

Сведения об авторах статьи:

Волевач Лариса Васильевна – д.м.н., профессор, зав. кафедрой поликлинической терапии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3.

Нафикова Айгуль Шаукатовна – к.м.н., ассистент кафедры поликлинической терапии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3, E-mail: Aibolit1982@jandex.ru.

Хисматулина Гюльназ Ягофаровна – к.м.н., доцент кафедры поликлинической терапии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3.

Камалова Алиса Атласовна – к.м.н., доцент кафедры поликлинической терапии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3.

ЛИТЕРАТУРА

1. Волевач, Л.В. Язвенная болезнь / Л.В. Волевач [и др.]. – Уфа: Издательство «Здравоохранение Башкортостана», 2011. – 168 с.
2. Володин, Д.В. Хронический гастрит и язвенная болезнь, ассоциированные и неассоциированные с персистенцией *H. pylori* инфекцией: автореферат дисс. ... д-ра мед. наук. – М., 2015. – 26 с.
3. Гастроэнтерология: национальное руководство/ под ред. В.Т. Ивашкина, Т.Л. Лапиной. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 744 с.
4. Гастроэнтерология: клинические рекомендации/ под ред. В.Т. Ивашкина. – 2-е изд., испр. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 208 с.
5. Григорьева, Ю.В. Ночной кислотный прорыв при язвенной болезни / Ю.В. Григорьева, И.Ю. Колесникова // Современные проблемы науки и образования. Медицинские науки. – 2015. – № 5. – С. 63.
6. Каримов, М.М. Эффективная и безопасная фармакотерапия при лечении НР-ассоциированных заболеваний желудка и двенадцатиперстной кишки / М.М. Каримов, З.З. Саатов // Медицинский совет. – 2014. – № 4. – С. 55-59.
7. Клинические рекомендации по диагностике и лечению язвенной болезни МЗ РФ РГА / В.Т. Ивашкин [и др.]. – М., 2013. – 39 с.
8. Клинические классификации заболеваний внутренних органов с примерами формулировки диагнозов: учебное пособие для студентов / Р.М. Фазлыева [и др.] – Уфа: Издательство ГОУ ВПО БГМУ Росздрава, 2009. – 160 с.
9. Поликлиническая терапия: учебник / Г.И. Сторожаков, И.И. Чукаева, А.А. Александров. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 640 с.
10. Рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению инфекции *Helicobacter pylori* у взрослых // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 2012. – № 1. – С. 87-89.
11. Оценка состояния желудка и двенадцатиперстной кишки у лиц молодого возраста, страдающих патологией желчевыводящей системы / Г.Я. Хисматуллина [и др.] // Практическая медицина. – 2012. – № 1 (56). – С. 96-99.
12. Оценка эффективности проведения личностно-ориентированных образовательных программ среди пациентов молодого возраста, страдающих патологией желчевыводящей системы / Г.Я. Хисматуллина [и др.] // Казанский медицинский журнал. – 2012. – Т. 93, № 4. – С. 637-641.
13. Циммерман, Я.С. Язвенная болезнь: актуальные проблемы этиологии, патогенеза, дифференцированного лечения // Нерешенные и спорные проблемы современной гастроэнтерологии. – М.: МЕДпресс-информ, 2013. – С. 85-107.

УДК 616.212.4:616-097.3-053.32

© Коллектив авторов, 2017

А.Р. Калимуллина, В.Р. Амирова, Л.Ф. Азнабаева, В.В. Викторов
**ПОКАЗАТЕЛИ МУКОЗАЛЬНОГО ИММУНИТЕТА ПОЛОСТИ НОСА У ДЕТЕЙ
 ПЕРВОГО ГОДА ЖИЗНИ, РОДИВШИХСЯ НЕДОНОШЕННЫМИ**
*ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»
 Минздрава России, г. Уфа*

