text{P}_{\text{неорг.}}$ в час на 1 мл эритроцитов.

Определение активности Ca^{2+} -АТФ-азы проводилось по аналогичной методике, но инкубационная среда использовалась рекомендованная *Reinila M. e. a.*(211).

Для определения шиффовых оснований липидов использован метод *Bidlak* в модификации Меерсона Ф.З.(100). Липиды экстрагировали из отмытых и гемолизированных эритроцитов по Фолчу. Липидный экстракт выпаривали до сухого остатка под вакуумом, растворяли в хлороформе и определяли интенсивность флуоресценции при волне возбуждения с максимумом 360 нм, испускания 440 нм. Прибор калибровали по стандартному раствору сульфата-хинина (1 мкг/мл в 0,1 серной кислоте). Результаты выражали в условных единицах на 1 мл эритроцитов.

Кардиоинтервалография (КИГ)

Метод кардиоинтервалографии основан на математическом анализе 100 кардиоциклов, зафиксированных во II стандартном отведении ЭКГ. КИГ записывали в утренние часы, через час после кормления на одноканальном электрокардиографе, при режиме работы аппарата I MB-10 мм и скорости движения ленты 25 или 50 мм/с.

При статистической обработке КИГ, как правило, ограничиваются определением M_0 , AM_0 , Δx , посредством которых рассчитывают ряд

показателей, отражающих взаимодействие отдельных звеньев управления ритмом.

M_o – мода, наиболее часто встречающееся значение кардиоинтервала – в данном массиве чисел. Она характеризует гуморальный канал регуляции ритма. Изменение значений свидетельствует об изменении процессов стратегической адаптации, регулируемой данным звеном.

ΔM_o – амплитуда моды. Число значений кардиоциклов, соответствующих моде, выраженное в процентах к общему числу кардиоциклов в анализируемом массиве. Отражает активность симпатического звена нервной регуляции ритма. Повышение его значений характеризует повышение тонуса симпатического отдела нервной системы, уменьшение процессов авторегуляции ритма, усиления влияния центрального контура регуляции.

Δx – дельта x – вариационный размах. Определяется разницей между максимальным и минимальным значениями кардиоинтервалов анализируемого массива. Характеризует границы распределения, отражая выраженность парасимпатического канала вегетативной регуляции, увеличиваясь параллельно холинэргической импульсации (76). Уменьшение значения свидетельствует об усилении центральных влияний при подавлении влияния автономного контура регуляции (93).

Основной интегральный показатель регуляции сердечного синусового ритма – индекс напряжения (ИН). Он отражает состояние компенсаторных механизмов регуляции. По большинству работ в качестве критерия напряженности механизмов адаптации проходит именно ИН (45, 92, 76). ИН рассчитывается по формуле Р.М.Баевского (16).

$$ИН = \frac{\Delta M_o}{M_o \cdot \Delta x} \cdot 2 \quad (\text{усл.ед.})$$

Исследование функции внешнего дыхания с помощью аппарата "ПЕДИМЕГАТЕСТ"

Работа прибора основана на принципе измерений дыхательного объема и потребленного кислорода в закрытой системе с помощью сильфонных датчиков. Запись спирограммы проводили в утренние часы, через час после кормления в спокойном состоянии, при необходимости применяли седативные препараты.

Для определения дыхательных объемов и подсчета потребленного кислорода использовали линейку, прикладываемую к прибору. Подсчитывалось время исследования по формуле: $t = \frac{L}{250}$, где L — длина участка поглощения кислорода, мм; 250 мм/мин. — скорость движения носителя записи.

По времени исследования и снятому со спирограммы объему потребленного кислорода определяли минутный объем использованного кислорода (KIO_2) по формуле: $\frac{V_c}{t}$, где V_c — объем, снятый со спирограммы ($d - d_1$), мл; t — время исследования, минуты.

В качестве контрольной группы по специальным биохимическим методикам было обследовано 30 здоровых новорожденных детей. Доношенные новорожденные родились от здоровых матерей, которые во время беременности регулярно наблюдались в женской консультации, роды и послеродовый период у всех женщин протекал без осложнений. Масса тела детей при рождении соответствовала 3000–4200 г, длина тела в пределах 48–53 см, окружность головы — 33–36 см.

По функциональным методикам (KIT и KIO_2) в качестве контрольной группы было обследовано 90 здоровых новорожденных детей в раннем и позднем неонатальном периоде. Большой объем исследований KIT и KIO_2 у здоровых новорожденных был обусловлен тем, что в ли-

температуре отсутствуют нормативы данных показателей у новорожденных в динамике неонатального периода.

Забор крови у новорожденных детей проводили из поверхностных вен кожи головы или локтевой вены, натощак, утром, не ранее, чем через 2-2,5 часа после очередного кормления, в одно и то же время суток. Все пробы крови с целью антикоагуляции стабилизировались гепарином в дозе 300 МЕ на 1 мл крови. У каждого ребенка проведено от 2-х до 3-х биохимических и функциональных исследований в динамике заболевания - в периоде разгара заболевания, клинического улучшения и в периоде ранней репарации.

Результаты исследования обработаны на МиниЭВМ способом вариационной статистики по методу Фишера-Стьюдента. При этом анализировались средняя величина вариационного размаха ряда (X), среднее-квадратическое отклонение в колебаниях вариационного ряда ($\pm \sigma$), средняя ошибка среднее-квадратического отклонения (σ). За достоверность различий принимались значения $\leq 0,05$, тем самым минимальная достоверность различий составила 95%. Наряду с этим, в настоящей работе проведен многоплановый математический анализ парных корреляционных взаимосвязей. Данные биохимико-биохимического и клинико-биохимического корреляционного анализа обработаны также на ЭВМ.

2.2. Клиническая характеристика новорожденных детей, больных пневмонией

Под нашим наблюдением находилось 90 новорожденных детей, больных пневмонией. По этиопатогенетическому принципу все новорожденные были разделены на 4 группы: I группу составили новорожденные, перенесшие вирусно-бактериальную пневмонию, II – пневмонию на фоне пневмопатии, III – септическую пневмонию и IV – аспирационную пневмонию. I, III и IV группы составили только доношенные дети, а II – недоношенные дети. Распределение новорожденных по основным клиническим вариантам пневмонии представлено в таблице 2.

Таблица 2

Распределение новорожденных детей по основным
клиническим вариантам пневмонии

Группы	I	II	III	IV
Новорожденные	Вирусно-бактериальные пневмонии	Пневмонии на фоне пневмопатии	Септические пневмонии	Аспирационные пневмонии
Доношенные	50		14	11
Недоношенные		15		
Итого: доношенных – 75, недоношенных – 15				
Всего: 90				

Кроме того, в каждой группе анализ клинико-лабораторных данных проводился с учетом тяжести пневмонии. Распределение новорожденных по тяжести заболевания представлено в таблице 3.

Большинство детей – 51 (55,5%) поступили в возрасте до 10 суток, 14 новорожденных – в возрасте до 20 дней и 25 – в возрасте от 21 дня до 1 мес. Причем, более раннее поступление (до 10 суток)

было характерно для недоношенных детей с пневмонией на фоне пневмопатии и аспирационными пневмониями. 32 новорожденных ребенка было переведено из родильного дома и 58 детей поступили в специализированные отделения патологии новорожденных с педиатрического участка. Это были в основном дети с вирусно-бактериальной пневмонией и септическими процессами.

Таблица 3

Распределение новорожденных по
степени тяжести пневмонии

Степень тяжести	Тяжелая	Средняя	Легкая
Клинические варианты пневмонии			
Вирусно-бактериальные пневмонии	17	24	9
Пневмонии на фоне пневмопатии	10	5	
Септические пневмонии	14		
Аспирационные пневмонии	6	3	2
Итого:	47	32	11

С педиатрического участка на 1-ый день заболевания поступили 25 новорожденных, на 2-ой - 18 и на 3-й и более - 15 детей, т.е. 53% новорожденных поступили на 2-3 день от начала заболевания.

Среди больных вирусно-бактериальной пневмонией 78% детей в качестве предшествующего заболеванию фактора имели контакт с больными ОРВИ. Практически все новорожденные этой группы перед развитием пневмонии перенесли острое респираторно-вирусное заболевание. Причем, контакт с родственниками, больными ОРВИ, в домашних

условиях имели 33 новорожденных, 6 детей заболели ОРВИ, осложненным пневмонией, в отделении патологии новорожденных, где находились на лечении по поводу других заболеваний. Во II группу вошли недоношенные дети, перенесшие в раннем неонатальном периоде пневмопатию тяжелой и средней степени тяжести, осложненной пневмонией. В группе детей с септическими пневмониями поражение органов дыхания было ведущим очагом септического процесса. В группу аспирационных пневмоний были включены дети с ранней неонатальной пневмонией, возникшей на фоне интранатального аспирационного синдрома, а также пневмонии, связанные с частыми срыгиваниями на фоне неврологической патологии, возникшие в неонатальном периоде.

Среди доношенных новорожденных с массой тела при рождении от 2500 г до 2800 г было 14, от 2900 г до 3500 г – 48, от 3600 г до 4000 г – 18 и с массой 4100 г и более – 10 детей, 13 доношенных детей родились с признаками внутриутробной гипотрофии I и II степени, т.е. массу тела ниже средних показателей имели 68,6% новорожденных, что является неблагоприятным фактором, отражающимся на формировании иммунологических механизмов защиты (138, 140, 103).

Среди гестационно-незрелых новорожденных недоношенных с I степенью было 7, II степенью – 4, III степенью – 3 и IV степени – 1 ребенок. Причем, у 6 недоношенных гестационная незрелость сочеталась с внутриутробной гипотрофией I-II степени.

Другими причинами, способствующими развитию пневмонии у новорожденных, были отклонения в состоянии здоровья, а также течения беременности и родов у матерей больных новорожденных. По данным проведенного анализа большинство матерей (80%) находились в возрасте от 20 до 30 лет, среди недоношенных – 32% женщин имели возраст от 30 до 40 и более лет. 89,2% женщин принадлежали к катего-

рии служащих и рабочих, среди матерей с преждевременными родами относительно большая частота приходилась на студенток и домохозяек. Профессиональные вредности имели 14 женщин, вредные привычки (алкоголь и курение) – 8 матерей, 9 новорожденных, из них 7 недоношенных были из социально-неблагополучных семей. Нерегистрированный брак установлен у 9 женщин, нежеланная беременность – у 9. Причем, на 86% перечисленные факторы относились к женщинам с преждевременными родами. Первобеременных было 34, повторно беременных – 56. Сведения о состоянии здоровья матерей, течении беременности представлены в таблице 4 (в скобках представлена относительная частота признака в данной группе).

Таблица 4

Характеристика состояния здоровья и течения беременности у матерей исследуемых новорожденных

Анализируемые состояния	Частота анализируемых признаков у матерей новорожденных			
	I группа	II группа	III группа	IV группа
Инфекционные заболевания во время беременности:				
Обострение хронического пиелонефрита	2(0,04)	3(0,20)	1(0,07)	2(0,18)
Обострение хронического тонзиллита	2(0,04)	4(0,26)	1(0,07)	2(0,18)
Аднексит		3(0,20)	2(0,13)	
Цистит		1(0,06)	1(0,07)	1(0,09)
Бронхолегочные заболевания	1(0,02)	1(0,06)	2(0,13)	
Острые респираторно-вирусные заболевания	14(0,28)	6(0,40)	4(0,28)	4(0,36)

1	2	3	4	5
Кольпит		2(0,13)	1(0,07)	2(0,18)
Гонорея в анамнезе		2(0,13)		
Соматическая патология:				
Гипертоническая болезнь				2(0,18)
Вегето-сосудистая дистония	1(0,02)	1(0,06)	2(0,13)	2(0,18)
Ожирение III ст.				1(0,09)
Сперированное сердце				1(0,09)
Отягощенный акушерский анамнез:				
Медицинские аборты (более 3-х)	5(0,1)	4(0,26)	2(0,13)	2(0,18)
Выкидыши	1(0,02)	3(0,20)	2(0,13)	2(0,18)
Мертворождение		1(0,06)		1(0,09)
Бесплодие более 3-х лет		1(0,06)	1(0,07)	
Патология беременности:				
Токсикозы I поло- вины беременности	14(0,28)	5(0,33)	3(0,21)	3(0,27)
Угроза прерывания беременности	4(0,08)	8(0,56)	3(0,21)	4(0,36)
Запоздалые роды				3(0,27)
Многоплодная беременность		2(0,13)	1(0,07)	
Токсикозы II поло- вины беременности				
I ст.	3(0,06)	2(0,13)	2(0,13)	2(0,18)
II ст.	6(0,12)	3(0,20)	3(0,21)	4(0,36)
III ст.		2(0,13)	1(0,07)	1(0,09)

Из данных таблицы следует, что у матерей недоношенных детей более отягощен инфекционный и акушерский анамнез. Токсикозы I и II половины беременности отмечались практически с одинаковой частотой как у матерей недоношенных, так и доношенных детей всех групп. Среди доношенных детей, больных септической пневмонией, был более отягощен инфекционный анамнез, а с аспирационными пневмониями – акушерский.

Семиотика родовой деятельности у матерей наблюдаемых новорожденных представлена в таблице 5.

Обобщая представленные данные по характеру состояния здоровья матерей, течению беременности, родов среди матерей наблюдаемых новорожденных детей, можно заключить, что развитие пневмонии среди них не является случайностью. Патология ante- и интранатального периода отмечена во всех исследуемых группах, однако для каждой группы имели место свои характерные особенности.

Так, для недоношенных новорожденных с пневмонией на фоне пневмопатии отмечалась высокая частота инфекционной патологии у матерей, отягощенный акушерский анамнез, почти у 40% матерей проведено кесарево сечение в результате преждевременной отслойки плаценты. Среди женщин данной группы отмечались указания на нежеланную беременность, социально неблагополучный статус семей. В комплексе все это обусловило развитие хронической внутриутробной гипоксии у 60% недоношенных детей.

В формировании риска развития сепсиса у доношенных новорожденных приоритет принадлежит инфекционным заболеваниям матерей во время беременности, токсикозам, внутриутробной гипоксии плода.

Для аспирационных пневмоний можно в равной степени выделить значимость целого ряда исходных признаков – отягощенный акушер-

Таблица 5

Характеристика родов у матерей исследуемых новорожденных

Семиотика родов	Частота анализируемых признаков у матерей новорожденных			
	I группа	II группа	III группа	IV группа
Преждевременное отхождение околоплодных вод	4(0,08)	3(0,20)	2(0,13)	3(0,27)
Длительный безводный период	4(0,08)	5(0,33)	3(0,21)	4(0,36)
Первичная и вторичная слабость родовой деятельности	6(0,12)	3(0,20)	3(0,21)	5(0,54)
Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты		5(0,33)		1(0,09)
Центральное предлежание плаценты		2(0,13)		
Операция — кесарево сечение	2(0,04)	7(0,46)	2(0,13)	2(0,18)
Акушерские пособия		1(0,06)	2(0,13)	4(0,36)
Роды в ягодичном предлежании	1(0,02)	1(0,06)		2(0,18)
Быстрые и стремительные роды	4(0,08)	2(0,13)	3(0,21)	2(0,18)
Внутриутробная гипоксия плода	3(0,06)	7(0,46)	4(0,28)	5(0,54)
Обвитие пуповины вокруг шеи	2(0,04)		2(0,13)	3(0,27)
Запоздалые роды			1(0,07)	3(0,27)
Мекониальные воды				4(0,36)

ский анамнез, токсикозы беременности, но наиболее значимыми были нарушения биомеханизма родов (слабость родовой деятельности, длительный безводный период, обвитие пуповины вокруг шеи) и как след-

ствие – внутриутробная хроническая гипоксия плода с последующим формированием аспирационного синдрома.

В группе детей с вирусно-бактериальными пневмониями патология соматического и акушерского статуса в анамнезе менее выражена, ведущая роль здесь принадлежит заболеванию новорожденных острой респираторно-вирусной инфекцией как следствие контакта с больными ОРВИ в домашних или стационарных условиях. Отмечена также большая частота ОРВИ (до 30% во всех группах) у женщин во время беременности.

При анализе состояния детей в раннем неонатальном периоде среди недоношенных детей было установлено, что 12(0,80) детей родились в асфиксии, все дети имели СДР средней степени – 5(0,33) и тяжелой – 10(0,66), обусловленного рассеянными ателектазами или отечно-геморрагическим синдромом, у 2-х детей в сочетании с гиалиновыми мембранами. Для всех недоношенных детей анализируемой группы был характерен синдром угнетения ЦНС, отечный синдром, проявления геморрагического синдрома и надпочечниковой недостаточности отмечен у 5(0,33) детей, конъюгационная желтуха – у 10(0,66).

Логичным для новорожденных, больных аспирационной пневмонией, было наличие у них значительной частоты асфиксии в родах – 10(0,90), аспирационного синдрома – 9(0,80), а также большая частота и разнообразие неврологической патологии в раннем неонатальном периоде.

Наиболее значимыми проявлениями дисадаптации у новорожденных с септическим вариантом патологии были ранние проявления локализованной гнойной инфекции – конъюнктивитов 6(0,40), омфалитов – 5(0,37), воспаления пупочных сосудов – 4(0,28), кожи и подкожно-

жировой клетчатки – 2(0,14), конъюгационной желтухи – 3(0,21).

У новорожденных с вирусно-бактериальной пневмонией в раннем неонатальном периоде у 28% детей отмечен синдром дисадаптации в виде конъюгационной желтухи (0,16), синдрома повышенной нервно-рефлекторной возбудимости (0,24), синдрома угнетения (0,16), асфиксии легкой и средней степени тяжести (0,16).

Состояние преморбидного фона и сопутствующих заболеваний у новорожденных анализируемых групп представлено в таблице 6.

Таблица 6

Характеристика преморбидного фона и сопутствующих заболеваний у новорожденных больных с различными вариантами пневмонии

Анализируемые состояния	Частота анализируемых признаков при пневмонии у новорожденных			
	I группа	II группа	III группа	IV группа
Постгипоксическая энцефалопатия с проявлениями:				
синдром повышенной нервно-рефлекторной возбудимости	12(0,24)		2(0,13)	3(0,27)
синдром угнетения	5(0,10)	15(1,0)	5(0,37)	2(0,18)
гипертензионно-гидроцефальный синдром	2(0,04)	2(0,13)	3(0,21)	2(0,18)
судорожный синдром		2(0,13)		1(0,09)
синдром вегето-висцеральных дисфункций	7(0,14)	6(0,40)	3(0,21)	3(0,27)
алкогольный синдром	1(0,02)	1(0,06)		
стигмы дисэмбриогенеза (более 3-х)	4(0,08)	4(0,26)	2(0,13)	1(0,09)
кефалогематома				2(0,18)
Натальная спинальная травма (шейный отдел)		4(0,26)		5(0,45)

I	2	3	4	5
Бульбарный синдром				2(0,18)
Аллергический диатез	4(0,08)			2(0,18)
Гиперплазия вилочковой железы	10(0,20)	1(0,06)	3(0,21)	3(0,27)
Анемия легкой степени	2(0,04)		3(0,21)	
Пролонгированная конъюгационная желтуха	2(0,04)	4(0,26)	2(0,13)	
Энтероколит	5(0,10)			3(0,27)
Гнойно-воспалительные заболевания:				
конъюнктивит	14(0,28)	3(0,20)	6(0,40)	2(0,18)
омфалит	5(0,10)	4(0,26)	5(0,37)	2(0,18)
воспаление пупочных сосудов		2(0,13)	4(0,28)	
воспаление кожи и подкожной клетчатки	4(0,08)		2(0,13)	

Как следует из таблицы, особенности преморбидного фона в определенной мере соответствуют характеру пневмоний. Так, у больных с септическим вариантом патологии со значительной частотой представлены гнойно-воспалительные заболевания пупочной ранки, пупочных сосудов, кожи и подкожной клетчатки. Среди новорожденных с пневмонией на фоне пневмопатии доминировали симптомы угнетения, вегето-висцеральных дисфункций, натальные травмы, стигмы дисэмбриогенеза. Для аспирационной пневмонии также были типичны натальные спинальные травмы, бульбарный синдром и другие неврологические расстройства. Для группы детей с вирусно-бактериальными пневмониями какой-либо закономерности по фону и сопутствующим заболе-

ваниям выявить не удалось.

Характеристика жалоб родителей на состояние больных при поступлении в специализированные отделения патологии новорожденных представлена в таблице 7.

Таблица 7

Семиотика жалоб на состояние больных при поступлении их в отделение патологии новорожденных

Семиотика жалоб	Частота анализируемых признаков при пневмонии у новорожденных детей			
	I группа	II группа	III группа	IV группа
Катаральный синдром	46(0,92)			2(0,18)
Конъюнктивит	14(0,28)	3(0,20)	6(0,40)	2(0,18)
Повышение температуры	33(0,64)		8(0,75)	6(0,54)
Беспокойство	26(0,52)		4(0,28)	7(0,63)
Вялость	21(0,42)	15(1,0)	8(0,75)	3(0,27)
Отказ от груди	26(0,52)	14(0,93)	12(0,85)	4(0,36)
Одышка	22(0,44)	15(1,0)	12(0,85)	9(0,81)
Кашель	26(0,52)		2(0,13)	4(0,36)
Патологический стул	12(0,24)	5(0,33)	8(0,75)	4(0,36)
Цианоз	8(0,16)	15(1,0)	7(0,50)	6(0,54)

Как следует из таблицы, с наибольшей частотой у больных с вирусно-бактериальной пневмонией доминировали жалобы на катаральные явления со стороны верхних дыхательных путей, кашель, повышение температуры, беспокойство. У недоношенных, больных пневмонией на фоне пневмопатии, ведущими субъективными изменениями состояния были вялость, отказ от груди, одышка, акроцианоз. У детей с септическими пневмониями доминировали жалобы на вялость, отказ от

груди, одышку, повышение температуры, а также патологический характер стула. В случаях аспирационной пневмонии доминировали признаки беспокойства, одышки, повышения температуры, акроцианоза.

При поступлении в стационар у 59 (65%) детей состояние было оценено тяжелым, у 31 (35%) ребенка – средней степени тяжести. Тяжесть состояния обусловила необходимость проведения реанимационных мероприятий на базе специализированного отделения реанимации и анестезиологии у 10 больных.

Клинические проявления пневмонии у новорожденных характеризовались комплексом неспецифических и специфических симптомов и синдромов поражения органов дыхания и экстрапульмональных расстройств. Данные изменения складывались из проявлений интоксикации, дыхательной недостаточности, дисметаболических нарушений, расстройств микроциркуляции, функции сердечно-сосудистой системы, нейрогуморальной регуляции вегетативных функций и других.

Семиотика поражения органов дыхания у анализируемых больных представлена в таблице 8.

