

Таблица 13

Показатели красной крови детей в 1-ый день жизни

	Группа	Нарын			Узген		
		1	2	3	1	2	3
	Измер.						
Эритроц.	10x12	6,38± 0,08	6,0± 0,1	5,93± 0,15	5,6± 0,09	5,31± 0,1	5,41± 0,13
Нб.	г/л	237,87 ±1,76	227,66 ±2,08	228,51 ±4,57	215,6 ±2,5	200,7 ±2,2	206,7 ±3,76
Р.	%	3,52± 0,07	3,63± 0,14	3,51± 0,12	2,43± 0,04	2,53± 0,08	2,46 ±0,14
АБОК пупов.	%	4,66± 0,28	5,98± 0,57	4,71± 0,34	6,21± 0,36	7,93 ±0,47	7,2± 0,48
АБОК в 1-ый день	%	4,26± 0,22	6,0± 0,31	4,5± 0,59	6,43± 0,44	7,42 ±0,38	6,91 ±0,63

Как видно из таблицы, у всех трёх групп новорожденных высокогорья достоверно ($p < 0,05$) повышено число эритроцитов, уровень гемоглобина, ретикулоцитов, чем у аналогичных групп детей низкогорья. Как указывалось, высокий ретикулоцитоз в крови новорожденных-горцев, по сравнению с новорожденными низкогорья ($p < 0,001$), доказывает их способность к компенсаторной реакции на фактор высокогорной гипоксии стимуляцией эритропоэза. Это подтверждается и выявленным в наших исследованиях повышением выработки новорожденными ЭП, коррелирующего с высотой местности.

По литературным данным уровень АБОК в крови здорового человека в среднем составляет 0,8%. У новорожденных высокогорья уровень АБОК значительно повышен ($p < 0,001$), что отражает антигенную стимуляцию иммунной системы на высокогорную гипоксию. Дополнительное сочетанное стресс-воздействие (высотная и анемическая гипоксия) у детей второй группы вызывает ответную реакцию в виде ретикулоцитоза, но не столь значимую ($p > 0,05$). Однако достоверно ($p < 0,001$) повышается уровень АБОК.

С первого по шестой дни жизни все показатели красной крови у детей обеих зон постепенно снижаются. Динамика же АБОК иная: их уровень ежедневно нарастает, достигая максимума к третьему-четвёртому дню, и постепенно снижается к шестому. Причём динамика колебаний АБОК чётко коррелирует с динамикой физиологической желтухи, что показывает тесную взаимосвязь между процессом эритро-

диереза и уровнем АБОК, и доказывает роль аутоиммунных процессов в регуляции кроветворения новорожденных детей.

У новорожденных Узгена, подвергающихся ещё более выраженным отрицательным стресс-воздействиям, в частности техногенным, особенно при сочетанной с ЖДА матерей, уровень АБОК достоверно выше ($p < 0,001$), чем у горцев. Следовательно, дополнительные стресс-воздействия, ведут к изменению свойств мембран клеток, усиливая аутоантгенный стимул для иммунокомпетентной системы.

Доказательством этого является выявленная положительная коррелятивная связь между динамикой уровня АБОК и степенью физиологической желтухи новорожденных. Но компенсаторные механизмы кроветворной системы новорожденных детей не безграничны. При утяжелении экологической ситуации они работают с перенапряжением, на грани срыва. Так, у узгенцев опытных групп отмечены более низкие показатели красной крови и более высокие уровни АБОК, что указывает на срыв адаптационных механизмов.

Множественный корреляционный анализ данных исследования подтверждает вышеуказанный тезис. Положительная коррелятивная связь прослеживается между содержанием эритроцитов и уровнем гемоглобина по исследованным группам (в Нарыне: +0,24; +0,32; +0,39; в Узгене: +0,54; +0,05 и +0,1). В Нарыне положительная коррелятивная связь прослеживается между количеством эритроцитов и ретикулоцитов (+0,38; +0,33; +0,1). А связи между ретикулоцитами и АБОК в Узгене выражены сильнее (+0,32; + 0,43; +0,64), что подтверждает роль аутоиммунных клеточных реакций на техногенное стресс-воздействие. В Нарыне же у детей с сочетанной гипоксией эти связи слабо выражены (от +0,1 до +0,4;), что указывает на напряжение компенсаторных реакции. Защитная ответная реакция системы кроветворения на гипоксию функционирует на грани срыва.

Таким образом, на состояние здоровья, физическое развитие, показатели красной крови новорожденных детей оказывают существенное влияние отрицательные средовые факторы: природо-климатические, медико-биологические и социальные. В Нарыне отягощает экологическую ситуацию фактор высокогорья, в Узгене – техногенный.

Структура умерших детей до 1 года по периодам жизни и массе тела, Кыргызская Республика, за 6 мес. 2006 г.

Масса тела при рождении	Всего умерших детей до 1 года
500-999	284 (15,4%)
1000-1499	243 (13,2%)
1500-2499	486 (26,4%)
2500 и более	828 (45%)
Всего	1841

Глава 2

ВЛИЯНИЕ КАЧЕСТВА МИКРОЭКОЛОГИЧЕСКОЙ СРЕДЫ НА РАЗВИТИЕ ЭКОПАТОГЕННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ НОВОРОЖДЕННЫХ

Рождение здорового ребёнка, его гармоничный рост и развитие, сопротивляемость к инфекциям, адаптация к экстремальным ситуациям, психика и интеллект во многом зависят от условий развития в антенатальном периоде с момента зачатия и даже до зачатия в период формирования половых клеток родителей. Немаловажное значение так же имеет влияние экопатогенных средовых факторов в интранатальном и неонатальном периодах. Состояние среды, в которой развиваются эмбрион и плод во внутриутробном периоде, имеет решающее значение в формировании здоровья новорожденного ребёнка и обеспечении полноценного качества его жизни в последующие годы. Отрицательные средовые факторы, влияющие на микроэкологическую ситуацию, могут привести к тяжёлым нарушениям формирования и развития ребёнка. Только мониторинг и своевременная коррекция нарушений в функционировании систем «мать-эмбрион», «мать-плацента-плод», «мать-молочная железа – новорожденный ребёнок» позволяет нивелировать влияние отрицательных средовых факторов, провести эффективную первичную профилактику и, тем самым, снизить перинатальную, неонатальную и младенческую заболеваемость и смертность.

К сожалению, младенческая смертность в мире превышает потери от сердечно-сосудистых и онкозаболеваний вместе взятых. В нашей республике за последние 30 лет двадцатого века ПМС уменьшился более чем в 1,5 раза. Однако в последние годы фиксируется стабильный его рост.

Причём более детальный анализ с использованием матрицы BABIES показал, что проблемой являются не маловесные дети, как ожидалось, а дети с массой тела при рождении более 2,5 кг (табл. 14).

Стабильно высокими остаются ПС и НС и заболеваемость. Так, неонатальная заболеваемость в стране повысилась почти в 5 раз, в 3 раза увеличилась ВУИ, на 19,4% – асфиксии новорожденных, растут неонатальный сепсис и ВПР. Показатель ПС за последние 15 лет вырос почти в 2 раза.

Ожидается улучшение ситуации с повсеместным внедрением в республике рекомендаций ВОЗ в области современных перинатальных технологий: альтернативных путей родовспоможения, совместного пребывания матери и ребёнка в палате, применение методов «кенгуру» и «кожа к коже», раннего прикладывания к груди, исключительно грудного вскармливания, расширение сети перинатальных центров и больниц «доброжелательного отношения к ребёнку». В снижении младенческой смертности и заболеваемости большое значение имеет внедрение ВОЗовских рекомендаций первичной реанимации новорожденных детей, фармакотерапии новорожденных, основанной на требованиях доказательной медицины. Но, несмотря на выше проведенные мероприятия, показатели ПС, НС, ПМС ещё далёки от оптимального. Связано это, как указывалось в предыдущей главе, с ростом влияний большого комплекса отрицательных средовых факторов: медико-биологических, климато-географических, социальных, геохимических, антропогенных и техногенных – на организм матери и ребёнка.

Как известно, в период социально-экономических потрясений страдает наиболее ранимая часть общества – матери и их дети. И эти проблемы не обошли и нашу страну. Активная внутренняя миграция, безработица, отсутствие медицинского наблюдения за беременными-мигрантками, ухудшение материально-бытовых условий, качества питания формируют иммунодепрессивный фон и повышают инфекционную заболеваемость. К этим проблемам присоединилось ухудшение макро – и микроэкологической среды, которые дети ощущают с первых мгновений зачатия.

Экопатологический прессинг снижает сопротивляемость плода и новорожденного к инфекционным агентам, повышая их заболеваемость и смертность.

В структуре неонатальной заболеваемости и смертности в республике ведущее место занимают такие экзопатологические заболевания как ВУИ, ВПР, ГСЗ и ПП ЦНС смешанного гипоксически – ишемического и инфекционного генеза с развитием ГГС. Это диктует настоятельную необходимость научных исследований по изучению этиопатогенеза, особенностей клинического течения этих ассоциированных заболеваний в современных условиях и изыскания оптимальных методов их лечения и реабилитации.

В серии наших научных исследований совместно с сотрудниками А.А. Какеевой, Г.П. Афанасенко, А.А. Джакшылыковой, О.В. Поповой, Н.М. Алдашевой и А. Лобзовой изучалось влияние отрицательных макро- и микроэкологических факторов риска на реализацию ассоциированных заболеваний детей периода новорожденности, тяжесть клинического течения и прогноз.

Установлено, что средовыми факторами реализации ГСЗ явились: отягощенный акушерский анамнез матерей, который более выражен был у детей с генерализованной, чем локализованной формой ГСЗ (табл. 15).

Таблица 15

Акушерский анамнез матерей больных детей ГСЗ

Патология	Локализованные формы	Генерализованные формы (сепсис)
Анамнез отягощен	32,82%	42,67%
Мед.аборты	6,25%	8,0%
Самопроизв.выкидыш	6,25%	9,33%
Сочетанная патология	18,75%	24,0%

Аntenатальные средовые факторы в виде гестозов, экстрата – и генитальных заболеваний матери, угрозы прерывания беременности также выявлены в большем проценте случаев при генерализованных формах ГСЗ (81, 33% против 70,32%). В большем проценте случаев (65,34% против 46,87%) отмечена и интранатальная патология в виде патологических околоплодных вод (29,33% против 10,9%), оперативных вмешательств (6,66% против 1,57%), асфиксии новорожденных (6,66% против 1,57%). Патология околоплодных вод и их преждевременное излитие, как известно, усиливает риск бактериального обсеменения ребёнка и, что особенно опасно, риск инфицирования госпитальными штаммами микробов. Установлено, что 26,6% детей с ГСЗ перенесли внутриутробную гипоксию, или асфиксию в родах. Из них достоверно чаще

($p < 0,001$) гипоксию перенесли дети с сепсисом. Именно угнетением иммунологических реакций при гипоксии можно объяснить предрасположенность этих детей к ГСЗ. К такому же выводу пришли и другие исследователи.

Крайне важно подчеркнуть, что почти половина детей с ГСЗ (47,5%) подверглись с рождения интенсивной и реанимационной терапии. Эти мероприятия (в виде многодневных катетеризаций вен, интубаций, ИВЛ, зондирований) снижали противомикробные свойства естественных барьеров и повышали риск инфицирования суперрезистентными госпитальными штаммами микробов. Доказательством изложенного тезиса является то, что эти «агрессивные» методы лечения и обследования получили в большем проценте случаев ($p < 0,001$) дети с генерализованной формой ГСЗ (64,0% против 28,12%).

Многочисленны и средовые факторы реализации ВУИ у новорожденных детей. Нами установлено, что группой возрастного риска явились матери оптимального фертильного возраста: в 66% случаев дети с ВУИ рождались от матерей от 20 до 30 лет. Как известно, эта возрастная группа у нас в республике самая уязвимая в социальном плане. Они наиболее активно мигрируют из села в город, среди них выше безработица, неустроенность жизни, не запланированная, не желательная беременность. Они почти не обследуются на ИППП, не становятся на медицинский учет по беременности. В то же время в современной перинатальной и неонатальной медицине проблема БППП, приобретает крайнюю актуальность в связи с их катастрофическим ростом. Наибольший риск для плода представляют первобеременные, впервые встретившиеся с ИППП, так как в этот период первичный иммунный ответ снижен, тогда как вторичный – нормален [65]. По нашим исследованиям 31% больных детей рождено от первобеременных.

Следующим фактором риска реализации ВУИ явился отягощенный акушерский анамнез. Из 450 исследованных матерей у 218 (48,8%) в анамнезе установлены частые медицинские аборты (23,3%) и привычное невынашивание (18,4%). Факторами риска явились высокая экстрагенитальная (63,6%) и генитальная (62,8%) заболеваемость матерей, патологическое течение беременности (88,9%) в виде гестоза (54%) и угрозы выкидыша (41%). Причем угроза выкидыша у матерей в 3 раза чаще наблюдалась во второй половине беременности, что свидетельствовало о генерализации ВУИ в фетальном периоде. В большинстве случаев у матерей больных детей выявлено сочетание двух-трех факторов риска при невынашивании ребёнка.

У матерей больных детей в 86,4% отмечалось патологическое течение родов с родовым излитием околоплодных вод, преждевремен-

ной отслойкой плаценты, гипоксией плода. Частота преждевременных родов при данной патологии в 4-6 раз выше, чем у матерей здоровых детей. Причём у 30% матерей проводилось досрочное родоразрешение из-за угрозы гибели плода.

Ещё не достаточно изучена роль перинатальных риск-факторов в развитии персистенции вирусных инфекций в организме детей. Актуальность проблемы обусловлена увеличением хронических вирусных ВУИ с последующей инвалидизацией детей. В большинстве случаев ПП ЦНС с ГГС рассматривают только как патологию гипоксически-ишемического генеза. По сочетанной патологии с наличием в организме персистирующей герпес-вирусной инфекции, приобретенной в анте – и постнатальном периоде жизни, исследований ещё не достаточно. Нами изучено влияние макро – и микроэкологических факторов риска на реализацию ГВИ и формирование ПП ЦНС с ГГС. Установлено, что группой возрастного риска для формирования данной сочетанной патологии являлись матери старше 35 лет (в 2,5 раза чаще, чем матери 20-35 лет, у которых в то же время рождаемость в 3-4 раза выше). У матерей больных детей был крайне отягощен акушерский анамнез: в 4 раза чаще отмечались самопроизвольные выкидыши и/или замершая беременность, а так же первичное или вторичное бесплодие, в 5,7 раз чаще – мертворождаемость, или смерть ребёнка в неонатальном периоде, в 3,3 раза чаще дети рождались недоношенными или со ЗВУР ($p < 0,001$). Анализ течения данной беременности и родов показал, что у матерей этих детей в 2,4 раза чаще отмечалась угроза выкидыша и в 3,3 раз чаще – патология количества околоплодных вод в виде мало – или многоводия ($p < 0,001$). В течение родов в 3,6 раз чаще отмечались преждевременные роды и рождение детей со ЗВУР, и в 4 раза чаще отмечалось изменение качества околоплодных вод (зеленые, мутные, с запахом и т.п.).

Таким образом, в развитии экоассоциированных заболеваний значимую роль играют отрицательные средовые макро – и микроэкологические факторы.

Экологический прессинг на организм плода и новорожденного привел к **изменению клинической картины**, более отягощенному течению и прогнозу этих заболеваний и традиционные врачебные оценки не всегда правомочны, так как не могут исключить субъективный момент. В то же время по требованиям доказательной медицины необходимо проводить исследования точными, объективными методами. Поэтому в дальнейших наших исследованиях оценка тяжести клинического течения экоассоциированных болезней новорожденных проводилась расчетным математическим методом, разработанным академиком Г.И. Марчуком, смоделированным Н.В. Путовым и адаптированный нами. Для каждого за-

болевания была разработана своя индивидуальная таблица. Клиническая оценка степени тяжести проводилась по трёхбалльной шкале, оценивающей 16 симптомов, охватывающих практически все клинические проявления исследуемого заболевания. Индекс тяжести (Пк) рассчитывался по формуле:

$$\text{Пк} = 0,06 \times (\text{С} + \text{Т} + \text{Пр} + \text{АС} + \text{СМ} + \text{КС}) + 0,16 \times \text{х} (\text{ПС} + \text{ЧД} + \text{Нс} + \text{Кс} + \text{Мс} + \text{Ж} + \text{П} + \text{С}) + 0,24 \times (\text{В} + \text{R})$$

Число слагаемых в этой формуле неизменно, коэффициенты 0,06; 0,16 и 0,24 – постоянные константы, вычисленные Г.И. Марчуком. Распределение в формулах симптомов по группам проведено в порядке значимости и отражает весомость каждого отдельного по показателям Se, Sp и DA. К первой группе отнесены 6 симптомов с высокими показателями DA (не ниже 80%). Остальные 8 симптомов отнесены ко второй группе признаков с более низкими DA (39 – 79%), однако эти симптомы обладают достаточно высокой Sp (71,5 – 100%), что делает их необходимыми для оценки конкретного заболевания. В третьей группе оставлены 2 симптома, которые менее информативны, их сложно оценить при одномоментном осмотре, и собираются они со слов мамы.

Индекс тяжести (Пк) от 0,5 до 1,0 балла свидетельствовал о лёгком течении заболевания, от 1,1 до 2,0 баллов – среднетяжёлом течении, от 2,1 до 3,0 баллов – тяжёлом и выше 3,1 балла – крайне тяжёлом течении.

Вычисление Пк позволяет исключить субъективный момент в оценке состояния больного новорожденного врачом, проводить достоверную дифференциальную диагностику. Кроме того, объективный мониторинг состояния больного позволяет оценить эффективность лечения и прогноз заболевания.