Изучены показатели местного иммунитета слизистой оболочки носа у 47 детей первого года жизни, родившихся недоношенными на сроке гестации 28-37 недель. Определение уровня антител (IgA, IgG, IgE) и цитокинов (TNF- α , IL-1 β , IF- γ) в смывах со слизистой оболочки носа проводили методом иммуноферментного анализа. Установлено, что для недоношенных детей характерны транзиторный дефицит IgG в возрасте 6 месяцев (2,08 (0,78-6,99) мг/мл), низкие показатели IgE в возрасте 12 месяцев (0,89 (0,47-1,32) нг/мл), низкие показатели IF- γ в возрасте 6 (7,51 (4,84-13,82) пг/мл) и 12 месяцев (8,28 (4,70-12,07) пг/мл) и гиперпродукция провоспалительного цитокина IL-1 β на протяжении первого года жизни. Недостаточность антительной и интерфероновой защиты наиболее выражена у глубоко недоношенных детей. Показатели мукозального иммунитета полости носа могут быть использованы при разработке патогенетических подходов к профилактике и лечению инфекционно-воспалительных заболеваний дыхательной системы у недоношенных детей.

Ключевые слова: мукозальный иммунитет, полость носа, недоношенные дети.

A.R. Kalimullina, V.R. Amirova, L.F. Aznabaeva, V.V. Viktirov
**INDICATORS OF MUCOSAL IMMUNITY
 OF THE NASAL CAVITY IN PRETERM INFANTS**

Indicators of local immunity of a nasal mucous membrane at 47 infants born prematurely on the term of a gestation of 28-37 weeks have been studied. Determination of level of antibodies (IgA, IgG, IgE) and cytokines (TNF- α , IL-1 β , IF- γ) in swabs from the mucous membrane was carried out by method of the immunofluorescent analysis taking into account the level of the protein. It is established that prematurely born children have transient deficiency of IgG at the age of 6 months (2,08 (0,78-6,99) mg/ml), low levels of IgE at the age of 12 months (0,89 (0,47-1,32) ng/ml), low levels of IF- γ at the age of 6 (7,51 (4,84-13,82) pg/ml) and 12 months (8,28 (4,70-12,07) pg/ml) and hyperproduction of pro-inflammatory cytokine IL-1 β during the first year of life. The failure of the antibody and interferon protection is most expressed at very prematurely born children. Indicators of mucosal immunity of the nasal cavity can be used for pathogenetic approaches to prevention and treatment of infectious and inflammatory diseases of respiratory system at prematurely born children.

Key words: mucosal immunity, nasal cavity, preterm children.

Инфекционно-воспалительная патология дыхательных путей до настоящего времени остается основной причиной высокой заболеваемости и смертности недоношенных детей [4,7]. Такие особенности иммунной системы, как недостаточность врожденного пассивного иммунитета, доминирование иммунного ответа Th2-типа, повышенный синтез противовоспалительных цитокинов, выражены у недоношенных детей в большей степени, чем у доношенных сверстников [6,8]. Незрелость иммунной системы недоношенного ребенка обуславливает своеобразие ее реагирования на антигенную стимуляцию, нарушение процессов физиологической адаптации и формирование стойких отклонений в состоянии здоровья [2,3,9].

Известно, что первым защитным барьером при инфекции респираторного тракта являются его слизистые оболочки. Ухудшение состояния местного иммунитета слизистых оболочек верхних дыхательных путей влечет за собой снижение устойчивости к инфекционно-воспалительным заболеваниям [5]. Однако имеющиеся в специальной литературе сведения об иммунном статусе слизистых оболочек респираторного тракта у преждевременно родившихся детей единичны и недостаточно систематизированы. В этой связи изучение мукозального иммунитета верхних дыхательных путей у недоношенных детей представляет значительный научный и практический интерес.

Целью исследования явилось определение особенностей становления мукозального иммунитета полости носа у недоношенных детей на первом году жизни.

Материал и методы

Изучены показатели местного иммунитета слизистой оболочки носа у 47 детей первого года жизни, родившихся недоношенными на сроке гестации 28-37 недель (основная группа). Среди исследуемых мальчиков было 23 (48,9%), девочек – 24 (51,1%). Средняя масса тела детей при рождении составила $2174,7 \pm 46,2$ г, рост – $45,3 \pm 0,4$ см. В процессе исследования с учетом гестационного возраста дети были разделены на две подгруппы: в I подгруппу было включено 15 (31,9%) детей, родившихся на сроке гестации 28-32 недели, во II подгруппу – 32 (68,1%) ребенка, родившихся на сроке гестации 33-37 недель.

Критериями включения детей в основную группу являлись: рождение ребенка на сроке гестации 28-37 недель, наличие информированного согласия родителей. Критериями исключения являлись: отказ родителей от

участия в исследовании, наличие у ребенка острой или хронической соматической и (или) неврологической патологий в стадии декомпенсации.