Таблица 8

Семиотика ведущих симптомов поражения
органов дыхания у анализируемых больных

Клинические признаки	Частота анализируемых признаков при пневмонии у новорожденных			
	I группа	II группа	III группа	IV группа
I	2	3	4	5
Катаральный синдром	46(0,92)		2(0,14)	2(0,18)
Сухой кашель	25(0,50)		2(0,14)	2(0,18)
Влажный кашель	21(0,42)		4(0,28)	4(0,36)
Одышка в покое				
ЧД более 90 в/мин	12(0,24)	10(0,66)	8(0,55)	3(0,27)

I	2	3	4	5
ЧД 90-70 в/мин	26(0,52)	5(0,33)	6(0,42)	8(0,72)
ЧД 70-60 в/мин	12(0,24)			
Вздутие грудной клетки	30(0,60)	5(0,33)	6(0,42)	9(0,81)
Изменение перкуторного звука				
коробочный оттенок	26(0,52)	5(0,33)	4(0,28)	8(0,72)
притупление	16(0,32)	7(0,46)	6(0,42)	3(0,27)
мозаичность	8(0,16)	3(0,20)	4(0,28)	
Ослабление дыхания	20(0,40)	15(1,0)	9(0,64)	8(0,72)
Жесткое дыхание	26(0,52)		5(0,37)	3(0,27)
Экссудация в легких:				
мелкопузырчатые влажные хрипы	33(0,66)	14(0,93)	9(0,64)	6(0,54)
средне- и крупнопузырчатые хрипы	11(0,21)	1(0,06)	3(0,21)	3(0,27)
сухие хрипы	9(0,18)		2(0,14)	2(0,18)
Аритмия дыхания	4(0,08)	7(0,46)	3(0,21)	3(0,27)
Пенистое отделяемое изо рта	4(0,08)	9(0,60)	2(0,16)	3(0,27)
Западение грудины		8(0,53)	2(0,16)	1(0,09)
Затрудненный выдох	12(0,24)	5(0,33)		2(0,18)
Акроцианоз	36(0,72)	15(1,0)	14(1,0)	8(0,72)

Как следует из данных таблицы, семиотика поражения органов дыхания при пневмониях у новорожденных представлена значительным постоянством определенных симптомов. Наряду с этим, каждая форма пневмонии характеризовалась некоторыми специфическими симптомами, несвойственными для других вариантов патологии. Так, у новорож-

денных с вирусно-бактериальной пневмонией был ярко представлен катаральный синдром, сухой и влажный кашель, вздутие грудной клетки, жесткое и ослабленное дыхание, эксудация чаще в виде мелкопузырчатых влажных хрипов, акроцианоз, одышка в большинстве случаев в пределах 60-90 ЧД в/мин в покое. Кроме того, у 12 новорожденных предшествующее острое респираторно-вирусное заболевание протекало с обструктивным синдромом, а у 3-х из них с явлениями бронхолита. В группе недоношенных детей с пневмонией на фоне пневмопатии отмечались выраженные признаки дыхательной недостаточности - одышка в пределах 70-90 и более, западение грудины, выраженный акроцианоз, чаще притупление и мозаичность перкуторного звука, аритмия дыхания, эксудация в легких в виде мелкопузырчатых влажных хрипов, пенка у рта, ослабленное дыхание. Септическая пневмония у новорожденных также сопровождалась выраженной дыхательной недостаточностью, ослабленным дыханием, притуплением и мозаичностью перкуторного звука, эксудацией в легких, акроцианозом. Для аспирационных пневмоний более характерны вздутие грудной клетки, коробочный оттенок перкуторного звука, ослабленное дыхание, эксудативный компонент был менее выражен, чем при других вариантах пневмоний. Данная характеристика находит свое отражение в описании анализируемых форм пневмонии по данным отечественной литературы (140, 145, 109, 116, 168, 124).

Семиотика изменения функций сердечно-сосудистой системы у анализируемых больных проявлялась комплексом неспецифических симптомов, в частности, в тахикардии от 160 до 200 и более ударов в минуту. При этом при тяжелых вирусно-бактериальных и септических пневмониях отмечалась тенденция к более выраженной тахикардии, у 6 детей отмечалась брадиаритмия, глухость сердечных тонов заре-

гистрирована у 9 больных.

Семиотика изменений желудочно-кишечного тракта при пневмониях у новорожденных с анализируемыми вариантами пневмонии характеризовалась симптомами вздутия живота, причем с наибольшей частотой во II и III группах (0,53 и 0,64 соответственно). В этих же группах был отмечен парез кишечника у 4 больных. У всех новорожденных III группы имело место увеличение печени и селезенки, изменение данных паренхиматозных органов у больных I и II группы было менее выражено и, наконец, минимальная частота признака наблюдалась у больных IV группы. Исключительно для септического варианта пневмонии было характерно наличие эксикоза I ст. (0,16), II ст. (0,37) и III ст. (0,16). Проявлением дисметаболических расстройств была плоская кривая прибавки массы, данный феномен наиболее часто имел место у детей III группы (0,83), для больных I, II и IV групп частота признака составила 0,21; 0,66 и 0,36 соответственно. Патологический характер стула (разжиженный, с примесью слизи и зелени) отмечался практически во всех группах с частотой признака 0,16; 0,20; 0,64; 0,18 соответственно I, II, III и IV группам.

Температурная реакция имела место практически во всех группах исследуемых новорожденных, кроме недоношенных детей II группы, также с меньшей частотой она отмечалась у детей IV группы. Проявления акроцианоза, как симптома гипоксемии, централизации кровообращения, выявлен у всех анализируемых групп новорожденных, но наиболее выражен он был у недоношенных новорожденных с пневмонией на фоне пневмопатии и при септических пневмониях. Данные проявления сочетались с бледностью кожных покровов также преимущественно у больных II и III групп. Серый колорит кожных покровов доминировал у больных с септическим вариантом патологии. Другим симп-

томом, свидетельствующим о нарастании расстройств микроциркуляции и вегетативных нарушений в регуляции сосудистого тонуса, был мраморный рисунок кожных покровов. Данный признак также представлен значительной частотой у больных II и III группы (0,83; 1,0 соответственно) и менее — среди новорожденных I и IV групп (0,32 и 0,36 соответственно). Геморрагический синдром в виде петехиальной сыпи на коже и повышенной кровоточивости из мест инъекций был отмечен у больных II группы (0,20), III группы (0,37) и IV группы (0,18).

Семиотика рентгеноморфологических проявлений анализируемых форм пневмоний представлена в таблице 9.

Таблица 9

Рентгенологическая характеристика пневмоний
у новорожденных детей

Рентгенологическая характеристика	Частота анализируемых признаков при пневмониях			
	I группа	II группа	III группа	IV группа
Очаговые	35(0,70)	13(0,86)	4(0,28)	6(0,54)
Очагово-сливные	2(0,04)	2(0,13)	6(0,42)	3(0,27)
Моносегментарные	9(0,18)		3(0,21)	
Полисегментарные	3(0,06)		1(0,07)	2(0,18)
Легочная деструкция:				
Пиопневмоторакс			1(0,07)	
Гнойный плеврит			1(0,07)	
Буллы			3(0,21)	
Правосторонний процесс	20(0,40)	2(0,13)		4(0,36)
Левосторонний процесс	2(0,04)			
Двусторонний процесс	28(0,56)	13(0,86)	14(1,0)	7(0,63)

Как следует из приведенной таблицы, при вирусно-бактериальной пневмонии преобладал очаговый процесс, однако при тяжелом течении заболевания у 70% детей отмечались сегментарные и сливные процессы. Пневмоническая инфильтрация довольно часто сочеталась с усилением легочного рисунка, вздутием легочной ткани, неструктурностью корней. Для детей этой группы был более характерен двусторонний и правосторонний процесс. Среди недоношенных с пневмонией на фоне пневмопатии имел место преимущественно очаговый двусторонний процесс. Наиболее значительно рентгенологические изменения среди анализируемых больных представлены при септических пневмониях. Исключительно только для этих детей было характерно образование булл в легочной паренхиме, пиопневмоторакса и гнойного плеврита, преимущественно сегментарный и сливной процесс, а также двустороннее поражение. Среди больных с аспирационной пневмонией можно выделить большую частоту формирования сливных пневмоний, наличие нечеткости контуров сердца, вздутие легочной ткани, нечеткость легочного рисунка, неструктурность корней, характерна также большая частота двустороннего процесса.

В динамике заболевания у ряда новорожденных имело место присоединение различных осложнений, утяжеляющих течение и манифестацию пневмонии. Характеристика осложнений представлена в таблице 10.

Анализируя данную таблицу, можно отметить закономерно более выраженную частоту различных осложнений при септических пневмониях, точнее токсико-септических проявлений сепсиса, так как пневмония хотя и была у всех больных ведущим очагом, но не являлась первичным. Для недоношенных детей более характерны токсические и токсико-дистрофические осложнения — надпочечниковая и сердечно-сосудистая недостаточность, гипотрофия, анемия, дисбактериоз, ге-

Характеристика осложнений пневмонии у
новорожденных детей

Осложнения	Частота анализируемых признаков при пневмониях			
	I группа	II группа	III группа	IV группа
Менингит	2(0,04)		1(0,07)	
Энцефалит	2(0,04)			
Бактериальный шок	4(0,08)		2(0,16)	1(0,09)
Надпочечниковая недостаточность	6(0,12)	5(0,33)	5(0,37)	1(0,09)
Сердечно-сосудистая недостаточность	1(0,02)	2(0,13)	2(0,16)	1(0,09)
Миокардит	1(0,02)		2(0,16)	
Энтероколит	3(0,06)	5(0,33)	9(0,64)	1(0,09)
Эксикоз		1(0,06)	3(0,21)	
Флебит на фоне катетеризации	1(0,02)			1(0,09)
Инфекция мочевыво- дящих путей	1(0,02)			
Некротическая флегмона			1(0,07)	
Гипотрофия I-II степени	7(0,14)	3(0,20)	6(0,42)	1(0,09)
Анемия	4(0,08)	3(0,20)	4(0,28)	
Дисбактериоз	7(0,14)	4(0,26)	6(0,42)	
Отит	28(0,56)		4(0,28)	3(0,27)
Геморрагический синдром	4(0,08)	3(0,20)	3(0,21)	
Токсический парез кишечника			2(0,16)	

моррагический синдром в виде кожной геморрагической сыпи и повышенной кровоточивости из мест инъекций. При вирусно-бактериальной пневмонии отмечались также различные по своему характеру осложнения, но с меньшей частотой; наиболее частым осложнением по сравнению с другими группами был отит. У новорожденных, больных аспирационной пневмонией, частота и тяжесть осложнений была значительно менее выраженной, чем у детей в других группах. Однако необходимо отметить, что данный вариант пневмонии сочетался с более выраженной неврологической симптоматикой.

Данные морфологических показателей периферической крови в периоде разгара пневмонии у новорожденных анализируемых групп представлены в таблице II.

Таблица II

Соотношение показателей периферической крови
у новорожденных в периоде разгара пневмонии

Анализируемые показатели	Величины и частота анализируемых признаков при пневмонии у детей			
	I группы	II группы	III группы	IV группы
Количество эритроцитов $\times 10^{12}/л$	4,5 $\pm$ 0,23	5,41 $\pm$ 0,24	4,0 $\pm$ 0,42	5,54 $\pm$ 0,22
Гемоглобин г/л	154,4 $\pm$ 4,73	185,0 $\pm$ 7,70	135,9 $\pm$ 6,38	187,0 $\pm$ 5,52
Количество лейкоцитов $\times 10^9/л$	12,6 $\pm$ 0,46	11,3 $\pm$ 0,77	10,9 $\pm$ 2,31	12,6 $\pm$ 0,77
Лейкопения (частота признака) $л/8 \times 10^9/л$	11(0,22)	3(0,20)	4(0,28)	2(0,18)
Гиперлейкоцитоз (частота признака) л $18 \times 10^9/л$	5(0,10)		3(0,21)	
Токсическая зернистость нейтрофилов (частота признака)	4(0,08)	3(0,20)	6(0,42)	2(0,18)
П/я сдвиг влево более 8%(частота признака)	21(0,42)	3(0,20)	10(0,72)	3(0,27)

Активность воспалительного процесса по биохимическим константам выражалась в гипопроотеинемии, наиболее выраженной у детей II и III групп (53,8% и 55,7% соответственно), гипоальбунемия также более значительно была выражена у детей данных групп (44,6% и 45,2%). У детей с септическим процессом отмечалось повышение уровня α_1 -глобулинов до 7,4%. Среди всех больных отмечалось относительное снижение концентрации α_2 и β -глобулинов, тенденция к гипогаммаглобулинемии, более выраженная у недоношенных детей.

Исследование газового состава крови у больных выявило следующие показатели: парциальное напряжение кислорода в венозной крови у детей III группы было самым низким - 40,0 мм рт.ст., у детей II группы - 41,8 мм рт.ст., I группы - 42,4 мм рт.ст. и, наконец, у детей IV группы - 46,1 мм рт.ст.

Транзиторная лейкоцитурия в периоде разгара заболевания была отмечена с одинаковой частотой среди больных всех вариантов пневмонии, но более выраженная и пролонгированная по времени она была у детей III группы, что закономерно для септических изменений в организме.

Различные изменения ЭКГ зарегистрированы практически у всех больных. Самыми частыми проявлениями кардинальных дисфункций были синусовая тахикардия (0,76), нарушение проводимости - неполная блокада правой ножки пучка Гиса (0,30), признаки перегрузки правых отделов сердца (0,10), увеличение интервалов Q-T, изменение зубца T и сегмента ST, обусловленное дистрофией миокарда (0,26).

При бактериологическом исследовании мазков из зева и носоглотки грамотрицательная флора составила 82% всех положительных результатов, причем с большей частотой она высевалась у недоношенных детей с пневмонией на фоне пневмопатии (0,60), а затем у де-

тей с аспирационной пневмонией (0,54), вирусно-бактериальной пневмонией (0,52) и, наконец, у новорожденных с септической пневмонией (0,42). Грамотрицательная флора была представлена клебсиеллой (69%), цитробактером (12%), кишечной палочкой (8%), протеем (5%), синегнойной палочкой (4%), энтеробактер (1%), причем, в 55% имело место сочетание данных микробов. Грамположительная флора была представлена золотистым стафилококком (18%), гемолитическим стафилококком и стрептококком и в 73% случаев сочеталась с грамотрицательной флорой, особенно у детей с септической пневмонией. У детей с септическим процессом из крови практически с одинаковой частотой высеивались золотистый стафилококк (0,20) и клебсиелла (0,27), из плеврального экссудата был выделен только золотистый стафилококк, из пупочной ранки — также стафилококк в сочетании с разнообразной грамотрицательной микрофлорой. Полученные данные о преобладании грамотрицательной микрофлоры в последнее десятилетие в этиологической структуре гнойно-воспалительных заболеваний у новорожденных, пневмонии в частности, совпадают с данными отечественной литературы (103, 116, 146).

Лечение новорожденных, больных пневмонией, проводилось в соответствии с тяжестью процесса, динамикой заболевания, наличия осложнений по общепринятым рекомендациям (103, 95, 168, 124, 110).

Сроки купирования отдельных клинических проявлений анализируемых вариантов пневмоний представлены в таблице 12.

Средняя продолжительность лечения новорожденных с вирусно-бактериальной пневмонией составила 21,3 суток, причем, при тяжелой степени тяжести — 30,6 суток, со средней степенью тяжести — 21,0 и при легкой — 18,6 суток. Из 50 детей данной группы 48 были выписаны на участок с клинико-рентгенологическим выздоровлением.

Длительность клинических симптомов пневмонии
при различных ее вариантах у новорожденных

Длительность клинических признаков заболевания (сутки)	Длительность анализируемых признаков у больных новорожденных			
	I группа	II группа	III группа	IV группа
Температурная реакция	6,4 $\pm$ 0,53		11,2 $\pm$ 1,50	9,5 $\pm$ 2,3
Длительность интоксикации	11,5 $\pm$ 0,36	13,5 $\pm$ 1,41	16,9 $\pm$ 1,40	13,2 $\pm$ 1,20
Акроцианоз	10,8 $\pm$ 0,88	14,7 $\pm$ 0,97	14,0 $\pm$ 1,40	11,8 $\pm$ 1,60
Ослабление дыхания	6,9 $\pm$ 0,52	14,7 $\pm$ 1,63	10,6 $\pm$ 1,45	9,5 $\pm$ 1,21
Жесткое дыхание	7,9 $\pm$ 0,80		12,5 $\pm$ 1,87	9,7 $\pm$ 2,16
Приглушение перкуторного звука	5,5 $\pm$ 0,37	11,8 $\pm$ 1,19	10,3 $\pm$ 0,99	10,5 $\pm$ 1,87
Коробочный оттенок перкуторного звука	6,4 $\pm$ 0,41	9,1 $\pm$ 1,23	8,0 $\pm$ 1,13	7,2 $\pm$ 1,15
Экссудация в легких	7,8 $\pm$ 1,23	8,2 $\pm$ 1,88	12,1 $\pm$ 1,87	6,6 $\pm$ 0,85
Сдышка	8,2 $\pm$ 0,36	15,3 $\pm$ 1,87	11,4 $\pm$ 1,10	9,9 $\pm$ 1,40
Сухой кашель	5,8 $\pm$ 0,73			
Влажный кашель	7,4 $\pm$ 0,74		10,8 $\pm$ 2,69	7,3 $\pm$ 0,49
Вздутие грудной клетки	6,6 $\pm$ 0,41	9,4 $\pm$ 1,42	8,7 $\pm$ 0,67	8,2 $\pm$ 1,21
Тахикардия	6,6 $\pm$ 1,37	10,8 $\pm$ 1,21	11,3 $\pm$ 1,30	9,7 $\pm$ 1,34
Нарушение микроциркуляции	6,2 $\pm$ 1,23	12,1 $\pm$ 0,86	8,2 $\pm$ 1,32	4,2 $\pm$ 0,87
Гепатолиенальный синдром	6,7 $\pm$ 0,62	7,0 $\pm$ 0,83	11,6 $\pm$ 1,10	5,6 $\pm$ 0,94
Диспепсические расстройства	8,5 $\pm$ 0,36	11,1 $\pm$ 1,41	13,7 $\pm$ 0,70	6,0 $\pm$ 0,73

У двух детей заболевание закончилось летальным исходом. У обоих детей отмечался отягощенный преморбидный фон в виде синдрома за-

держки внутриутробного развития (масса при рождении 2800 и 2650 г), перинатальной постгипоксической энцефалопатии, один ребенок был из социально неблагополучной семьи. Предшествующее острое респираторно-вирусное заболевание протекало у них с проявлениями бронхолита, присоединившаяся пневмония имела очагово-сливной характер. При бактериологическом обследовании на аутопсии из ткани легкого была выделена клебсиелла и синегнойная палочка у обоих.

Средняя продолжительность лечения детей с пневмонией на фоне пневмопатии была 33,7 суток. 14 детей были выписаны с выздоровлением, у одного ребенка заболевание закончилось летальным исходом. Этот ребенок родился в гестационном сроке 33 недели, с массой 1480 г, длиной 42 см. В раннем периоде адаптации у него имели место проявления тяжелой пневмопатии, в последствии осложнившейся пневмонией. На аутопсии — двусторонняя клебсиеллезная серозно-гнойная полисегментарная пневмония на фоне пневмопатии (множественные ателектазы легких).

Средняя продолжительность лечения новорожденных с септическим процессом составила 37,3 суток, а аспирационной пневмонии — 30,0 дней. Все дети этих групп выписаны с клинико-рентгенологическим выздоровлением.

2.3. Характеристика структурно-функциональной организации клеточных мембран при пневмониях новорожденных

Первым этапом настоящих исследований явился анализ функциональной активности ведущих ферментов трансмембранного транспорта (Na^+ - K^+ -, Mg^{2+} -, Ca^{2+} -АТФ-азы) у новорожденных детей в динамике заболевания пневмонией. Дифференцированный анализ показателей данных ферментов в зависимости от характера пневмонии и стадии процесса представлен в таблице 13.

Как следует из полученных данных, в периоде разгара заболевания у новорожденных имеет место значительное снижение показателей ферментативной активности Ca^{2+} -АТФ-азы. Особенно выражена данная динамика в периоде разгара септических пневмоний (снижение активности фермента почти вдвое относительно контроля). Выраженная кинетика уменьшения активности Ca^{2+} -АТФ-азы проявляется также и при пневмониях на фоне пневмопатии (снижение активности фермента на 55,5% относительно контроля). При вирусно-бактериальных и аспирационных пневмониях динамика ингибирования фермента, по сравнению с предыдущими группами, менее выражена, однако она имеет место и различие с контролем высоко достоверно ($P \leq 0,001$; $P \leq 0,01$).

Таким образом, независимо от характера пневмоний у новорожденных имеет место состояние выраженного ингибирования ведущего фермента, регулирующего кальциевый ток в мембранах. Характер пневмоний оказывает влияние только на отдельные количественные проявления данного феномена.

Содержание Mg^{2+} -АТФ-азы подвержено менее значительным изменениям, нежели Ca^{2+} -АТФ-аза. Тем не менее, имеет место тенденция к снижению активности фермента при всех вариантах пневмонии, кроме

Таблица 13

Сравнительная характеристика активности АТФ-аз мембран эритроцитов у новорожденных детей с различными вариантами пневмоний ($\bar{X} \pm x$, мкмоль Р/час/мл)

Анализируемые группы детей	Периоды заболевания	Величины показателей АТФ-аз		
		$\text{Na}^+, \text{K}^+ \text{--ATP-аза}$	$\text{Mg}^{2+} \text{--ATP-аза}$	$\text{Ca}^{2+} \text{--ATP-аза}$
Вирусно-бактериальные пневмонии	разгара	$6,16 \pm 0,34^*$	$19,8 \pm 0,81^*$	$38,9 \pm 1,82^*$
	репарации	$6,91 \pm 0,57$	$23,6 \pm 1,65$	$52,3 \pm 2,75$
Пневмонии на фоне пневмопатии	разгара	$5,1 \pm 0,51^*$	$26,2 \pm 2,15$	$29,8 \pm 2,92^*$
	репарации	$6,8 \pm 0,39$	$24,1 \pm 1,85$	$61,8 \pm 6,37$
Аспирационные пневмонии	разгара	$6,6 \pm 2,31$	$23,5 \pm 1,92$	$36,0 \pm 3,85^*$
	репарации	$8,8 \pm 1,13$	$24,7 \pm 3,32$	$63,0 \pm 6,17$
Септические пневмонии	разгара	$3,8 \pm 0,77^*$	$18,8 \pm 0,55^*$	$26,6 \pm 2,31^*$
	репарации	$7,7 \pm 0,72$	$28,2 \pm 2,74$	$47,2 \pm 6,43$
Здоровые дети		$7,0 \pm 0,08$	$26,7 \pm 1,37$	$53,6 \pm 3,52$

Примечание: знаком * отмечены показатели, статистически достоверные относительно контроля.

пневмонии на фоне пневмопатии. Наиболее выражена данная динамика при септических и вирусно-бактериальных пневмониях, снижение активности фермента при которых статистически достоверно относительно контроля ($P \leq 0,001$; $P \leq 0,001$).

Показатели активности Na^+K^+ -АТФ-азы также характеризуются тенденцией к снижению в периоде разгара всех анализируемых пневмоний, однако наиболее выраженные данные изменения (уменьшение почти вдвое относительно контроля) имеют место у больных с септическими вариантами пневмонии. Сочетание пневмонии с пневмопатией также характеризуется достоверной динамикой снижения активности Na^+K^+ -АТФ-азы. Необходимо указать на достоверное уменьшение, хотя и менее выраженное, по сравнению с предыдущими группами, активности фермента при вирусно-бактериальных пневмониях.

В периоде улучшения состояния детей показатели активности Na^+K^+ -АТФ-азы восстанавливаются. Тенденция к нормализации Ca^{2+} -АТФ-азы также имеет место, вследствие чего отдельные колебания относительно контроля уже не выявляют статистически достоверных различий.

В периоде ранней репарации все анализируемые константы восстанавливаются до контрольных величин.