В настоящее время одной из самых актуальных проблем неонатологии остаются ГСЗ в связи со стабильно высокой заболеваемостью и летальностью детей. Неблагоприятный микро – и макроэкологический прессинг на организм матери и плода в критический период становления иммуногенеза приводит к развитию врожденного иммунодефицита, снижая сопротивляемость новорожденного к окружающим инфекционным агентам, порой даже к условно патогенным и сапрофитным. К тому же массивная и агрессивная антибиотикотерапия в родильных домах и стационарах привела к **эволюции госпитальных штаммов микроорганизмов**. Это и обуславливает постоянную изменчивость микробного пейзажа ГСЗ с появлением суперрезистентных, суперпатогенных и антибиотикозависимых штаммов с чрезвычайно высокой приспособляемостью к окружающей среде. Чем больше человечество изобретает антибактериальных препаратов, тем быст-

рее эти микроорганизмы мимикрируют, приспособиваясь и размножаясь в новой среде. По данным наших исследований в этиоструктуре сепсиса на первый план вновь вышел стафилококк, который в прежние годы уступил приоритет грамотрицательной и смешанной флоре. Но это уже совсем другой стафилококк, малодифференцируемый, устойчивый штамм «spp», который не высевается на традиционные питательные среды и для своего выявления требует дополнительного обогащения плазмой, кровью, витаминами, биотиками. Появились сведения о MRS – штамме стафилококка, на который практически не действует ни один известный антибактериальный препарат. Всё вышеизложенное доказывает, что постоянный мониторинг этиоструктуры неонатального сепсиса остаётся по-прежнему актуальной задачей для исследователей. К тому же развитие современных реанимационных технологий в неонатологии высветило ещё одну новую проблему. Так называемые «агрессивные» методы лечения и обследования реанимационных новорожденных в виде интубаций, зондирований, катетеризаций, ИВЛ, привели к росту неонатального сепсиса, вызываемого «госпитальными» штаммами» микробов, при которых отмечается самая высокая летальность детей. По данным Н.П. Шабалова (1997) особенно тяжело протекает неонатальный сепсис, вызванный палочкой синезелёного гноя и клебсиеллой. Отмечается рост нозокомеальной инфекции, когда путями передачи могут быть руки персонала, предметы ухода, медицинский инструментарий. А резервуаром этой инфекции в отделениях реанимации зачастую являются влажные среды: увлажнители аппаратов ИВЛ, куветы, катетеры, интубационные трубки. Причём особую настороженность вызывает то, что эта инфекция не только устойчива к обычным дезинфицирующим средствам, но может их использовать как источник энергии для роста. Все вышеизложенное на фоне снижения сопротивляемости организма матери и ребёнка к инфекционным агентам, несомненно, должно сказаться на клиническом течении, лечении и прогнозе современного неонатального сепсиса. Были исследованы 139 больных новорожденных с ГСЗ. Из них 64 ребёнка – с локализованной и 51 – с генерализованной формой ГСЗ. Установлено, что в последнее пятилетие произошла смена этиоструктуры ГСЗ (табл. 16).

В этиоструктуре ГСЗ вновь лидирующее положение заняла грамположительная микрофлора (70,69%). Причём в 3 раза чаще высевались стафилококки. На это указывают и другие исследователи. Однако установлено, что ведущая роль принадлежит стафилококку «spp». Это суперрезистентные штаммы особенно прихотливые и растут только на обогащённых средах и требуют особого состава атмосферы инкубации (5% CO₂). В исследованиях других авторов преобладающими штаммами стафилококка являлись золотистый и эпидермальный. Доля грамотрицательной и смешанной флоры незначительна (11,21%).

Этиоструктура ГСЗ

№	Микробная флора	Кол-во	%
1	Staphylococcus Из них: Spp Aureus Epidermidis Saprophitus	62 47 10 4 1	53,45 75,80 16,13 6,45 1,62
2	Streptococcus Из них: Spp Enterococcus Beta-haemoliticus	20 9 5 6	17,24 45,0 25,0 30,0
3	Gramnegativ-flora Из них: Klebsiella Proteus Acinobacter Gramnegativ bacilli Enterobacter	8 3 2 1 1 1	6,9 37,5 25,0 12,5 12,5 12,5
4	Mix-flora	5	4,31
5	Посев отрицательный	21	18,10
6	Итого	116	100

Как известно, структура ГСЗ зависит от срока возникновения заболевания. При раннем начале заболевания ребёнок инфицируется при прохождении по родовым путям, при позднем – нозокомеальным путём [65]. В наших исследованиях преобладающим (88,35%) путём инфицирования явился нозокомеальный путь.

Этиоструктура ранних и поздних ГСЗ приведена в таблице 17.

Таблица 17

Этиоструктура ранних и поздних ГСЗ

Микробная флора	Раннее начало	Позднее начало
1.Staphylococcus	29,42%	55,56%
2.Streptococcus	29,42%	16,16%
Gramnegativ-flora	17,64%	6,06%
Mix-flora	-	5,05%
Посев отрицателен	23,52%	17,17%
Итого	100%	100%

И при локализованных и при генерализованных формах ГСЗ лидерство занимал стафилококк «spp». Однако при сепсисе более чем в 2 раза чаще высевался золотистый стафилококк. А эпидермальный и сапрофитный стафилококки вообще не высевались при локализованных формах ГСЗ.

Анализ на антибиотикочувствительность показал высокую полирезистентность почти всей микробной флоры ГСЗ к рутинным антибиотикам, рекомендуемым в неонатологии (табл. 18).

Таблица 18

Резистентность микробной флоры ГСЗ к антибиотикам

Микробная флора	Стафилококки	Стрептококки	Грамотриц. флора
Пенициллин	90,7%	92,75%	85,7%
Ампициллин	89,65%	83,33%	75,0%
Метициллин	93,48%	80,0%	85,7%
Кефзол	42,2%	50,0%	71,4%
Цефобид	43,18%	20,0%	50,0%
Гентамицин	67,39%	9,1%	33,4%
Ванкомицин	38,7%	33,4%	64,28%

Чувствительность остаётся высокой к цефалоспорином, ванкомицину и в меньшей степени к гентамицину. Однако, гентамицин более токсичен, чем пенициллины и цефалоспорины и поэтому их использование в неонатологии ограничено. Их можно использовать только при лечении стрептококковой и грамотрицательной флоры, которые занимают незначительное место в этиоструктуре ГСЗ. Это и диктовало необходимость изыскания новых антибактериальных препаратов, приемлемых в неонатологии.

Проведенный анализ показателей периферической крови выявил достоверно низкий уровень в крови моноцитов при более тяжёлых формах ГСЗ ($p < 0,05$), что указывает на срыв фагоцитарного звена иммунитета. Иммунологические сдвиги со стороны гуморального звена более показательны при генерализованных формах ГСЗ (табл. 19).

На инфекционную иммунологическую стимуляцию при неонатальном сепсисе в крови детей достоверно повышались все классы иммуноглобулинов, особенно, после проведенного комплексного лечения. А вот снижение ЦИК до лечения расценено нами как свидетельство истощения компенсаторных возможностей иммунной системы больных

детей и прогностически неблагоприятным симптомом. После проведенного лечения ЦИК достоверно повышался.

Таблица 19

Показатели гуморального звена иммунитета детей ГСЗ

Ig (г/л)	Лечение	Локализов.	Сепсис	P
А	До	0,20±0,01	0,30±0,03	<0,001
	После	0,27±0,02	0,35±0,03	<0,05
М	До	0,63±0,04	0,94±0,12	<0,01
	После	0,81±0,11	1,46±0,12	<0,05
G	До	9,12±0,30	10,19±0,72	>0,05
	После	9,18±0,42	12,51±0,96	<0,01
ЦИК (усл.ед)	До	0,08±0,01	0,06±0,01	<0,05
	После	0,117±0,01	0,120±0,01	

Резюмируя вышеизложенное, следует заключить, что отрицательные средовые микро – и макроэкологические факторы антенатального, интранатального и постнатального периодов значимо снижают иммунологическую реактивность плода и новорожденного, повышают риск инфицирования и более отягощённого течения ГСЗ.

Клинической особенностью течения современного неонатального сепсиса явилось его острое течение (в 88,0%), преимущественно в септико-пиемической форме (96,0%) с быстрым развитием множества пиемических очагов. Почти во всех случаях (98,6%) входными воротами явилась пупочная ранка и, как уже указывалось, почти в половине процентов в анамнезе фиксировались катетеризация пупочной вены и другие технологии интенсивной и реанимационной терапии.

В клинике неонатального сепсиса у 100% детей преобладали симптомы общего токсикоза, у 96,0% пиемические очаги, у 82,7% – гипорефлексия, у 77,3% – потеря массы, расширение венозной сети на передней грудной и брюшной стенке, у 66,7% – повышение температуры тела, у 65,3% – гепатоспленомегалия.

По сравнению с рутинными методами антибактериальной терапии, доказана эффективность лечения неонатального сепсиса бета-лактамым антибиотиком – тиенамом в виде старт-монотерапии. Тиенам является новым антибиотиком из группы карбапенемов, он устойчив к бета-лактамазам, предотвращает развитие перекрестной устойчивости и селекцию мультирезистентных штаммов. Мелкие не заряженные молекулы тиенама обеспечивают высокую скорость вхождения антибиотика, минуя ферментную ловушку, и ведут к быстрой гибели бакте-

риальной клетки. Сведения о применении тиенама в неонатологической практике единичны.

При лечении сепсиса тиенамом получены хорошие результаты: быстрая санация метастатических очагов (с 9 до 4-х дней), укорочение срока пребывания ребёнка в реанимационном отделении (с $5,3 \pm 0,05$ до $3,3 \pm 0,16$) и в стационаре в целом (с $23,0 \pm 0,09$ до $14,75 \pm 0,33$). Снижается Пк ниже 1,0 балла к 13 дню лечения против 32 дней, и отмечено снижение летальности с 21,57% до 16,7%.

В современной перинатальной и неонатальной медицине ещё одной из актуальных проблем являются ВУИ. Обусловлено это катастрофическим ростом ИППП. По данным ВОЗ в мире ежегодно регистрируется около 330 млн. БППП. Из них примерно 12 млн. случаев приходится на РВС, который из дерматовенерологии вынесен в неонатологию и является одной из форм ВУИ. Поэтому в зарубежной литературе вместо термина «ВУИ» зачастую применяется термин «Торч-синдром»: Т – токсоплазмоз, О (other) – сифилис, микоплазмоз, R – краснуха, С – цитомегаловирусная инфекция, Н – герпес, гепатит В.

Во многих странах мира заболеваемость сифилисом приняла характер эпидемии. В связи с этим отмечается и бурный рост РВС. Так, в последнее десятилетие XX-го века заболеваемость РВС в России увеличилась почти в 25 раз, в том числе активного – в 60 раз, а скрытого – в 21,5 раз (у Гали: 1, 18, 22, 24, 41, 144).

Аналогична ситуация и в нашей республике. Частота РВС с 1994 по 1999 годы повысилась в 81 раз и только в последние годы отмечается тенденция к снижению. По данным российских исследователей среди ВУИ заболеваемость РВС составляет 20–30%, а летальность доходит до 50%. Вызывает беспокойство высокая заболеваемость беременных женщин [28, 50]. К тому же у каждой третьей беременной сифилис диагностируется во второй половине беременности, и они не успевают получить лечение, повышая вероятность инфицирования плода [24]. В нашей республике ситуация не менее угрожаемая.

Во второй половине XX-го века в экономически благополучных странах клиника РВС видоизменилась, принимая зачастую скрытое, латентное течение, или с моносимптомными проявлениями. У нас подобных исследований не проводилось. В то же время изучение особенностей клиники и течения РВС в условиях экстремальной экологической ситуации последнего десятилетия представляет большую актуальность в плане диагностики, профилактики и лечения заболевания.

К тому же, применяемая в течение многих лет рутинная диагностика (RW, РИФ, РИБТ) не позволяет с достоверной точностью поставить диагноз на ранних этапах жизни ребёнка и оценить эффективность

лечения. Так как не представляется возможным определить источник Ig: являются ли они результатом пассивного иммунитета, получаемого от матери, или активного иммунного ответа самого ребёнка. Поэтому изыскание и внедрение современных методик диагностики РВС является крайне необходимым. Следует отметить и то, что многолетняя рутинная пенициллинотерапия РВС у новорожденных не всегда эффективна, особенно в развитии в последующем нейросифилиса. Кроме того, она требует длительного пребывания ребёнка в стационаре, многодневных (до 28 дней) и многократных инъекций, осложняется дисбактериозом, кандидамикозом, присоединением интеркуррентных заболеваний, зачастую являющихся причиной летальности детей с РВС. Это диктует крайнюю необходимость изыскания новых, более эффективных антибактериальных методов лечения РВС у новорожденных.

Целью исследования было совершенствование методов клинико-лабораторной диагностики и лечения РВС у новорожденных детей на современном этапе. Впервые в неонатологической практике республики применён наиболее современный и доказательный метод ИФА для выявления специфических антитрипонемных иммуноглобулинов. Для определения Ig G применена тест-система «РекомбиБест антипаллидум-стрип», а для определения Ig M – тест-система «РекомбиБест антипаллидум Ig M-стрип». Кроме того, суммарное содержание Ig G и Ig M проводилось методом РПГА при помощи люис-РПГА теста. Для достоверности диагностики привлечены методы доказательной медицины с вычислением Se, Sp и DA.

Установлено, что клиника РВС у нас в Кыргызстане коренным образом отличается от других регионов. Как указывалось, в экономически благополучных странах клиника РВС во второй половине XX-го века видоизменилась, приняв зачастую скрытое латентное течение с малосимптомными проявлениями. Снижился удельный вес специфических проявлений и поражений внутренних органов [3, 13, 14, 50].

У нас же клиника совершенно иная. Характерной особенностью современного неонатального сифилиса является увеличение частоты и тяжести специфических поражений кожи, печени, селезёнки, костной и центральной нервной системы. Причём степень поражения этих органов является маркёром тяжести течения и исхода заболевания (табл. 20).

Одной из важнейших особенностей клинического течения современного РВС в нашей республике является высокая частота сифилитического поражения кожи новорожденных детей (90,30%). Чаще всего в виде шелушений (64,5%), инфильтраций (41,94%) и сифилитической пузырьчатки (32,2%). **Именно пузырьчатка является маркёром тяжести и исхода заболевания.** Причём в 82,14% имеются сочетанные поражения

кожи с двумя-тремя другими специфическими симптомами. Следующим маркёром тяжести клиники и исхода болезни является поражение печени. Отмечено оно у 100% умерших детей, а у оставшихся живыми – у 83,33%. Поражение печени клинически проявляется фетальным гепатитом: желтушностью кожных покровов (54,84%), гепатомегалией (100%) и изменениями биохимических показателей функций печени (100%). Печень плотной, «каменистой» консистенции с гладкой поверхностью. Увеличение селезёнки (74,19%) всегда сочетается с увеличением печени, в отличие от данных А.Н.Родионова (1997), который указывает на то, что может быть изолированная спленомегалия.

Таблица 20

Частота специфических клинических симптомов у новорожденных детей с активным РВС (в %)

Клинический симптом	P±m
1. Специфические поражения кожи.	90,30±5,32
2. Увеличение печени	87,10±6,02
3. Увеличение селезёнки	74,19±7,86
4. Остеохондрит, периостит	67,74±8,39
5. Специфический ринит	48,39±8,98
6. Менингит, энцефалит	9,68±5,31
7. Специфические изменения на глазном дне	9,68±5,31
8. Паралич Паро	3,23±3,18

Специфическими поражениями костной системы являются остеохондриты и периоститы, которые наблюдались нами у 67,74% детей с РВС. Остеохондриты рентгенологически проявлялись различной степенью поражения: от незначительного расширения зоны предварительного обызвествления хряща при 1-ой степени (12,9%) до расширения зоны обызвествления до 4 мм с зубчатыми краями, обращёнными в сторону эпифиза, при 2-ой степени (35,48%) и разрушения костной ткани вплоть до отделения эпифиза от диафиза при 3-ей степени (19,35%). При 2-ой и 3-ей степени присоединялись периоститы.

Наиболее тяжёлыми проявлениями РВС являлись менингиты и энцефалиты, которые наблюдались нами у 9,68% больных детей. Гораздо чаще, чем в наблюдениях других исследователей. Т.М.Шувалова (1999) отмечала их только в 1,7% случаев. При тяжёлом течении сифилиса с летальным исходом мы наблюдали менингоэнцефалиты, подтверждённые патологоанатомическим вскрытием, в 100% случаев.

А классические проявления заболевания в виде паралича Паро и изменения глазного дна наблюдались нами редко (соответственно у 3,22% и 9,68%).

Летальность наблюдалась только в группе детей с активным РВС (22,85%) и диагноз подтверждён на вскрытии в 100% случаев.

На основании исследований мы предложили выделять в клиническом течении активного РВС два варианта: манифестный с полиморфной симптоматикой (поражением кожи, слизистых оболочек, костной, нервной систем, висцеральных органов и др.), и второй – малосимптомный, когда имеются один или два специфических симптома, преимущественно в виде остеохондритов. Рекомендации по выделению двух вариантов предлагает и профессор О.К.Шапошников (1991).

Однако даже выделение этих двух вариантов не позволяет судить о тяжести, эффективности лечения и прогнозе заболевания. Поэтому мы и прибегли к разработке балльной оценочной таблицы клинической тяжести заболевания с вычислением индекса Пк (табл. 21).

Таблица 21

Мониторинг Пк у группы новорожденных с активным РВС

Этап наблюдения	Пк (баллы)	P
Поступление	3,01±0,11	
1-ая неделя	2,45±0,23	p<0,05
2-ая неделя	1,44±0,18	p<0,001
3-ья неделя	1,39±0,22	p<0,001
4-ая неделя	1,21±0,33	p<0,001

Примечание: p – достоверность по отношению к показателю при поступлении.

При манифестной форме активного РВС состояние больных при поступлении было тяжёлым (Пк – 3 балла), потом в динамике постепенно улучшалось. Однако даже на 4-ой неделе лечения Пк не доходил до 0 баллов, свидетельствующем бы об окончательном излечении. Чаще всего у этих больных оставались остаточные явления перенесенного фетального гепатита (20,8%), постнатальной гипотрофии (45,83%), или анемии (50%). Нарастание же Пк указывало на ухудшение состояния ребёнка, на неэффективность антибактериальной терапии и отягощённом прогнозе заболевания.

При скрытом РВС дети поступали в состоянии средней тяжести с Пк достоверно более низким, чем при активном РВС (табл. 22).

Таблица 22

Мониторинг Пк у группы новорожденных со скрытым РВС

Этап наблюдения	Пк (баллы)	P
Поступление	0,79±0,09	
1-ая неделя	0,67±0,09	p>0,05
2-ая неделя	0,44±0,09	p<0,001
3-ья неделя	0,43±0,11	p<0,001
4-ая неделя	0,19±0,07	p<0,001

Примечание: p – достоверность по отношению к показателю при поступлении.

Индекс Пк при скрытом РВС практически стремится к нулю, что указывает на полное выздоровление.

Одним из самых важных открытий данного исследования явилось то, что мы смогли четко одифференцировать группу детей, традиционно получавших профилактическое специфическое лечение. Это дети, не страдавшие РВС, но поступившие на профилактическое лечение из-за положительных серологических реакций у матерей и положительных (в 83,87%) или отрицательных (16,13%) серологических реакций у них самих. Пк у них при поступлении был меньше единицы, и обуславливался только неспецифическими симптомами интоксикации и стремился к нулю уже на 2-ой неделе (табл. 23).

Таблица 23

Мониторинг Пк детей, получавших профлечение

Этап наблюдения	Пк (баллы)	P
Поступление	0,72±0,04	
1-ая неделя	0,49±0,04	p<0,001
2-ая неделя	0,20±0,04	p<0,001
3-ья неделя	0,19±0,06	p<0,001
4-ая неделя	0,12±0,04	p<0,001

Примечание: p – достоверность по отношению к показателю при поступлении.