В контрольную группу вошли 46 детей первого года жизни, родившихся доношенными на сроке гестации 37-41 неделя. Среди них мальчиков было 18 (39,1%), девочек – 28 (60,9%). Средняя масса тела детей при рождении составила $3511,5 \pm 53,7$ г, рост – $52,8 \pm 0,3$ см.

Критериями включения детей в контрольную группу являлись: рождение ребенка на сроке гестации 37 недель и более, наличие информированного согласия родителей. Критериями исключения являлись: отказ родителей от участия в исследовании, наличие у ребенка острой или хронической соматической и (или) неврологической патологии в стадии декомпенсации.

Определение уровня антител и цитокинов проводилось в возрасте 1 месяца, 6 месяцев и 12 месяцев жизни в смывах со слизистой оболочки носа. Назальную слизь собирали на смоченный физиологическим раствором (0,9% раствор NaCl) ватный тупфер в течение 30 секунд, затем ватку переносили в 0,5 мл физиологического раствора, замораживали при температуре минус 86°C , перед исследованием центрифугировали в течение 10 минут при 1500 об/мин и исследовали надосадочную жидкость [1]. Определение уровня антител (секреторный IgA, общий IgG, общий IgE) и цитокинов (TNF- α , IL-1 β , IF- γ) проводили методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием тест – наборов ЗАО «Вектор-Бест» (г. Новосибирск) с учетом разведений, рекомендованных производителем для количественного определения уровня антител в сыворотке крови и биологических жидкостях, а также для определения концентрации цитокинов в биологических жидкостях человека и культуральных средах. Стандартизация проводилась по уровню белка в исследуемом биологическом образце с последующим перерасчетом.

Статистический анализ полученных данных проводили с использованием программы «STATISTICA 7.0». Характер распределения количественных признаков оценивался по критерию Колмогорова–Смирнова. В качестве меры центральной тенденции определяли медиану (Me) и интерквартильный размах – значения 25- и 75-го квартилей (Q25-Q75). Достоверность различий количественных показателей между группами оценивалась по критерию Манна–Уитни, между двумя подгруппами и контрольной группой – по

критерию Крускала–Уоллиса. Результаты рассматривали как статистически значимые при $p < 0,05$.

Результаты

Проведенное исследование выявило особенности формирования антительной защиты слизистой оболочки носа у недоношенных детей. У недоношенных детей, так же как у их доношенных сверстников, преобладающими антителами на слизистой носа на первом году жизни были IgG (табл.1). При этом уровень IgG у недоношенных младенцев к

возрасту 6 месяцев снижался в два раза ($p > 0,05$), вновь возрастая и достигая возрастной нормы к 12 месяцам жизни. Несмотря на достоверное повышение показателей IgE ($p = 0,029$), к концу первого полугодия жизни и к концу первого года жизни показатели IgE у недоношенных детей были достоверно ниже, чем у доношенных сверстников. Наиболее низкий уровень IgE в возрасте 12 месяцев жизни демонстрировали дети, родившиеся на сроке гестации 28-32 недели – 0,65 (0,47-0,99) нг/мл против 1,91 (1,68-2,52) нг/мл, ($p = 0,002$).

Таблица 1

Показатели sIgA, IgG, IgE в слизистой носа у детей, родившихся недоношенными				
Показатели	Возраст, мес.	Недоношенные дети (n=47)	Доношенные дети (n=46)	P
sIgA, мг/мл	1	1,40 (0,39-2,92)	0,84 (0,54-2,44)	>0,05
	6	1,13 (0,47-2,46)	1,79 (0,36-3,09)	>0,05
	12	1,90 (0,87-2,38)	2,36 (1,09-2,94)	>0,05
IgG, мг/мл	1	4,11 (1,27-8,23)	2,37 (1,04-7,95)	>0,05
	6	2,08 (0,78-6,99)	4,21 (2,38-9,35)	>0,05
	12	6,13 (2,29-11,27)	5,54 (1,34-12,33)	>0,05
IgE, нг/мл	1	0,54 (0,40-0,74)	0,53 (0,32-1,26)	>0,05
	6	0,97 (0,46-1,91)	0,87 (0,42-1,80)	>0,05
	12	0,89 (0,47-1,32)	1,91 (1,68-2,52)	0,003