Таким образом, пневмонии у новорожденных характеризуются выраженными изменениями активности ферментов трансмембранного транспорта, т.е. нарушением функциональной организации клеточных мембран. Особенно значительны указанные сдвиги при септических вариантах патологии. Данные изменения, независимо от механизма их формирования, безусловно будут сопровождаться выраженными нарушениями интрацеллюлярного гомеостаза и прежде всего на уровне электролитного обмена. Это, в частности, подтверждается показателями со-

держаний и соотношений ведущих электролитов интра- и экстрацеллюлярного пространства — K^+ , Na^+ и Ca^{2+} . Результаты исследований представлены в таблице 14.

Как следует из таблицы, у новорожденных больных пневмонией имеет место тенденция к снижению концентрации интрацеллюлярного калия, особенно у недоношенных с пневмонией на фоне пневмопатии. Параллельно повышается уровень интрацеллюлярного натрия, но уже более выраженного у детей с септическими пневмониями. Уровень кальция также изменяется, при этом динамика выявленных изменений в основном идентична при всех анализируемых вариантах пневмоний. О выявленных изменениях интрацеллюлярного гомеостаза свидетельствуют изменения соотношений интра- и экстрацеллюлярного содержания K^+ , Na^+ и Ca^{2+} . Характер изменения коэффициентов убедительно свидетельствует о перемещении K^+ из интрацеллюлярного пространства в экстрацеллюлярное, а для Na^+ и Ca^{2+} происходит обратная динамика.

Таким образом, изменение функционального состояния ферментов трансмембранного транспорта находит отчетливое отражение на соотношении интра- и экстрацеллюлярных констант гомеостаза электролитов. О взаимообусловленности выявленных изменений ферментов и констант электролитного гомеостаза свидетельствуют данные корреляционного анализа, в процессе которого между константами интрацеллюлярного обмена электролитов и ферментов установлены четкие корреляции, в частности, при всех анализируемых вариантах пневмоний выявлена положительная корреляционная взаимосвязь между содержанием калия в клетке и активностью K^+/Na^+ -АТФ-азы (от $r=+0,6155$ до $r=+0,8452$; $P \leq 0,01$; $0,001$). Достоверность корреляций отсутствует только при пневмонии на фоне пневмопатии. Одновременно при иссле-

Таблица 14

Показатели соотношения интра- и экстрацеллюлярного содержания
 K^+ , Na^+ , Ca^{2+} в периоде разгара пневмонии у новорожденных детей
 ($\bar{X} \pm x$, мэкв/л)

Показатели	Здоровые дети	Вирусно-бак- териальные пневмонии	Септические пневмонии	Пневмония на фоне пневмо- патии	Аспирационные пневмонии
K^+_{in}	74,5 $\pm$ 8,1	75,7 $\pm$ 2,28	66,6 $\pm$ 2,80	64,6 $\pm$ 2,77	69,3 $\pm$ 3,41
Na^+_{in}	26,6 $\pm$ 34,8	40,6 $\pm$ 1,63	56,1 $\pm$ 4,88	50,3 $\pm$ 3,08	52,0 $\pm$ 2,42
Ca^{2+}_{in}	6,75 $\pm$ 0,104	7,15 $\pm$ 0,06	7,52 $\pm$ 0,19	7,16 $\pm$ 0,20	7,62 $\pm$ 0,33
K^+_{ex}/K^+_{ex}	0,05	0,06	0,08	0,06	0,06
Na^+_{ex}/Na^+_{ex}	4,53	3,36	2,51	2,69	2,62
$Ca^{2+}_{ex}/Ca^{2+}_{ex}$	0,32	0,31	0,29	0,28	0,28

двух вариантах пневмоний у новорожденных установлена обратная корреляционная связь между активностью K^+/Na^+ -АТФ-азы и содержанием интрацеллюлярного натрия (от $r=-0,5324$ до $r=-0,6784$; $P \leq 0,001$; $0,01$; $0,02$), кроме аспирационной пневмонии, при которой не установлена статистически достоверная взаимосвязь.

Установленные взаимосвязи свидетельствуют о том, что при пневмонии у новорожденных натриевый насос сохраняет направленность своей функциональной активности, проявляющуюся тенденцией к стабилизации интрацеллюлярного гомеостаза K^+ и Na^+ . Уровень данного резерва в определенной мере связан с характером пневмонии, о чем свидетельствует отсутствие статистической достоверности между анализируемыми константами для K^+ у новорожденных с пневмопатиями и для Na^+ у детей с аспирационными пневмониями, хотя направленность корреляционных взаимосвязей сохраняет свою специфичность.

Другими подтверждениями значимости взаимосвязи между электролитами и ферментами является обратная направленность корреляций между Ca^{2+} -АТФ-азой и концентрацией Ca^{2+} в клетке. Подобное положение прослеживается при всех пневмониях, однако статистически значимой она проявила себя только у детей с аспирационной пневмонией ($r=-0,5460$; $P \leq 0,02$).

Таким образом, резервы ферментативной активности Ca^{2+} -АТФ-азы у новорожденных больных пневмонией оказались значительно ниже, нежели у натриевого насоса.

Другой универсальной взаимосвязью активности Ca^{2+} -АТФ-азы при всех вариантах пневмоний явилась положительная корреляция фермента с интрацеллюлярной концентрацией калия (от $r=+0,9351$ до $r=0,6939$; $P \leq 0,001$). Особенно значительна данная взаимосвязь у новорожденных с пневмонией на фоне пневмопатии. Содержание внутри-

клеточного калия косвенно отражает её метаболический и энергетический потенциал, что, по-видимому, и реализуется в положительной взаимосвязи содержания интрацеллюлярного калия с энергоемким ферментом Ca^{2+} -АТФ-азы.

Состояние недоношенности в периоде разгара пневмонии вносит некоторые коррективы в характер изменений активности ферментов трансмембранного транспорта. Однако это более значительно выражено по отношению к Mg^{2+} -АТФ-азе. Так, у недоношенных содержание фермента в периоде разгара заболевания составляет $22,4 \pm 1,82$ мкмоль Р/час/мл. На показатели активности других ферментов (Na^+K^+ -, Ca^{2+} -АТФ-аз) состояние недоношенности, преимущественно I и II степени, не оказало существенного влияния. В периоде ранней репарации показатели анализируемых ферментов практически не отличались от таковых у доношенных детей.

Следующим этапом настоящих исследований явился анализ взаимосвязи показателей активности ферментов с тяжестью заболевания пневмонией на модели вирусно-бактериальной пневмонии.

Показатели активности АТФ-аз у новорожденных с вирусно-бактериальной пневмонией в зависимости от степени тяжести заболевания представлены в таблице 15.

Как следует из полученных данных, между показателями активности ферментов у больных с тяжелой и легкой степенью тяжести заболевания отмечается четко выраженная полярность. Уровень всех анализируемых ферментов был значительно ниже у детей с тяжелой пневмонией, нежели при легкой степени заболевания.

Оценка показателей активности ферментов трансмембранного транспорта коррелирует не только с тяжестью заболевания, но может служить определенным прогностическим признаком. Так, у детей с

Таблица 15

Показатели активности АТФ-аз мембран эритроцитов у новорожденных с вирусно-бактериальной пневмонией в зависимости от степени тяжести заболевания

($\bar{X} \pm x$, мкмоль Р/час/мл)

АТФ-азы	Показатели АТФ-аз		
	тяжелая	средняя	легкая
K ⁺ /Na ⁺ -АТФ-аза	4,6 $\pm$ 0,65	7,26 $\pm$ 0,62	6,24 $\pm$ 0,97
Mg ²⁺ -АТФ-аза	16,4 $\pm$ 0,02	20,9 $\pm$ 1,53	21,9 $\pm$ 1,62
Ca ²⁺ -АТФ-аза	31,6 $\pm$ 2,31	41,7 $\pm$ 3,07	43,0 $\pm$ 1,94

летальным исходом заболевания (2 ребенка с вирусно-бактериальной пневмонией, I – с пневмонией на фоне пневмопатии) в периоде разгара заболевания отмечены самые низкие показатели ферментов, особенно Mg²⁺-АТФ-азы. Абсолютные величины ферментативной активности у детей данной группы составили: K⁺/Na⁺-АТФ-азы – 5,3 $\pm$ 1,71; Mg²⁺-АТФ-азы – 12,3 $\pm$ 1,5 и Ca²⁺-АТФ-азы – 28,2 $\pm$ 5,3 мкмоль Р/час/мл.

Существенное внимание в настоящих исследованиях уделено анализу механизмов, обуславливающих нарушение функции ферментов трансмембранного транспорта. Это могут быть различные факторы – гипоксия, нарушение метаболизма энергии, изменение структурной организации липидного бислоя и другие. Для проверки их значимости первым этапом данных исследований явился корреляционный анализ между показателями газового состава крови и ферментов трансмембранного транспорта.

Результаты исследования газового состава крови и KIO₂ у больных пневмонией в периоде разгара заболевания представлены в таблице 16.

Таблица 16

Показатели газового состава крови (мм рт.ст.) и KIO_2 (мл/мин) в периоде разгара пневмоний у новорожденных ($\bar{X} \pm x$)

Анализируемые группы новорожденных	Величины газового состава крови		
	p^{CO_2}	p^{O_2}	KIO_2
Вирусно-бактериальная пневмония	46,5 $\pm$ 0,88	40,0 $\pm$ 0,97	30,8 $\pm$ 2,20
Пневмония на фоне пневмопатии	44,6 $\pm$ 2,1	41,8 $\pm$ 1,64	20,76 $\pm$ 0,97
Септическая пневмония	42,6 $\pm$ 3,3	40,0 $\pm$ 3,08	21,96 $\pm$ 2,14
Аспирационные пневмонии	43,8 $\pm$ 2,31	46,1 $\pm$ 2,2	28,88 $\pm$ 1,44
Здоровые дети	30-35	40-45	30,2 $\pm$ 1,33

Анализ корреляций между показателями активности ферментов трансмембранного транспорта и константами газового состава крови позволили, независимо от клинического варианта пневмонии, выявить общие тенденции среди данных процессов, в частности активность K^+/Na^+ -АТФ-азы положительно взаимосвязана с p^{O_2} , особенно значительно это проявляется у больных с аспирационной пневмонией ($r=+0,8514$; $P \leq 0,001$). Параллельно установлена обратная взаимосвязь показателей активности K^+/Na^+ -АТФ-азы и p^{CO_2} , причем наиболее статистически достоверная она была у больных с вирусно-бактериальной пневмонией ($r=-0,7390$; $P \leq 0,01$) и при пневмониях на фоне пневмопатии ($r=-0,6723$; $P \leq 0,01$).

Функциональная активность Ca^{2+} -АТФ-азы также в значительной мере положительно коррелирует с p^{O_2} при вирусно-бактериальных пневмониях ($r=+0,6985$; $P \leq 0,01$), при септических ($r=+0,7236$; $P \leq 0,002$),

аспирационных ($\eta=+0,5751$; $P \angle 0,02$) и, наконец, при пневмониях на фоне пневмопатии ($\eta=+0,5864$; $P \angle 0,02$).

Положительная направленность корреляционных взаимосвязей показателей активности Ca^{2+} -АТФ-азы и KIO_2 отмечается, в частности, при септических пневмониях ($\eta=+0,7132$; $P \angle 0,002$) и в сочетании с пневмопатиями ($\eta=+0,7988$; $P \angle 0,001$). Наряду с этим, логична и закономерна обратная взаимосвязь между Ca^{2+} -АТФ-азой и pCO_2 , особенно при вирусно-бактериальных пневмониях ($\eta=-0,6650$; $P \angle 0,01$). При других формах патологии имеет место аналогичная тенденция, но статистически она была менее выражена.

Функциональная активность Mg^{2+} -АТФ-азы, как и предыдущих ферментов, также положительно коррелирует с pO_2 , причем наиболее существенно данная связь прослеживается у больных с вирусно-бактериальной пневмонией. Наряду с этим, Mg^{2+} -АТФ-аза положительно коррелирует с KIO_2 , что было выявлено при пневмонии на фоне пневмопатии ($\eta=+0,7295$; $P \angle 0,002$).

Таким образом, проведенные математические исследования убедительно подтверждают роль гипоксии в ингибировании ферментов трансмембранного транспорта при пневмониях у новорожденных. Данные сдвиги универсальны, однако выраженность их в значительной степени определяется как степенью гипоксии, так и другими приводящими факторами.

Подтверждением патогенетической сущности гипоксии в ингибировании ферментов трансмембранного транспорта служит специфическая корреляция показателей pCO_2 и pO_2 крови с внутриклеточным уровнем электролитов. Так, на модели пневмонии на фоне пневмопатии установлено, что напряжение pO_2 крови положительно и логично коррелирует с уровнем внутриклеточного калия ($\eta=+0,5938$; $P \angle 0,01$) и отри-

цательно взаимосвязано с концентрацией Ca^{2+} в клетке ($\eta = -0,8166$; $P \leq 0,001$), а также уровнем интрацеллюлярного натрия ($\eta = -0,5190$; $P \leq 0,02$). Также закономерно напряжение pCO_2 отрицательно взаимодействует с уровнем калия в эритроцитах ($\eta = -0,5134$; $P \leq 0,02$).

Таким образом, состояние гипоксии, оказывая отрицательное влияние на функциональную активность ферментов трансмембранного транспорта, косвенно обуславливает нарушение и электролитного гомеостаза на уровне клетки.

С целью углубления представлений об особенностях клинико-биохимических взаимосвязей у новорожденных, больных пневмонией, в настоящей работе проведены исследования данных анамнеза, фоновых состояний и клинического проявления заболевания у детей с минимальными ($\bar{X} - 1\sigma$) показателями функциональной активности ферментов. Общее количество детей с подобными отклонениями представлено в таблице 17.

Таблица 17

Общее количество детей с величинами активности ферментов менее $\bar{X} - 1\sigma$

Анализируемые группы детей	$\text{Na}^+, \text{K}^+ - \text{ATФ-аза}$	$\text{Mg}^{2+} - \text{ATФ-аза}$	$\text{Ca}^{2+} - \text{ATФ-аза}$
Вирусно-бактериальные пневмонии	7	6	7
Септические пневмонии		3	
Пневмонии на фоне пневмопатии		2	2
Аспирационные пневмонии	2	2	2

Наиболее существенными особенностями у новорожденных с вирусно-бактериальными пневмониями, имевших значение ферментов менее $\bar{X} - 1\sigma$,

были: значительная частота недоношенности (0,46), а также патология раннего периода адаптации. Среди проявлений патологии беременности у матерей данных новорожденных доминировали токсикозы (0,50), хроническая внутриутробная и острая (в родах) гипоксия плода (0,40). У 13 из 20 детей имели место проявления постгипоксической энцефалопатии в виде синдрома угнетения и возбуждения. Среди детей данной группы отмечался широкий спектр различных осложнений в течение основного заболевания, которые были представлены надпочечниковой недостаточностью (3), кардиоваскулярными расстройствами (2), миокардитом (1), энтероколитом (4), менингоэнцефалитом (1). У 2-х детей данной группы заболевание закончилось летально.

Среди больных с септическими пневмониями (3), у которых заболевание протекало на фоне минимальных значений активности ферментов трансмембранного транспорта, двое имели деструктивную пневмонию. Патология течения беременности и родов отмечена у всех 3-х больных.

Пневмонии в сочетании с пневмопатиями, в случаях минимальной активности ферментов трансмембранного транспорта, наблюдались прежде всего у недоношенных (1,0), а также у детей с проявлениями внутриутробной гипотрофии (0,50). Как и в предыдущей группе, в анамнезе у всех этих больных отмечены различные отклонения в течение беременности и родов, все дети имели проявления постгипоксической энцефалопатии, а у половины из них отмечался синдром надпочечниковой недостаточности.

Минимальные значения показателей активности ферментов при аспирационных пневмониях также наблюдались у новорожденных, родившихся от неблагоприятно протекавшей беременности и родов. Причем, с наибольшей частотой наблюдались токсикозы беременности (1,0), слабость родовой деятельности (0,66), асфиксия в родах (0,71) и аспи-

рационный синдром (0,71).

Таким образом, проведенные исследования позволяют заключить, что наличие в анамнезе указаний на рождение от неблагополучного течения беременности и родов является неспецифическим фактором, создающим предпосылки для более значительного угнетения у больных ферментов трансмембранного транспорта в периоде разгара пневмонического процесса у новорожденных детей. Наряду с этим, можно отметить и некоторые специфические симптомы, формирующие данный феномен. Это, в частности, недоношенность в случае заболевания пневмонией на фоне пневмопатии, хроническая гипоксия плода или асфиксия в родах, особенно характерные для аспирационных пневмоний. Проведенные исследования подтвердили значение привходящих перинатальных и интранатальных факторов в реализации состояния сниженных адаптивных возможностей функциональной активности ферментов трансмембранного транспорта у новорожденных. В данных условиях стрессовые факторы, в частности заболевание пневмонией, обуславливают декомпенсацию функциональной активности ферментов.

Дальнейшим подтверждением клинико-патогенетической значимости изменений ферментативной активности ферментов трансмембранного транспорта являются данные корреляционного анализа парных взаимосвязей между отдельными клиническими симптомами и синдромами пневмоний у новорожденных с уровнем активности ферментов. Данные представлены в таблице 18.

Как следует из таблицы, активность Ca^{2+} -АТФ-азы закономерно отрицательно взаимосвязана с длительностью и выраженностью интоксикации, тахикардией, нарушением микроциркуляции, эксудативными изменениями в легких у больных с тяжелым течением вирусно-бактериальной пневмонии.

Таблица 18

Характеристика клинико-биохимических корреляций у новорожденных, больных вирусно-бактериальной пневмонией тяжелой степени тяжести

Характеристика симптомов и синдромов	Статистические константы ферментов					
	Na ⁺ K ⁺ -АТФ-аза		Mg ²⁺ -АТФ-аза		Ca ²⁺ -АТФ-аза	
	u=	P	u=	P	u=	P
	2	3	4	5	6	7

Выраженность симптомов:

- интоксикация	-0,5173	0,02	-0,7572	0,001	-0,6934	0,005
- катаральный синдром	-0,8531	0,001	-0,6255	0,01	-0,4999	0,05
- экссудативные проявления в легких					-0,7408	0,002
- цианоз	-0,6498	0,01	-0,7388	0,002		
- одышка	-0,7645	0,001	-0,5978	0,01		
- тахикардия	-0,5413	0,02	-0,5180	0,02	-0,5982	0,02
- нарушение микроцирку- ляции	-0,6579	0,01	-0,6972	0,005	-0,4984	0,05
- гепатолиенальный синдром			-0,5235	0,02		
- угнетение ц.н.с.	-0,6589	0,01				

1	2	3	4	5	6	7
Длительность симптомов:						
- интоксикация	-0,5751	0,02	-0,7488	0,005		
- катаральный синдром					-0,5986	0,01
- кашель	-0,8675	0,001				
- эксудативные проявления в легких	-0,5397	0,02				
- одышка			-0,5482	0,02		
- тахикардия					-0,6590	0,005
- нарушение микроцирку- ляции					-0,5513	0,02

Примечание: в таблице представлены только достоверные корреляционные связи.

Функциональная активность Na^+K^+ -АТФ-азы более широко взаимосвязана с отдельными клиническими проявлениями вирусно-бактериальной пневмонии и, в первую очередь, с выраженностью проявлений интоксикации, катаральных изменений, цианоза, одышки, тахикардии, нарушений микроциркуляции. Указанные корреляции имеют отрицательный характер. С меньшей частотой представлены корреляции активности ферментов с длительностью манифестации отдельных симптомов пневмонии. В частности, они прослеживаются по отношению к длительности интоксикации, кашля, эксудативных проявлений в легких.

Корреляционные взаимосвязи показателей активности Mg^{2+} -АТФ-азы также свидетельствуют об обратной взаимообусловленности длительности и выраженности отдельных симптомов заболевания с уровнем фермента.

Таким образом, проведенные математические исследования не только дополнительно подтвердили, но и расширили представление о клинико-патогенетической значимости изменений функциональной активности ферментов трансмембранного транспорта при пневмониях у новорожденных.

Следующим этапом настоящей работы явился анализ роли структурной дезорганизации клеточных мембран, в частности их липидного биослоя, на изменение функциональной активности ферментов трансмембранного транспорта. Результаты анализа коэффициентов соотношения ЛОФ и ГОФ, а также ФХ/ЛФХ представлены в таблице 19. Данные коэффициенты наиболее четко отражают структурную организацию фосфолипидной фазы клеточных мембран. Как следует из полученных данных, в периоде разгара вирусно-бактериальной пневмонии, а также при пневмониях на фоне пневмопатии и аспирационных пневмониях имеет место снижение коэффициента соотношений ФХ/ЛФХ, обусловленное в

Таблица 19

Характеристика соотношения фосфолипидов мембран эритроцитов
у новорожденных детей, больных пневмоний

Анализируемые показатели	Здоровые дети	Вirusно-бак- териальные пневмонии		Пневмонии на фоне пневмо- патии		Септические пневмонии		Аспирационные пневмонии	
		разгар	репар.	разгар	репар.	разгар	репар.	разгар	репар.
ФХ/ЛФХ	3,14	2,18	3,88	1,65	2,90	3,82	1,46	2,81	1,95
ЛОФ/ГОФ	0,54	0,60	0,48	0,65	0,51	0,48	0,41	0,61	0,58

первую очередь избыточным накоплением ЛФХ как продукта гидролитического воздействия эндогенных фосфолипаз на липидный бислой, а также как следствие нарушения терминального метаболизма лизофосфатидилхолина. При септических пневмониях у новорожденных установлено повышение коэффициента за счет относительного преобладания фосфатидилхолина над лизофосфатидилхолином, обусловленное при данном виде патологии, по всей видимости, адаптивными реакциями, способствующими переключению лизофосфатидилхолина на ресинтез фосфатидилхолина. Не исключается также активное включение лизофосфатидилхолина в процессы детоксикации (52). Соотношение ЛОФ и ГОФ при всех анализируемых формах пневмоний, кроме септической, повышается, в первую очередь, за счет относительного обеднения мембран трудноокисляемой фракцией фосфолипидов — ФХ и СФМ. При септических пневмониях имеет место обратная динамика — снижение коэффициента.

Таким образом, септические пневмонии у новорожденных характеризуются рядом качественно специфических проявлений, в частности, определенными нормами содержания фосфолипидов в структуре мембран. В периоде ранней репарации при вирусно-бактериальных пневмониях и в сочетании с пневмопатиями отмечается тенденция к нормализации соотношения ФХ/ЛФХ. При аспирационной пневмонии оно сохраняется на низком уровне. Соотношение ЛОФ и ГОФ также характеризуется тенденцией к стабилизации, за исключением септических пневмоний.

Обобщая результаты исследований, можно заключить, что нарушения структурной организации фосфолипидных компонентов липидного бислоя могут быть одним из генетических факторов, обуславливающих изменения функциональной активности клеточных мембран, в частности на уровне ферментов трансмембранного транспорта.

Для окончательного подтверждения данного положения в работе

проведен анализ парных корреляций между показателями активности ферментов и содержания отдельных фосфолипидов. В результате этого было установлено, что активность Ca^{2+} -, Na^+K^+ -АТФ-азы закономерно отрицательно коррелирует с лизофосфатидилхолином ($r=-0,7045$ и $-0,7004$ соответственно $P \leq 0,01$). Доказано, что метаболически инертные фракции фосфолипидов, особенно сфингомиелин, также могут оказывать нивелирующее влияние на ферментативную активность Ca^{2+} -, Na^+K^+ -АТФ-азу ($r=-0,6692$ и $r=-0,7474$ соответственно $P \leq 0,01$). Выявленные корреляции безусловно не являются отражением непосредственного влияния ЛФХ и СФМ на функциональную активность ферментов трансмембранного транспорта, однако, являясь маркерами изменения фазового состояния мембран (в случае накопления указанных фосфолипидов), данные корреляции свидетельствуют, прежде всего, о роли дестабилизации структурной организации клеточных мембран в угнетении функциональной активности ферментов трансмембранного транспорта.