Эта многочисленная группа детей (32,2%) не страдающих РВС и получавших профилактическое лечение исключительно только по одному показателю: положительным серологическим пробам. Поэтому крайне необходим был ИФА с выявлением специфического антитрипонемного Ig M. Выявление специфического Ig M является убедительным доказательством инфицированности новорожденного трипонемой и ответ-

ной реакцией самого ребёнка, так как материнский Ig M не проникает через плаценту, в отличие от Ig G. Однако, в трёх случаях (9,68%) у детей с активным РВС и в трёх случаях у детей со скрытым РВС (11,5%) антитрипонемные антитела не были выявлены. Мы придерживаемся того же мнения, что и другие исследователи, столкнувшиеся с таким фактом [66,70]. Видимо, это связано или с иммунологической депрессией, обусловленной воздействием множества средовых риск-факторов на организм ребёнка в антенатальном периоде, или тем, что заражение матери произошло незадолго до родов, и организм ребёнка не успел дать адекватные иммунологический ответ. По нашим данным Se ИФА составляет 100%, а Sp – 89%.

На основании вышеизложенного, нами разработана таблица дифференциальной диагностики различных форм РВС (табл. 24).

Таблица 24

Дифференциальная диагностика РВС

Показатель	РВС активный	РВС скрытый	Профлечение
Мать больна сифилисом	Да	Да	Да
Специфическое лечение матери	Не получила	Не получила, или получила не полный курс	Получила полный курс до или во время беременности
Специфические клинические проявления	Да, в виде поли-, или моно-симптоматики	Нет	Нет
Пк	3,01±0,11	0,79±0,09	0,72±0,04
Стандартные серопробы матери	Положительные	Положительные	Положительные
Стандартные серопробы ребёнка	Положительные	Положительные	Положительные, или отриц.
РПГА матери	Положительные	Положительные	Положительные, или отриц.
Ig M	Положительные	Положительный	Отрицательный

Достоверным критерием заболевания ребёнка является выявление антитрипонемного Ig M. Дифференциацией же активного или скрытого

РВС является наличие или отсутствие специфических клинических симптомов заболевания.

Основным критерием дифференциальной диагностики между больным и здоровым ребёнком, рождённым от матери, перенесшей сифилис, является документальное свидетельство получения матерью полного курса специфического лечения до или во время беременности. В группе детей, планируемых для профилактического лечения, следует выделить две подгруппы: если мать получила полный курс специфического лечения и антитрипонемный Ig M отрицателен, то такого ребёнка не следует лечить. Он здоров. Если же при отрицательном Ig M мать недополучила лечение, то такому ребёнку следует назначить профлечение. Таким образом, полученные нами данные позволяют значительно сузить круг детей, получающих профлечение, что крайне важно как для самих детей, так и для детского здравоохранения.

Изучение различных методов антибактериальной терапии РВС показал наибольшую эффективность роцефина (цефтриаксона), затем цефобиды (цефеперазона). Более торпидно было снижение Пк у больных детей при лечении пенициллином. У них чаще наблюдались и осложнения антибиотикотерапии в виде кандидозов (27,59%), дисбактериозов (20,69%). Кроме того, мы считаем препаратом выбора антитрипонемного лечения цефтриаксон ещё и потому, что он легко проходит через гематоэнцефалитический барьер, предохраняя от развития нейросифилиса. Таким же действием обладает и цефобид.

В дальнейшем были проведены исследования с целью разработки объективных клинико-лабораторных критериев диагностики и оптимизации программы лечения ВУИ.

При иммунологической верификации ВУИ методами ИФА и ПЦР установлено, что на первом месте в этиоструктуре ВУИ стоят вирусные инфекции (42%), реже (29%) микст-инфекция (вирусно-бактериальная), микробная (22%) и паразитарная (3%) флора.

Герпетическая инфекция, которая занимает большую долю вирусных возбудителей (38,1%) представлена штаммами ВПГ 1-го и 2-го типов (21%) и ЦМВ (17,1%).

Особенностью современных ВУИ является выраженная манифестация клинической картины с тяжёлым и крайне тяжёлым течением (в 86,3%). Почти у 20% больных заболевание принимает крайне тяжёлое течение, зачастую с летальным исходом.

По частоте из общеклинических симптомов на первом месте стоят ЗВУР и недоношенность (85,7%), ВПР и стигмы дизэмбриогенеза (60%), гепатоспленомегалия (52%), патологическая убыль веса (52%), бледность и желтушность кожи (50%). Общеклиническими высокоспе-

цифическими (Sp от 72% до 93,1%) симптомами ВУИ являются ЗВУР и недоношенность, ВПР и стигмы дизэмбриогенеза.

Установлено, что частота клинических проявлений ВУИ зависит от этиоструктуры заболевания. При ВУИ вирусной этиологии в клинике преобладала неврологическая симптоматика (51,3%), при ВУИ смешанной этиологии – респираторная патология (60,5%), при бактериальной – желудочно-кишечные нарушения (63%).

Из ВПР наиболее часто встречались стигмы дизэмбриогенеза (29,7%), затем (27,4%) пороки развития нервной системы (СМГ, гидроцефалия и др.). Причем они в 2,4 раза чаще отмечались при вирусной этиологии заболевания, чем при бактериальной флоре, что подтверждает эмбриотоксичность и нейротоксичность вирусной инфекции.

Значительные изменения при ВУИ выявлены в показателях клеточного и гуморального звеньев иммуногенеза. Показатели клеточного звена иммунитета у больных детей по сравнению со здоровыми были снижены с высокой степенью достоверности ($p < 0,001$). Так, абсолютные числа лимфоцитов были снижены в 2,4 раза, Т-лимфоцитов – в 2,1 раз, О- и В-лимфоцитов – в 1,9 раз. Их относительные числа также были снижены в 1,13 – 1,23 раза. Выявлен значительный дисбаланс субпопуляций Т- лимфоцитов: уменьшена ($p < 0,001$) популяция теофиллин-резистентных лимфоцитов в 1,6 раз и теофиллин-чувствительных лимфоцитов в 2,3 раза. Более резкое падение отмечено в субпопуляции супрессорной системы, что привело к ИРИ в 1,5 раза.

Наши данные совпадают с результатами исследований Н.П. Шабалова (1997) и Г.А.Самсыгиной (1998), выявившими выраженный дисбаланс в субпопуляции Т-лимфоцитов. Однако, если в исследованиях Н.И. Кудашева (2001) снижение Т-лимфоцитов при ВУИ происходит за счет Т-хелперов, то у нас – за счет Т-супрессоров, что привело к повышению ИРИ.

Значительные изменения выявлены нами у детей с ВУИ при изучении фагоцитарной активности нейтрофилов. Фагоцитарный показатель, указывающий на процент бактерий, включенных в фагоцитоз, при ВУИ резко снижен (в 1,7 раз), а фагоцитарное число, характеризующее соотношение общего числа бактерий к их числу, включенных в фагоцитоз, было повышено в 3 раза. Следовательно, у больных детей ВУИ отмечается резкое снижение фагоцитарной активности нейтрофилов. А гуморальное звено иммунитета при ВУИ значительно стимулировано: уровень IgA повышен в 10 раз, Ig M – в 4 раза. В то же время уровень IgG был снижен в 2 раза, что указывало на низкий уровень пассивного иммунитета, полученного от матери с множествами факторами риска и

предрасположенность детей к бактериальным осложнениям в постнатальном периоде жизни.

На основании полученных данных, нами проведены исследования по включению в комплексное лечение новорожденных с ВУИ индуктора естественного эндогенного интерферона – циклоферона, так как на современном этапе предпочтение отдается препаратам, действие которых связано не с активным вмешательством в функцию иммунной системы новорожденного, а со стимуляцией собственных иммунологических механизмов. Наиболее значимо Пк снижалось при включении в лечение циклоферона у детей с ВУИ моновирусной этиологии (с $2,65 \pm 1,18$ до $0,56 \pm 0,03$ балла), что свидетельствовало о полном клиническом выздоровлении. Выраженная положительная динамика отмечалась при включении в лечение ВУИ микстинфекционной этиологии циклоферона. Пк снижалось с $2,65 \pm 1,18$ до $1,13 \pm 0,76$. Неудовлетворительные результаты были отмечены в контрольной группе детей, не получавших лечение циклофероном. Пк снизился только до $1,78 \pm 0,36$. В опытных группах улучшился и иммунологический статус как в клеточном ($p < 0,05$), так и в гуморальном ($p < 0,001$) звеньях иммунитета, что явилось доказательством иммуномодулирующего эффекта циклоферона.

Таким образом, наиболее значима в этиоструктуре ВУИ герпесвирусная инфекция (ГВИ). По данным ВОЗ, почти треть населения Земли поражена герпетической инфекцией. И у 50% из них ежегодно наблюдаются рецидивы заболевания, так как при этом заболевании нет полного завершённого цикла иммунной реакции (M. Brown, 2003). Настораживает тот факт, что инфицированность и заболеваемость постоянно растут, опережая естественный прирост населения. Прогнозируется увеличение числа больных в мире из-за роста иммунодефицитов, конституциональной и генотипической предрасположенности к ГВИ (С.А. Масюкова, 2000; А.А. Fonafoff, R.J. Martrin, 2002). Параллельно растет и частота перинатального и постнатального заражения детей с манифестацией заболевания в любом периоде жизни, с увеличением хронических, персистирующих вирусных инфекций и инвалидизации детей. Персистенция затрагивает практически все факторы антивирусного иммунитета и сочетает в себе элементы активной и пассивной самозащиты. Факт вирусной персистенции актуален в том плане, что повреждение органов и тканей ребёнка идет и вне острого периода. Особенно опасно токсическое действие вирусов герпеса на нервную ткань, не подлежащую иммунному надзору. В то же время роль персистирующих вирусных инфекций в формировании ПП ЦНС с ГГС ещё не достаточно изучена. Предпочтение отдается гипоксически-ишемическому генезу заболевания.

Поэтому была изучена частота ГВИ у детей при ПП ЦНС с ГГС. Всего было обследовано 169 детей двух возрастных групп (до 3-х месяцев жизни и с 3-х до 12 месяцев) с проявлениями ПП ЦНС с ГГС. Установлено, что у детей 1-го года жизни ПП ЦНС с ГГС часто (55,03%) сочетаются с ГВИ. На предмет дифференциации между острым инфицированием и персистированием были изучены методом ИФА две фракции специфических иммуноглобулинов (табл. 25).

Таблица 25

Уровень Ig у детей при ПП ЦНС с ГГС

Возраст	Всего	Ig G	Ig M	P
0 – 3 мес	55(100%)	51(92,73%)	4(7,27%)	<0,001
3-12 мес	38(100%)	34(89,48%)	4(10,52%)	<0,001
Всего	93(100%)	85(91,40%)	8(8,6%)	<0,001

У матерей преобладали высокоavidные Ig G, что свидетельствовало о давности инфицирования. В раннем неонатальном периоде выявление высокоavidных Ig G говорит о его трансплацентарной передаче, а низкоavidных Ig G и Ig M – о выработке плодом и новорожденных собственных антител и является доказательством внутриутробного инфицирования. Повышение титра этих антител после периода новорожденности указывает на наличие постнатальноприобретенной персистирующей инфекции [68]. Ранее было доказано цитотоксическое повреждающее действие специфических вирусных Ig G на нервные клетки головного мозга детей (P.K.Wallace et.al, 1994). Наибольшим антигенным свойством и потому более высокими титрами Ig G обладал ЦМВ, затем микстинфекция (ЦМВ и герпес), реже – герпес.

Корреляционный анализ показал, что нет четкой связи между титрами Ig G у детей и их матерей в послеродовом периоде ($r = 0,07$), что подтверждает способность к самостоятельному иммунному ответу детей первого года жизни на персистирующую вирусную инфекцию. Параллельно проводимый метод ПЦР-диагностики вирусных инфекций показал прямую корреляционную зависимость ($r = 0,58$) положительных результатов между ИФА и ПЦР методиками, что позволяет использовать только методику ИФА, а к ПЦР прибегать только лишь в сомнительных случаях из-за его дороговизны.

Нами выявлены и особенности клинического течения ПП ЦНС с ГГС, отягощённого персистирующим вирусным инфицированием группы герпеса. Общеклинические симптомы инфекционного процесса при этой патологии встречаются с довольно высокой частотой, но они не яв-

ляются патогномичными признаками герпес-вирусной инфекции, так как не обладают достаточными показателями Se и DA (табл. 26).

Таблица 26

Общеклинические проявления ПП ЦНС с ГГС

Клиника	Sp		Se		Da	
	До 3 мес.	3-12 мес.	До 3 мес.	3-12 мес.	До 3 мес.	3-12 мес.
Гипотрофия	82,14%	89,29%	29,29%	28,57%	40,94%	45,92%
Желтуха	67,85%	100%	17,17%	4,29%	28,35%	3,06%
Гепатомегалия	85,71%	96,43%	42,42%	28,57%	51,97%	47,96%

В таблицу же оценки Пк включены 16 симптомов с высокими показателями Sp, Se и DA (по Р. Флетчеру, 1998).

При оценке Пк заболевания, не отягощённого и отягощённого вирусным персистированием, выявлены значительные различия. Тяжесть состояния больного, в основном, определялась степенью поражения ЦНС (табл. 27).

Таблица 27

Уровень Пк при ПП ЦНС с ГГС различной этиологии

Пк (баллы)	До 3-х месяцев		P	С 3-х до 12 месяцев		P
	С ГВИ	Без ГВИ		С ГВИ.	Без ГВИ	
0,5- 1,0	18,18%	52,27%	<0,001	21,05%	43,75%	<0,001
1,1- 2,0	41,82%	34,09%	<0,01	42,11%	40,63%	<0,05
2,1- 3,0	40%	13,64%	<0,001	36,84%	15,62%	<0,001

В сочетании с вирусным инфицированием заболевание протекает тяжелее и, что особенно важно, степень поражения ЦНС с возрастом нарастает, в отличие от изолированных форм заболевания, где с возрастом Пк снижается. Полученные данные являются доказательством персистенции вирусов в нервной ткани с **постоянным** их цитотоксическим действием, независимо от стадии течения инфекционного процесса. Вышеизложенное приводит к выводу, что у детей с тяжёлым и прогрессирующим течением ГГС необходимо обследование на наличие герпес-вирусного инфицирования с последующей специфической терапией.

Одной из самых актуальных проблем современной перинатологии является рост ВПР, обуславливающий высокую перинатальную заболеваемость и смертность. ВПР относят к группе экозависимых заболеваний. Распространенность ВПР – достаточно надежный индикатор антропогенного и техногенного загрязнения окружающей среды. В структуре детской заболеваемости и смертности они занимают одно из первых мест. По разным данным ВПР встречаются примерно у 5% новорожденных, а их вклад в структуру причин перинатальной, неонатальной и младенческой смертности достигает 20% [38]. Кроме того, длительное и сложное лечение больных с ВПР, необходимая медико-педагогическая коррекция дефектов и социальная помощь детям-инвалидам требуют значительных моральных и экономических затрат. В тоже время своевременная диагностика и прерывание беременности по медицинским показаниям позволило бы уменьшить частоту ВПР [38]. Диапазон частот ВПР по данным литературы весьма широк. Это связано с отсутствием единого методического подхода к учету ВПР и, возможно, разным уровнем профессиональной подготовленности специалистов медицинских учреждений.

Максимальная частота грубых структурных нарушений наблюдается среди спонтанно абортированных плодов, где она достигает 80-85%. Доля ВПР среди детей, погибших в раннем возрасте, составляет 20-30%, а умерших – до девятилетнего возраста – 20%. В Венгрии пороки развития при рождении встречаются с частотой 60 на 1000 родов. В США частота врожденных аномалий при рождении – 96 на 1000 родов. По данным международного регистра Глазго, частота ВПР составляет 17,8 на 1000 родов. В различных регионах России частота ВПР колеблется от 7,5 до 40 на 1000 родов.

По данным МЗ КР, ВПР занимают 4-е место среди причин младенческой смертности. В структуре перинатальной смертности, ВПР занимают 3-4-е место, и их удельный вес среди других причин составляет около 13,7% (Ливенцова Г.И.1994).

По Бишкеку частота ВПР по данным родильных домов составила 12,9 на 1000 новорожденных. Эта цифра больше при комплексной оценке частот ВПР, включающей также медицинскую документацию поликлиник, детских больниц, патологоанатомических отделений. Она составила 24,7 на 1000 новорожденных Ливенцова Г.И. (1994г). Близкие цифры приводит Шаршенов А.К. (1998). По его данным за период с 1990 по 1997гг, распространенность ВПР составила 21,56 на 1000 новорожденных. Выявлена тенденция к увеличению как общей частоты ВПР, так и отдельных нозологических единиц. К сожалению, на сегодняшний день не представляется возможным судить о ситуации в целом по республике. Имеются лишь данные

статистических отчетов, по которым трудно представить реальную картину. Кыргызстан до сих пор не участвует в Международной системе регистрации ВПР, созданной еще в 1974 году и охватывающей 27 стран. В то же время, проведение мониторинга частоты и структуры позволило бы выявлять экопатогенные зоны по ВПР и осуществлять контроль средовых факторов, обладающих тератогенными свойствами.

Первые мониторинговые регистры в мире были организованы на региональном и национальном уровнях в 60-е годы XX века. Их целью было привлечь внимание медицинской общественности к проблемам возможного влияния окружающей среды на человека. В настоящее время на международном уровне мониторинговые регистры ВПР представлены двумя системами: EUROCAT и Clearinhouse (Ltchar M.F., Dolk H, 1993). За время существования этих программ в странах Европы и Америки накоплен большой опыт проведения мониторинговых исследований, разработаны методологические подходы к их организации.

Государственным Комитетом Санитарно-Эпидемиологического Надзора Российской Федерации в 1996 году разработаны методические рекомендации «Мониторинг Врожденных Пороков Развития», где учету подлежат 19 нозологических форм ВПР и, в отличие от Международного регистра, включены расщелины неба, незаращение губы и из ВПС – дефекты перегородок, стенозы устья магистральных сосудов. Разработано методическое пособие «Организационные и методические основы пренатальной диагностики в профилактике наследственных и врожденных болезней у детей». Особое внимание рекомендуется уделять массовым скринингам, УЗИ и инвазивной диагностике с генетическим анализом клеток плода [38].

Основными задачами, которые решаются при проведении мониторинга ВПР, являются:

- Определение частот в популяции.
- Изучение динамики частот.
- Проведение эпидемиологических исследований.
- Изучение этиологии.
- Выявление и контроль новых тератогенных факторов среды.
- Оценка влияний на популяционные показатели частот ВПР программ пренатальной диагностики и первичной профилактики.