В процессе исследования были выявлены особенности цитокиновой регуляции в слизистой оболочке носа у недоношенных детей. У недоношенных детей на слизистой носа, так же как и у доношенных сверстников, отмечалось преобладание цитокинов IL-1 β и IF- γ (табл. 2). При этом к 12 месяцам жизни происходило трехкратное повышение уровня IL-1 β ($p > 0,05$), который в указанном возрасте у недоношенных детей оказался в 2 раза выше, чем у доношенных сверстников ($p > 0,05$). Уровень TNF- α у недоношенных детей в воз-

расте 6 месяцев был достоверно более низким, чем у доношенных сверстников, однако к концу первого года жизни показатели TNF- α достигали возрастной нормы. Второе полугодие жизни у недоношенных детей характеризовалось достоверно более низкими, чем у доношенных сверстников, показателями IF- γ . В возрасте 12 месяцев жизни наиболее низкие показатели IF- γ отмечались в группе детей, родившихся на сроке гестации 28-32 недели – 6,32 (5,26-8,00) пг/мл против 14,49 (11,75-19,87) пг/мл, ($p < 0,001$).

Таблица 2

Показатели TNF α , IL-1 β , IF- γ на слизистой носа у детей, родившихся недоношенными				
Показатели	Возраст, мес.	Недоношенные дети, n=47	Доношенные дети, n=46	P
TNF- α , пг/мл	1	1,86 (1,34-3,02)	2,61 (1,69-4,06)	>0,05
	6	1,86 (1,64-2,72)	3,99 (2,87-6,30)	<0,001
	12	2,63 (1,94-3,88)	2,27 (1,01-2,97)	>0,05
IL-1 β , пг/мл	1	7,36 (1,59-43,86)	13,14 (6,51-75,5)	>0,05
	6	9,94 (3,99-28,91)	11,61 (6,75-22,93)	>0,05
	12	20,21 (10,41-54,8)	10,14 (3,31-28,51)	>0,05
IF- γ , пг/мл	1	8,25 (4,28-9,96)	10,46 (5,54-18,26)	>0,05
	6	7,51 (4,84-13,82)	17,45 (8,19-27,5)	<0,001
	12	8,28 (4,70-12,07)	14,49 (11,75-19,87)	0,012

Заключение

Проведенное исследование позволило определить особенности формирования мукозального иммунитета полости носа у недоношенных детей на первом году жизни. Формирование адаптивного иммунитета слизистой носа характеризуется неполноценностью антительной защиты в виде транзиторного дефицита IgG у детей в возрасте 6 месяцев и низкими показателями IgE на протяжении второго полугодия жизни, особенно у глубоко недоношенных детей. Низкие значения IgG могут

быть обусловлены быстрой утратой материнских антител на фоне их исходно низкого запаса у преждевременно родившихся детей.

Проведенное исследование показало, что у недоношенных детей в отличие от доношенных сверстников в возрасте 6 месяцев на слизистой носа наблюдается недостаточность противовирусной защиты, о чем свидетельствуют низкие значения цитокинов IF- γ и TNF- α . В то же время гиперпродукция провоспалительного цитокина IL-1 β на слизистой носа не приводит к формированию полноценного гу-

морального ответа, на что указывают низкие показатели IgE во втором полугодии жизни ребенка. Указанные особенности местного иммунитета в виде интерфероновой недостаточности и низкой продукции IgE наиболее выражены у глубоко недоношенных детей, родившихся на сроке гестации 28-32 недели.

Таким образом, для недоношенных детей на первом году жизни характерна неполноценность различных компонентов мукозального иммунитета носовой полости, что объясняется высокой восприимчивостью этих детей к вирусным и бактериальным инфекци-

ям, а также тяжестью и длительностью течения инфекционных заболеваний. Профиль развития иммунитета слизистой оболочки носа зависит от гестационного возраста ребенка на момент рождения.

Выявленные закономерности становления мукозального иммунитета верхних отделов респираторного тракта у преждевременно родившихся детей на первом году жизни могут быть использованы при разработке патогенетических подходов к профилактике и лечению инфекционно-воспалительных заболеваний дыхательной системы.

Сведения об авторах статьи:

Калимуллина Альбина Раилевна – заочный аспирант кафедры госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3.