Таким образом, представленный фрагмент исследований дополнительно подтвердил значение нарушения структурной организации липидного бислоя на функциональную дисадаптацию ферментов трансмембранного транспорта.

Конкретным структурным компонентом клеточных мембран являются эфиры холестерина с различной степенью насыщенности жирных кислот (насыщенными, моно-, ди- и полиеновыми жирными кислотами). Их роль в условиях физиологии не представляется значительной в сравнении с фосфолипидами. Однако при патологических состояниях, протекающих с ускорением метаболизма фосфолипидов, вовлечением их в процессы перекисления, нарушения их синтеза *de novo*, эфиры холестерина, накапливаясь в структуре клеточных мембран, могут в опреде-

ленной степени компенсировать дефицит ацильных радикалов фосфолипидов.

Исходя из этого, в настоящей работе проведены специальные исследования содержания в мембранах эритроцитов у новорожденных с различными вариантами пневмоний эфиров холестерина с поли-, ди-, моноеновыми и насыщенными жирными кислотами. Для более четкого представления о сути изменений в структуре указанных классов липидов прежде всего анализировались соотношение насыщенных ЭХС к сумме ненасыщенных фракций. Данные представлены в таблице 20.

Таблица 20

Характеристика соотношений эфиров холестерина с насыщенными и ненасыщенными жирными кислотами в мембранах эритроцитов у новорожденных, больных пневмонией

Анализируемые группы детей	Величины соотношения эфиров холестерина	
	разгар за- болевания	репарация
Вирусно-бактериальные пневмонии	0,54	0,47
Пневмонии на фоне пневмопатии	0,48	0,56
Септические пневмонии	0,47	0,40
Аспирационные пневмонии	0,52	0,46

Примечание: величина анализируемого соотношения у здоровых детей составила 0,57.

Как следует из полученных данных, у детей в периоде разгара пневмонии, независимо от характера заболевания, имеет место снижение анализируемого коэффициента, т.е. в структуре клеточных мемб-

ран эритроцитов формируется относительное преобладание ненасыщенных фракций эфиров холестерина, могущих в определенной мере компенсировать дефицит фосфолипидов. Наиболее выражены данные изменения у больных септическими пневмониями. Менее отреагировали на развитие патологического процесса эфиры холестерина при вирусно-бактериальной пневмонии.

В периоде репарации величины анализируемого коэффициента у новорожденных с вирусно-бактериальной, септической и аспирационной пневмонией еще более снижаются. Взаимосвязь данных изменений с улучшением соматического статуса детей свидетельствует о том, что при пневмонии у новорожденных накопление в структуре клеточных мембран ненасыщенных ЖХС представляет собой вариант адаптивной перестройки анализируемой системы. Соотношение насыщенных и ненасыщенных ЖХС в периоде репарации при пневмонии на фоне пневмопатии соответствует нормативному показателю. Подобные различия в динамике анализируемых соотношений в зависимости от особенностей пневмоний, по всей вероятности, регламентированы выраженностью инфекционного процесса.

В настоящее время существенное значение в структурной организации клеточных мембран придается стеринам. В настоящей работе проведено изучение основных классов стерinov в мембране эритроцитов (дигидрохолестерин, холестерин, эпихолестерин, холестеринацетат) в динамике пневмонии у новорожденных детей. Результаты исследования представлены в таблице 21.

Как следует из полученных данных, у здоровых новорожденных отмечается четкая количественная преемственность в содержании анализируемых классов стерinov. У больных пневмонией, независимо от характера патологии, в периоде разгара заболевания различия, выяв-

Соотношение фракций стерина (в %) у новорожденных
детей, больных пневмонией

Фракции стерина	Соотношение анализируемых фракций стерина при:							
	вирусно-бак- териальных пневмониях		септических пневмониях		пневмониях на фоне пневмопа- тии		аспирационных пневмониях	
	разгар, репар.	разгар, репар.	разгар, репар.	разгар, репар.	разгар, репар.	разгар, репар.	разгар, репар.	разгар, репар.
Дигидрохолестерин	24,29	24,92	26,35	27,34	23,15	21,32	26,26	27,25
Холестерин	25,53	20,28	23,89	22,93	25,98	22,92	23,19	22,99
Холестеринацетат	25,47	28,22	24,34	27,34	26,33	27,95	26,36	22,04
Эпихолестерин	24,70	26,58	25,41	22,37	24,60	27,79	24,17	27,70

Примечание: соотношение анализируемых фракций у здоровых детей составило:
дигидрохолестерин - 43,54; холестерин - 27,37; холестеринацетат - 16,47;
эпихолестерин - 12,52.

ленные у здоровых новорожденных в содержании отдельных классов стерина, практически нивелируются. В периоде репарации данные положения, за небольшим исключением, сохраняются.

Таким образом, для новорожденных в состоянии гипоксии, вызванном острым процессом в легких, характерна персистирующая модификация в соотношении анализируемых стерина, суть которой составляет равное количественное распределение их в структуре липидного бислоя. Как следует из полученных данных, у новорожденных с анализируемой патологией происходит структурная реорганизация мембраны и на уровне стеринных комплексов.

Другими тестами, характеризующими структурную организацию клеточных мембран, являются показатели соотношений концентрации ХС и суммы $\Phi\text{Л}$, а также ХС и $\Phi\text{Х}$. Результаты исследования динамики данных коэффициентов представлены в таблице 22.

Как следует из данной таблицы, вирусно-бактериальные и аспирационные пневмонии в периоде разгара заболевания проявляют себя относительно преобладанием суммы $\Phi\text{Л}$ над ХС в мембранах эритроцитов, о чем свидетельствует снижение коэффициента ХС/сумма $\Phi\text{Л}$. Септические пневмонии и пневмонии на фоне пневмопатии проявляют обратную тенденцию, т.е. к относительному преобладанию в структуре мембран ХС. В периоде репарации при всех вариантах пневмонии, кроме вирусно-бактериальной, величина коэффициента начинает превосходить контрольный уровень, что характеризует накопление ХС как один из критериев реализации процессов санагенеза. Вирусно-бактериальные пневмонии протекают с дальнейшим снижением анализируемого коэффициента, т.е. для данного варианта патологии характерна более значимая роль $\Phi\text{Л}$ в процессе санагенеза, нежели ХС. Динамика соотношения ХС/ $\Phi\text{Х}$ полностью синхронна с изменениями предыдущего коэффи-

Таблица 22

Характеристика соотношений фракций стерина и фосфолипидов
у новорожденных детей, больных пневмонией

Соотношение	Здоровые дети	Характеристика анализируемых соотношений при:								
		вирусно-бак- териальных пневмониях		септических пневмониях		пневмониях ан фоне пневмопа- тии		аспирационных пневмониях		
		разгар, репар.		разгар, репар.		разгар, репар.		разгар, репар.		
ХС/сумма ФЛ (кроме ЛФХ)	2,95	2,27	1,56	3,31	3,5	4,53	3,37	2,31	3,29	ср
ХС/ФХ	10,27	8,52	5,84	11,21	16,90	17,83	11,50	7,62	12,37	

ента как по количественным, так и качественным характеристикам.

Представленные данные на уровне еще одних химических констант подтвердили структурную реорганизацию липидного бислоя у новорожденных, больных пневмонией, а также то, что характер этой реорганизации зависит от формы заболевания.

Ранее, в ряде исследований, была установлена определенная роль избыточного процесса ПОЛ в структурной дестабилизации клеточных мембран при пневмониях у детей, т.е. значение указанного фактора бесспорно доказано и учитывается в ряде лечебно-профилактических мероприятий внедрением антиоксидантов. Исходя из этих данных, проведено исследование других механизмов, ответственных за структурно-функциональную организацию клеточных мембран – процессов нейтрализации альдегидов и кетонов через систему шиффовых оснований.

Исследования содержания шиффовых оснований у больных с различными вариантами пневмоний представлены в таблице 23.

Из полученных данных следует, что характер пневмонии не оказывает влияния на концентрацию шиффовых оснований в периоде разгара, однако показатели эти почти в два раза снижены относительно группы контроля ($P \leq 0,001$).

В периоде ранней репарации содержание шиффовых оснований увеличивается, но по-прежнему не достигает контрольных значений.

Таким образом, полученные данные убедительно характеризуют роль неадекватных процессов нейтрализации липоперекисей через систему шиффовых оснований, способствующих персистентности избыточной активности ПОЛ и накоплению липоперекисей в организме у новорожденных больных пневмонией. Эти данные свидетельствуют также о том, что процессы санагенеза при заболевании новорожденных пневмонией тесно сопряжены с активностью восстановления шиффовых оснований.

Таблица 23

Содержание шиффовых оснований в эритроцитах при пневмонии у новорожденных детей в различные периоды заболевания ($\bar{X} \pm x$, отн.ед.)

Анализируемые группы детей	Величины шиффовых оснований	
	период разгара	репарации
Вирусно-бактериальные пневмонии	16,4 $\pm$ 0,39	23,3 $\pm$ 1,30
Пневмонии на фоне пневмопатии	15,2 $\pm$ 0,46	22,5 $\pm$ 1,85
Септические пневмонии	17,7 $\pm$ 0,77	25,0 $\pm$ 3,21
Аспирационные пневмонии	15,5 $\pm$ 1,21	20,85 $\pm$ 2,56

Примечание: показатели шиффовых оснований у здоровых детей составили 32,3 $\pm$ 1,74.

О клинико-патогенетической роли дефицита системы нейтрализации перекисей альдегидов и кетонов через шиффовые основания с длительностью и выраженностью клинических симптомов при вирусно-бактериальной пневмонии свидетельствуют данные корреляционного анализа (таблица 24). Из таблицы следует, что дефицит шиффовых оснований регламентирует выраженность и продолжительность целого ряда клинических проявлений патологии, о чем свидетельствует целый ряд отрицательно направленных клинико-биохимических констант.

Обобщая в целом результаты исследований, представленных в настоящей главе, можно заключить, что одним из механизмов патогенеза пневмоний у новорожденных является дезорганизация клеточных мембран эритроцитов, тестируемая как по проявлению нарушений структуры липидного бислоя, так и по константам функциональной активности ферментов трансмембранного транспорта. Определенное значение

Характеристика корреляций между содержанием шиффовых оснований и клиническими симптомами вирусно-бактериальной пневмонии у новорожденных детей

Характеристика симптомов	Величины статистических констант	
	$r =$	$P \angle$
Выраженность симптомов:		
- тахикардия	-0,6854	0,005
- интоксикация	-0,5429	0,02
- нарушение микроциркуляции	-0,5984	0,01
- угнетение ц.н.с.	-0,6829	0,005
Длительность симптомов:		
- температурная реакция	-0,5292	0,02
- катаральный синдром	-0,5930	0,01
- диспепсические расстройства	-0,5298	0,02

Примечание: в таблице представлены только достоверные корреляции.

имеет несостоятельность инактивации избытка перекисных альдегидов и кетонов через систему шиффовых оснований. Патогенетическая роль выявленных нарушений подтверждается и конкретными статистически высокодостоверными связями выраженности и длительности клинических симптомов и синдромов заболевания с анализируемыми показателями в динамике. Данные изменения универсальны, но вместе с тем необходимо отметить, что характер и тяжесть пневмонии накладывают свой отпечаток на количественные изменения анализируемых показателей, т.е. в структурной организации клеточных мембран отражается не только состояние напряженности стресса в организме больных детей, но и степень адаптации и дисадаптации физиологических функций.

2.4. Состояние вегетативного тонуса и взаимосвязь со структурно-функциональной организацией клеточных мембран у новорожденных, больных пневмонией

Следующим этапом настоящей работы явилась оценка тяжести состояния, адаптационных возможностей организма новорожденных при острых пневмониях методом кардиоинтервалографии (КИГ). По данным многочисленных авторов (16, 79, 92) метод кардиоинтервалографии является высокочувствительным и удобным в практической реализации методом прогнозирования и контроля за состоянием больных детей.

Характеристика показателей КИГ у новорожденных детей с различными вариантами пневмоний в динамике заболевания представлена в таблице 25. Как следует из таблицы, у новорожденных детей в периоде разгара заболевания выявляются однонаправленные изменения показателей кардиоинтервалографии, а именно – уменьшение вариационного размаха, увеличение амплитуды моды, уменьшение значения моды и увеличение индекса напряжения. Все эти изменения объясняются тем, что факторы воспалительного процесса (стрессы), вызывая усиление тонуса симпатической нервной системы (первая фаза воспалительного процесса по А.А.Колтыпину), в начале заболевания приводят к повышению стабильности синусового ритма. Повышение тонуса симпатической нервной системы вызывает перестройку в режиме работы системы кровообращения. При этом автономный контур регуляции ритма сердца не может в полной мере обеспечить управление кровообращением и данную функцию берет на себя центральная нервная система, что находит свое отражение в увеличении значений ИН. Причем, данные изменения, как следует из таблицы, были наиболее выражены у новорожденных с септическими пневмониями и у недоношенных детей, больных пневмонией на фоне пневмопатии. Степень выраженности указанных

Сравнительная характеристика показателей кардиоинтервалографии (КИТ)
у новорожденных детей анализируемых групп

Анализируемые группы детей	Периоды заболевания	Показатели КИТ			
		Mo, с	AMo, %	Δx, с	ИИ, усл.ед.
Здоровые дети		0,43±0,01	40,4±4,58	0,15±0,01	486±196,4
Вирусно-бакте- риальные пнев- монии	разгара	0,36±0,005	59,0±1,89	0,04±0,002	2518±223,9
	репарации	0,40±0,007	38,8±1,61	0,09±0,005	635±34,3
Пневмонии на фоне пневмо- патии	разгара	0,37±0,009	65,6±3,23	0,04±0,003	3064±373,6
	репарации	0,37±0,013	37,3±2,21	0,06±0,006	989±133,7
Септические пневмонии	разгара	0,37±0,012	76,6±4,95	0,02±0,002	4393±616,2
	репарации	0,41±0,02	40,8±4,93	0,08±0,003	778±106,2
Аспирационные пневмонии	разгара	0,39±0,007	54,4±7,72	0,07±0,011	1636±330,0
	репарации	0,42±0,005	40,0±3,97	0,09±0,01	461±52,9

изменений была различной в зависимости от градаций тяжести состояния больного ребенка. В таблице 26 представлены показатели КИГ на модели вирусно-бактериальной пневмонии в периоде разгара заболевания в зависимости от степени тяжести процесса.

Таблица 26

Показатели кардиоинтервалографии при вирусно-бактериальной пневмонии у новорожденных в зависимости от степени тяжести ее в периоде разгара

Показатели КИГ	Степень тяжести пневмонии		
	легкая	средняя	тяжелая
Mo, с	0,39 $\pm$ 0,011	0,38 $\pm$ 0,008	0,36 $\pm$ 0,012
AMo, %	53,8 $\pm$ 3,9	61,3 $\pm$ 3,62	60,0 $\pm$ 4,46
Δx , с	0,06 $\pm$ 0,035	0,05 $\pm$ 0,003	0,03 $\pm$ 0,005
ИИ, усл.ед.	1324 $\pm$ 140,9	2214 $\pm$ 377,9	3702 $\pm$ 309,7

Из данной таблицы прослеживается четкая взаимосвязь показателей КИГ и степени тяжести заболевания у новорожденных. По мере возрастания тяжести пневмонии отмечается усиление влияния симпатической нервной системы в регуляции сердечным ритмом, на что указывают уменьшения значения кардиоинтервала, увеличение однородности кардиоинтервалов, резкое снижение вариационного размаха и значительное возрастание уровня функционирования центрального контура регуляции ритма сердца. В случаях осложненного течения пневмонии, повторного ухудшения состояния детей, а также у детей с летальным исходом заболевания показатели КИГ четко коррелировали с клиническим статусом больных. Данные представлены в таблице 27. Как следует из таблицы, в случаях осложненного течения заболевания и особенно у детей с летальным исходом пневмонии отмечалось превалирование сим-

Таблица 27

Показатели кардиоинтервалографии у новорожденных, больных пневмонией, в зависимости от осложнений и исхода заболевания

Анализируемые состояния	Показатели КИГ			
	Mo, с	Δx , с	AMo, %	ИН, усл.ед.
Неосложненное течение пневмонии	0,41 $\pm$ 0,005	0,08 $\pm$ 0,003	43,2 $\pm$ 0,90	868 $\pm$ 66,0
Осложненное течение пневмонии	0,36 $\pm$ 0,007	0,04 $\pm$ 0,002	67,7 $\pm$ 2,32	3342 $\pm$ 142,7
Пневмония с летальным исходом	0,36 $\pm$ 0,01	0,02 $\pm$ 0,002	78,0 $\pm$ 4,07	4553 $\pm$ 571,7

патической нервной системы в регуляции сердечным ритмом (Mo 0,36с), однородность кардиоциклов доходила до 78%, отмечалось резкое снижение Δx , вплоть до развития ригидного ритма (Δx 0,02 с), значительно увеличивался уровень функционирования центрального контура регуляции ритма сердца (ИН 4553 усл.ед.).

Отрицательная динамика значений указанных показателей на любом этапе заболевания является прогностическим признаком развивающихся осложнений или реинфекции. При этом изменения показателей КИГ нередко предшествовали динамике клинических и рентгенолабораторных данных, что позволяло прогнозировать течение заболевания и осуществлять своевременную коррекцию проводимой терапии.

С улучшением состояния новорожденных уменьшалась степень напряжения компенсаторных механизмов организма. Снижался уровень функционирования центрального контура регуляции ритма сердца – ИН, а в автономном контуре происходила перестройка взаимосвязей симпатического и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы

по пути усиления доли последнего – уменьшение AM_0 , увеличение M_0 и Δx . В периоде репарации показатели КИГ приближались к показателям КИГ у группы здоровых детей.

Таким образом, различным периодам течения заболевания и степени тяжести пневмонии у новорожденных детей соответствовала и различная степень напряжения компенсаторных механизмов организма, что находило свое отражение в показателях КИГ. Проведенные исследования позволили убедиться в целесообразности использования КИГ для объективной оценки тяжести состояния и прогноза пневмонии у новорожденных детей.

При анализе клинической картины периода разгара пневмонии было выделено две группы по данным кардиоинтервалографии. При однотипности клинической картины первых дней разгара заболевания (выраженности токсикоза, дыхательной недостаточности, рентгенологической картины) были выявлены разнородные показатели КИГ. Для детей I группы была характерна высокая реактивность гуморального звена регуляции ритма ($\bar{X} \Delta x = 0,12$ с.) при незначительном повышении центральных механизмов регуляции, тогда как во II группе отмечалась резкая депрессия гуморального звена ($\bar{X} \Delta x = 0,02$ с.) при значительном нарастании одного из звеньев централизации ритма ($AM_0 = 75,0\%$, против $34,4\%$ у детей I группы). Учитывая значительное отличие средних величин ИИ, по аналогии с данными литературы (15, 73, 77, 38) эти группы были условно названы: I – группа с парасимпатической направленностью вегетативного тонуса (ИИ $418,7 \pm 51,5$ усл.ед.) и II – группа с гиперсимпатикотонической направленностью вегетативного тонуса (ИИ $5475,3 \pm 276,3$ усл.ед.).

Характеристика показателей кардиоинтервалографии у новорожденных детей в периоде разгара заболевания в зависимости от исходной

направленности вегетативного тонуса представлены в таблице 28.

Таблица 28

Характеристика показателей кардиоинтервалографии у новорожденных детей в периоде разгара заболевания в зависимости от исходной направленности вегетативного тонуса ($\bar{X} \pm x$)

Показатели КИГ	Исходный вегетативный тонус	
	парасимпатикотонический	гиперсимпатикотонический
Mo, с.	0,43 $\pm$ 0,018	0,36 $\pm$ 0,012
AMo, %	34,4 $\pm$ 2,93	75,0 $\pm$ 4,12
Δx , с.	0,12 $\pm$ 0,014	0,02 $\pm$ 0,001
ИИ, усл.ед.	418,7 $\pm$ 51,5	5475,3 $\pm$ 276,3

Характерным для детей с исходным парасимпатикотоническим тонусом, как доношенных, так и недоношенных, было более благоприятное течение пневмонии, что выражалось в меньшей длительности основных клинических симптомов и синдромов пневмонии, а также меньшим количеством осложнений. Рентгенологически у данных больных преобладал очаговый процесс. Летальных исходов в данной группе детей не было.

У детей с гиперсимпатикотоническим тонусом дальнейшее течение периода разгара пневмонии, особенно у недоношенных детей, характеризовалось осложнениями (менингит, надпочечниковая недостаточность, септическое состояние). Рентгенологически у доношенных детей в динамике заболевания процесс приобретал сегментарный, сливной и деструктивный характер. В данной группе детей было три летальных исхода.

Выявленная разнонаправленность параметров КИГ с однотипной клинической оценкой состояния больных несомненно должна иметь в основе структурно-функциональные особенности биомембран, изменяющие, с одной стороны, активность фермент-локализованных комплексов, а с другой — электро-физиологические характеристики клетки, снижающие ее чувствительность к деполяризующим агентам, что лежит в основе уменьшения скорости диастолической деполяризации мембран, а следовательно, блокирование влияния центральных механизмов детерминации сердечного ритма.

Исходя из современных представлений о роли структурно-функциональной организации клеточных мембран в реализации адаптивных и дисадаптивных свойств организма, в настоящей работе в периоде разгара заболевания у новорожденных проведен анализ корреляций величин констант КИГ и показателей функциональной активности ферментов трансмембранного транспорта (Na^+K^+ -, Mg^{2+} -, Ca^{2+} -АТФ-аз). Данные представлены в таблице 29.

Как следует из полученных результатов, при всех анализируемых пневмониях у новорожденных выявлена тенденция к универсальному характеру парных корреляций. В частности, все энзимы трансмембранного транспорта положительно взаимосвязаны с показателями активности гуморального канала регуляции вегетативной функции (M_o) при параллельной тенденции к обратной взаимосвязи с константой симпатической регуляции вегетативного тонуса (AM_o , ИН). Показатель парасимпатической регуляции вегетативной функции (Δx) по своей величине прямо взаимосвязан с функциональной активностью анализируемых ферментов.

Таким образом, функциональное состояние ферментов трансмембранного транспорта у новорожденных с различными вариантами пневмонии

Таблица 29

Характеристика парных корреляций показателей КИТ и ферментов трансмембранного транспорта при различных вариантах пневмонии новорожденных в периоде разгара заболевания

Корреляции	Анализируемые варианты пневмонии		
	Вирусно-бактериальные пневмонии	Септические пневмонии	Пневмонии на фоне пневмопатии
$Na^+K^+ - ATP - аза$ /			
M_o		+0,8493 ^{xxx}	+0,5561 ^{xx}
AM_o			+0,6377 ^{xxx}
Δx		+0,7554 ^{xxx}	
IN		-0,6249 ^{xx}	-0,7330 ^{xxx}
$Mg^{2+} - ATP - аза$ /			
M_o	+0,6540 ^{xx}		+0,7261 ^{xxx}
AM_o	-0,6682 ^{xxx}		-0,5423 ^{xx}
Δx	+0,8092 ^{xxx}		+0,6878 ^{xxx}
IN			-0,8005 ^{xxx}
$Ca^{2+} - ATP - аза$ /			
M_o		+0,5305 ^x	
AM_o	-0,4989 ^{xx}	-0,5241 ^x	-0,6170 ^{xx}
Δx		+0,6689 ^{xx}	+0,6941 ^{xxx}
IN			-0,6482 ^{xx}

Примечание: значком ^x отмечена достоверность коэффициентов корреляций: x - $P \leq 0,02$; xx - $P \leq 0,01$; xxx - $P \leq 0,005$

первично и вторично обратно взаимосвязано с активностью симпатoadреналовых механизмов регуляции вегетативных функций и прямо вза-

имосвязано с константами парасимпатического тонуса вегетатики. Полученные данные убедительно свидетельствуют о тесной взаимосвязи вегетативного статуса организма ребенка с константами функциональной организации клеточных мембран. Данные корреляции могут носить первичный характер, но и возможно обусловлены процессами катаболизма, характерными для симпатoadреналовой фазы воспаления, и проявлениями анаболизма, свойственными для парасимпатической фазы.