Механизмы возникновения пороков развития разнообразны и изучены недостаточно. В настоящее время установлено, что среди различных загрязняющих окружающую среду веществ промышленного производства эмбриотоксическими свойствами обладают:

- Пыль и сажа;
- Тяжелые металлы (ртуть, свинец, кадмий, никель, хром);

- Окиси углерода, серы и азота, сероводорода;
- Фтор и фтористые соединения;
- Продукты химического производства (красители, формальдегид и мн. др.).

В выбросах автотранспорта наибольшим мутагенным и канцерогенным эффектом обладает бензапирен. Эмбриотоксическим эффектом обладают некоторые лекарственные препараты, наркотики, алкоголь, инсектициды и пестициды, физические факторы, такие как гипоксия, ионизирующая радиация, чрезмерная инсоляция и др. Имеют значение в возникновении ВПР и заболевания матери, ее возраст, характер питания.

В последние годы в генезе ВПР широко обсуждается роль ВУИ. Обусловлено это распространенностью БППП, растет и инфицированность ими беременных женщин. Таким образом, изучение распространенности и структуры ВПР в республике, роли отрицательных экологических факторов на рост ВПР является чрезвычайно важной задачей и позволяет разработать наиболее приемлемые профилактические программы, направленные на предупреждение возникновения ВПР. Кроме того, данные о частоте, структуре ВПР должны использоваться при разработке организационных мероприятий по обеспечению специализированной медицинской помощи детям с ВПР. Следует учитывать, что профилактика ВПР недостаточно эффективна без изучения средовых факторов риска их формирования. К тому же, динамический учет частоты ВПР позволяет проводить оценку экологической напряженности в регионе

С целью изучения распространенности и структуры ВПР в Чуйской зоне нами проведены следующие исследования:

1. Проанализированы данные МИЦ Минздрава Республики за период 1999-2006 годы.
2. Проведен ретроспективный анализ всех карт медико-генетического консультирования беременных женщин Центра Репродукции Человека за 2000-2006 годы.
3. Изучены истории болезней детей с ВПР отделения патологии и реанимации новорожденных ДКБ СМП (1998-2006 г).
5. Изучены истории родов и карты новорожденных в роддомах г. Бишкек, г. Токмок и г. Кара-Балта.

Все обследуемые зоны расположены в Чуйской долине с одинаковыми климатогеографическими условиями, но гетерогенными по техногенному загрязнению. Города Бишкек и Кара-Балта были включены в наши исследования как мегаполисы со значительным техногенным загрязнением окружающей среды продуктами промышленного производства, выбросами транспорта, ТЭЦ и котельными. Кроме того, экологическая ситуация Кара-

Балта отягощена функционированием Кара-Балтинского горнорудного комбината. Относительно экологически благополучным с отсутствием ТЭЦ и крупных промышленных производств является г. Токмок, который был взят нами в качестве контрольной зоны (табл. 28).

Таблица 28

Общее количество исследований

Медицинские учреждения	Число обработанных случаев ВПР
1. КНЦРЧ	758
2. Родильные дома г. Бишкек	535
3. Родильный дом г. Токмок	92
4. Род. дом г. Кара-Балта	113
Итого	1498

Для выявления возможных средовых факторов риска проведено анкетирование матерей, заполнение карт обследования детей с ВПР, анализ амбулаторных карт КНЦРЧ с учётом результатов патологоанатомического исследования и медико-генетического консультирования.

Исследование на ВУИ проводилось у 86 новорожденных с ВПР наиболее информативными и современными лабораторными методами (ПЦР и ИФА).

Анализ данных МИЦ Минздрава Республики, показывает, что в республике за последние десятилетия претерпел значительные изменения показатель рождаемости (рис. 1).

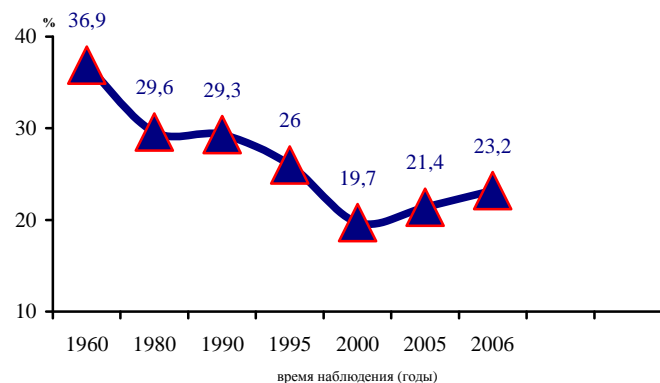


Рис. 1. Показатель рождаемости (на 1000 населения)

Самая высокая рождаемость в республике зафиксирована в 1960 году (36,9), потом шло стабильное понижение вплоть до 19,7 в 2000-м году. Затем рождаемость несколько повысилась до 23,2 в 2006-м году.

Не столь синхронно с показателем рождаемости идут показатели перинатальной и младенческой смертности.

Показатель ПС наиболее низкого уровня достиг в 1994 (12,1%), а затем идёт стабильный рост до 32,4% в 2005 и 31,2% в 2006 годах. Показатель ПС в последние два года дал подъём более чем в 2,5 раза (рис. 2)

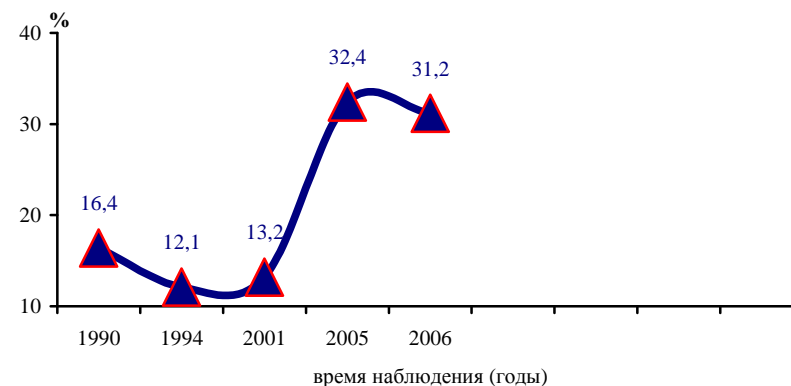


Рис. 2. Показатель перинатальной смертности

Наиболее низкий показатель МС зафиксирован в 2003 году, затем отмечается ежегодный значительный рост до 30,3 в 2006 (рис. 3).



Рис. 3. Показатель младенческой смертности

Такой рост перинатальной и младенческой смертности, безусловно, в основном связан с переходом республики с 2002 года на ВОЗовские критерии живорожденности. Однако значимой остаётся роль и других факторов, в частности повышение частоты ВПР. В последние пять лет в Республике более чем в 2 раза увеличилась мертворождаемость (с 8,7 на 1000 родившихся детей живыми и мёртвыми в 2003 году до 13,2 в 2006 году).

По данным наших исследований в республике возрастает количество детей с ВПР. Среди причин перинатальной и ранней неонатальной смертности ВПР занимают третье место (11,8%), уступая первенство только состояниям, вызванными незрелостью (40,1%) и асфиксией (25,5%). При анализе данных МИЦ нами установлено, что частота ВПР в г Бишкек после кратковременного эпизода снижения (в 2004 году) вновь значительно нарастает (рис. 4).

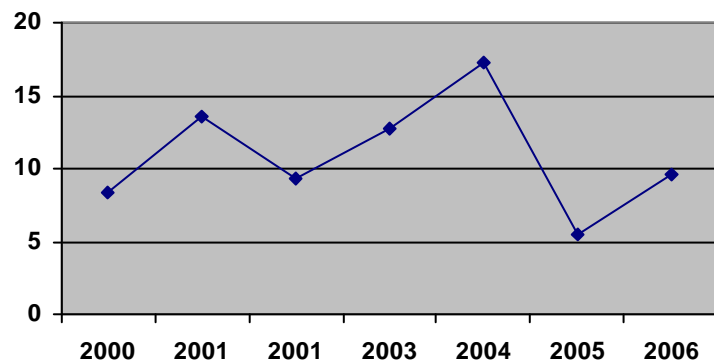


Рис. 4. Частота ВПР в г. Бишкек

Резкое снижение частоты ВПР в Бишкеке в 2004 году объяснить трудно, так как положительной динамики в количестве отрицательных средовых факторов не установлено. Следует только учитывать и снижение рождаемости, пик которой пришелся на этот год.

В городе Токмок, который был включён в наши исследования как контрольная зона в силу его меньшей техногенной загрязнённости, частота рождения детей с ВПР ниже, чем в г. Бишкек, с высокой степенью достоверности ($p < 0,001$). Хотя и в этой зоне отмечены её ежегодные колебания (рис. 5).

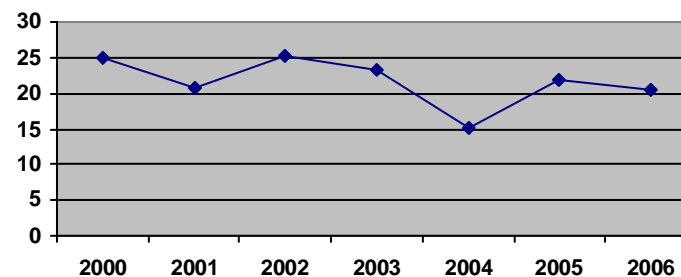


Рис. 5. Частота ВПР в г. Токмок

Пик рождения детей с ВПР в г. Токмок отмечен в 2004 году. В следующем же году отмечено резкое снижение. Не исключена возможность недостаточной регистрации больных детей.

Во второй техногеннозагрязнённой зоне – г. Кара-Балта, где сосредоточены предприятия и заводы Кара-Балтинского горно-рудного комбината, которые вновь интенсивно заработали в последние годы, частота ВПР с 2004 года значительно нарастает (рис 6).

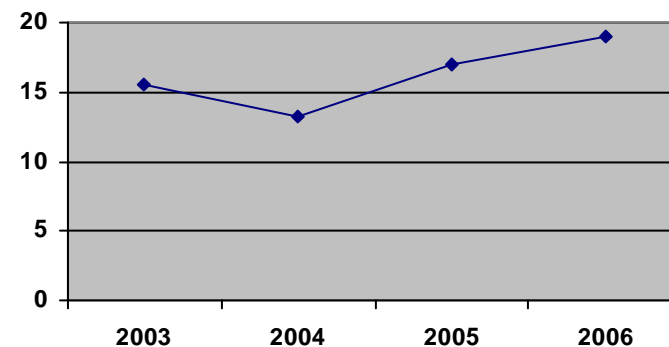


Рис. 6. Частота ВПР в г. Кара-Балта

Нами проведен сравнительный анализ частоты ВПР в трёх исследованных зонах Чуйской долины (табл. 29).

Таблица 29

Частота ВПР в экологически гетерогенных зонах

Годы	Бишкек	Токмок	Кара-Балта
2000	24,9	8,3	-
2001	20,7	13,6	-
2002	25,1	9,3	-
2003	23,15	12,7	15,48
2004	15,2	17,2	13,19
2005	22,0	5,52	17,0
2006	20,47	9,6	19,0

Данные по рождению детей с ВПР в г. Кара-Балта нам удалось изучить только с 2003 года. Показатели предыдущих лет мы не смогли получить из-за структурных перестроек медицинских учреждений города в последнее десятилетие. Но даже сравнительный анализ последних четырёх лет позволяет сделать вывод, что ВПР, которые являются индикаторными в отношении загрязнения Биосферы, почти повсеместно имеют тенденцию к росту во всех исследованных зонах. А ранее более благополучный город Кара – Балта вплотную подошёл по этому показателю к самому техногеннозагрязнённому городу Бишкеку.

Наряду с другими отрицательными факторами, возрождение промышленного производства горнорудного комбината, видимо, сказалось на росте частоты рождения детей с ВПР (рис. 7).

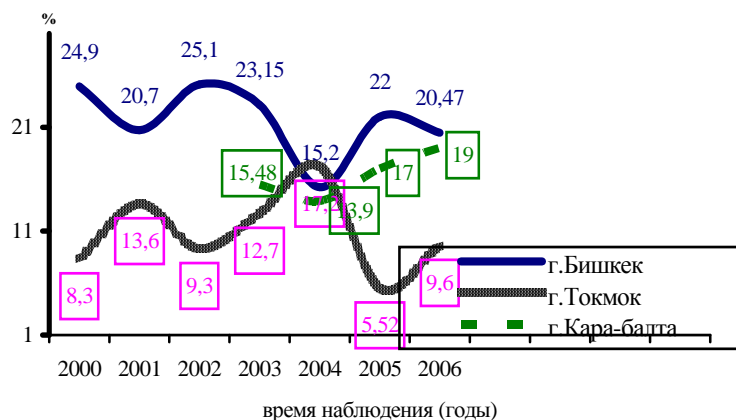


Рис. 7. Динамика ВПР в экологически гетерогенных зонах

Изучение структуры ВПР в трёх экологически гетерогенных зонах так же показало значительные различия (табл. 30).

Таблица 30

Структура ВПР в экологически гетерогенных зонах

Нозологическая форма	г. Бишкек	г. Кара-Балта	г. Токмок
Врожденный порок сердца	28 %	13,39 %	15,68 %
Незаращение губы	8,95 %	8,03 %	12,74 %
Спинаномозговая грыжа	7,6%	4,46 %	12,74 %
Множественные ВПР	6,18 %	0,89 %	5,88 %
Синдром Дауна	4,9 %	6,25 %	5,88 %
Полидактилия	2,98 %	14,28 %	7,84 %
Гидроцефалия	2,7 %	1,78 %	10,78 %
Расщелина неба	2,34 %	1,78 %	0,98 %
Микротия	1,9 %	6,25 %	0,98 %
Омфалоцеле	1,7 %	1,78 %	0,98 %
Редукционные пороки конечностей	1,6 %	0 %	1,96 %
Атрезия пищевода	1,6 %	1,78 %	0 %
Атрезия ануса	0,85 %	0,89 %	1,96 %
Диафрагмальная грыжа	0,85 %	1,78 %	0 %
Агенезия и дисгенезия почек	0,63 %	0,89 %	0,98 %
Гипоспадия	0,63 %	8,03 %	0 %
Гастрошизис	0,63 %	0 %	1,96 %
Энцефалоцеле	0,63 %	0 %	0 %
Анэнцефалия	0 %	0 %	5,88 %

Как видно из таблицы, структура ВПР значительно различается по исследованным зонам. В г. Бишкек на первом месте стоят ВПС, затем пороки развития ЦНС, незаращение верхней губы, МПР. В г. Кара-Балта на первое место выходят пороки развития конечностей, затем ВПС, незаращение губы, пороки развития ЦНС. А в г. Токмак по частоте встречаемости на первом месте стоят пороки развития ЦНС, ВПС, незаращение губы. Из ВПР, не учитываемых Еврорегистром, в Бишкеке и Токмаке часто наблюдается косолапость (15,35% и 5,88%). В Кара-Балта – крипторхизм (7,14%) и микроцефалия (4,46%). Резюмируя вышеизложенное следует констатировать, что на частоту и структуру ВПР значимо влияет экологическая ситуация исследуемой провинции.

Как известно, в формировании эмбриопатий большая роль отводится ИППП матерей с развитием ВУИ у их детей. Нами проведен ИФА крови новорожденных с ВПР методом парных сывороток. Методика более ресурсозатратная, но наиболее достоверная, так как исклю-

чает ложноположительные результаты. Всего обследовано 86 новорожденных детей. Структура заболеваний приведена в (таб. 31).

Таблица 31

Структура ВПР среди детей обследованных методом ИФА

Нозологическая форма	количество	% от общего числа
Спинальная грыжа	18	20,93%
Врожденный порок сердца	13	15,1%
Атрезия ануса	12	13,95%
МВПР	9	10,46 %
гастрошизис	7	8,13%
Кишечная непроходимость	6	6,97 %
Атрезия пищевода	6	6,97%
Омфалоцеле	3	3,48%

Анализ таблицы показывает, что у 86 обследованных новорожденных детей в структуре ВПР первое место занимали ВПР нервной системы (23,25%), среди которых преобладала СМГ (20,93%), затем ВПС (15,1%). Самым важным результатом исследований явилось то, что среди обследованных детей не было ни одного ребенка, у которого были бы отрицательны маркеры диагностируемых нами инфекций. В 23,25 % отмечалось сочетание сразу трех инфекций – ВПГ+ЦМВ+краснуха (Ig G при отрицательных Ig M).

В 10,46% отмечалось сочетание маркеров ВПГ+ЦМВ+ хламидийной инфекции (также только Ig G). В 3,48 % ВПГ и ЦМВ сочетались с микоплазменной инфекцией. В 18,6 % отмечалось сочетание сразу четырех инфекционных маркеров, в 17,44 % диагностировались маркеры только двух инфекций: ВПГ и ЦМВ. В 3,48 % случаев определены маркеры сразу 5 инфекционных агентов. Только у двух из всех обследованных детей определялись Ig M к краснухе и вирусу простого герпеса, что явилось достоверным доказательством наличия ВУИ у детей и, как следствие, формирование у них эмбриопатий в антенатальном периоде.

Однако следует подчеркнуть, что выявление Ig G не позволяет нам сделать столь категоричный вывод. Необходимо продолжить исследования с внедрением новой методики – определение авидности иммуноглобулинов. Выявление низкоавидных Ig G позволит дифференцировать имеем ли мы дело со специфическими Ig G, вырабатываемым самим ребёнком на инфекцию в организме, или они получены от матери.

Эта методика уже широко применяется в России и нам необходимо внедрить её в Республике. Параллельно необходимо и определение титра и авидности Ig M и G и у их матерей. Особенно в периоде эмбриогенеза, критическом сроке формирования ВПР. Эти исследования более ресурсозатратные, но необходимы для установления достоверности роли ИППП в формировании ВПР. Кроме того, необходимо проводить и выявление возбудителя по ПЦР.

Ретроспективный анализ карт медико-генетического консультирования беременных женщин Центра Репродукции Человека проведен за 2000-2006 годы. Всего изучено 394 карты женщин, которым было рекомендовано искусственное прерывание беременности на основании ультразвуковой диагностики.

Учет случаев ВПР проводился согласно перечню Международного регистра по 19 нозологическим формам ВПР. Частота ВПР плодов приведена в таблице 32.

Таблица 32

Динамика частоты ВПР у плодов

	2000	2001	2002	2003	2004	Всего
Всего наблюдений	61 (15,5%)	85 (21,6%)	86 (21,8%)	63 (16%)	99 (25,13%)	394 (100%)
г. Бишкек	13 (13,4%)	21 (21,6%)	28 (28,9%)	16 (16,5%)	19 (19,6%)	97 (100%)

Анализ таблицы показывает отчетливую тенденцию к росту ВПР плодов на протяжении последних 5 лет, за исключением 2003 года, когда отмечено уменьшение антенатальной диагностики ВПР, как у всей когорты женщин, так и у жительниц г. Бишкек. Однако в 2004 году частота ВПР плодов вновь увеличилась. Всего частота патологии за 5 лет возросла в 1,6 раза.