Амирова Виктория Радековна – д.м.н., профессор кафедры госпитальной педиатрии ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3. E-mail: victoria_amirova@mail.ru.

Азнабаева Лилия Фаритовна – д.м.н., профессор кафедры оториноларингологии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3.

Викторов Виталий Васильевич – д.м.н., профессор, зав. кафедрой факультетской педиатрии с курсами педиатрии, неонатологии и симуляционного центра ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. Адрес: 450008, г. Уфа, ул. Ленина, 3.

ЛИТЕРАТУРА

1. Иммунологические исследования в ринологии / Н.А. Арефьева, [и др.]. – Уфа: Здравсохранение Башкортостана, 2002. – 886 с.
2. Каракушикова, А.С. Особенности иммунного статуса недоношенных детей с перинатальной патологией в раннем неонатальном периоде / А.С. Каракушикова, К.В. Рахимова, Г.М. Абдуллаева // Педиатрия. – 2012. – Т. 91, № 1. – С. 20-25.
3. Чарипова Б.Т. Клинико-иммунологические особенности и характер микробной колонизации у детей с экстремально низкой массой тела при рождении: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Екатеринбург, 2013. – 26 с.
4. High risk of RSV bronchiolitis in late preterm and selected infants affected by rare disorders: a dilemma of specific prevention / P. Manzoni, [et al.] // Early Hum. Dev. – 2012. – Vol. 88, № 2. – P. 34-41.
5. Immunopathogenesis of respiratory syncytial virus bronchiolitis / B.L. Bennett [et al.] // J. Infect. Dis. – 2007. – Vol. 195. – P. 1532-40.
6. Innate immunity in human newborn infants: prematurity means more than immaturity / T.Strunk [et al.] // J. Matern Fetal Neonatal Med. – 2011. – Vol. 24. – P. 25-31.
7. Lung function prior to viral lower respiratory tract infections in prematurely born infants / S.B. Drysdale [et al.] // Thorax. – 2011. – Vol. 66, № 6. – P. 468-473.
8. McGreal, E.P. Off to a slow start: under-development of the complement system in term newborns is more substantial following premature birth / E.P.McGreal, K. Hearne, O.V. Spiller // Immunobiology. – 2012. – Vol. 217. – P. 176-186.
9. The developing human preterm neonatal immune system: a case for more research in this area / A.A. Sharma [et al.] // Clin. Immunol. – 2012. – Vol. 145. – P. 61-68.

УДК 618.175

© Коллектив авторов, 2017

С.Ф. Насырова, Ф.Ф. Бадретдинова, А.М. Зиганшин, Е.В. Кулавский
ПРОФИЛАКТИКА НАРУШЕНИЙ РЕПРОДУКТИВНОГО ЗДОРОВЬЯ
У ДЕВУШЕК-ПОДРОСТКОВ С ПЕРВИЧНОЙ ДИСМНОРЕЕЙ
ФГБОУ ВО «Башкирский государственный медицинский университет»
Минздрава России, г. Уфа

На сегодняшний день одной из актуальных проблем подростковой гинекологии является дисменорея. В статье приводятся результаты комплексной терапии первичной дисменореи у 106 девушек 15-17 лет, проведенной в зависимости от тяжести заболевания и вегетативного статуса пациенток.

У пациенток с преобладанием смешанного и парасимпатического типа вегетативной нервной системы без отклонений в гормональном статусе эффективным стало назначение нестероидных противовоспалительных препаратов. При дисменорее средней степени тяжести, преобладании симпатического тонуса вегетативной нервной системы и недостаточности лютеиновой фазы применение гестагенов во вторую фазу цикла сопровождалось стойким терапевтическим эффектом и купированием болевого синдрома у 93,3% девушек к 6-му месяцу терапии. Назначение комбинированных оральных контрацептивов при тяжелой форме дисменореи у девушек с избыточным уровнем эстрадиола и парасимпатической направленностью вегетативной нервной системы у 90,0% привело к нормализации менструальной функции и гормонального статуса пациенток.

Своевременно проведенные комплексные лечебные мероприятия с учетом выявленных патологических процессов, вегетативного статуса и психоэмоциональных особенностей пациентки улучшают самочувствие и предотвращают нарушения становления репродуктивной системы.

Ключевые слова: репродуктивная система, девушки-подростки, первичная дисменорея, гормональный статус, комплексное лечение.