Однако, последующий анализ парных корреляций между ФЛ клеточных мембран и константами КИТа не выявили столь значительных и логичных взаимосвязей, как в предыдущих исследованиях. Можно только констатировать, что напряжение симпатикoadреналовых функций (по данным величины A_{Mo}) отрицательно коррелируют с уровнем ФС и СФМ в структуре мембран эритроцитов ($r = -0,5675$, $P \leq 0,02$; $r = -0,5615$, $P \leq 0,02$). В то же время, парасимпатические и гуморальные факторы регуляции вегетативных функций (по величине Δx и Mo) отрицательно связаны с уровнем ФЭА ($r = -0,5794$, $P \leq 0,02$; $r = -0,7695$, $P \leq 0,001$). Полученные данные свидетельствуют в пользу более выраженного влияния механизмов регуляции вегетативных функций на активность ферментов трансмембранного транспорта.

Содержание ХС сопровождается корреляцией более существенной и логичной с константами КИТа. В частности, была выявлена положительная направленность корреляции с показателями A_{Mo} и ИН ($r = +0,5609$, $P \leq 0,02$; $r = +0,7232$, $P \leq 0,005$), а также отрицательно направленная взаимосвязь с величиной Δx ($r = -0,5200$, $P \leq 0,02$). Эти данные вполне соответствуют результатам других исследований (120), установивших на высоте активности микробно-воспалительных реакций у детей в фазе симпатoadреналового стресса в структуре мембран накопление ХС, как одного из факторов, стабилизирующего липидный бислой. Дан-

ные корреляционного анализа в определенной мере подтверждают и результаты настоящих исследований, установивших аналогичные изменения динамики содержания ХС и других стероидов в структуре клеточных мембран у новорожденных больных пневмонией. Это явилось стимулом для дифференциального анализа констант структурно-функциональной организации клеточных мембран, в частности, функционального состояния ферментов трансмембранного транспорта и содержания фосфолипидов. Данные представлены в таблице 30.

Таблица 30

Константы показателей АТФ-аз, фосфолипидов и соотношение их отдельных фракций в зависимости от исходного вегетативного тонуса в разгаре заболевания пневмонией у новорожденных ($\bar{X} \pm x$)

Анализируемые показатели	Исходный вегетативный тонус	
	Парасимпатикотонический	Гиперсимпатикотонический
Фосфолипиды (мкмоль/л)		
Лизофосфатидилхолин	0,015 $\pm$ 0,009	0,034 $\pm$ 0,006
Фосфатидилсерин	0,034 $\pm$ 0,002	0,062 $\pm$ 0,005
Сфингомиелин	0,081 $\pm$ 0,005	0,093 $\pm$ 0,007
Фосфатидилхолин	0,068 $\pm$ 0,004	0,078 $\pm$ 0,003
Фосфатидилэтаноламин	0,041 $\pm$ 0,004	0,047 $\pm$ 0,004
ФХ/ЛФХ	4,53	2,29
ЛОФ/ГОФ	0,50	0,63
АТФ-азы (ммоль Р/час/мл)		
Na^+, K^+ -АТФ-аза	6,3 $\pm$ 1,02	3,8 $\pm$ 0,017
Mg^{2+} -АТФ-аза	24,7 $\pm$ 0,65	16,5 $\pm$ 1,32
Ca^{2+} -АТФ-аза	33,1 $\pm$ 2,78	26,9 $\pm$ 2,92

Как следует из таблицы, у детей с парасимпатическим исходным вегетативным тонусом имеют место более высокие показатели активности ферментов трансмембранного транспорта, а также более низкое содержание ЛФХ и ФС, различия по другим фракциям фосфолипидов среди больных с пара- и гиперсимпатикотонией были менее существенны. Анализ коэффициентов отчетливо свидетельствует о более эквивалентном, относительно ЛФХ, содержании ФХ, а также тенденции к относительному превышению трудноокисляемых фракций ФЛ.

У новорожденных с "парасимпатическим типом" отмечалась отрицательная корреляционная связь между анализируемыми в работе АТФ-азами, особенно четко видимая по частным коэффициентам корреляции, которые показывают зависимость двух процессов между собой при условии нивелирования влияния третьего фактора (81), таблица 31.

Таблица 31

Коэффициенты корреляций активности АТФ-аз в зависимости от исходного вегетативного тонуса

АТФ-азы	Исходный вегетативный тонус			
	Парасимпатикотонический		Гиперсимпатикотонический	
	парный	частный	парный	частный
$\text{Na}^+\text{K}^+\text{-АТФ-аза}/\text{M}^{2+}\text{-АТФ-аза}$				
АТФ-аза	-0,36	-0,90 ^{xx}	-0,67 ^x	0,61 ^x
$\text{Na}^+\text{K}^+\text{-АТФ-аза}/\text{Ca}^{2+}\text{-АТФ-аза}$				
АТФ-аза	-0,43	-0,91 ^{xx}	-0,35	0,02
$\text{Mg}^{2+}\text{-АТФ-аза}/\text{Ca}^{2+}\text{-АТФ-аза}$				
АТФ-аза	-0,63 ^x	-0,93 ^{xx}	0,54	0,44

Примечание: знаком ^x отмечены достоверные коэффициенты корреляции: x - $P/0,05$, xx - $P/0,001$

У больных с "симпатическим типом" регуляции достоверно изменялся знак связи между активностью Mg^{2+} - и Ca^{2+} -АТФ-азами и исчезала преобладание активности АТФ-азы, как это типично для первой группы больных. С другой стороны, у больных с "парасимпатическим типом" регуляции было достоверно ниже содержание в мембранах клетки ЛФХ ($P \leq 0,02$ между группами) и фосфатидилсерина ($P \leq 0,02$) при тенденции к повышению сфингомиелина. Подобные изменения снижают электропроводность мембраны (57), тем самым понижая порог чувствительности к деполяризующим агентам, являющимся проводниками центральных воздействий на сердце.

При исследовании содержания стерина (данные в таблице 32) не получены какие-либо значительные различия в зависимости от исходного вегетативного тонуса. Однако, при анализе коэффициента ХС/

Таблица 32

Соотношение фракций стерина (%) и отдельных их фракций в периоде разгара пневмонии у новорожденных в зависимости от исходного вегетативного тонуса

Анализируемые показатели	Исходный вегетативный тонус	
	Парасимпатикотонический	Гиперсимпатикотонический
Дигидрохолестерин	24,61	27,47
Холестерин	24,23	24,01
Эпихолестерин	25,60	23,75
Холестерилацетат	23,39	24,62
ХС/сумма ФЛ (кроме ЛФХ)	1,53	3,2
Ненасыщенные ЭХС/насыщенные ЭХС	0,53	0,39

суммарные ФЛ у больных с исходным гиперсимпатикотоническим вегетативным тонусом величина коэффициента выше за счет относительного преобладания в структуре липидного бислоя ХС. Для детей с парасимпатическим тонусом вегетативных функций типично относительное преобладание фосфолипидов. Аналогичная тенденция отмечена и при исследовании ненасыщенных и насыщенных эфиров холестерина. Гиперсимпатический тип регуляции характеризуется преобладанием насыщенных эфиров, а парасимпатический – фракцией ненасыщенных эфиров холестерина. Полученные данные еще раз подтверждают более существенную причастность метаболизма мембранных фосфолипидов к парасимпатическому типу регуляции вегетативных функций, а стерина – к гиперсимпатикотонии.

Таким образом, по большинству анализируемых показателей дети с парасимпатическим исходным вегетативным тонусом характеризуются более выраженной анаболической направленностью метаболических процессов. Обобщая результаты исследований, представленных в настоящей главе, можно заключить, что структурно-функциональная организация клеточных мембран, состояние метаболизма мембранных фосфолипидов имеет не только автономный режим саморегуляции, но и находится под контролем механизмов, обеспечивающих состояние вегетативных функций в организме ребенка. Данное положение может быть основой для разработки новых методов коррекции структурно-функциональной организации клеточных мембран через систему регуляции вегетативных процессов.

2.5. Влияние препаратов, содержащих полиненасыщенные жирные кислоты (эссенциале), в составе комплексной терапии на течение и исходы пневмонии у новорожденных детей

В настоящее время значительно возрос интерес к фосфолипидам, как к классу лекарственных препаратов. Основанием для рекомендации по применению фосфолипидов в клинической практике являются полученные в последнее время данные, свидетельствующие о том, что важнейшей составной частью мембран, наряду с протеинами, являются липиды, состоящие, в свою очередь, на 65% из фосфолипидов. Входящие в состав фосфолипидов ненасыщенные ЖК делают их легкоокисляемыми и поэтому, как правило, именно фосфолипидная часть биологических мембран в первую очередь повреждается при различных патогенетических процессах. Белковые компоненты биологических мембран и липопротеидов гораздо более устойчивы и поэтому их повреждение наступает значительно позднее.

Так, по данным *Kuypers F.A.* (199) при замене ФХ в эритроцитах на его динасыщенные виды имеет место постепенное увеличение осмотической хрупкости клеток с последующим гемолизом. И.Зулич и др. (58) отмечает, что "эссенциальные" фосфолипиды представляют большой интерес вследствие своего косвенного, т.е. опосредованного ферментами, влияния на структурно-функциональную организацию клеточных мембран. Повышая мембранную текучесть, ФЛ стимулируют кислородпоглощающую способность эритроцитов. Препарат, содержащий ЭФЛ, снижает индекс ХС/ФЛ в эритроцитах, увеличивая активность мембрано-связанных ферментов. Нормализация микровязкости мембран эритроцитов обуславливает улучшение других функций клетки - деформируемость, способность к агрегации и т.д. (88).

В работе Е.А.Бородина и др. (30) теоретически обосновано исполь-

зование ЭФЛ для восстановления структуры и функционального состояния поврежденных биологических мембран. Отмечается, что в условиях патологии нарушаются две основные функции липидного бислоя — барьерная и матричная, с погруженными в него белковыми (в частности ферментными) молекулами. Изучение скорости агрегации эритроцитов и способности их мембраны к деформируемости при патологии показало, что уменьшение фосфолипидного компонента мембран сопровождается возрастанием скорости агрегации и снижением времени их фильтруемости. При этом у больных значительно уменьшалась активность Na^+K^+ -, Ca^{2+} -АТФ-аз. Фосфолипиды, замещая дефекты липидного бислоя, способны восстанавливать барьерную функцию биологических мембран и оказывать стабилизирующее действие на мембранные белки.

Применение ЭФЛ возбуждает в гепатоцитах окислительные процессы, вызывая быструю нормализацию активности митохондриальных и цитоплазматических ферментов, усиливая функцию печени по обезвреживанию токсинов (132). Зулич Н. с сотрудниками (58) показали влияние ЭФЛ на активность липолитических ферментов. А.Барбарино и др. (17) отметили повышение активности каталазы и пероксидазы в сыворотке крови и гомогенатах печени под влиянием ЭФЛ. Л.Самоховец и др. (132) установили возможность внедрения жирных кислот дилиноолеинфосфатидилхолин — основного компонента эссенциале, а также всей молекулы ФЛ в клеточные мембраны. *Haquet D.* e.a. (194) также показали, что радиоактивно-меченные эссенциальные фосфолипиды внедряются в мембраны клеток, вызывая при этом значительное повышение активности мембранных ферментов. При этом установлено значительное увеличение уровня цитохрома В5 и Р450, которые значительно уменьшают отрицательные эффекты, вызванные активацией ПОЛ под влия-

анием ФХ (81). В исследованиях В.Г.Спесивцевой и др.(142) препарат, содержащий ЭФЛ, уменьшает активность процессов ПОЛ у больных ИБС и сахарным диабетом. Одновременно наблюдалась нормализация повышенного содержания холестерина, восстановление функции биомембран, улучшались агрегатные свойства крови, уменьшались симптомы нарушения коронарного, периферического и центрального кровообращения.

Исходя из данных литературы, а также на основании своих исследований Н.Л.Аряев (11), А.А.Намазов (110) рекомендуют включение в комплексную терапию пневмонии антиоксидантов и препаратов, содержащих полиненасыщенные жирные кислоты. Дефицит последних выявляется в конце острого периода и в ряде случаев усиливается в реконвалесценции. Клинически у больных, получавших антиоксиданты, быстрее улучшались самочувствие и аппетит. В периоде выздоровления у больных полностью нормализовалось относительное содержание ненасыщенных жирных кислот. Наряду с этим, применение линетолы значительно быстрее, чем в контрольной группе, улучшало общее состояние, двигательную активность, физикальные данные в легких. Прием препарата способствовал сокращению продолжительности лихорадочного периода и токсикоза, уменьшению дыхательной недостаточности и сокращению времени лечения. В отличие от контрольной группы к моменту выздоровления у детей нормализовались биохимические показатели липидного обмена (общий и свободный холестерин, ЭЛ, триглицериды и НЭЖК). В.И.Крылов и др.(72) также указывают на целесообразность терапии препаратами, содержащими ПНЖК, и полными комплексами фосфолипидов, ставящую своей целью репарацию мембраны, в частности ее липидной фазы. Исследования, проведенные авторами, установили, что включение в терапию гломерулонефрита лецитинцеребро, эссенци-

але-фторте положительно влияют на клиническую картину заболевания.

Применение эссенциале у детей раннего возраста, больных пневмонией с проявлениями сердечно-сосудистой недостаточности, по сравнению с контрольной группой, привело к купированию в более короткие сроки явлений токсикоза, клинических и ЭКГ-изменений сердечно-сосудистой системы, уменьшению размеров печени (56). А.П.Чижов (162), исследуя влияние эссенциале на развитие отека легкого и на изменение липидного обмена при введении адреналина, установили, что прессорные амины вызывают активацию образования лизоформ фосфолипидов, которые, являясь хаотропными агентами, приводят к увеличению подвижности жирных кислот, делая их более доступными для фосфолипаз и активных радикалов. Введение эссенциале значительно повышает молярную концентрацию ФЛ в плазме крови, а это способствует возрастанию молярной доли ФЛ в липидной фазе легких и меньшему снижению содержания ФЛ при введении адреналина, менее значительному нарушению альвеолярно-капиллярного барьера и препятствует оводнению легких. В работе К.С.Шарматова (169), А.С.Ржевского и др.(125) также указывается на более благоприятное течение и исход пневмонии у детей раннего возраста при подключении в лечение эссенциале, при этом одним из механизмов положительного влияния эссенциале отмечается ингибирующее влияние препарата на активность эндогенных фосфолипаз, накопление перекиси водорода, начальных и промежуточных продуктов ПОЛ (диеновых конъюгатов, МДА), а также за счет стимуляции активности антиоксидантного фермента защиты — СОД.

Исходя из ведущей роли мембранодестабилизирующих процессов в генезе острых пневмоний, в настоящей работе исследовано влияние препаратов, содержащих полиненасыщенные жирные кислоты, на репарацию клеточных мембран, восстановление структурно-функциональных

свойств их у новорожденных, больных пневмонией, и соответственно на клиническое течение пневмонии у новорожденных. Одним из фармакологических средств, оказывающих разностороннее действие на обмен липидов и, в частности, на содержание фосфолипидов и холестерина, является препарат "эссенциале", который был использован в настоящих исследованиях у новорожденных, больных пневмонией. Препарат вводился на 5% или 10% растворе глюкозы, внутривенно капельно, в разовой дозе 0,5 мл на кг массы тела 1 раз в день. Длительность лечения составила от 5 до 7 дней, побочных явлений отмечено не было. Контрольную группу составили больные аналогичного возраста и со сходными клиническими проявлениями заболевания. Сравнительная характеристика опытной и контрольной групп представлена в таблице 33.

Таблица 33

Распределение новорожденных, больных пневмонией, получавших эссенциале, и контрольной группы по основным видам пневмонии

Группы больных	Виды пневмонии			
	Вирусно-бактериальные пневмонии	Пневмонии на фоне пневмопатии	Септические пневмонии	Аспирационные пневмонии
Получавшие эссенциале	17	6	3	4
Группа контроля	17	6	3	4

Исходная характеристика новорожденных, больных пневмонией, леченных препаратом эссенциале и не получавших данный препарат в комплексной терапии, представлена в таблице 34.

Таблица 34

Исходная характеристика новорожденных, больных пневмонией, леченных препаратом эссенциале и не получавших данного препарата в комплексной терапии

Анализируемые показатели	Частота проявления признаков у больных	
	получавшие эссенциале	не получавшие эссенциале
Мальчики	15(0,50)	16(0,53)
Девочки	15(0,50)	14(0,47)
Степень недоношенности:		
I степени	1(0,03)	3(0,10)
II степени	2(0,06)	2(0,06)
III степени	2(0,06)	1(0,03)
IV степени	1(0,03)	
Поступили с педиатрического участка	19(0,63)	19(0,63)
Переведены из роддомов	11(0,36)	11(0,36)
Состояние при поступлении:		
средней степени тяжести	4(0,13)	6(0,22)
тяжелое состояние	16(0,53)	15(0,50)
очень тяжелое	10(0,33)	9(0,30)
Вскармливание:		
естественное	11(0,36)	18(0,60)
смешанное	6(0,22)	8(0,26)
искусственное	13(0,43)	4(0,13)
Отягощенный акушерский анамнез	13(0,43)	11(0,36)
Патология беременности	25(0,83)	23(0,76)

I	2	3
Инфекционное заболевание во время беременности	12(0,40)	8(0,26)
Патология в родах	16(0,53)	17(0,56)
Хроническая внутриутробная гипоксия плода	5(0,16)	4(0,13)
Асфиксия в родах	17(0,56)	16(0,53)
Сопутствующие заболевания:		
патология ц.н.с.	23(0,76)	20(0,66)
внутриутробная гипотрофия	7(0,23)	9(0,30)
локализованная гнойная инфекция	6(0,22)	4(0,13)
Характер осложнений пневмоний:		
отит	14(0,47)	9(0,30)
менингоэнцефалит	3(0,10)	1(0,03)
надпочечниковая недостаточность	9(0,30)	4(0,13)
септическое состояние	6(0,22)	2(0,06)
сердечно-сосудистая недостаточность	3(0,10)	3(0,10)
энтероколит	3(0,10)	3(0,10)
миокардит	1(0,03)	
Рентгенологическая характеристика:		
очаговые	19(0,63)	16(0,53)
моносегментарные	3(0,10)	2(0,06)
полисегментарные	2(0,06)	3(0,10)
сливные	5(0,16)	3(0,10)

Как следует из данных таблицы, по большинству показателей анализируемые группы идентичны. Это дает основание для проведения сравнительного анализа и обеспечивает достоверность конечных результатов.

Исходя из взаимосвязи динамики клинических симптомов и проявлений структурно-функциональной организации клеточных мембран в зависимости от исходного вегетативного тонуса, в настоящей работе проведены дифференциальные исследования эффективности эссенциале у детей с гиперсимпатикотоническим и парасимпатикотоническим исходным вегетативным тонусом. Соответственно подбирались и контрольные группы. Результаты исследования динамики купирования основных проявлений пневмонии у новорожденных на фоне лечения эссенциале представлены в таблице 35.

Как следует из полученных данных, у больных, получавших эссенциале, купирование ряда симптомов и синдромов имеет место в более короткие сроки. Это в первую очередь относится к проявлениям интоксикации, инфильтративным изменениям в легких, к признакам дисфункции желудочно-кишечного тракта и другим. При этом следует отметить, что у больных с гиперсимпатикотоническим исходным вегетативным тонусом эссенциале оказывает более выраженный положительный эффект, нежели у больных с парасимпатическим типом регуляции вегетативного тонуса, хотя в этой группе имеет место позитивная динамика. Эти данные свидетельствуют о целесообразности применения эссенциале уже в ближайшие сутки от начала заболевания. При анализе индивидуальной эффективности препарата было установлено, что больший эффект имеет место при вирусно-бактериальных пневмониях, менее выраженный — при аспирационных и при пневмонии у недоношенных. Эти данные являются своеобразным критерием целесообразности приме-

Таблица 35

Сравнительная характеристика длительности симптомов и синдромов (в днях) при пневмонии у новорожденных, получавших в лечении эссенциале и не получавших, в зависимости от исходного вегетативного тонуса

Анализируемые состояния	!Сроки купирования анализируемых признаков у !больных пневмонией с исходным вегетативным !тонусом			
	! парасимпатико- ! тоническим		! гиперсимпатико- ! тоническим	
	!получавших! не получавших!получавших! не получав-		!получавших! не получав-	
	!эссенциале!эссенциале		!эссенциале!ших эссен- !циале	
Инттоксикация	11, 3+1, 5	13, 5+1, 5	13, 4+1, 6	17, 3+1, 6
Температурная реакция	6, 7+2, 2	6, 1+1, 5	6, 3+1, 1	7, 2+1, 4
Ослабленное дыхание	9, 5+1, 0	9, 5+0, 8	9, 1+0, 9	12, 2+2, 2
Одышка	8, 5+0, 5	10, 6+0, 8	10, 0+1, 7	12, 5+1, 9
Эксудация	6, 6+0, 9	7, 8+0, 7	7, 1+0, 7	8, 4+0, 8
Изменение перкуторного звука	7, 6+0, 8	8, 5+0, 8	7, 3+0, 9	11, 4+0, 7
Тахикардия	5, 5+1, 4	6, 2+1, 7	6, 4+0, 8	8, 4+1, 3
Гепато-лиенальный синдром	5, 6+1, 8	7, 7+0, 8	10, 0+2, 5	10, 2+1, 0
Диспепсический синдром	12, 2+2, 3	14, 8+1, 4	13, 7+1, 1	18, 4+1, 4

нения анализируемого препарата при конкретных формах пневмонии у новорожденных.

В целом эффективность препарата отмечена как хорошая у 40%, удовлетворительная — у 35%, не получено ожидаемого эффекта у 25% больных. Не установлено положительного итога от эссенциале у недо-

ношенных со значительно отягощенным фоном.

Как было показано выше, фармакологическая эффективность препарата эссенциале мультифакторна. Однако одним из механизмов благоприятного воздействия препарата на течение и исход пневмонии у новорожденных являются его мембраностабилизирующие свойства.

Как следует из результатов специальных исследований, проведенных в настоящей работе, включение в комплексную терапию пневмонии у новорожденных эссенциале способствует более существенной стабилизации активности Mg^{2+} -АТФ-азы ($26,16 \pm 2,17$, контроль $18,20 \pm 0,95$ мкмоль р/час/мл) и даже приводит к избыточной активности фермента ($32,0 \pm 5,0$ мкмоль Р/час/мл) у детей с парасимпатическим исходным вегетативным тонусом.

В целом применение эссенциале сопровождается тенденцией к формированию большей активности Na^+, K^+ -АТФ-азы - $7,58 \pm 0,82$, контроль $6,88 \pm 0,21$ мкмоль Р/час/мл, а также более высокого значения коэффициента соотношения легкоокисляемых ФЛ и трудноокисляемых ФЛ - $0,71$ при значении $0,51$ у больных контрольной группы.