Объяснить данную динамику можно двумя причинами. Во-первых, улучшением антенатальной диагностики, а во-вторых, истинным ростом ВПР, в связи с ухудшением комплексной экологической ситуации в регионе: техногенной, медико-биологической, антропогенной и социальной.

Нами была изучена и структура ВПР у плодов за пятилетний период (табл. 33).

Установлено, что в структуре ВПР у плодов на первом месте по частоте находятся пороки развития ЦНС. Их них наиболее часто встречалась СМГ – от 10,7 до 36,3%. Почти с равной частотой отмечались акrania, анэнцефалия, гидроцефалия (от 10,4 до 22,09%). Среди пороков развития

других систем наблюдались омфалоцеле (от 2% до 6,15%), агенезия и дисгенезия почек (в среднем около 2%), расщелина верхней губы и твердого неба (до 2%), редукционные пороки конечностей (от 3,07 до 3,48%). Достаточно часто наблюдались множественные врожденные пороки развития, захватывающие одновременно несколько систем плода.

Таблица 33

Динамика структуры ВПР у плодов

Формы	2000	2001	2002	2003	2004
СМГ	16 (35,5%)	19 (32,25%)	15 (17,4%)	7 (10,7%)	36(36,36%)
Акрания	1 (2,22%)	10 (11,76%)	13 (15,4%)	11 (16,9%)	10 (10%)
Анэнцефа-лия	6 (13,3%)	18 (21,17%)	9 (10,4%)	11 (16,9%)	10 (10,1%)
Гидроцефа-лия	2 (4,44%)	9 (10,58%)	19 (22,1%)	11 (16,9%)	12 (12,12%)
ВПС	1 (2,22%)	8 (8,42%)	1 (1,16%)	2 (3,07%)	
Омфалоцеле		1 (1,17%)	2 (2,32%)	4 (6,15%)	2 (2,02%)
Гасторохи-зис		1 (1,17%)	1 (1,16%)	2 (3,07%)	
Агенезия и дисгенезия почек	3 (6,66%)	5 (5,88%)	1 (1,16%)	1 (1,5%)	5 (5,05%)
Множественные ВПР	14 (31,1%)	5 (5,88%)	13 (15,4%)	2 (3,07%)	8 (8,08%)
РПК		3 (3,52%)	3 (3,48%)	2 (3,07%)	3 (3,03%)
Незаращение верхней губы и неба		1 (1,17%)	2 (2,32%)	1 (1,5%)	2 (2,02)
Атрезия кишечника		5 (5,88%)			1 (1,01%)

Частота ВПР ЦНС в динамике имеет большие колебания, от 40,9% в 2000 году до 69% в 2004 году. Из пороков ЦНС чаще встречаются СМГ, причем их частота года возросла более чем в 3 раза. Второе место занимают МПР.

Наиболее часто рождение детей с ВПР диагностировался у беременных наиболее активного репродуктивного периода в возрасте от 20 до 30 лет (68%), реже от 30 до 40 (18%), до 20 лет (12%), и старше 40 (2%).

Среди обследованных женщин 22% имели высшее образование, 16% незаконченное высшее, 27% средне-специальное и 35% среднее. Домохозяйками являлись 52% женщин, 39% – работающие, 9% – студентки. Влияние профессиональных вредностей выявлено у 19% работающих женщин, это влияние R-излучение, кварцевание, продуктов бытовой химии, лекарственных препаратов.

Большинство женщин составили первобеременные (47%). На 2-4-ые беременности пришлось 35%. Отягощенный акушерский анамнез отмечался в виде: самопроизвольных выкидышей (12%), прерывание беременности по медицинским показаниям (16%). У 2% женщин предыдущие беременности заканчивались рождением детей с пороками разви-

тия. Течение данной беременности у 40% женщин протекало на фоне выраженного гестоза, у 22% отмечалась угроза прерывания беременности, 42% перенесли ОРВИ, у 10% отмечена анемия, у 2% женщин беременность протекала на фоне психогенного стресса. На прием лекарственных препаратов в период первой половины беременности указывали 23% женщин. Чаще других принимались антибиотики (14%), реже НПВС (5,4%) и анальгетики (3,2%).

БППП выявлены у 70% обследованных женщин. Наиболее часто выявлялись ЦМВ, вирус простого герпеса и токсоплазмоз. К инфекциям не уточненной этиологии отнесены необследованные женщины, у которых во время беременности выявлены кольпиты или плацентиты.

У 13% супружеских пар исследован кариотип. У 67% обследованных выявлена хромосомная патология: у 42% отмечается частичная инверсия гомолога 9 хромосомы, у 25% ломкость хромосом.

Таким образом, по данным исследования можно заключить, что в формировании эмбриопатий играют роль большое количество риск-факторов: это низкий социальный статус, состояние здоровья матерей, профессиональные вредности, прием лекарственных препаратов и др. Причем, наиболее значительную роль играет инфекция и в первую очередь группа герпес-вирусных инфекций (ЦМВ, вирус простого герпеса). Следует также отметить, что в этой группе беременных отмечен высокий процент первородок. В этот период первичный иммунный ответ снижен, а вторичный нормален. Именно эти женщины представляют группу высокого риска по ВУИ плода и развитию у него ВПР.

Резюмируя вышеизложенное, следует заключить, что в последние годы отмечается значительный рост ВПР и смертность детей перинатального и неонатального периодов в Чуйской области. Более чем в два раза увеличилось число умерших новорожденных с ВПР. Ведущее место в структуре ВПР занимают пороки развития ЦНС, и ССС и ЖКТ. Идет значимый рост МПР зачастую с летальным исходом. Данные официальной статистики не позволяют получить точную оценку частот ВПР, детальную и качественную информацию на всех детей, родившихся с тем или иным пороком развития. ВПР являются экоассоциированными заболеваниями, и их мониторинг является индикатором состояния качества окружающей среды. Мониторинг ВПР позволит оценивать экологическую напряженность в регионе. Число пороков, которые не учитываются Европейским регистром, составляют 27,63% от общего числа зарегистрированных пороков. Поэтому в ряде стран идет расширение спектра ВПР, подлежащих включению в регистр. Мы также считаем, что регистр должен быть расширен. В республиканский регистр следует включить наиболее часто встречающиеся у нас ВПС. Это дефекты пере-

городок, которые отсутствуют в Международном регистре. С другой стороны, хотя это довольно часто встречающиеся ВПС, без наличия достоверных критериев инструментальной диагностики высок риск гипердиагностики, особенно в первичных и вторичных звеньях здравоохранения. Поэтому для внедрения качественного и достоверного регистра ВПР необходимо расширение и усовершенствование лабораторно-инструментальных методов диагностики ВПР. Необходимо внедрение в республике мониторинга ВПР по стандартам Еврорегистра ВПР. По нашему мнению необходимо также учёт крипторхизма, микроцефалии, косолапости, не входящих в Еврорегистр. В этом плане перспективно развитие в республике централизованной перинатальной службы, в частности, Перинатальных Центров.

Глава 3 МЕТАЛЛОДЕФИЦИТНЫЕ СОСТОЯНИЯ У ДЕТЕЙ

Основоположник учения о Биосфере академик В.В.Вернадский отводил живым организмам огромную роль в рассеивании и концентрации химических элементов в объектах Биосферы: горных породах, атмосферном воздухе, организмах человека и животных. На протяжении всего биогенного цикла миграции химических элементов в Биосфере действуют одни и те же законы: химические элементы из почвы, воды накапливаются в кормах и пищевых продуктах, усваиваются животными организмами и вновь, в процессе метаболизма, выделяются в окружающую среду. Академиком В.В.Вернадским был сформулирован **принцип единства геохимической среды и жизни**, который впоследствии составил методологическую основу изучения Биосферы и развития новой комплексной междисциплинарной науки – **биогеохимии**.

Биогенные элементы на основании уровня их содержания в организме подразделяются на макро- и микроэлементы. Они, входя в состав биологически активных соединений и, участвуя в их биосинтезе, влияют на все процессы метаболизма в организме человека, обуславливая его рост, развитие, жизнедеятельность, иммунологические свойства, адаптацию, заболеваемость и смертность. Организм и среда настолько зависимы друг от друга явления в Биосфере, что их невозможно рассматривать в отдельности, изменения в одной системе неизбежно влекут за собой изменения в другой.

Существуют различные природные, природно-техногенные и техногенные геохимические провинции, отличающиеся определённым качественным и количественным содержанием химических элементов, оказывающим влияние на химический состав живых организмов, их жизнедеятельность, здоровье. Но, благодаря регулирующим процессам гомеостаза, обеспечивающим адаптацию организма к жизни в различных геохимических провинциях, биохимический состав организма человека менее изменчив, чем среда. Причём имеются **«пороговые»** концентрации химических веществ в геохимических провинциях, когда организм способен регулировать процессы взаимодействия со средой. За пределами же этих концентраций наступает срыв адаптационных механизмов, развивается заболевание вследствие избытка или дефицита

какого-либо химического элемента. Так называемые по В.И.Смоляр (1989) **гипо – и гиперэлементозы**.

В последние годы на стыке геохимии, физической и медицинской географии, биологии и физиологии сформировалось новое направление в науке – **биогеохимическая экология**, изучающая влияние геохимических факторов среды на формирование и развитие живого вещества планеты. В последние годы на стыке биологии и неорганической химии возникла новая отрасль науки – **бионеорганическая химия**, изучающая роль ряда химических элементов-металлов в жизнедеятельности организма человека. Металлы, образно названные Д.Уильямсом (1973) «**металлами жизни**», входят в состав многих тканей и ферментов, влияют на процессы метаболизма, обеспечивая нормальное функционирование всех органов и систем.

Из всех биоэлементов, присутствующих в живом организме, ряд биоэлементов жизненно необходимы, эссенциальны. По А.П. Авцину (1987, 1990, 1991) элемент считается эссенциальным, если при его отсутствии или недостаточном содержании организм перестаёт расти и развиваться, не может осуществить свой биологический цикл, обнаруживает пониженную жизнеспособность. Причём в организме биотики находятся в определённых сбалансированных соотношениях. По Г.А. Бабенко (1968, 1971) соотношение кобальта, меди, цинка, железа равно: 1:22:127:10000. И их недостаточность – гипобиоэлементоз – лежит в основе многих заболеваний: анемии, гипотрофии, рахита, рака, иммунодефицитных состояний и др.

На обеспеченность организма эссенциальными биотиками значительное влияние оказывают экстремальные факторы внешней среды (гипоксия, неблагоприятный температурный режим, несбалансированность питания, беременность, лактация, кровопотеря и др.) Так, при избытке в пище углеводов из организма выводится медь и накапливается цинк, при избытке жиров – задерживается цинк, белков – молибден.

Поступление биоэлементов в организм зависит от геохимической ситуации провинции. В Биосфере наблюдается антогонизм металлов: цинка с железом, цинка с медью, меди с железом. Цинк угнетает поглощение магния. Нарушение соотношения «медь-цинк-кальций», «медь-цинк», «медь-кальций», «цинк-кальций» приводит к ограничению поступления конкурирующего элемента в организм.

Для нормальной жизнедеятельности организм человека требует определённого состава почвы, воды и пищи. В зависимости от геохимических условий пища может удовлетворять потребности в минеральных элементах, быть дефицитной, или содержать превышающую норму количества. А дисбаланс элементов приводит к напряжению адаптивных процессов гомеостаза, а затем к срыву – развивается заболевание.

А.П. Авциным (1990) был предложен термин «микроэлементозы человека», объединяющий все болезни и симптомы, обусловленные дефицитом, избытком, или дисбалансом нутриентов. Все микроэлементозы он предлагает делить на экзогенные (природные, техногенные, антропогенные) и эндогенные (наследственные, врождённые). **В.М. Смоляр (1989)** в зависимости от природных условий предлагает выделять моно- и полигипоэлементозы и моно- и полигиперэлементозы.

Однако, наиболее распространённый гипоелементоз человечества – это дефицит **железа**. Среди эссенциальных «металлов жизни» железо – самый уникальный биотик, обеспечивающий основные жизненно-важные процессы организма. Являясь основным компонентом ряда ферментов геминовой и негеминовой природы (гемоглобина, миоглобина, цитохромов, пероксидазы, каталазы, сукцинатдегидрогеназы и др.), железо участвует в транспорте кислорода, дыхании тканей всех органов и систем, окислительно-восстановительных и анаболических процессах, антиоксидантной защите организма, иммуногенезе. Дефицит железа является универсальной патологией детского организма, вызывающей тотальные тканевые и органые изменения с отставанием в физическом и психомоторном развитии. Наиболее высока заболеваемость ЖДА у детей первого года жизни с пиком во втором полугодии и убыванием в последующие годы [16, 21, 26].

Сидоропения вызывает нарушение иммуногенеза с развитием иммунодефицитного состояния. Повреждается местный иммунитет, снижается бактерицидная активность нейтрофилов, угнетаются клеточные и гуморальные звенья иммунитета. [17, 21, 30]. Этим и объясняется повышенная заболеваемость и смертность детей с ЖДА.

Потребность в железе значительно возрастает в критические периоды развития человека: у беременных и плодов параллельно с увеличением срока гестации, у детей в периоды интенсивного роста и развития. При достаточном поступлении железа от матери к плоду запасов железа хватает на первое полугодие жизни, в последующем же потребность в металле покрывается только за счёт пищевого железа. Однако если беременная сама страдает сидоропенией, запасы железа у ребёнка истощаются раньше и быстрее развивается ЖДА. При наличии сидоропении у матери её ребёнок получает железа в 3 раза меньше нормы [7, 16]. Установлена прямая коррелятивная связь между тяжестью анемии матерей и уровнем железа в крови их детей. Есть данные о наличии врождённого дефицита железа у детей. С малыми запасами железа рождаются и недоношенные дети. В депо у них железа в 2 – 3 раза меньше, чем у доношенных детей и поэтому оно у них истощается быстрее. ЖДА у недоношенных развивается почти в 100% случаев.

ЖДА является одной из самых частых патологий человека. По данным ВОЗ 1,8 млрд. населения Земли страдают ЖДА и 3,6 млрд. имеют латентный дефицит железа (ЛДЖ). Причём ЛДЖ встречается в 2 раза чаще, чем ЖДА. И наиболее ранимыми слоями населения являются дети и женщины репродуктивного возраста.

Дефицит железа обусловлен малочисленностью пищевых продуктов, служащих его источником (мясо, печень, кровь). Положение усугубляется ещё и тем, что многие продукты, входящие в пищевой рацион человека являются ингибиторами усвоения железа (молоко, яйца, чай). А самым оптимальным для детей первого полугодия жизни является грудное молоко, в котором железа находится в достаточном количестве и наиболее усвояемой биоформе. Это и послужило одним из важнейших факторов для выработки рекомендаций ВОЗ по рациональному питанию детей и по исключительно грудному вскармливанию детей первого полугодия жизни.

В то же время, следует отметить, что в различных геохимических провинциях количество железа в одних и тех же пищевых продуктах различно и зависит от его содержания в почве, воде, растениях. Даже в грудном молоке. По данным ВОЗ низкие уровни железа отмечены у матерей Гватемалы и Венгрии, высокие – у филиппинок. При наличии же сидоропении у матери её ребёнок получает с грудным молоком железа в 3 раза меньше нормы [21].

Значим и социальный статус матерей: более высокое содержание железа обнаруживается в молоке матерей с высшим образованием и горожанок, чем у матерей с начальным образованием и сельчанок. На частые беременности, как одну из причин сидоропении матерей и, соответственно, эндогенного дефицита железа у их детей указывают ряд исследователей [26, 27, 30].

По данным наших исследований от 15,67% до 20,22% матерей республики имеют интергенетический интервал до одного года, а от 69,66% до 72,41% – до двух лет. Причём более короткий интергенетический интервал приходится на больных анемией матерей (18,69% против 16,04%). Следовательно, рациональное планирование семьи с соблюдением оптимального интергенетического интервала является необходимым условием сохранения здоровья и снижения материнской и детской заболеваемости и смертности.

Немаловажную роль в развитии сидоропении играет характер питания матерей и их детей. Дети из социально неблагополучных семей чаще лишены исключительно грудного вскармливания. По Кара-Суйскому району Ошской области республики частота анемий у женщин репродуктивного возраста составляла 52,6% , а у детей первых

трёх лет жизни – 84%. И только 38% детей первого полугодия находились на исключительно грудном вскармливании. По нашим данным 1994 года только 45,46% детей Нарына находились на грудном вскармливании первое полугодие жизни. Во втором же полугодии преобладало смешанное и искусственное вскармливание детей. Несколько лучше ситуация с грудным кормлением детей была отмечена в Узгене, но там значимо хуже качество жизни кормящих матерей.

Данные исследований последних лет показали, что ситуация продолжает катастрофически ухудшаться. Этот отрицательный факт не вполне понятен. У нас в республике уже более десяти лет внедряется программа ВОЗ по рациональному вскармливанию детей, проведены циклы обучающих семинаров, ряд родильных домов получили звания «Госпиталей доброжелательного отношения к ребёнку».

Не лучше ситуация в Казахстане. По данным координатора ВОЗ профессора Абуовой Г.О.(2005), исключительно грудное вскармливание в первом полугодии получают только 53 – 62% детей. Аналогична ситуация и в России. Число детей в Тверской области, получивших исключительно грудное вскармливание к трём месяцам жизни, составляет только 75,5% (Проект ЮСАИД, 2005).

Всё вышеизложенное и подвигло учёных-педиатров к идее организации медико-социального патронажа неблагополучных семей. Особенно это важно в наши дни, когда развал Советского Союза и вакханалия дикого капитализма привели к резкому падению социального благополучия населения, в частности, в странах Центральной Азии. Ведь высокая рождаемость, большой процент многодетных семей с коротким интергенетическим интервалом, удлинение фертильного периода матерей, плохие жилищно-бытовые условия, нерациональное питание, низкие уровни денежного дохода, образовательного ценза, санитарной культуры, национальные и религиозные особенности, наряду с катастрофически ухудшающейся экологической ситуацией, являются одними из основных причин высокой заболеваемости и смертности детей республики.

Так, по данным медико-демографических исследований в Кыргызстане ЖДА в 1997 страдали более 38% женщин репродуктивного возраста и 50% детей первых трёх лет жизни [22]. А в 2005 году эти показатели ещё резче ухудшились: ЖДА диагностирована у 60% женщин репродуктивного возраста, у 90-95% беременных и у 84% детей первых 3-х лет жизни. В соседнем Казахстане в среднем каждый третий ребёнок до пяти лет страдает ЖДА. Причём в сельской местности уровень анемии у детей был на 10% выше, по сравнению с городом. Факторами риска явились низкий образовательный уровень матерей, короткий интергенетический интервал и низкая масса детей при рождении [15].