Наряду с этим, препарат обуславливает более значительное накопление у больных с гиперсимпатикотоническим вегетативным типом регуляции в составе липидного бислоя мембран эритроцитов ФХ ($0,071 \pm 0,007$ мкмоль/л) по сравнению с контрольной группой. Применение эссенциале у больных индуцирует активность шифробразования ($25,0 \pm 4,3$ отн.ед., в контроле $22,4 \pm 0,61$ отн.ед.).

Дифференциальный анализ влияния эффективности препарата на стабилизацию констант функциональной активности клеточных мембран у доношенных и недоношенных новорожденных позволил установить, что препарат оказывает более существенные изменения ряда констант у доношенных. Это относится, в частности, к величине функциональной

активности Na^+K^+ -АТФ-азы, значение которой у доношенных после лечения эссенциале составляет $8,22 \pm 0,07$, а у недоношенных - $6,94 \pm 1,58$ мкмоль Р/час/мл, а также соотношению ФХ/ЛФХ (у доношенных оно составило $2,42$, у недоношенных - $1,06$). Наряду с этим, у доношенных новорожденных после приема эссенциале установлены более высокие показатели Ca^{2+} -АТФ-азы ($54,7 \pm 4,1$; у недоношенных - $40,42 \pm 4,23$ мкмоль/час/мл. Аналогичная тенденция выявлена и по отношению к Mg^{2+} -АТФ-азе, показатель функциональной активности которой составил $25,8 \pm 2,2$ и $22,7 \pm 4,2$ мкмоль Р/час/мл соответственно.

Помимо оценки влияния лечения эссенциале на среднюю продолжительность отдельных симптомов и синдромов пневмонии для окончательного суждения о целесообразности использования препарата в комплексной терапии было проведено сравнение частоты уменьшения длительности патологических проявлений заболевания путем сравнения групп по верхней границе критерия - математическое ожидание вероятности (МОЖЕ) при условной величине ошибки, не превышающей 5% (51). Оценивались симптомы, отражающие местный воспалительный процесс - изменение перкуторного звука и эксудация в легких, а также клинический обобщающий показатель тяжести патологического процесса - синдром интоксикации.

Длительность изменения перкуторного звука превышала верхнюю границу МОЖЕ среди больных с парасимпатическим типом регуляции: на лечении эссенциале - у 17% детей, без лечения - у 40%, среди больных с исходным гиперсимпатикотоническим типом - у 18% и 64% соответственно ($P \leq 0,05$). Продолжительность эксудации не превышала верхнюю границу МОЖЕ, независимо от типа вегетативной регуляции среди новорожденных, получавших в комплексной терапии эссенциале, тогда как среди не получавших препарат их было 20% среди больных

с исходным парасимпатическим типом регуляции и 40% – гиперсимпатикотоническим типом ($P \leq 0,025$). Несколько меньшее влияние выявлено на показатель – синдром интоксикации. Так, среди больных с парасимпатикотоническим типом вегетативной регуляции при лечении эссенциале пролонгирование синдрома было у 17%, без применения – у 30%, среди новорожденных с гиперсимпатикотоническим типом – у 28% и у 50% соответственно ($P \leq 0,025$).

Таким образом, достоверно отмечена способность эссенциале в комплексной терапии пневмоний оказывать нивелирующее влияние на пролонгирование основных клинических симптомов пневмонии при меньшем воздействии на среднюю длительность их. Это вполне логично увязывается с такой классической характеристикой пневмонического процесса и документируется представленными данными о преимущественном позитивном влиянии эссенциале на экссудацию, как патологический феномен, определяемый во многом мембранодестабилизирующими факторами, а не воспалительной инфильтрацией.

Следовательно, применение эссенциале в комплексной терапии предупреждает затяжное течение пневмонии и больший эффект оказывает у больных с угрозой пролонгирования процесса.

Таким образом, в результате проведенных исследований получены дополнительные факты о роли структурно-функциональной дезорганизации клеточных мембран в патогенезе пневмоний у новорожденных детей. Это подтверждается эффективностью применения мембраностабилизирующих препаратов типа эссенциале на течение анализируемой патологии. Параллельно проведенные исследования позволили обосновать и конкретизировать возможности и показания для назначения мембраностабилизирующих препаратов типа эссенциале.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проблемы, связанные с патологией органов дыхания у новорожденных детей, благодаря своеобразному информационному взрыву за последние годы, получили определенное разрешение. Но несмотря на значительные успехи в вопросах диагностики, профилактики и лечения пневмонии у новорожденных, проблема в целом не решена, так как сохраняется на высоком уровне частота данной патологии, а также уровень летальности детей первого года жизни, новорожденных и особенно недоношенных детей (Ж, 63, 141). Это диктует необходимость дальнейшей разработки принципиально новых положений патогенеза, этиологических принципов формирования острых бронхолегочных заболеваний у новорожденных, что является основой для последующего совершенствования медико-организационных мероприятий на всех этапах применительно к данной патологии.

Пневмония у новорожденных и недоношенных до настоящего времени изучалась с позиции синдрома дисадаптации, нейрогуморальных нарушений, иммунологических аспектов, метаболических дисфункций и так далее. Однако все эти механизмы находятся, во-первых, под контролем вегетативных отделов ЦНС и, во-вторых, реализуются на уровне клеточных мембран.

Таким образом, изучение состояния исходных и базисных основ патогенеза пневмоний у новорожденных и недоношенных, а именно в системе "вегетатика $\rightleftharpoons$ адаптация(дисадаптация) $\rightleftharpoons$ клеточные мембраны", является чрезвычайно перспективным как в научном, так и в практическом плане. Реализация данного направления позволит вскрыть абсолютно новые представления о патогенезе пневмоний у новорожденных. Это тем более значимо у детей в данном возрастном периоде, так как начальные и конечные звенья системы у них крайне нестабильны (90,

164, 12, 48). К настоящему времени делаются попытки парциального анализа отдельных звеньев указанной системы, однако в целостном виде она не исследовалась.

В настоящей работе проанализировано состояние мембранного комплекса, а именно — ряда ведущих констант структурно-функциональной организации клеточных мембран у новорожденных, больных пневмонией. Параллельно проведены парциальные исследования вегетативного тонуса у данных больных, а также корреляционные сопоставления между анализируемыми звеньями. Детальная клиническая проработка различных вариантов пневмоний у новорожденных и недоношенных (вирусно-бактериальные, пневмонии на фоне пневмопатии, септические и аспирационные пневмонии) позволила не только внести новые представления об особенностях манифестации указанных состояний, но и дать характеристику клинико-вегето-мембранопатологических взаимосвязей. При этом для всех вариантов пневмонии установлены роль и характер приходящих факторов, частота отдельных клинических проявлений патологии. Полученные данные могут быть своеобразным региональным эталоном в диагностике основных вариантов пневмоний у новорожденных.

Критериями функциональной организации клеточных мембран в настоящей работе явились ведущие ферменты трансмембранного транспорта. Анализ функционального состояния клеточных мембран на уровне констант активности важнейших ферментов трансмембранного транспорта Na^+K^+ -АТФ-азы (натриевый насос), Ca^{2+} -АТФ-азы и Mg^{2+} -АТФ-азы позволил выявить дифференцированный характер изменений. Так, при всех пневмониях у новорожденных установлено уменьшение функциональной активности натриевого насоса, однако достоверно в сравнении с контролем только при вирусно-бактериальной пневмонии, пнев-

мониях на фоне пневмопатии, септических пневмониях. Таким образом, при токсико-септических состояниях у новорожденных создаются наиболее существенные предпосылки для блокады данного класса ферментов, что представляется вполне закономерным, поскольку именно при этих процессах клеточные мембраны перегружаются токсинами, антигенами, иммуноциркулирующими комплексами, могущими формировать мембранодестабилизирующие процессы. Функциональное состояние Mg^{2+} -АТФ-азы более устойчиво к воздействию патофизиологических факторов пневмонического процесса, нежели предыдущая ферментативная система. Уменьшение функциональной активности фермента установлено у новорожденных с вирусно-бактериальной и особенно при септических пневмониях.

С позиций современной патобиофизики представляется чрезвычайно важным статистически достоверное снижение функциональной активности Ca^{2+} -АТФ-азы при всех вариантах пневмонии. Причем, приоритет в наиболее значительном уменьшении анализируемого показателя сохраняется за септическими пневмониями. Затем в убывающей значимости следуют: пневмонии на фоне пневмопатий, аспирационные и, наконец, вирусно-бактериальные пневмонии.

Анализируя в целом воздействие патофизиологических факторов пневмоний на ферментативную активность мембран, можно заключить, что при септических пневмониях создаются предпосылки для наибольшего ингибирования функциональной активности всех анализируемых ферментов, далее следуют вирусно-бактериальные пневмонии с аналогичными, но менее выраженными тенденциями, затем идут пневмонии на фоне пневмопатии и, наконец, наименьшей мембраноповреждающей активностью сопровождаются аспирационные пневмонии.

Изменение функционального состояния ферментов трансмембранного

транспорта при пневмониях у новорожденных имеет важнейшим следствием нарушение соотношения между ведущими электролитами интра- и экстрацеллюлярных пространств — K^+ , Na^+ , Ca^{2+} . Проведенные в настоящей работе исследования полностью подтвердили указанное положение. Так, у новорожденных, больных септическими, аспирационными пневмониями и пневмониями на фоне пневмопатии, имеет место тенденция к снижению содержания в интрацеллюлярном пространстве калия и накопление при всех вариантах патологии, особенно в случаях септической пневмонии, натрия. Кроме того, при всех вариантах пневмонии у новорожденных отмечается тенденция к накоплению в клеточном пространстве кальция. Подобные сдвиги могут способствовать значительным нарушениям интрацеллюлярного метаболизма в организме новорожденных, больных пневмонией. Следствием указанных нарушений, как свидетельствуют данные литературы (85, 97, 111), являются изменения энергетического обмена в клетках, нарастающая интрацеллюлярная гипоксия и цитолиз. Причастность патологии ферментов трансмембранного транспорта к описанным выше нарушениям электролитного обмена подтверждается достоверными корреляционными связями между активностью ферментов и клиническими симптомами патологического процесса, что имеет не только научное, но и существенное практическое значение. Так, в проведенных исследованиях установлено, что одним из механизмов ингибирования функциональной активности ферментов клеточных мембран является нарушение газообмена и гипоксия. Это следует из результатов корреляционного анализа, в частности, активность ферментов положительно коррелировала с величинами pO_2 и KIO_2 и была отрицательно взаимосвязана с pCO_2 . Данное положение находит свое подтверждение в отрицательном характере корреляций между содержанием внутриклеточного натрия и кальция и ферментатив-

ной активностью Na^+, K^+ - и Ca^{2+} -АТФ-аз.

Для понимания сущности патологических процессов в организме ребенка имеет значение не только констатация факта и его векторная направленность (повышение или понижение величин конкретных показателей), но и раскрытие механизмов, способствующих формированию патологического процесса. Итогом настоящей работы явился анализ роли приводящих факторов в динамике ингибирования активности ферментов трансмембранного транспорта. Так, в результате проведенных клинико-биохимических и анамнестических сопоставлений установлено, что наиболее низкие величины ферментов ($\bar{X}-16$) у новорожденных, больных пневмонией, установлены в случаях недоношенности, наличия в анамнезе у матерей токсикозов беременности, гипоксии плода, внутриутробной гипотрофии и ряда других состояний.

Патогенетическая сущность дефицита ферментов трансмембранного транспорта у новорожденных при заболевании пневмонией подтверждена выявлением закономерных корреляций между показателями активности энзимов и клиническими проявлениями пневмоний (интоксикация, цианоз, одышка, тахикардия, нарушение микроциркуляции, экссудативные изменения и т.д.).

Нарушение функционального состояния ферментов трансмембранного транспорта у больных пневмонией новорожденных может быть обусловлено изменением структуры липидного (фосфолипидного) бислоя клеточных мембран. Основу подобной зависимости составляет тесная структурно-функциональная связь между ферментами и отдельными фосфолипидами. Результаты проведенных исследований позволили доказать, что изменение содержания и соотношения основных классов фосфолипидов в мембранах клеток является одним из механизмов, обуславливающих ингибирование ферментов трансмембранного транспорта. Так, у

новорожденных установлено значительное повышение коэффициента соотношения ЛФХ/ФХ за счет уменьшения концентрации ФХ (ведущего класса фосфолипидов в структурно-функциональной организации клеточных мембран) и накопление ЛФХ, как следствие повышения активности эндогенных фосфолипаз и детергентного воздействия их на фосфолипидный бислой. Параллельно при септических пневмониях установлено уменьшение коэффициента соотношения ЛОФ/ТОФ за счет относительного преобладания трудноокисляемых фосфолипидов (ФХ и СМ) над легкоокисляемыми фосфолипидами (ФС и ФФА).

Патогенетическая роль нарушения структуры клеточных мембран в реализации недостаточности мембранных ферментов нашла свое подтверждение и в отрицательных корреляциях ряда фосфолипидов (ЛФХ, СМ) с показателями активности Na^+, K^+ -АТФ-азы, Ca^{2+} -АТФ-азы.

Уменьшение коэффициента соотношения насыщенных и ненасыщенных эфиров холестерина отражает состояние структурной реорганизации клеточных мембран при всех вариантах пневмоний у новорожденных, особенно значительно при септических пневмониях. Установленные сдвиги, по всей вероятности, имеют адаптивное значение и направлены на частичную компенсацию дефицита фосфолипидов в структуре клеточных мембран. Структурная реорганизация клеточных мембран при пневмониях у новорожденных проявляется и на уровне содержания отдельных классов стерина, а также соотношения холестерина и общих фосфолипидов и, наконец, ХС/ФХ.

Механизмом дестабилизации структурно-функциональной организации клеточных мембран у новорожденных, больных пневмонией, может быть несовершенство нейтрализации токсических липоперекисей, постоянно образующихся в организме, повышение концентрации которых установлено при патологических состояниях, особенно при гипоксии (90, 96,

48, 50). Одним из наиболее эффективных механизмов обезвреживания перекисных альдегидов и кетонов является образование шиффовых оснований. Повышение содержания в крови шиффовых оснований может рассматриваться как проявление адаптивных реакций организма (57). Однако в настоящей работе у всех новорожденных установлено уменьшение содержания в крови шиффовых оснований в периоде разгара заболевания независимо от варианта пневмонии, что может свидетельствовать о несовершенстве механизмов обезвреживания липоперекисей через систему шифф-реакции. В периоде репарации наблюдалось повышение содержания шиффовых оснований, особенно значительно при аспирационной пневмонии, однако контрольного уровня не достигало. Значимость ингибирования механизма обезвреживания липоперекисей подтверждается рядом корреляционных связей отрицательной направленности между частотой и выраженностью клинических проявлений пневмонии и уровнем шиффовых оснований.

Таким образом, проведенные исследования свидетельствуют о том, что существенное значение в формировании патофизиологических проявлений пневмоний у новорожденных принадлежит структурно-функциональной дезорганизации клеточных мембран и нарушению ионного гомеостаза. При этом в реализации данных процессов конкретная роль принадлежит реорганизации липидного бислоя, нарушению инактивации липоперекисей, приводящим факторам — недоношенность, внутриутробные гипотрофии, перинатальные энцефалопатии, и другим.

Обобщая в целом результаты исследований, можно констатировать, что промежуточные и конечные звенья в системе "вегетативное обеспечение $\rightleftharpoons$ адаптационные (дисадаптационные) состояния метаболизма $\rightleftharpoons$ структурно-функциональная организация клеточных мембран" при пневмониях у новорожденных находятся в состоянии дестабилизации и

частично адаптивной перестройки. В связи с этим, представляет большой интерес анализ начального звена указанной системы при пневмониях у новорожденных (73, 77, 65). Проведенные в настоящей работе исследования исходного вегетативного тонуса методом КИТ у больных позволили дать оценку состоянию центральных механизмов регуляции функций при анализируемой патологии. При этом у больных было установлено состояния вегетативной дисфункции с преобладанием тонуса симпатического отдела нервной системы. Параллельно выявлены четкие взаимосвязи выраженности изменений констант КИТ и тяжести заболевания, характером течения и исхода. Патогенетическая значимость изменений констант вегетативного тонуса в реализации клинических особенностей пневмоний у новорожденных подтверждена также характерными корреляционными взаимосвязями между константами КИТ и величинами активности ферментов трансмембранного транспорта. Клиническая оценка показателей КИТ позволила установить, что симпатикотония при пневмониях у новорожденных не является универсальным состоянием вегетативного тонуса, у ряда больных имел место парасимпатический и гиперсимпатикотонический характер вегетативного обеспечения. При этом, несмотря на общую направленность метаболических изменений при пневмониях, исходный вегетативный тонус определяет некоторые специфические сдвиги на уровне структурно-функциональной организации клеточных мембран. Так, у новорожденных с парасимпатическим типом регуляции вегетативных функций содержание ЛФХ более чем в 2 раза ниже, нежели у больных с гиперсимпатикотонией. Вагусный тип регуляции вегетативных функций сопровождался повышенной активностью ферментов трансмембранного транспорта, а также сказывался на содержании других фракций фосфолипидов в структуре клеточных мембран.

Таким образом, состояние механизмов регуляции вегетативных функций имеет существенное значение в реализации патофизиологических проявлений пневмоний у новорожденных детей. Причем, в первую очередь это осуществляется через воздействие на структуру и функциональные константы клеточных мембран.

Полученные результаты явились предпосылкой для апробации в составе комплексной терапии эссенциале — препарата с мембранотропным эффектом. В условиях применения эссенциале у больных в более короткие сроки купировались проявления токсикоза, дыхательной недостаточности, физических изменений в легких, а также экстрапульмональные проявления пневмонии.

Фармакологический эффект эссенциале мультифакторный, однако одним из механизмов лечебных свойств препарата, как показали настоящие исследования, является стабилизация структурно-функциональных свойств клеточных мембран. Итоги данного раздела настоящих исследований служат дополнительным подтверждением существенной роли процессов восстановления структурно-функциональной организации клеточных мембран для механизмов саногенеза при пневмониях у новорожденных.

Обобщая в целом результаты настоящих исследований, можно констатировать, что одним из важных механизмов патогенеза пневмоний у новорожденных является нарушение всех звеньев единой системы "вегетативное обеспечение — адаптивные метаболические реакции — структурно-функциональные организации клеточных мембран". Это позволяет, в определенной мере, рассматривать патофизиологический комплекс при пневмониях у новорожденных с позиций синдрома вегетативных дисфункций, реализующихся на единой базисной основе — клеточных мембранах.

ВЫВОДЫ

1. Тяжесть клинических проявлений и исходы пневмоний у новорожденных обусловлены как общепатологическими механизмами, так и состоянием исходного вегетативного тонуса. В частности, у детей с парасимпатическим исходным вегетативным тонусом заболевание протекает более благоприятно, нежели у новорожденных с гиперсимпатикотонией. Между величиной ИИ, константами симпатической (AM_0) и парасимпатической (Δx) регуляции вегетативных функций, по данным КИГ, и тяжестью, а также исходом пневмонии у новорожденных установлена положительная взаимосвязь.

2. Заболевание пневмонией у новорожденных характеризуется снижением функциональной активности ферментов трансмембранного транспорта Na^+, K^+ -, Mg^{2+} -, Ca^{2+} -АТФ-аз. Данные изменения коррелируют с периодом, формой заболевания, а также с рядом клинических синдромов и симптомов патологии (нарушения функции внешнего дыхания, газового состава крови, проявления интоксикации, эксудативные изменения в легких и др.).

3. Изменение активности ферментов трансмембранного транспорта при пневмонии у новорожденных обуславливает изменение констант интрацеллюлярного электролитного гомеостаза. Об этом свидетельствует повышение концентрации в клетках натрия и кальция и уменьшение калия. Данные сдвиги адекватно коррелируют с показателями функциональной активности Na^+, K^+ - и Ca^{2+} -АТФ-азы.

4. В периоде разгара пневмонии у новорожденных имеет место изменение содержания и соотношения основных классов фосфолипидов (фосфатидилхолин/лизофосфатидилхолин, легкоокисляемые фосфолипиды/трудноокисляемые фосфолипиды, холестерин/фосфатидилхолин, холестерин/сумма фосфолипидов), а также стерина и эфиров холестерина в

структуре липидного бислоя мембран эритроцитов. Данные сдвиги зависят от характера пневмонии и отрицательно коррелируют с активностью ферментов трансмембранного транспорта.

5. Для детей периода новорожденности при заболевании пневмонией характерно снижение содержания шиффовых оснований, что характеризует состояние напряженности процессов нейтрализации межучточных продуктов обмена, в том числе перекисных альдегидов и кетонов. Выявленные изменения отрицательно коррелируют с комплексом клинических симптомов патологии.

6. Исходное состояние вегетативного тонуса у новорожденных, больных пневмонией, в значительной степени определяет состояние функциональной активности ферментов трансмембранного транспорта, а также содержание и соотношение ведущих классов липидов в структуре липидного бислоя.

7. Применение в составе комплексной терапии пневмонии у новорожденных детей мембранопротекторных препаратов типа эссенциале оказывает положительное влияние на течение и исход заболевания. Лечебный эффект эссенциале дифференцирован и более выражен у детей доношенных, а также в случае заболевания пневмонией вирусно-бактериальной этиологии и при преобладании у больных гиперсимпатикотонического исходного вегетативного тонуса. Терапевтический эффект эссенциале обусловлен, наряду с прочими механизмами, стабилизацией функциональной активности ферментов трансмембранного транспорта, понижением содержания лизофосфатидилхолина, а также оптимизацией соотношения легко- и трудноокисляемых фосфолипидов.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Исследование констант КИГ (M_0 , AM_0 , Δx , IN) рекомендуется в качестве объективной оценки тяжести, прогноза течения и исхода пневмоний у новорожденных. Изменения показателей кардиоинтервалограммы (IN , AM_0 и Δx до величин 3342-4553 усл.ед., 67-78%, 0,04-0,02 с. соответственно) являются объективными критериями прогнозирования осложненного течения заболевания и возможности неблагоприятного исхода.

2. Анализ шифровых оснований может быть использован в оценке адаптивных состояний организма новорожденных детей, больных пневмонией.

3. Изменение активности ферментов трансмембранного транспорта: Na^+, K^+ -АТФ-азы до 6,93; Mg^{2+} -АТФ-азы до 25,31; Ca^{2+} -АТФ-азы до 50,14 мкмоль Р/час/мл соответственно является объективным тестом неблагоприятного течения заболевания и исхода пневмоний у новорожденных детей.

4. Выраженная интоксикация, массивная и длительная эксудация в легких, нарушение микроциркуляции, стойкая тахикардия являются клиническими тестами, свидетельствующими о функциональной несостоятельности ферментов трансмембранного транспорта.

5. Для диагностики состояния дестабилизации клеточных мембран у больных пневмонией, эффективности проводимой терапии, а также для обоснования и коррекции мембраностабилизирующих препаратов целесообразно использовать соотношение ведущих липидов клеточных мембран (фосфатидилхолин/лизофосфатидилхолин, легкоокисляемые/трудноокисляемые фосфолипиды, холестерин/фосфатидилхолин).