Сходная ситуация и в России. Частота анемии у беременных в Якутии составляет 50,4 – 42,6%. В Сибирском регионе частота ЖДА у детей колеблется от 14% до 32,4% [32].

Следует подчеркнуть и такой негативный факт, что многие горные районы планеты, являются геохимическими провинциями с низким содержанием железа. По данным исследователей геохимическими провинциями с низким уровнем железа является Горный Алтай, Тянь-Шань и Памир [7]. А по данным Р.Э.Садыкова с соавт. (1973), Тянь-Шань является геохимической провинцией с низким содержанием железа, меди и цинка. Поэтому в горных районах сидоропения встречается чаще, чем в равнинных районах. Кроме того, по данным ряда исследователей, гипоксия, в том числе высотная, может вести к нарушению усвоения, истощению запасов в депо и повышенному выведению железа из организма. Эти нарушения выявлены у детей, больных острой пневмонией и у детей-горцев.

Следовательно, гипоксия сама по себе обуславливает гипоземия по железу, а наложение и других факторов риска (высокого рья, характер питания, заболевания, медико-социальные факторы, геохимические особенности) ещё более усугубляют ситуацию по сидоропении. Большую частоту и тяжесть анемий в странах с жарким климатом объясняют повышенной потерей железа с потом [1, 7, 16].

Еще одним важным эссенциальным элементом является **медь**. Основной формой меди в организме являются медьсодержащие белки (церулоплазмин) и ферменты. Медь входит в состав ферментов фенолазы и гемоцианина, способных подобно гемоглобину, переносить кислород [36]. Входя в состав многих окислительных ферментов (тирозина, лакказы, дегидрогиназы, аскорбиноксидазы, супероксиддисмутазы, цитохромоксидазы), медь катализирует окислительно-восстановительные процессы, играет роль в антиоксидантной защите организма. Медь участвует в транспорте железа через слизистую оболочку кишечника, во внедрении железа в гем, синтезе порфирина, созревании ретикулоцитов. Медь необходима для анаболических процессов, стабилизации клеточных мембран, иммуногенезе. Как и в железе, потребность в меди нарастает в критические периоды роста и развития организма.

В крови беременных выявлено повышение уровня меди, связанное с мобилизацией её из депо для снабжения плода. Причём **плацента** является депо меди во внутриутробном периоде, обеспечивая оптимальное поступление её к плоду. Запасы меди в депо истощаются при поздних гестозах беременных, а при антенатальной гибели плода обнаружен наиболее её низкий уровень в плаценте. Выявлено падение уровня меди в крови больных анемией беременных, в то время как в крови здоровых

беременных её уровень нарастал. Содержание меди в грудном молоке больных анемией матерей в два раза ниже, чем в молоке здоровых матерей. Причём содержание меди в молоке матерей недоношенных детей снижено на протяжении всего периода новорожденности. Дефицит меди выявлен при рахите. Медный гипоземия способствует потере организмом кальция и фосфора, усугубляя течение рахита.

Обмен меди на первом году жизни характеризуется высоким процентом удержания. И, что особенно важно, существует взаимосвязь в обмене биоэлементов: положительный баланс железа наступает только при достаточном удержании меди.

Установлена тесная коррелятивная связь между уровнем меди с массой тела новорожденного. А частота ранней и поздней неонатальной смертности, как известно, имеет отрицательную коррелятивную связь с массой тела при рождении. Выявлен и тератогенный эффект гипокупремии.

Недоношенные дети рождаются с меньшими запасами меди, чем доношенные, и её дефицит коррелирует со сроком гестации [27]. А назначение препаратов меди способствует лучшей весовой прибавке недоношенных и лучшему усвоению железа. Имеется и низкая алиментарная обеспеченность медью недоношенных, так как в грудном молоке их матерей в два раза ниже её уровень, чем в молоке матерей доношенных детей. Нарушено и её усвоение.

Запасы меди истощаются у беременных и кормящих матерей, а у детей их хватает только на первое полугодие. В коровьем молоке содержание меди в 5 раз ниже, чем в грудном молоке.

Имеются противоречивые данные относительно уровня меди в крови больных анемией детей. Одни указывают на гипокупремию, другие – на гиперкупремию. Видимо, различный генез нарушения обмена меди связан с этиологией заболевания: при алиментарных анемиях отмечается гипокупремия, при инфекционно-алиментарных – гиперкупремия. Интересно мнение А.М. Смышляевой (1964), объясняющей гиперкупремию при инфекционно-алиментарных анемиях невозможностью включения в обмен меди при дефиците железа.

У детей при медном гипоземии диагностированы три синдрома. Первый синдром проявляется гипохромной анемией, гипопропротеинемией, гипосидоропенией и гипокупремией. Второй синдром – анемией, нейтропенией и костными изменениями. При третьем синдроме описана первичная недостаточность меди с переломами костей В.И. Смоляр (1989).

В последние годы исследователи пришли к мнению, что гиперкупремия при анемиях связана с мобилизацией меди из депо, а гипокупре-

мия – истощением её запасов в депо. Следовательно, гиперкупремия – проявление компенсаторных реакций, а гипокупремия – срыв.

На содержание меди в организме и состояния здоровья значительно влияет геохимическая ситуация провинции. По данным ВОЗ (1977), высокое содержание меди выявлено в организме матерей Гватемалы, Нигерии и Филиппин, низкое – Венгрии, Англии, Германии и Эфиопии. В Уфе, где повышен уровень меди в воде и почве, население получает с пищей в 5 раз больше меди, чем в обычных зонах и у них выявлена анемия нормо- и гипохромная в 84,7% . Причём установлена обратная корреляция между содержанием меди в пище и уровнем гемоглобина крови (Я.Н. Аскарлов с соавт., 1977). В то же время Г.И. Приев (1990) выявил высокий процент ЖДА на фоне гиперкупремии у беременных и новорожденных в пойме реки Зарафшан – гипозлементозной по меди провинции.

Кыргызстан в целом является геохимической провинцией с низким содержанием меди как в горных, так и в долинных районах. С ростом высоты местности отмечено убывание меди в почве и растениях пастбищ. Аналогичная ситуация выявлена и в горах Алтая. В организме здоровых, а тем более больных ЖДА алтайцев, выявлен медный гипозлементоз. Однако биохимическая ситуация в горах Памира другая. С ростом высоты местности и у взрослых и у детей нарастает гиперкупремия. А при наложении анемии гиперкупремия ещё более увеличивается (К.А. Хасанова 1980). Автор считает, что в условиях **двойной гипоксии (анемической и гипоксемической) нарушается утилизация и депонирование меди**. Таким образом, гетерогенность геохимических провинций обуславливает различные виды биоэлементозов человека.

Дефицит меди снижает иммунобиологическую реактивность организма. Установлено, что медный гипозлементоз снижает фагоцитарную активность лейкоцитов, лизосомальную активность, бактерицидность крови, угнетается функция РЭС и её макрофагальная активность. Динамика содержания меди в центральном органе иммунитета – тимусе соответствует возрастным изменениям иммунной системы: наименьший её уровень у детей до года, потом с возрастом нарастает и вновь снижается к 60-ти годам. А дополнительное введение меди улучшает состояние иммунитета у детей. Достоверное повышение уровней IgM, IgA, церулоплазмينا и насыщение железом трансферина при даче меди недоношенным детям выявили Е.Г. Ткаченко с соавт. (1982). Следовательно, в эндемических очагах по дефициту меди **необходима иммунобиологическая реабилитация детей**.

В фундаментальных жизненных процессах организма человека играет важную роль эссенциальный биотик **цинк**. Входя в состав более 100 раз-

личных металлоферментов, таких как дегидрогеназы, альдолазы, ДНК-полимеразы, пептидазы, карбоксипептидазы, фосфатазы, циклической фосфатэстеразы, цинк активует эритропоэз, участвует в обмене белков, жиров, углеводов, витаминов, гормонов. Цинк активует действие соматотропного, адренкортикотропного, тиреотропного и половых гормонов, играет роль в синтезе инсулина, стимулирует сперматогенез.

Роль цинка в метаболизме белков настолько фундаментальна, что его сравнивают с **незаменимыми аминокислотами** (А.П. Авцын, 1987; L. Hurley, 1983). Цинк играет важную роль и в поддержании иммунных реакций организма: регулирует функцию Т – лимфоцитов и вилочковой железы, активует клеточный и гуморальный иммунитет (В.И. Смоляр, 1989).

Главными источниками цинка являются продукты животного происхождения: мясо, молоко, яйца, рыба. В процессе обмена цинк вступает в сложные взаимоотношения с железом, медью, кобальтом, кальцием. При избытке в пище углеводов организм задерживает цинк, а при гипоцинковом рационе – усиленно **теряет кальций**. Гипоцинкоз развивается тогда, когда рацион состоит преимущественно из бездрожжевого хлеба из цельной пшеницы, богатой фитином и клетчаткой, снижающей биодоступность цинка.

Так же как железо и медь, потребность в цинке нарастает у беременных женщин, кормящих матерей, плодов и детей в период интенсивного роста. Поэтому именно в эти критические периоды возникают цинкдефицитные состояния. При низкобелковом рационе беременных быстро развивается гипоцинкоз, падение уровня цинка в амниотической жидкости со снижением её бактерицидных свойств, повышение частоты преждевременных родов, слабости родовой деятельности, атонических кровотечений. Значительный гипоцинкоз наблюдается и при поздних гестозах беременных. Установлен тератогенный эффект гипоцинкоза: врождённые пороки сердца, расщепление нёба, гидроцефалия, микро – и анофтальмия, искривление позвоночника, грыжи. А адекватная терапия беременных обуславливает нормальное развитие плода. Суммируя вышеизложенное, следует заключить, что дефицит цинка отрицательно влияет на течение беременности, роды, лактацию и вызывает нарушение антенатального развития ребёнка.

Выяснено, что доношенный новорожденный ребёнок рождается без существенных запасов цинка. Причём установлена обратная коррелятивная связь между уровнем цинка, массой новорожденного с одной стороны и курением матери с другой. (B.R. Kuhner et al., 1987). Остаётся не до конца выясненным участие цинка в метаболической адаптации новорожденных детей к внеутробной жизни. По данным М.Ф. Дещёкиной с соавт. (1990), уровень цинка нарастает к третьему дню жизни, за-

тем к пятому дню снижается до исходного уровня. Повышения уровня цинка авторы связывают с его выходом из депо в критический переходный период метаболической адаптации к внеутробной жизни. Разноречивы сведения и в отношении динамики цинка у детей на первом году жизни. Одни исследователи указывают на его снижение, другие – повышение.

Доношенный ребёнок, а тем более недоношенный, рождаются без существенных запасов цинка и основным источником для них является **женское молоко**, в котором цинка в 1,5–2 раза выше, чем в коровьем. Кроме того, цинк в женском молоке содержится в более биодоступной форме. Причём содержание железа, меди и магния в грудном молоке более стабильно, в то время как с переходом молозива в зрелое молоко уровень цинка существенно снижается. Следует особо подчеркнуть важность рационального соотношения биоэлементов в пище. Так, изменение соотношения «кальций – цинк», «фосфор – цинк», «железо – цинк», «медь – цинк» приводит к угнетению абсорбции одного из них из желудочно-кишечного тракта (ЖКТ).

Гипоцинкоз проявляется потерей аппетита, снижением массы тела, задержкой развития, геофагией, гипоосмией, синдромом мальабсорбции, диареей, болезнью Прасада. Есть сведения, что дисбаланс цинка в диете ингибирует рак. Выявлена патогенетическая роль цинка при ряде генетических заболеваний.

Ведущим признаком гипоцинкоза является снижение его уровня в сыворотке крови. Уменьшение же цинка в эритроцитах свидетельствует об истощении тканевых резервов и прелатентного гипоцинкоза. Депо цинка являются скелетная мускулатура и кости.

Имеются противоречивые сведения о дисбалансе цинка при ряде заболеваний детей. Гипоцинкоз выявлен при дефицитных анемиях. Причём имеется прямая коррелятивная связь между тяжестью анемии и степенью гипоцинкемии. Ряд авторов указывают на патогенетическую роль гипоцинкемии в развитии рахита, пневмонии, хронической внутриутробной гипоксии, гипотрофии. Другие же исследователи выявили, наоборот, гиперцинкоз у новорожденных перенесших хроническую внутриутробную гипоксию. В период метаболической адаптации у таких детей отмечается истощение депо цинка и менее выраженная компенсаторная реакция в виде гиперцинкемии [14]. Они же указывают на то, что дисбаланс цинка в организме зависит от степени гипотрофии: при 1-ой степени уровень цинка снижается. Что свидетельствует о более интенсивном его включении в метаболические процессы. А при 2-ой степени – повышение, свидетельствующее о нарушении его утилизации и угнетении метаболических процессов.

Чрезвычайно важную роль цинк играет в иммунных процессах. Дефицит цинка приводит к атрофии тимико-лимфатической системы, снижению функции макрофагов, Т-лимфоцитов, депрессии клеточного звена иммунитета и уменьшению уровня иммуноглобулинов.

Следовательно, цинкдефицитное состояние у детей сопровождается нарушением клеточного и гуморального звеньев иммуногенеза, снижением неспецифической реактивности, что и является причиной их повышенной заболеваемости и смертности и вызывает необходимость в нутриентной и иммунологической коррекции.

Дефицит цинка связывают, в основном, с алиментарной его недостаточностью. Влияние же геохимической ситуации на развитие гипоцинкоза ещё не достаточно выяснено. Хотя, по данным ВОЗ (1977), выявлены значительные различия в содержании цинка в грудном молоке жительниц различных регионов. Так, высокие уровни цинка обнаружены в грудном молоке матерей Гватемалы, низкие – у матерей Венгрии, Швеции, Ирана, Египта. Отмечено и влияние отрицательных социальных факторов на развитие гипоцинкозов.

Биохимическими провинциями с высоким содержанием цинка являются Памир и Прикарпатье. А Оренбургская область, по данным А.П. Горенкова (1973), является гипоцинковой провинцией. И только введение в рацион цинка обеспечило достаточный привес телят.

Выявленное значимое техногенное влияние на геохимическую ситуацию по цинку. Так установлено, что содержание цинка в пыли различных пунктов может колебаться в 100 и более раз, резко меняя геохимическую ситуацию при выпадении осадков, что влияет на цинковый фон человека и животных.

Крайне мало сведений в отношении влияния цинковой биохимической ситуации Центральной Азии на здоровье человека.

Таким образом, резюмируя вышеизложенное, можно заключить, что цинкдефицитное состояние – одно из распространённых, хотя и менее изученных патологий, влияющих на здоровье, заболеваемость и смертность населения. Немаловажную роль в развитии гипоцинкоза играет геохимические особенности провинций, условия труда и быта, характер питания, социальный статус семьи. Особенно значимы эти факторы в критические периоды жизни человека: зачатие, беременность, роды, раннее детство.

Ещё одним важнейшим эссенциальным нутриентом, обеспечивающим нормальную жизнедеятельность организма, является **магний**. Магний – внутриклеточный ион, содержащийся в костях, скелетных мышцах, тканях и эритроцитах. Он является активатором множества ферментов, необходимых для процессов окисления и

фосфорелирования: активирует щелочную фосфатазу, креатинкиназу, пиروفосфатазу, кокарбоксилазу, АТФ, действует на миофибриллы. Магний участвует в образовании гемоглобина, регулирует освобождение медиаторов нервных импульсов из пресинаптических окончаний в центральной и периферической нервных системах. При недостатке магния у новорожденного ребёнка может быть остановка дыхания, необычный крик с преобладанием высокочастотных компонентов. Магнию отводится значительная роль в регуляции функции паращитовидных желез, обеспечении нормальных процессов обмена кальция, фосфора и минерализации костной ткани.

Особенно важна роль магния в регуляции эластичности эритроцитов. При его дефиците затрудняется прохождение эритроцитов по капиллярам, укорачивается их жизнь и развивается гемолитическая анемия.

Так же как и другие эссенциальные биотики, потребность в магнии нарастает в критические периоды развития организма ребёнка. В период метаболической адаптации новорожденного уровень магния претерпевает определённые изменения: падение к концу первых суток жизни, а через 3 дня – постепенное повышение до исходного уровня [14]. В этот период может наблюдаться транзиторная гипомagnesия, проявляющаяся симптомами гипервозбудимости. По данным ряда исследователей уровень магния в крови новорожденных коррелирует со степенью недоношенности и массой тела при рождении. Однако есть сведения, опровергающие данный постулат.

Гипомagnesия выявлена у детей недоношенных, со ЗВУР, с дефицитными анемиями, рахитом. А назначение препаратов магния улучшает течение этих заболеваний. Падение магния ниже критического уровня (0,49 ммоль/л) у детей со ЗВУР проявляется симптомами гипервозбудимости, сменяющейся синдромом энергетической недостаточности: гипотонией, адинамией, брадикардией, приступами апноэ, необычным криком.

Выявлена значительная роль магния в адаптации плода и новорожденного к гипоксии. У новорожденных, перенесших хроническую гипоксию во внутриутробном периоде, уровень магния в пуповинной крови выше, чем у здоровых детей. Экспериментальные данные так же показывают увеличение магния в организме в ответ на действие гипоксии.

Геохимическая ситуация провинции так же влияет на уровень магния в организме людей. ВОЗ установлены значительные различия уровня магния в молоке матерей различных регионов: в Заире он высокий, в Нигерии и Филиппинах – низкий. Отмечено влияние социального

фактора на уровень магния в организме: у горожанок он ниже, чем у сельчанок. У матерей, занимающихся физическим трудом он выше, чем у матерей – служащих. Имеются сведения и о том, что жители южных регионов СНГ, где чаще употребляются магниесодержащие продукты (помидоры, абрикосы, персики, курагу), население меньше страдает сердечно-сосудистыми заболеваниями. Имеются сведения и о том, что в зонах интенсивного аграрного производства в почве имеется дефицит магния, который вымывается из неё при поливах.

Несомненна роль магния в иммунных и адаптивных реакциях организма. При гипомagnesии в основном страдает гуморальное звено иммунитета, в частности выработка IgG и нарушается иммунная функция селезёнки. Экспериментальные исследования показали нарушение адаптивных функций и снижение реактивности организма при снижении содержания магния в пищевом рационе животных.