6. Для лечения пневмоний у новорожденных, особенно вирусно-бактериальной этиологии, в составе комплексной терапии в периоде

разгара заболевания рекомендуется применение эссенциале в дозе 0,5 мл/кг массы, в/в-капельно, длительностью 5-7 дней.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Авцын А.П., Шахматов В.А. Ультраструктурные основы патологии клеток. - М.: Медицина, 1979. - 316 с.
2. Агаджанян Н.А. Хроноэкология и хроноархитектоника адаптации// Тез.докл. Симпозиум ГДР-СССР. Хронобиология и хрономедицина. - 1986. - С.2.
3. Адо А.Д. Частная аллергология. - М., 1976. - 250 с.
4. Алимова Е.К., Аствацатурьян А.Т., Жаров Л.В. Липиды и жирные кислоты в норме и при ряде патологических состояний. - М.: Медицина, 1975. - 279 с.
5. Ананенко А.А., Спектор Е.Б., Политова Л.Н. и др. Значение исследования ПОЛ при воспалительных процессах у детей// Сб.научн. тр. Проблемы мембранной патологии в медицине. - М., 1984. - С.162-171.
6. Ананенко А.А., Вельтищев Ю.Е./ред./ и др. Биохимия соединительной ткани// Обмен веществ у детей. - М.: Медицина, 1983. - С.394-417
7. Ананенко А.А., Пуховская Н.В., Спектор Е.Б. и др. Значение липидов и особенности их обмена в норме и патологии у детей// Актуальные проблемы патологии обмена веществ в детском возрасте. - М., 1977. - Вып.5. - С.83-100.
8. Антипенко А.Е., Свирская Е.В. АТФ-азная активность микросом сердца регуляции транспорта кальция в микросомах и содержание кальмодулина при экспериментальном инфаркте миокарда// Бюлл.эксп.биол. и мед. - 1985. - № 2. - С.152-154.
9. Антонов В.Ф. Липиды и ионная проницаемость мембран. - М.: Наука, 1982. - 151 с.
10. Ариakov А.И. Биомембраны. - Р.: Знание, 1981. - С.167-176.

11. Аряев Н.Л. Состояние клеточных мембран у детей, больных острой пневмонией// *Вопр.охран.мат.* - 1983. - № 5. - С.32-36.
12. Аряев Н.Л. Клинико-патогенетическое значение изменений структуры и функций биомембран при заболеваниях легких у детей. Автореф.дисс. ... д-ра мед.наук. - М., 1984. - 32 с.
13. Асеева С.И. Некоторые показатели липидного обмена у детей раннего возраста, больных пневмонией: Автореф.дисс. ... канд. мед.наук. - Свердловск, 1979. - 27 с.
14. Бадалян Л.О., Берестов А.И., Ильчук И.Т. Мембранные нарушения липидов при инфекционной токсической энцефалопатии у детей раннего возраста// *Вопр.охран.мат. и детства*, 1984. - № 1. - С.51-54.
15. Баевский Р.М. Прогнозирование состояний на грани нормы и патологии. - М.: Медицина, 1979. - 295 с., 72-118 с.
16. Баевский Р.М. Математический анализ изменений сердечного ритма при стрессе. - М.: Наука, 1968. - С.51-61.
17. Барбарин А. Опыт лечения с применением эссенциале// *Материалы конференции "Заболевания печени. Последние познания о терапии с эссенциале"*. - Л., 1982. - С.29-30.
18. Белоконов Н.А., Кубергер М.Б. Болезни сердца и сосудов у детей. - М.: Медицина, 1987. - С.94-99, с.303-338.
19. Белоконов Н.А., Шварков С.Б. и др. Подходы к диагностике синдрома вегетососудистой дистонии у детей. - *Педиатрия*, 1986. - № 1. - С.37-41.
20. Бергельсон Л.Д. Биологические мембраны. - М.: Медицина, 1975. - 180 с.
21. Бергельсон Л.Д. Мембраны, молекулы, клетки. - М.: Наука, 1982. - 184 с.

22. Бисярина В.П., Пыхтеев Б.А. Донозологическая диагностика как новый метод диспансеризации детского населения// УП Всеросс. съезд дет.врачей. - Тез.докл. - Иваново, 1987. - С.19-20.
23. Блох К. Некоторые соображения о структуре и функции стеринной молекулы// Рецепторы клеточных мембран для лекарств и гормонов. - М.: Медицина, 1983. - С.10-18.
24. Блюгер А.Ф., Майоре А.Я., Залыцмане В.К. - В кн.: Биомембраны. Структура. Функции. Медицинские аспекты. - Рига, 1981. - С.185-195.
25. Болдырев А.А. Биологические мембраны и транспорт ионов. - М.: Издательство МГУ, 1985. - 125 с.
26. Большева М.И., Догель Н.В., Евсеева Н.Н. и др. Показатели ЮТ у детей с хронической бронхо-легочной патологией, находящихся на санаторном лечении// Совр.методы диагностики в педиатрии. - М., 1985. - С.30-33.
27. Бородин А.Б. Значение мембранных нарушения при бронхолегочных нарушениях у детей// Вопр.охран.мат. и детства. - 1984. - № 3. - С.3-6.
28. Бородин Е.А., Арчаков А.И. Холестерин биологических мембран и пути его выведения из организма. - Рига: Зинатне, 1981. - С.167-184.
29. Бородин Е.А., Верещагина В.М. Состояние мембран эритроцитов у детей, больных острой пневмонией// Вопр.охран.мат. и детства. - 1984. - № 7. - С.29-33.
30. Бородин Е.А., Арчаков А.И., Лопухин Ю.М. Теоретическое обоснование использования ненасыщенных фосфолипидов для восстановления структуры и функции поврежденных биологических мембран// Вестник АМН СССР. - 1985. - № 3. - С.47-49.

31. Бурлакова Е.Б., Джалябова М.И., Гвакария В.О. и др. Влияние липидов мембран на активность ферментов// Биосантиоксиданты в регуляции метаболизма в норме и патологии. - М., 1982. - с.118-140.
32. Бурлакова Е.Б. Биосантиоксиданты и синтетические ингибиторы радикальных процессов// Успехи химии. - 1975. - Вып.10. - т.44. - с.1871-1879.
33. Ваганов М.Е. Структурные основы регуляции внутриклеточного кальция в гладкомышечных клетках сосудов// Кардиология, 1981. - № 7. - с.106-112.
34. Вельтищев Ю.Е., Капустян А.М. Проблемы патологии детского возраста в аспекте нарушения структуры и функции биологических мембран. - М.: Медицина, 1982. - 68 с.
35. Вельтищев Ю.Е. Физиология и патология водно-солевого обмена у детей. - М.: Медицина, 1967. - 320 с.
36. Вельтищев Ю.Е. К проблеме острых заболеваний органов дыхания у детей// Педиатрия, 1986. - № 7. - с.52-58.
37. Вейн А.М., Соловьева А.Д., Колосова О.А. Вегето-сосудистая дистония. - М.: Медицина, 1981. - 318 с.
38. Вейн А.М. Проблемы и перспективы детской вегетологии// Сб.научных трудов: Актуальные вопросы кардиологии и вегетологии детского возраста. - М., 1986. - с.73-76.
39. Вилбранд В. Опосредованный носителем транспорт и "текучесть" мембранных липидов// Рецепторы клеточных мембран для лекарств и гормонов. - М.: Медицина, 1983. - с.263-268.
40. Виноградов А.Ф. Фазовая характеристика клинической картины, показатели обменных процессов и интенсивная терапия тяжелых пневмоний у детей раннего возраста: Автореф.дисс. ... д-ра

мед.наук. - М., 1979. - 34 с.

41. Владимиров Ю.А., Арчаков А.И. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах. - М.: Наука, 1972. - 252 с.
42. Владимиров Ю.А. - В кн.: Молекулярные механизмы патологии клеточных мембран. - М., 1975. - С.5-10.
43. Воронин Н.В., Потанов В.А., Пустовойченко Ю.И. Прогнозирование состояния плода при осложненном течении беременности: возможности кардиоинтервалографии и оценка дыхательной деятельности плода// Акуш. и гинекол. - 1985. - № 4. - С.34-38.
44. Ганузин В.М. Клинико-патогенетическое значение изменения электролитных свойств крови у детей, больных острой пневмонией. Автореф.дисс. ...канд.мед.наук. - М., 1986. - 21 с.
45. Гриненэ Э., Вайткавичус В., Марачинскене Э. и др. Напряжение сердечно-сосудистой системы под влиянием учебного процесса// Гигиена и санитария. - 1983. - № 10. - С.33-36.
46. Гроссман С., Тернер Дж. Математика для биологов: Пер. с англ. - М.: Высш.школа, 1983. - 383 с.
47. Гублер Е.В., Генкин А.А. Применение непараметрических критериев статистики в медико-биологических исследованиях. - Л.: Медицина, Ленинградское отд-ние, 1973. - 141 с.
48. Данильчик В.С. Становление липидного обмена в раннем неонатальном периоде и его значение для адаптации новорожденного ребенка в норме и патологии. Автореф.дисс... докт.мед.наук.- М., 1987. - 48 с.
49. Дергунов А.Д., Капрелянц А.С., Островский В.Н. Белок-липидные взаимодействия и функционирование мембрансвязанных ферментов// Успехи биол.химии. - М.: Наука, 1984. - XXV, - С.89-109.

50. Дещекина М.Ф., Тананова Г.В., Демин В.Ф. и др. Состояние перекисного окисления липидов и липидного состава плазмы у новорожденных, перенесших острую и хроническую гипоксию// Педиатрия. - 1988. - № 2. - С.22-26.
51. Двайрин В.В., Клименков А.А. Методика контролируемых клинических испытаний. - М.: Медицина, 1985. - 140 с.
52. Дин Р. Процессы распада в клетке. - М.: Мир, 1981. - 120 с.
53. Евсюкова И.И. Особенности формирования сердечного ритма у плода и новорожденных детей// Акуш. и гинекол.. - 1985. - № 4. - С.17-20.
54. Ерлаев Н.Р., Андреев В.П., Шаврина Н.В. Эндогенные активаторы и ингибиторы Na,K-ATP-азы , индуцируемые ацетилхолином// Бюлл.эксп.биол. и мед.. - 1983. - № 2. - С.40-42.
55. Ецко К.П. Факторы риска при пневмонии у грудных детей. - Кишинев: Штиинца, 1983. - 87 с.
56. Жарикова З.И., Мокня С.А. Применение эссенциале у детей раннего возраста с тяжелыми формами пневмонии// Тез.докл. Всесоюзной конференции "Актуальные проблемы пульмонологии детского возраста". - М., 1985. - 129 с.
57. Жмуров В.А. Роль дестабилизации клеточных мембран и состояние антиоксидантных функций в патогенезе, клинических проявлениях и исходах гломерулонефритов у детей: Автореф.дисс... докт.мед.наук. - М., 1985. - 34 с.
58. Зулич Н., Томашевич М., Кадич М. Эффективность и механизм действия эссенциальных фосфолипидов// Гиперлиппротеинемия как фактор риска и терапия эссенциальными фосфолипидами, /Материалы симпозиума/ - М., 1984. - С.23-26.
59. Иванов А.А. Новые возможности контроля лечения различных ги-

поксический состояний у детей с тетрадой Фалло// Педиатрия.
- 1984. - № 4. - С.20-21.

60. Каган В.Е., Архипенко Ю.В. Липидзависимое и липиднезависимое повреждение транспортных АТФаз активными формами кислорода// Материалы V Всесоюзного биохимического съезда: Тез.докл. - Киев, 1986. - Т.1. - С.124.
61. Каган В.Е., Савов В.М., Лиденко В.В. и др. Кальций и перекисное окисление липидов в мембранах митохондрий и микросом сердца// Бюлл.эксп.биол. и мед. - 1983. - № 4. - С.46-48.
62. Каган В.Е. Механизмы структурно-функциональной организации биологических мембран при перекисном окислении липидов: Автореф.дис... докт.мед.наук. - М., 1981. - 38 с.
63. Каганов С.Ю., Орнатская М.М., Ишпа Л.Л. и др. Актуальные вопросы пульмонологии детского возраста// Вопр.охр.мат. и детства. - 1986. - № 12. - С.6-12.
64. Казеннов А.М., Маслова М.Н., Шалобода А.Д. Исследование активности N_a,K -АТФ-азы в эритроцитах млекопитающих//Биохимия.- 1984. - Т.49. - Вып.7. - С.1089.
65. Кардиоинтервалография в оценке реактивности и тяжести состояния больных детей. Методические рекомендации. - М., 1985.- 19 с.
66. Кетык А., Янначек К. Мембранный транспорт. - М.: Медицина, 1980. - С.43-46.
67. Крепс Е.М. Липиды клеточных мембран. - Л.: Наука, 1985. - 339с.
68. Крылов В.И., Виноградов А.Ф., Еремеева С.И. и др. Метод тонкослойной хроматографии липидов мембран эритроцитов// Лаб.дело. - 1975. - № 4. - С.205-206.
69. Крылов В.И. Физиологическая характеристика перекисления липи-

дов клеточных мембран и антиоксидантных функций в организме у здоровых детей// Физиология и патология клеточных мембран. - Свердловск, 1984. - С.13-18.

70. Крылов В.И., Вельтищев Ю.Е., Петрушина А.Д., Чимаров В.М. Липидный обмен у детей. - Красноярск, 1985. - 128 с.
71. Крылов В.И., Виноградов А.Ф., Чимаров А.М. Токсические синдромы при острых заболеваниях респираторной системы у детей раннего возраста. - Свердловск: Средне-Урал.кн.изд-во, 1982. - 171 с.
72. Крылов В.И., Жмуров В.А., Петрушина А.Д. и др. Возможности фармакотерапии и профилактики мембранодеструктивных процессов при патологии почек у детей// Сб. научных трудов: Актуальные вопросы фармакотерапии в педиатрии. Теоретическая медицина и педиатрическая практика. - М., 1982. - С.70-75
73. Клецкин С.З. Математический анализ ритма сердца. - М., 1979. - 219 с.
74. Коган М.Б. Практические вопросы диагностики сердечно-сосудистых расстройств при острой пневмонии у детей// Педиатрия.- 1983. - № 4. - С.48-51.
75. Козлов Ю.П. Структурно-функциональные аспекты ПОЛ в биологических мембранах// Липиды. Структура, биосинтез, превращения и функции. - М.: Наука, 1977. - С.80-93.
76. Кочегуров В.Н. Особенности реакции сердечного ритма у больных алкоголизмом по данным вариационной пульсометрии// Клин.мед. - 1985. - Т.ХШ. - № 2. - С.63-67.
77. Кубергер М.Б., Белоконь Н.А., Соболева Е.А. и др. Кардиоинтервалография в оценке реактивности и тяжести состояния больных детей. - М., 1985. - 19 с.

78. Кубергер М.Б. Руководство по клинической электрокардиографии детского возраста. - М.: Медицина, 1983. - С.40-42.
79. Кубергер М.Б. Кардиоинтервалография (возможности и перспективы использования в педиатрии)// *Вопр.охран.мат. и детства.* - 1984. - № 3. - С.7-10.
80. Кулес В.Т., Сеник Е.А., Тисушева Е.Т. и др. Применение препарата "эссенциале" у больных хронической ишемической болезнью сердца// *Кардиология.* - 1978. - № 6. - С.34-36.
81. Курмангалиев С.М., Абишев Б.Х., Айдарханов Б.Б. Фосфатидилхолин как возможный регулятор перекисного окисления липидов и ферментов ионooksигеназной системы// *Тезисы II Всесоюзной конференции "Биооксидант".* - Черниголовка, 1984. - Т.71. - С.56-57.
82. Левицкая С.К., Грак Л.А. Клиника и лечение пневмоний у доношенных новорожденных первых дней жизни// *Акуш. и гинекол.* - 1987. - № 1. - С.63-64.
83. Ленинджер А. Биохимия и молекулярные основы структуры и функции клетки: Пер. с англ. - М.: Мир, 1974. - 957 с.
84. Лившиц М.Е. Статистические исследования показателей регуляции сердечного ритма// *Физиология человека.* - 1987. - Т.13. - № 6. - С.965-970.
85. Липко Е.К. Натриевый насос биологических мембран. - Киев: Наукова думка, 1977. - 144 с.
86. Логвиненко А.В., Демидов В.Н. Значение вероятностно-статистического и математического анализа кардиоинтервалов плода в оценке его состояния// *Вопр.охран.мат. и детства.* - 1984. - № 3. - С.3-6.
87. Ломако Л.Т., Ковалева И.А. Показатели электрокардиограммы у

новорожденных больных пневмонией// Вопр.охран.мат. и детства.
- 1986. - № 8. - С.69.

88. Лопухин Ю.М., Маркин С.С., Бородин Е.А. и др. Эссенциальные фосфолипиды - "Липостабил" в лечении атеросклероза и ишемической болезни сердца// Материалы симпозиума "Гиперлипопroteinемия как фактор риска и терапии... "эссенциальными" фосфолипидами. - М., 1984. - С.21-25.
89. Лопухин Ю.М., Арчаков А.И., Владимиров Ю.А. и др. Холестериноз. - М.: Медицина, 1983. - 312 с.
90. Лось Г.И. Клинико-патогенетическое обоснование антиоксидантной терапии у недоношенных новорожденных с постгипоксической энцефалопатией: Дис... канд.мед.наук. - Тюмень, 1983.- 176с.
91. Лунец Е.Ф., Кучуро С.В., Костик В.А. Влияние перекисного окисления липидов на активность Mg^{2+} -АТФазы мозга и печени// Вопр.мед.химии. - 1986. - № 4. - С.32-35.
92. Ляликова В.Б., Соболева Е.А., Дашко А.Л. Клиническое значение ЭКГ и КИТ при острой пневмонии у детей раннего возраста// Педиатрия. - 1984. - № 6. - С.55-58.
93. Ляликова В.Б. Синусовый сердечный ритм в оценке тяжести состояния детей с острой пневмонией// Вопр.охран.мат. и детства. - 1983. - № 2. - С.32-35.
94. Максимов Г.Н., Спицын А.И. Статистическое моделирование многомерных систем в медицине. - Л.: Медицина, 1983. - 144 с.
95. Маркова И.В., Шабалов Н.П. Клиническая фармакология новорожденных. - Л.: Медицина, 1984. - С.83-102.
96. Машкова Н.В. Состояние перекисных процессов и фагоцитоза при ГВЗ у недоношенных и доношенных детей первого года жизни и их коррекция: Автореф.дисс... канд.мед.наук. - Смоленск,

1986. - 20 с.

97. Меерсон Ф.З., Уголев А.М. Нарушение мембранного транспорта кальция как общее звено патогенеза различных форм недостаточности сердца// Кардиология. - 1980. - № 1. - С.68-75.
98. Меерсон Ф.З., Сазонова Т.Г., Каган В.Е. Роль ПОЛ в ингибировании Na, K-ATФазы сердца при стрессе// Бюлл.эксп.биол. и мед. - 1983. - № 12. - С.42-44.
99. Меерсон Ф.З. Патогенез и предупреждение стрессовых и ишемических повреждений сердца. - М.: Медицина, 1984. - С.122-134.
100. Меерсон Ф.З., Каган В.Е., Прилипко Л.Л. и др. Активация перекисного окисления липидов при эмоционально-болевым стрессе// Бюлл.эксп.биол. и мед. - 1979. - № 10. - С.404-406.
101. Менджерицкий И.М., Прокопенко Н.Г., Евдотьева М.Я. и др. Прогностическое значение кардиоинтервалографии в раннем неонатальном периоде// Вопр.охран.мат. и детства. - 1988. - № 6. - с.22-25.
102. Мерков А.М., Поляков Л.Е. Санитарная статистика. - Л.: Медицина, 1974. - 384 с.
103. Методические рекомендации. Пневмония новорожденных и недоношенных детей. - М., 1983. - 27 с.
104. Мецлер Д.Е. Биохимия: Пер. с англ. - М.: Мир. - 1980. - Т.2. - 606 с.
105. Минков И.П. Проницаемость клеточных мембран при различных клинических вариантах острой пневмонии у детей раннего возраста// Вопр.охран.мат. и детства. - 1984. - № 2. - С.74-75.
106. Миритова Т.Д. Современные представления о рентген-диагностике острых пневмоний у детей// Вестн.рентгенологии. - 1987. - № 3. - С.11-13.

- I07. Михельсон В.А., Костин Э.Д., Цыпин Л.Е. Анестезия и реанимация новорожденных. - М.: Медицина, 1980. - С.8-38. - С.81-105.
- I08. Мусли Я. Основы биохимии патологических процессов: Пер с чеш. - М.: Медицина, 1985. - 314 с.
- I09. Музыкантова В.С., Шиленкова В.И., Тимошенко В.А. и др. Врожденные аспирационные пневмонии, протекающие с деструкцией легочной ткани// Вопр.охран.мат. и детства. - 1984. - № II. - С.22-26.
- II0. Намазова А.А., Амиралиев С.Н., Дайхин Е.И. Эффективность линетола в комплексном лечении детей раннего возраста с тяжелой формой острой пневмонии/ Азерб.мед. журнал. - 1985. - № 4. - С.56-59.
- III. Наточин Ю.В. Гомеостаз кальция и почки// Тер.архив. - 1987. - № 8. - С.7-14.
- II2. Неонатология/ Под ред. проф.Н.П.Шабалова. - М.: Медицина, 1988. - С.186-202.
- II3. Ноздрачев А.Д. Физиология вегетативной нервной системы. - М.: Медицина, 1983. - 296 с.
- II4. Осипова Е.Г., Фишелев Г.И., Турабекова С.Г., Цилибина И.В. Состояние вегетативных функций у детей раннего возраста, больных острой осложненной пневмонией, по данным кардиоинтервалографии// III съезд детских врачей Узбекистана: Тез. докл. - Ташкент, 1988. - С.249.
- II5. Осокина Г.Г. Новый подход к оценке вегетативной нервной системы здоровых детей// Современные методы диагностики в педиатрии. Сб. научных трудов. - М., 1985. - С.45.
- II6. Островский А.Д., Воробьев А.С. Сепсис новорожденных и детей

- раннего возраста. - М.: Медицина. - 1985. - 248 с.
- II7. Павловская Е. О нарушении водно-электролитного обмена при пневмонии у недоношенных детей в условиях жаркого климата Туркмении// Акуш. и гинекол. - 1985. - № 4. - С.51-53.
- II8. Папаян А.В., Цыбульский Э.К. Острые токсикозы в раннем детском возрасте. - М.: Медицина, 1979. - 230 с.
- II9. Пашковский Я.Е. Особенности течения пневмоний у детей, перенесших родовую травму шейного отдела позвоночника// Актуальные проблемы детской пульмонологии. Тр. Крымского мед. института. - 1981. - Т.87. - С.144.
- I20. Петрушина А.Д. Роль мембранологии в клинико-патогенетических проявлениях, эффективности терапии и профилактике микробно-воспалительных заболеваний почек у детей. Автореф.дис... д-ра мед.наук. - М., 1988. - 32 с.
- I21. Петрушина А.Д., Крылов В.И., Жмуров В.А. и др. Применение эссенциале-форте в комплексном лечении гломерулонефрита у детей// Педиатрия. - 1987. - № 5. - С.52-55.
- I22. Постнов Ю.В. Первичная гипертензия как патология клеточных мембран// Кардиология. - 1983. - № 12. - С.5-12.
- I23. Постнов Ю.В., Орлов С.Н. Первичная гипертензия как патология клеточных мембран. - М.: Медицина, 1987. - 192 с.
- I24. Рачинский С.В., Таточенко В.К. Болезни органов дыхания у детей. - М.: Медицина, 1987. - 496 с.
- I25. Ржевский А.С., Маслова Т.А., Мацилис А.Б. Эффективность применения эссенциале-форте в терапии острых пневмоний у детей раннего возраста// III съезд детских врачей Узбекистана. Тез.докл. - Ташкент, 1988. - С.250-
- I26. Русанов С.Ю. Состояние антиоксидантной системы крови и ее зна-

- чение в защитно-компенсаторных процессах при гнойно-септических заболеваниях новорожденных: Автореф.дисс...канд.мед. наук. - Свердловск, 1986. - 22 с.
127. Русанов С.Ю., Токарь В.И. Антиоксидантная система крови у новорожденных в норме и патологии// Вопр.охран.мат. и детства. - 1988. - № 7. - С.55-60.
128. Рюмина И.И. Применение витамина Е у новорожденных и детей раннего возраста// Вопр.охран.мат. и детства. - 1983. - № 6. - С.24-27.
129. Савельева Г.М. Реанимация и интенсивная терапия новорожденных. - М.: Медицина, 1981. - 175 с.
130. Савов В.М., Бабижаев М.А., Каган В.Е. Механизмы действия ионов Ca^{2+} на процессы перекисления липидов// Бюлл.эксп.мед. и биол. - 1986. - № 6. - С.693-695.
131. Сазонова Т.Г., Архипенко Ю.В., Меерсон Ф.З. Увеличение активности Na^+, K^+ -АТФазы мозга крыс при стрессе// Бюлл.эксп.мед. и биол. - 1984. - № 4. - С.556-558.
132. Самоховец Л., Войцелки Е. Фармакологические свойства "эссенциальных" фосфолипидов по отношению к заболеваниям печени. Материалы симпозиума. - М., 1977. - С.7-20.
133. Саркисов Д.С., Гельфанд Б.Б., Туманов В.П. Проблемы ранней диагностики болезней человека// Клин.медицина. - 1983. - № 7. - С.6-14.
134. Саркисов Д.С. Соотношение структурных и функциональных изменений в динамике патологического процесса// Совет.медицина. - 1982. - № 4. - С.58-68.
135. Сим Э. Биохимия мембран: Пер. с англ. - М.: Мир, 1985. - 110с.
136. Соболева Е.А., Ляликова В.Б., Осокина Г.Г. Структура синусового сердечного ритма у здоровых детей// Вопр.охран.мат. и детства.