В противоположность многочисленным исследованиям по таким важнейшим нутриентам как железо, медь, цинк, магний, сведений относительно биологической роли лития крайне не достаточно. В земной коре лития достаточно много. Однако он в больших количествах извлекается из почвы в зонах **свекловодства и табаководства**. На значительное содержание лития в табаке указывают R .Voss et all (по Л.Г.Бондаревой, 1984). Ткани и органы человека значительно отличаются по содержанию лития. Наиболее богаты им ткани головного мозга, потом почки, печень, мышцы. При недостатке лития у людей может развиваться шизофрения (В.М. Павлюк, 1984). Литий обладает антигипоксическими свойствами, повышая активность дыхательных ферментов, оказывает адренолитическое, антигистаминное, антисеротониновое действие, регулирует функцию коры надпочечников. Соли лития регулируют равновесие между гуморальными и клеточными факторами иммунитета, оказывают иммунокорректирующее действие. Получен хороший эффект комплексной терапии аллергических заболеваний бикарбонатом лития. Есть данные о стимуляции литием миелинизации. Так, назначение больным при химиотерапии карбоната лития корригирует нейтропению и активизирует функцию гранулоцитов.

В тоже время большие дозы лития оказывают токсическое действие на ЦНС, ЖКТ и почки. Описан случай отравления хлоридом лития детей, выразившимся резким возбуждением с неадекватными хореическими движениями рук и ног. Дети не вступали в контакт, кричали, не могли стоять, сидеть, отмечалась невнятная речь, появились экстрасистолы. Отмечено так же, что литий, попадая в организм, вытесняет натрий и калий, особенно из миокарда, усиленно выводя их с мочой и ка-

лом. Сведений о содержании и динамике лития в организме беременных, матерей и детей нет.

Содержание лития в различных геохимических провинциях колеблется в значительных пределах (от 0,1 до 2,9 мг\кг). По данным Т.Ф.Боровик-Романовой с соавт.(1974) в Кыргызстане резко увеличено содержание лития в почве и растениях (36мг\кг). А в горах его уровень ещё выше (41мг\кг).

Однако ещё недостаточно изучено влияние на здоровье детей комплекса отрицательных экологических факторов в геохимически гетерогенных зонах. Мало сведений об особенностях биоэлементного обмена и их дисбалансе в наиболее ответственный период жизни детей: в ранний неонатальный период – период адаптации к внеутробным условиям существования. Между тем своевременная коррекция этих нарушений могла бы существенно облегчить адаптационно – компенсаторные реакции организма в экстремальных ситуациях, тем самым, снижая младенческую заболеваемость и смертность.

Основной задачей биогеохимической экологии является изучение влияния геохимических факторов среды на формирование, развитие и жизнедеятельность живых организмов. Причём Биосфера геохимически неоднородна, существуют различные природные, природно-техногенные и техногенные геохимические провинции с избытком, или недостатком эссенциальных металлов, оказывающих существенное влияние на биоэлементный фон организма, его формирование, рост, развитие, иммунитет, адаптацию, заболеваемость и смертность. Изучаются различные аспекты биогеохимической экологии, однако не достаточно изучена роль биоэлементов в метаболической адаптации новорожденных к внеутробным условиям существования и развития на первом году жизни в геохимически гетерогенных зонах.

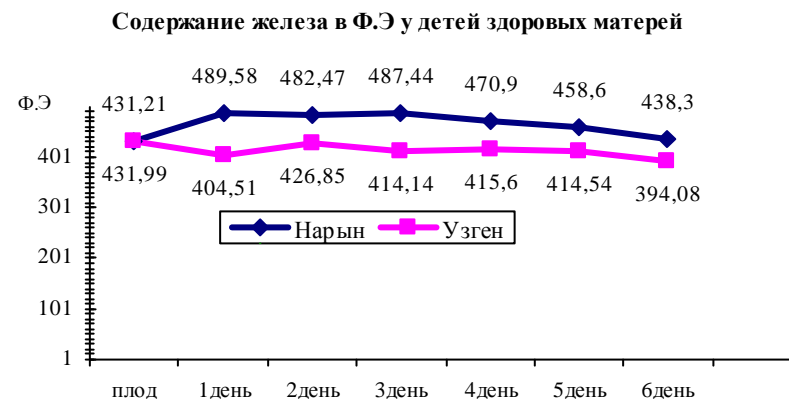
Мы исследовали динамику содержания основных эссенциальных металлов в форменных элементах (Ф.Э.) и плазме крови новорожденных детей в двух гетерогенных провинциях: в Нарыне, геохимически обеднённом железом, медью и цинком, и Узгене, с дефицитом в окружающей среде железа, меди и магния.

Методом ААС нами изучено содержание железа в форменных элементах и плазме крови матерей, плодов и новорожденных детей трёх исследованных групп низкогорья и высокогорья республики в динамике, в период адаптации к внеутробной жизни.

Анализ полученных данных выявляет одну общую закономерность: в обеих исследованных зонах во всех фракциях крови достоверно низкие уровни железа определяются у больных ЖДА матерей, их плодов и новорожденных детей ($p < 0,01$). В третьих группах уровни железа

во фракциях крови также снижены, но не столь значимо ($p < 0,05$). Динамика обмена железа в период метаболической адаптации ребенка к внеутробным условиям жизни представлена в рисунках 8 – 11.

Рис. 8



Содержание железа в Ф.Э у детей от больных ЖДА матерей

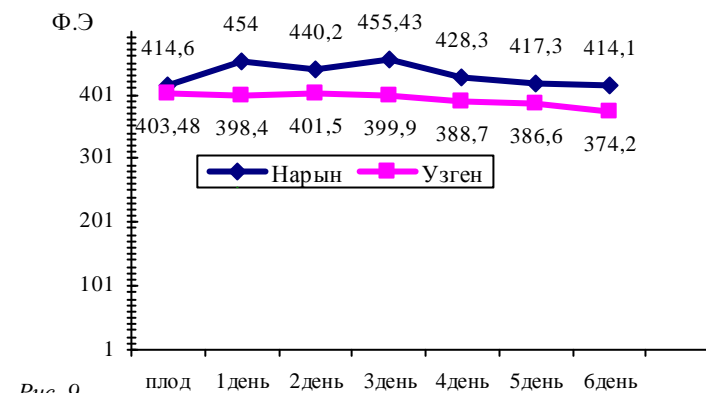


Рис. 9

Содержание железа в ФЭ у детей со ЗВУР

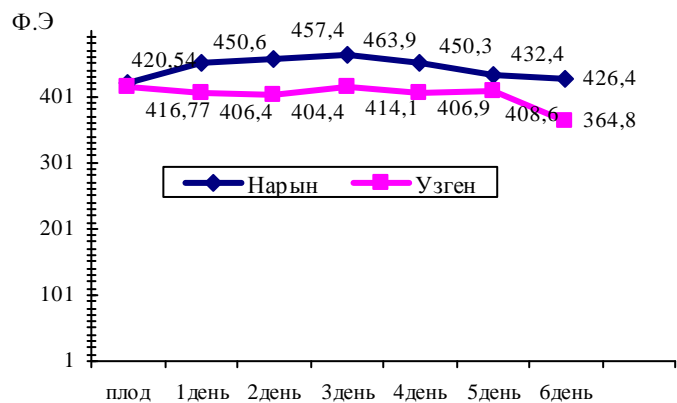


Рис. 10

Содержание железа в плазме детей от здоровых матерей

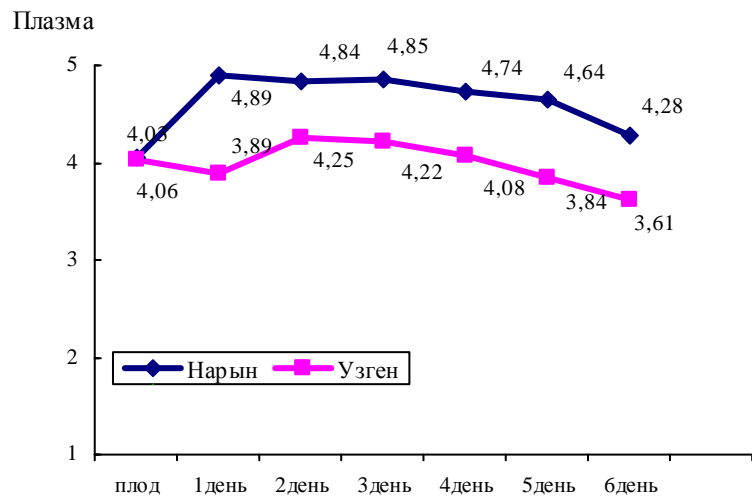


Рис. 11

Содержание железа в крови у детей с ЖДА

Плазма

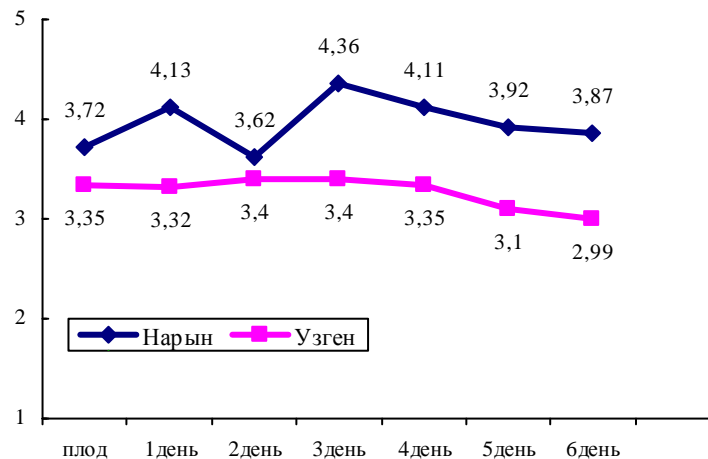


Рис. 12

Содержание железа в плазме у детей с ЗВУР

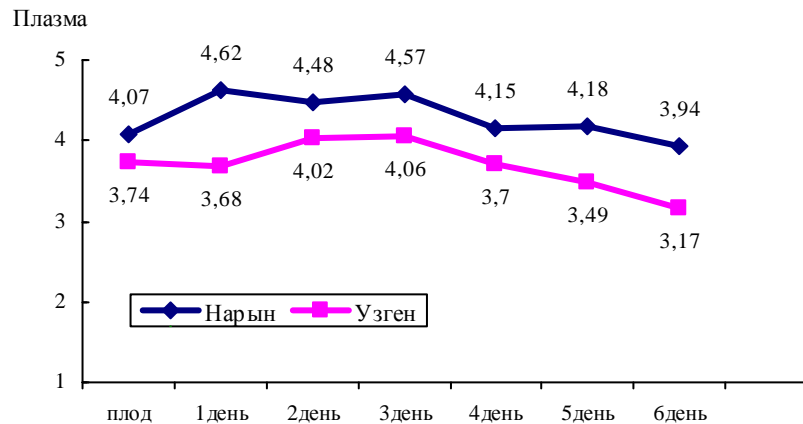


Рис. 13

Динамика изменения содержания железа в крови детей всех трёх групп идентична: увеличение к третьему и снижение к шестому дням жизни. Важно то, что в период метаболической адаптации к внеутробной жизни содержание железа и в Ф.Э. и в плазме крови новорожденных во всех трёх группах нарастает, что отражает компенсаторную реакцию организма новорожденного с мобилизацией фетального железа из депо и его повышенную утилизацию в условиях активации окислительных процессов. Однако эта реакция не столь интенсивна у детей-горцев второй и третьей групп. Так, в контрольной группе уровень железа в Ф.Э. повышается в среднем на 58,27 мкг/мл, в плазме – на 0,83 мкг/мл, а во второй соответственно: 39,38 и 0,41; третьей – на 30,05 и 0,55. Следовательно, в метаболической адаптации новорожденных высокогорья к внеутробным условиям существования большую роль играет железо. Однако, при утяжелении экологической ситуации (сочетанное воздействие высотной и анемической гипоксии) у новорожденных от матерей с ЖДА, а также при уменьшении фетальных запасов железа у больных детей со ЗВУР, интенсивность адаптивных реакции снижается. Это подтверждает тезис, что компенсаторные механизмы организма новорожденных не беспредельны и работают на грани срыва. Нарастание уровня железа в первые три дня следует рассматривать как успешную его мобилизацию из депонирующих органов, а последующие снижение – как усиленную утилизацию. Полученные данные свидетельствуют о значимой роли железа в антиоксидантной защите организма ребёнка при метаболической адаптации к внеутробной жизни. В то же время следует отметить, что дети высокогорья, рождённые от матерей с ЖДА и больные дети с ЗВУР имеют **врождённый гипозлементоз по железу** и адаптивные метаболические реакции у них протекают менее интенсивно, чем в контрольной здоровой группе детей. На наличие врождённого дефицита железа указывают и другие исследователи [23, 26, 30].

Резюмируя полученные результаты, следует отметить, что на развитие гипозлементоза по железу у новорожденных высокогорья влияет отрицательный комплекс средовых факторов. В первую очередь – геохимические особенности высокогорья: низкое содержание в окружающей среде железа. Во-вторых, на развитие сидоропении у горцев влияет и фактор высокогорной гипоксии. Исследователями доказано, что при гипоксии нарушается усвоение и повышается выведение железа из организма. Более того, у новорожденных, подвергнутых сочетанному воздействию высотной и анемической гипоксии, нами выявлена врождённая сидоропения. А метаболические компенсаторные реакции при адаптации к внеутробным условиям существования выражены у них менее интенсивно, чем у детей контрольной группы. Что указывает на напря-

жённость компенсаторных механизмов у этой группы детей. В-третьих, как уже указывалось, дети второй и третьей групп – из семей медико-биологического и социального риска, что доказывает роль и этих отрицательных средовых факторов в обмене железа: депонировании в фетальном периоде, мобилизации и утилизации для антиоксидантной защиты организма ребёнка в раннем неонатальном периоде – периоде адаптации к внеутробной жизни.

Таким образом, чем выраженнее сидоропения у матери, тем меньше запасов железа откладывается в организме её плода. У матерей Узгена, страдающих ЖДА, рождаются дети с врождённым дефицитом железа. А компенсаторный выброс фетального железа из депо отмечен только у новорожденных первой группы и то в незначительной степени, а у опытных групп детей эта адаптивная реакция отсутствует. Так, ко вторым суткам у детей контрольной группы уровень железа в Ф.Э. вырос в среднем на 22,34 мкг/мл, а в плазме – на 0,36 мкг/мл, то у второй группы соответственно на 3,16 и 0,13 мкг/мл. У третьей же группы железо в Ф.Э. вообще не нарастает, и незначительно повышается в плазме (на 0,34 мкг/мл). Следовательно, в метаболической адаптации к внеутробной жизни компенсаторные реакции со стороны обмена железа срабатывают, и то в незначительной степени только у детей контрольной группы Узгена. А в опытных группах отмечен их срыв. Существенной разницы в содержании железа в крови детей высокогорья и низкогогорья нет. Объясняется это тем, что обе геохимические провинции характеризуются низким содержанием железа. Однако, у всех трёх групп матерей и детей Узгена отмечено несколько более низкое ($p > 0,05$) содержание железа в крови, чем у горцев, особенно в группах медико – биологического и социального риска. Связано это занятостью их на вредном табачном производстве.

Нами проведено сравнительное изучение содержания меди в организме матерей двух исследованных зон, геохимически дефицитных не только по железу, но и меди.

В плазме матерей Нарына количество меди выше, чем в Ф.Э., что свидетельствует о компенсаторном выбросе меди из депо при действии высокогорной гипоксии. Доказательством компенсаторной гиперкупремии у матерей, усиленной мобилизации меди из депо является и то, что при сочетанной высотной и анемической гипоксии у матерей с ЖДА, уровень меди в плазме матерей ещё выше ($p < 0,05$), чем в контрольной группе. Но у матерей, родивших больных детей с ЗВУР, имеется уже тенденция к гипокупремии ($p > 0,05$). Утилизация же, о которой мы судим по содержанию меди в форменных элементах, у матерей не нарушена, так как нет достоверной разницы в её уровне между группами ($p > 0,05$). Динамика обмена меди в организме новорожденных детей в

период метаболической адаптации к внеутробным условиям жизни приведены в рисунках 14 – 19.