ства. - 1984. - № 3. - С.10-13.

137. Сотникова К.А., Мишина Т.Г., Орлова И.А. и др. Проблемы клинической мембранологии в периоде новорожденности// Проблемы мембранной патологии в педиатрии. - М., 1984. - С.19-24.
138. Сотникова К.А., Дементьева Г.М., Марченко З.Н. и др. Значение факторов риска в развитии пневмопатий и пневмоний у новорожденных детей// Вопр.охран.мат. и детства. - 1976. - № 7. - С.3-8.
139. Сотникова К.А., Барашнев Ю.И. Дифференциальная диагностика заболеваний новорожденных. - М.: Медицина, 1982. - С.63-84
140. Сотникова К.А., Панов Н.А. Пневмонии и пневмопатии новорожденных детей. - М.: Медицина, 1975. - 216 с.
141. Сотникова К.А. Состояние и новые тенденции в развитии современной неонатологии// Вестн. АМН СССР. - 1987. - № 4. - С.63.
142. Спесивцева В.Г., Калмышева В.И., Голубятникова Г.А. и др. Влияние липостабил-форте на липидный обмен и микроциркуляцию у больных с сахарным диабетом и ИБС// Материалы симпозиума: Протеинемия как фактор риска и терапии "эсс." фосфолипидами. - М., 1984. - С.41-44.
143. Стойда Л.В. Изменение молекулярных свойств Ca^{2+} -АТФазы саркоплазматического ретикулума при модификации мембран холестеринном// Бюлл.эксп.биол. и мед. - 1983. - № 10. - С.38-40.
144. Суханова Л.П. Математические методы анализа сердечного ритма в изучении ранней постнатальной адаптации новорожденных// Вопр.охран.мат. и детства. - 1985. - № 6. - С.59-63.
145. Таболин В.А., Шабалов Н.П./Ред. Справочник неонатолога. - Л.: Медицина, Лен.отд-ние, 1984. - С.158-170, 269-297.

146. Таточенко В.К. Эпидемиология и этиология острых респираторных заболеваний// Педиатрия. - 1987. - № 5. - С.62-66.
147. Твардовский В.И., Петрова А.М., Мазур В.А. Математический метод оценки и прогнозирования адаптационных реакций при патологических состояниях у новорожденных// III съезд детских врачей Узбекистана. Тез.докл. - Ташкент, 1988. - С.224-225.
148. Тимофеев А.А., Азизова О.А., Чернышева Г.В. Роль перекисного окисления липидов в изменении структуры Ca^{2+} -АТФ-азы саркоплазматического ретикулума скелетных мышц при гиперхолестеринемии// Бюлл.эксп.биол. и мед. - 1985. - № 3. - С.301-303.
149. Торховская Т.И., Ходжакулиева Б.Г., Халилов Э.М. и др. Активность Na, K-ATPase и содержание холестерина в мембранах эритроцитов больных коронарным атеросклерозом при различных типах дислипидемий// Вопр.мед. химии. - 1983. - № 5. - с.69-73.
150. Торховская Т.И., Горбатенкова Е.А., Дудаева В.А. и др. Холестерин - акцепторные свойства липопротеидов высокой плотности у больных ишемической болезнью сердца по отношению к мембранам эритроцитов// Вопр.мед. химии. - 1986. - № 2. - С.101-104.
151. Тюрин Н.С. Клинические критерии тяжести осложненных форм пневмонии, требующих интенсивной терапии и реанимации у детей раннего возраста// Вопр.охран.мат. и детства. - 1987. - № 2. - С.17-19.
152. Уголев А.М. Мембранный гидролиз и транспорт. - Л.: Наука, 1986. - 240 с.
153. Ушкалова В.Н., Исанидис Н.В., Филатов П.И. Влияние квантовой

- гемотерапии на кинетику окисления липидов// Лаб.дело. - 1988. - № 2. - С.64-67.
154. Федосеев Г.Б., Дегтярева З.Я., Савич Л.А. и др. Циркадная организация показателей функции внешнего дыхания у больных бронхиальной астмой// Тер. архив. - 1983. - № 3. - С.42-47.
155. Филиппкин М.А., Никитина Н.Н. О клинико-рентгенологической характеристике бронхита, бронхиолита и бронхопневмонии у детей раннего возраста// Педиатрия. - 1985. - № 5. - С.13-15.
156. Филиппова А.А. Содержание некоторых электролитов крови у новорожденных с повреждением нервной системы при асфиксии// Вопр.охран.мат. и детства. - 1979. - № 1. - С.49-52.
157. Финеан Дж., Колман Р., Мичелл Р. Мембраны и их функция в клетке/ Пер. с англ. под ред. Бергельсона Л.Д. - М.: Мир, 1977. - 200 с.
158. Цывьян Л.Б., Чащин Г.В., Семаков В.В., Филимонов В.Г. Значение дыхательной аритмии в структуре сердечного ритма плода для оценки его состояния// Акуш. и гинекол. - 1986. - № 3. - С.13-15.
159. Чаша Т.В. Диагностическое значение оценки состояния мембраны эритроцита у новорожденных детей с нарушением мозгового кровообращения: Автореф.дисс... канд.мед.наук. - Иваново, 1986. - 18 с.
160. Черницкий Е.А., Воробей А.В. Структура и функция эритроцитарных мембран. - Минск: Наука и техника, 1981. - С.113-160.
161. Чернышева Г.В., Спейда Л.В., Амарантова Т.Г. и др. Влияние рассеянного некроза миокарда на АТФ-азную активность транспорта Ca^{2+} и ПОД мембран митохондрий и микросом сердца// Бюлл.эксп.биол. и мед. - 1980. - № 5. - С.563-565.

162. Чиков П.А. Влияние эссенциале на отек легких и изменение липидного обмена при введении адреналина// Бюлл.эксп.биол. и мед. - 1986. - № 5. - С.583-585.
163. Чимаров В.М. Клиническое значение исследования содержания фосфолипидов, холестерина в мембранах эритроцитов, плазме крови у плодов и новорожденных при внутриутробной гипотрофии и недоношенности: Автореф.дисс... канд.мед.наук. -М., 1981. - 20 с.
164. Чимаров В.М. Значение исследования липидов биомембран в системе мать-плод-новорожденный в норме и патологии// Физиология и патология клеточных мембран. - Свердловск, 1984. - С.29-38.
165. Чирков В.А., Нарциссов Р.П., Колесникова М.Б. Коррекция внутриклеточного метаболизма при острой пневмонии у детей раннего возраста// Педиатрия. - 1985. - № 7. - С.54-55.
166. Чучалин А.Г. Закономерности обмена кальция у человека при различных патологических процессах// Тер.архив. - 1987. - № 1. - С.121-127.
167. Шантарина А.В., Крылов В.И., Бородзич С.И. Фосфолипиды в плазме крови и эритроцитах при пневмонии у новорожденных// Педиатрия. - 1977. - № 5. - С.21-22.
168. Шамсиев С.Ш., Шабалов Н.П. Острые пневмонии у детей раннего возраста. - Ташкент, "Медицина УЗ ССР, 1986. - 318 с.
169. Шерматов Н.С. Клинико-патогенетическая роль нарушений функционального состояния антиоксидантов и обоснование мембраностабилизирующей терапии при острых осложненных пневмониях у детей раннего возраста// Автореф.дисс...канд.мед.наук. - 1987. - Ташкент. - 25 с.

170. Шиленкова В.И., Музыкантова В.С., Винокурова О.Н. Клинические и морфологические аспекты внутриутробной пневмонии// Педиатрия. - 1985. - № 9. - С.16-19.
171. Ширяева И.С. Клиническая физиология дыхания в детской пульмонологии// Педиатрия. - 1986. - № 1. - С.73-78.
172. Шоег С.В. Механизмы обновления липидов в мембране эритроцитов// Мембраны и болезнь. - М.: Медицина, 1980. - С.76-89.
173. Шгаль Э. Хроматография в тонких слоях: Пер. с англ. - М.: Мир, 1965. - 508 с.
174. Якушева И.А., Орлова Л.И. Метод определения активности АТФаз в гемолизатах эритроцитов крови// Лаб.дело. - 1970. - № 8. - С.49-50.
175. Ярославцев В.Л. Суточный стереотип жизнедеятельности человека при трансмеридиональных переездах// Проблемы хронобиологии, хронофармакологии, хрономедицины. - Уфа, 1985. - Т.5. - С.49-50.
176. Ascari A. Na,K-ATPase: Relation of conformational Transitions to Function // Mol. and Cell. Biochem.-1982. V.43. -N.3.-p.129-143.
177. Barrit G.J. Calcium Transport across Membrane's: progress toward Molecular Mechanisms // Trends Biochem.Sci.-1981- p.123-133.
178. Baldwin G.E., Krebs H. The Evolution of Metabolic Cycles- Nature.-1981.-V.191.-P.5814.-p.381-382.
179. Berlin E., Datusic E., Young C. Effect of Dietary Fats on the Fluidity of platelet membranes lipids.-1980.-V.15.- N.8.-p.604-608.
180. Bernstein R.S. Potassium and sodium balance in mammalian

- red cells.// Science, 1964,-V.120.-p.459.
181. Bhakoo O.N. Pneumonia in the newborn. Ind. J. Pediatr., 1987, 54.-N.2.-p.199-204.
 182. Carafoli E., Lizzini E. The Ca^{2+} -pumping ATPase of Plasma membranes. Purification, Reconstitutions and Properties // Biochem. et Biophys. Acta.-1982.-V.683.-p.279-301.
 183. Carrel R.W., Winterbourn C.G., Bachmiewitz E.A. Activated Oxygen and Haemolysis.- Brit. J. Haematol.-V.30.-N.30.-1975.-p.259-264.
 184. Chapman D. The structure and dynamics of Biomembranes.// Y. Mol. and Clin. Cardiol.-1981.-V.13.-N 1.-Suppl.-p.16.
 185. Chakrabarti T., Dagainawa H.P. Effect of unilateral visual deprivation and visual stimulation in the activities of alkaline phosphatase, acid phosphatase, Na^+ , K^+ activated Mg^{2+} catalysed adenosine triphosphatase and on the content of sodium and potassium ions of the optic lobe of adult // J. Neurochem.-1975.-V.24.-N 5.-p.983-988.
 186. Chen Barry W. Role of Cholesterol metabolism in cell growth. // The Jackson Lab., Bar Harbor, ME 04609 US / Fed. Proc.-1984.-V.43.-N 1.-p.126-130.
 187. Cox M. Potassium Homeostasis // The medical Clinics of North America.-1981.-V.65.-N 2.-p.363-384.
 188. Craven Patricia A., Derubertis Frederick R. Phospholipid Methylation in Calcium-Dependent Release of Arachidonic Acid for Prostaglandin Synthesis in Renal Medulla // G. Lab. and Clin. Med.-1984.-V.104.-N 4.-p.480-493.
 189. Deuticke B., Gruber W. Abhängigkeit der Permeabilität von mammariärem rotem Blut: mögliche Relation zu Membranphospholipiden

- patleras.//Biochem.et Biochys.Acta.-1970.-V.217.-N 2.-
p.369-372.
190. Giovenini J., Boidrini Q., Sganga Q. et al. Quantitifica-
tion of the determinants of arterial hypoxemia in criti-
cally ill patients.// Critical Care Med.-1983.-V.11.-
N 8.-p.644.
191. Gratzner W.B. The red cells Membranes and its Cytoskeleton.
// J.Biochem.-1981.-V.198.-N 1.-p.1-8.
192. Giuffre L., Fazzolari A., Corsello G. e.a. Il liquido amnio-
tico tinto di meconio quale fattore di rischio di pato-
logia neonatale.// Minerva pediatri.,1986, 38.-N 23.-
p.1129-1132.
193. Hall-Griggs M., Light P.D., Petess R. Development of immune
complex nephritis during treatment with the calcium chan-
nel-blocking agent nifedipine.//Hum.Pathol.-1984.-V.15.-
N 7.-p.691-694.
194. Haquer D., Platt D. Effect of essential phospholipids on the
properties of ATPases in isolated rat liver plasma mer-
branes of young and old animals.//Mech.Ageing Dev.-1975.
-N 4.-p.191-200.
195. Higgins J., Dawson R. Asimmetry of Phospholipid Bilayer of
Rat Liver Endoplasmic Reticulum.//Biochem.et Biochys.
Acta.-1977.-V.450.-N 3.-p.342-356.
196. Morsby P.G., Crivello G.F. The Role of Lipid Peroxidation
and Biological Antioxidants in the Function of the adre-
nal Cortex. Part 1: Background Review.//Mol.and Cell
Endocrinol.-1983.-V.30.-p.1-20.
197. Huijbers W.A., Schriyver J., Speek A.J. et al. Persistent
low plasma vitamin E levels in premature infants survi-

- ving respiratory distress syndrome.//Europ.J.Pediatr., 1986.-V.145.-n.3.-p.170-171.
198. Yoshioka T., Kawada K., Nori N. Lipid peroxidation in maternal and blood cord and protective mechanism against activated oxygen toxicity in the blood.- Amer.J.Gynecol. Gyn.ol., 1979.-N 3.-p.372-376.
199. Kuypers F.A., Roelofsen R., Op Den Kamp J.A. et al. The membranes of intact Human Erythrocytes tolerate only limited changes in the fatty acid Composition of its Phosphatidylcholine.//Biochem.et Biophys.Acta.-1984.-N 2.-p.337-437.
200. Luterbacher S., Schatzmann N.I. Partial Reaction of red cell Calcium Transport ATPase. Naunum-Schmiedeberg's Arch.//Pharmacol.-1981.-V.317.-N 4.-p.374-376.
201. Lundholm C.E. Effect of p-p DDE administered in vivo and in vitro on Ca^{2+} - Mg^{2+} -ATPase Activity in Egg Shell Glund Mucosa of Ducks.//Acta Pharmacol.et Toxicol.-1982.-V.50.-N 2.-p.121-129.
202. Mason J., Robert, Lin Hsi-Chiang. The Role of Lysophosphatides in cell injury.//Surg.Res.-1979.-V.27.-N 2.-p.124-133.
203. Mitsunobu M., Okato M. Effect of N-Methylation of Phosphatidylethanolamine on the Fluidity of Phospholipid Bilayers.//Biochem.et Biophys. Res.Comm.-1984.-V.120.-N 3.-p.989-995.
204. Nakao T., Nagano K., Adachi R. et al. Separation of Two Adenosine Triphosphatases from Erythrocyte Membranes.//Biochem.and Biophys. Res.Comm.-1963.-V.13.-N 3.-p.444-448.

205. Nayler W.G., Polve-Wilson P.S., Williams A. Hypoxia and Calcium.//J.Mol.Cell Cardiol.-1979.-V.11.-N 5.-p.683-706.
206. Owen J., Melytyze N. Erythrocyte lipid composition and sodium transport in human liver disease.//Biochem.and Biophys. Acta.-1978.-V.510.-N 1.-p.168-176.
207. Passau H. Ion and Water permeability of the red Blood Cell.//The red Blood Cell.-1964.-New-York.-p.71-145.
208. Peirs E.C. The Theory and Function of the Membrane Lung.-Et Sinal J.Med., 1973.-V.40.-N 3.-p.119-134.
209. Quist E.E. Regulation of Shape of Unsealed Erythrocyte Membranes by Mg^{2+} -ATP and Ca^{2+} .//Arch.Biochem.and Biophys.-1980.-V.203.-N 1.-p.123-133.
210. Ramasarma T. Generation of H_2O_2 in Biomembranes.//Biochem. and Biochys.Acta.-1982.-V.694.-N 1.-p.69-93.
211. Recklofsen B., Meer G.V., Op D.K. The Lipids of Red Cell membranes. Comperitional and Functional Aspectes.//Scand.J. Clin.Lab.Invest.-1981.-V.41.-N 156.-p.111-115.
212. Reinila M., Mac-Donald E., Salem N., a.c. Standartized Method for the Determination of Human Erythrocyte Membrane Adenosine Triphosphatases.//Anal.Biochem.-1982.-V.124.-N 5.-p.19-26.
213. Robinson N., Phillips B.M. Quantitative thin-lay chromatography of serum phospholipids.//Clinica Chim.Acta.-1973.-V.8.-p.385-392.
214. Shattil S.J., Cooper R.A. Role of Membrane Lipid Composition, organisation and Fluidity in Human Platelet

- Function.//Prog.Hemost.Thromb.-1978.-V.4.-p.59-67.
215. Schrier S.L., Liberman E., Katchalski E. Variability in anabain-induced inhibition of human erythrocyte membrane Na-K-ATPase.//Biochem.and Biophys. Acta, 1978.-V.183.-p.397.
216. Swischuk L.E., Hayden C.K. Viral vs. bacterial pulmonary infections in children.//Pediatr.Radiol.,1986.-V.16.-N 4.-p.278-284.
217. Taba M. Control of Calcium Transport in the Myocardium by ATPase- phospholamban system.//J.Mol.Cell Cardiol.-1981.-V.13.-N 2.-p.27-34.
218. Verkly A.G., Gmaal F.A., Roelofsen B., et al. The asymmetric distribution of phospholipids in human red cell membrane.//Biochem.and Biophys. Acta, 1973.-V.323.-p.178.
219. Verkly A.G. Lipidic Intraneous Particles.//Biochem.and Biophys. Acta.-1984.-V.799.-N 3.-p.43-63.

Автор выражает искреннюю признательность и благодарность за постоянную помощь и поддержку в проведении настоящих исследований

- научному руководителю

доктору медицинских наук

профессору

КРЫЛОВУ Вячеславу Ивановичу

- кандидату медицинских наук

КОЖЕВНИКОВУ Юрию Николаевичу

Городская клиническая больница № 2

Тюмень, Мельникайте, 75

Телефоны: 2-74-82; 2-75-58

№ _____

«1» марта 1989г.

А К Т В Н Е Д Р Е Н И Я

Использование в комплексе лечебно-диагностических мероприятий у новорожденных детей, больных пневмонией, метода функциональной диагностики — кардиоинтервалографии /КИГ/ и препарата с мембранотропным эффектом — эссенциале, разработанные ассистентом кафедры педиатрии № 1 ТИММ М.В. Горбуновой в диссертации "Клинико-патогенетическая роль нарушений структуры клеточных мембран, функциональной активности ферментов трансмембранного транспорта и вегетативного тонуса при пневмониях у новорожденных детей", позволили повысить частоту диагностики тяжелых состояний в периоде разгара заболевания на 11%, уменьшить длительность применения антибактериальной терапии на 4,1 дня, сократить длительность пребывания доношенных новорожденных в стационаре на 2,12 дня.

Главный врач детского
стационара

Главный неонатолог
города

Заведующая отделением
патологии новорожденных



Р.С.Помятихин

С.П.Моисеенко

О.Г.Гуль

«УТВЕРЖДАЮ»

Ректор Тюменского
медицинского института
профессор Н. Ф. ЖВАНЦЫН

М. П. 2 марта 1989 г.

«УТВЕРЖДАЮ»

Зам. зав. обл. здравоохранения

г. Тюмень

Г. Н. Филатова

М. П. 2 марта 1989 г.

А К Т

о внедрении результатов научно-исследовательской работы

Мы, нижеподписавшиеся главный врач детского стационара 2 ГКБ - Р. С. Помятихин,
заведующая отделением патологии новорожденных - О. Г. Гуль,
заведующая отделением патологии недоношенных - Т. В. Бодрова
главный неонатолог города, доцент - С. П. Моисеенко
с. н. с. НИС ТГМИ - Л. Я. Солодовникова

составили настоящий акт:

1. Учреждение, где проходит внедрение неонатологический корпус 2-ой городской
клинической больницы г. Тюмени

2. Наименование предложения включение в состав комплексной терапии пневмо-
нии у новорожденных детей препарата с мембранотропным эффектом -
эссенциале в периоде разгара заболевания по 0,5 мл/кг внутривенно-кап.
метода функциональной диагностики - кардиоинтервалографии (КИГ)

3. Авторы внедрения ассистент кафедры педиатрии № I - Горбунова И. В.

4. Данное предложение было разработано в ходе выполнения научно-исследовательской работы
по теме: "Клинико-патогенетическая роль нарушений структуры клеточных
мембран, функциональной активности ферментов трансмембран-
ного транспорта и вегетативного тонуса при пневмониях у но-
ворожденных.

5. Форма внедрения лечебно-диагностические рекомендации

6. Ответственный за внедрение главный врач детского стационара 2 ГКБ

7. Эффективность и целесообразность внедрения I. Частота диагностики тяжелых сос-
тояний в периоде разгара заболевания повысилась на 11%

2. Уменьшилась длительность применения антибактериальной терапии
на 4,1 дня

3. Сократилась длительность пребывания доношенных новорожденных в
стационаре на 2,12 дня

4. Предотвращенные экономические потери на одного вылеченного от
пневмонии новорожденного в 1987 году составили 5884 руб.

8. Замечания учреждения, где проводится внедрение

Предусмотреть обеспечение препаратом - эссенциале отделе-
ния неонатологического профиля детских стационаров

9. Исполнитель

10. Срок внедрения с января 1987 года

зав.отд.неонатол.С.Р.Л. - НИИТ ЭНИ с.н.с

Представитель организации,
разработавшей внедрение

Главный врач дет-
ского стационара
2 ГКБ- Р.С.Помыткин

Авторы внедрения:

ассистент кафедры
педиатрии № 1
Горбунова М.В.

Представитель организации,
где происходит внедрение

Главный неонатолог
города, доц. - С.П.Моисеенко
Зав.отд.патол.новорож-
денных - О.Г.Гуль

Зав.отд.недоношенных
детей - Т.В.Бодрова

С.Н.С. НИС ТТМИ
Солодовникова Л.Я.



Колод