Содержание меди в ФЭ у детей от здоровых матерей

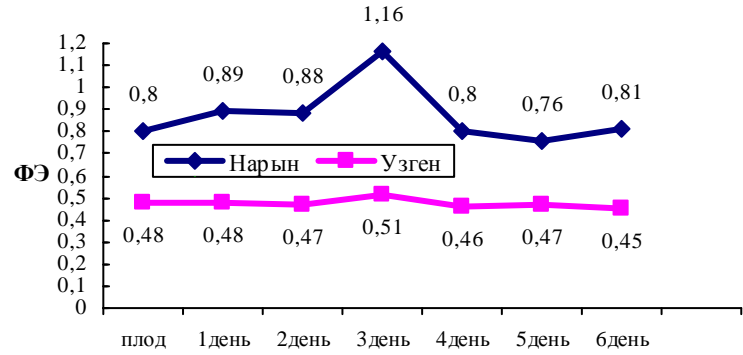


Рис. 14

Содержание меди в плазме у здоровых детей

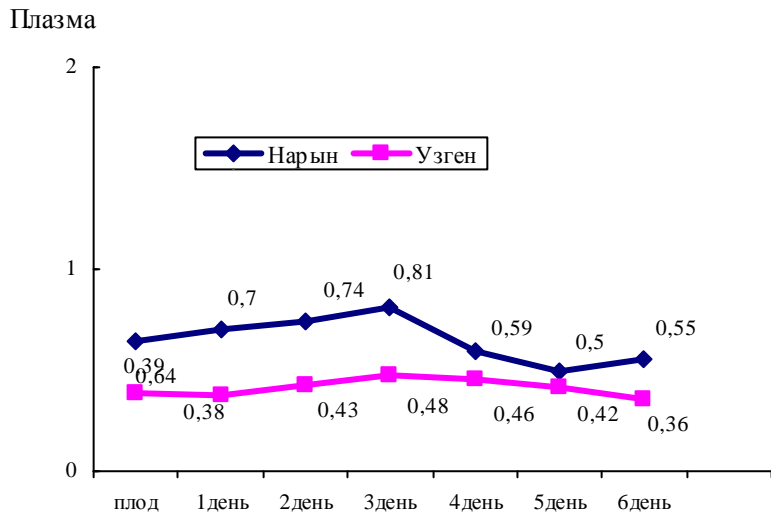


Рис. 15

Содержание меди в ФЭ у детей от больных ЖДА матерей

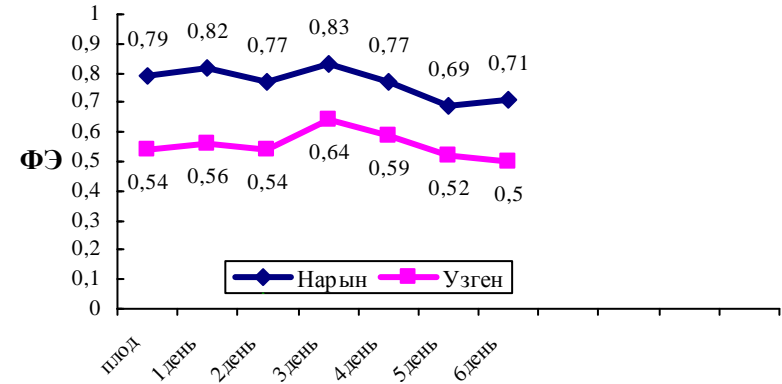


Рис. 16

Содержание меди в ФЭ у детей со ЗВУР

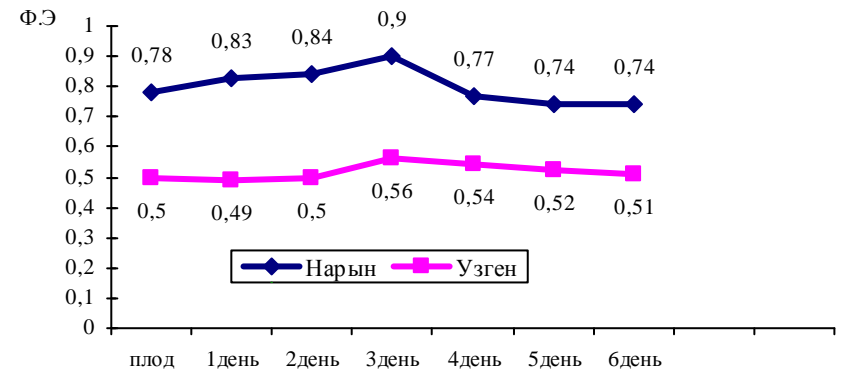


Рис. 17

Содержание меди в плазме у детей от больных ЖДА матерей

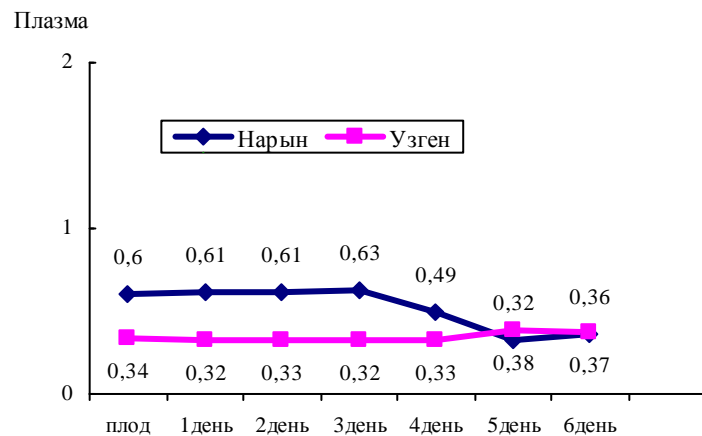


Рис. 18

Содержание меди в плазме у детей со ЗВУР

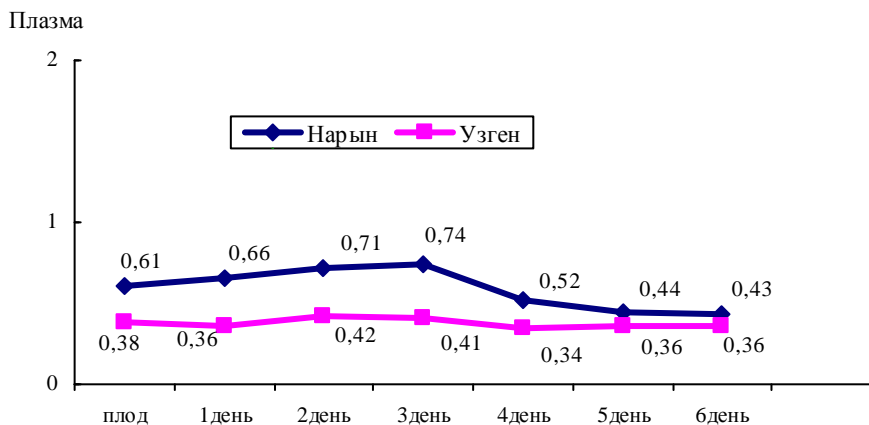


Рис. 19

В организме плодов и новорожденных содержание меди как в Ф.Э., так и плазме достоверно ($p < 0,05$) ниже. Причём более низкий её уровень отмечается в крови детей второй группы. Снижена и её мобилизация и утилизация.

В динамике в первые сутки жизни уровень меди ($p < 0,05$) меди нарастает, но более интенсивно только у детей контрольной группы (на 0,09 мкг\мл в Ф.Э. и 0,06 – в плазме). А во второй группе интенсивность роста незначительна (соответственно 0,03 и 0,01). Немного лучше ситуация в третьей группе (0,05 и 0,05). Повышение содержания меди в организме новорожденных продолжается в течение трёх дней, потом идёт снижение. Выявленная динамика свидетельствует об участии меди в метаболической адаптации новорожденных и антиоксидантной защите. Как известно, медь-содержащий фермент – супероксиддисмутаза – участвует в первом звене антиоксидантной защиты. В контрольной группе эти компенсаторные реакции интенсивнее, чем в опытных группах. Таким образом, на средовый фактор высокогорья организм матери отвечает гиперкупремией, наиболее выраженной при сочетанной гипоксии – высотной и анемической. У новорожденных детей эта адаптивная реакция не столь значима ($p > 0,05$), особенно при действии сочетанных факторов гипоксии (высотной и анемической) и в группах медико-биологического и социального риска. Следовательно, в развитии **медьдефицитных состояний** у новорожденных высокогорья играет роль комплекс отрицательных средовых факторов. Во-первых – это фактор высокогорной гипоксии, ведущий к более напряжённому обмену меди, а в условиях сочетанной гипоксии обмен меди находится на грани срыва. Во-вторых, развитию медьдефицитных состояний у детей высокогорья способствуют и геохимические особенности, так как республика в целом является провинцией, обеднённой содержанием меди, причём с ростом высоты местности отмечено убывание меди в почвах и растениях. В третьих, играют роль и действие отрицательных медико-биологических и социальных факторов.

В плазме крови матерей Узгена содержание меди выше, чем в Ф.Э. ($p < 0,01$), что можно объяснить мобилизацией её из депонирующих органов для снабжения плода. Более низкий её уровень в плазме матерей второй группы можно объяснить низким уровнем меди в депо. На истощение депо меди в организме больных анемией матерей указывают и другие исследователи.

В то же время утилизация меди выше у больных анемией матерей: в Ф.Э. крови у матерей второй группы уровень меди выше ($p < 0,01$), чем у матерей контрольной группы. Повышенную утилизацию можно рассматривать как компенсаторную реакцию матерей-анемиков для улучшения биосинтеза гемоглобина.

Уровень меди в организме плодов и новорожденных детей достоверно ниже, чем у их матерей, особенно у детей второй группы ($p < 0,01$). Причём во всех трёх группах детей Узгена утилизация меди преобладает над мобилизацией из депо. Наиболее выражена эта реакция также у детей второй группы, что свидетельствует об истощении депонирующей меди органов. Динамика изменения содержания меди во всех группах идентична: постепенное повышение к третьему дню жизни с таким же постепенным снижением. Повышение уровня меди нами расценивалось как компенсаторная реакция в условиях метаболической адаптации к внеутробной жизни, как фактор антиоксидантной защиты организма ребёнка. Но повышение уровня меди в плазме детей опытных групп к 5-ому дню жизни указывает и на нарушение и процессов её утилизации. Аналогичные результаты были получены М.Ф.Дещёкиной (1990). Таким образом, обмен меди в организме новорожденных детей Узгена проявляется симптомами дизадаптации, значимо выраженные у детей медико-биологического и социального риска.

Сравнительное изучение метаболизма меди в организме матерей и их детей в условиях высокогорья и низкогорья выявило достоверные различия. Количество меди снижено в Ф.Э. ($p < 0,001$ до $< 0,01$) и плазме крови ($p < 0,01$ до $p < 0,05$) всех групп матерей и детей низкогорья по сравнению с аналогичными группами высокогорья.

Таким образом, при действии более сложного комплекса средовых факторов Узгена, нарушены все фазы обмена меди в организме матерей и их детей: депонирование, мобилизация и утилизация. Более высокое содержание меди в организме горцев связано с влиянием высокогорной гипоксии. Отмечен рост гиперкупремии с ростом высоты местности и в условиях двойной гипоксии у взрослых и у детей старшего возраста на Памире. У новорожденных же детей сочетанное действие высотной и анемической гипоксии на фоне геохимической обеднённости медью вызывает срыв адаптационных реакций в семьях медико-биологического и социального риска. Нарушается срыв всех звеньев компенсации медного обмена: депонирование, мобилизация и утилизация. В ещё более отягощённой техногенными факторами среде Узгена симптомы дизадаптации значимо выраженнее.

Эссенциальным металлом, участвующим в фундаментальных жизненных процессах организма является цинк. Цинк стабилизирует проницаемость клеточных и внутриклеточных мембран, ограничивает высвобождение из тучных клеток гистамина, участвует в антиоксидантной системе организма, защищая мембранные структуры от токсического влияния продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ). Важна роль цинка в обмене белков, жиров, углеводов, гормонов. Цинк влияет на процессы органогенеза и иммуногенеза. Однако его роль в метаболической адаптации новорожденных к внеутробной жизни и к экстремальным факторам внешней среды

не до конца ещё изучены. Мы исследовали метаболизм цинка в организме матерей и детей в период адаптации к внеутробной жизни в условиях высокогорья и низкогорья республики, геохимически гетерогенных по содержанию цинка. Данные по содержанию цинка в организме матерей и детей Нарына и Узгена приведены в рисунках 20-25.

Содержание цинка в ФЭ у детей от здоровых матерей

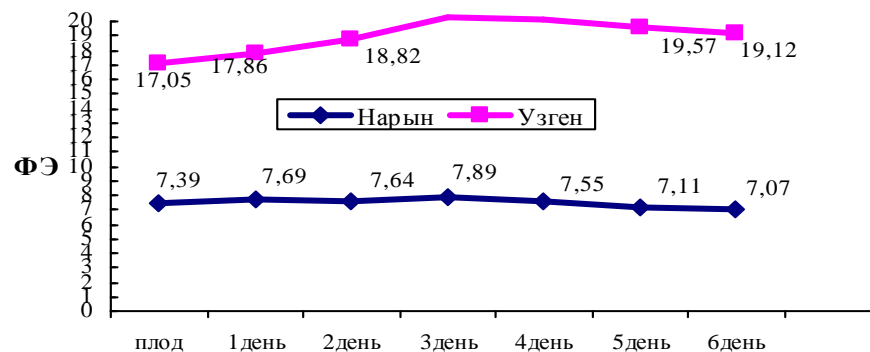


Рис. 20

Содержание цинка в ФЭ у детей от больных ЖДА матерей

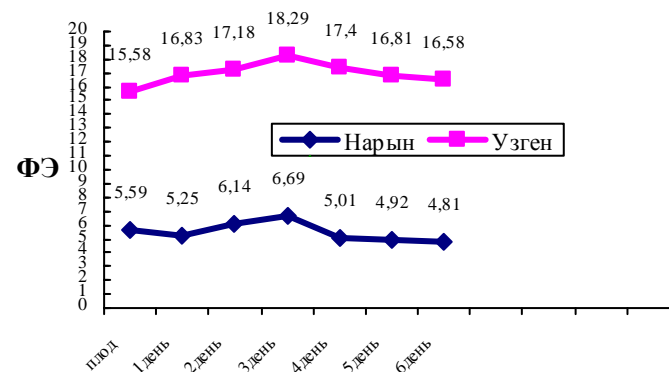


Рис. 21

Содержание цинка в ФЭ у детей со ЗВУР

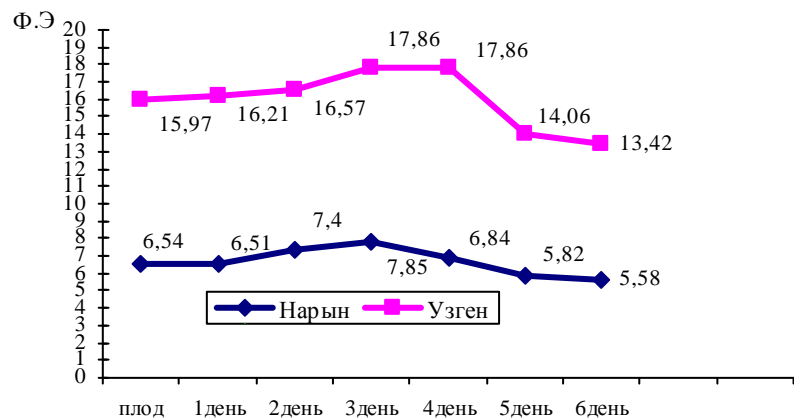


Рис. 22

Содержание цинка в плазме у детей от больных ЖДА матерей

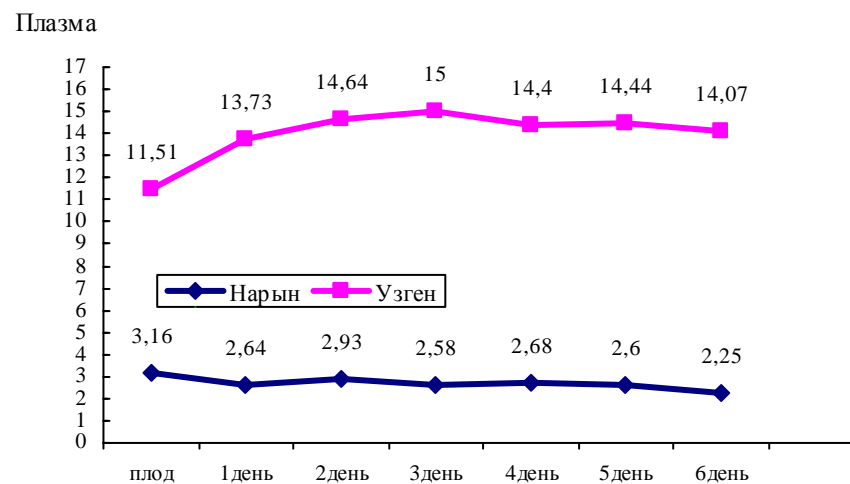


Рис. 24

Содержание цинка в плазме у детей здоровых матерей

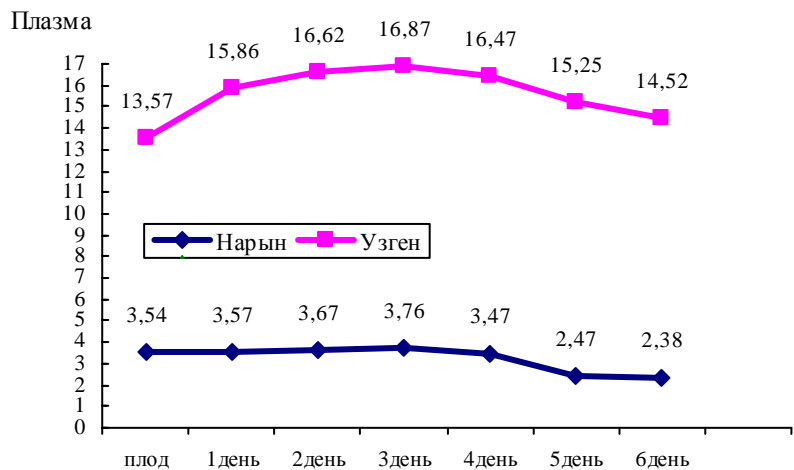


Рис. 23

Содержание цинка в плазме у детей с ЗВУР

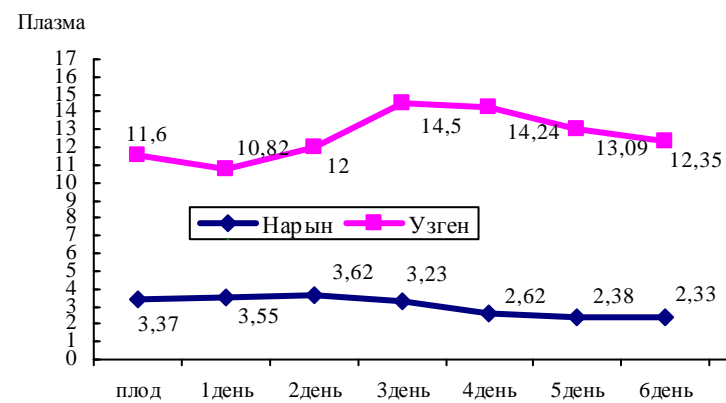


Рис. 25

Уровень цинка в Ф.Э. и плазме крови матерей, плодов и новорожденных контрольной группы Нарына выше, чем в опытных группах ($p < 0,05$). Как известно, основным источником цинка являются продукты животного происхождения: мясо, молоко, яйца, рыба. Есть исследования о возникновении цинкдефицитных состояний у плохо питающихся беременных. Кроме того, отмечено появление этих состояний у многорожавших матерей, у матерей с поздним гестозом. Матери наших опытных групп и относятся к семьям медико-биологического и социального риска.

Уровень цинка в Ф.Э. крови плода достоверно ($p < 0,001$) ниже, чем в Ф.Э. крови их матерей. А в плазме пуповинной крови опытных групп его уровень выше ($p < 0,05$), что следует рассматривать как компенсаторный выброс цинка из депонирующих органов матери при дополнительной стресс-ситуации. Ряд исследователей А.Т.Тураев (1973) Т.П.Григорьева (1974) выявили при анемиях повышение цинка в эритроцитах, и связывали это с компенсаторной реакцией на гипоксию повышенной выработкой карбоангидразы эритроцитов. В наших же исследованиях выявлено снижение цинка во всех фракциях крови у детей второй группы, свидетельствующее о более глубоком дисбалансе обмена цинка. Динамика содержания цинка в организме новорожденных в период адаптации к внеутробной жизни идентична во всех трёх исследованных группах. Нарастание в первые три дня, отражающая процесс мобилизации цинка из депо для антиоксидантной защиты от продуктов ПОЛ, и снижение в последующие дни, свидетельствующая об его утилизации. Однако, как видно из таблицы, у детей от матерей с анемией все фазы обмена цинка: депонирование, мобилизация и утилизация резко снижены ($p < 0,05$ до $0,001$), что свидетельствует о срыве компенсаторных реакций со стороны обмена цинка в условиях сочетанной гипоксии. Более низкий уровень цинка в крови больных детей является итогом пониженного депонирования. На уменьшение фетальных запасов цинка у детей со ЗВУР указывает и М.Ф. Дещёкина с соавт (1990).

В обеих фракциях крови матерей опытных групп Узгена уровень цинка ниже, чем у контрольной группы матерей ($p < 0,05$).

Обусловлено это действием на организм матерей более осложнённого комплекса средовых факторов – медико-биологических и социальных. Особенно табачного производства. В литературе есть сведения об отрицательном влиянии курения на содержание цинка в организме и о быстром развитии **цинкдефицитного состояния** при низкобелковой диете.

В Ф.Э. крови плода содержание цинка ниже, особенно в опытных группах. ($p < 0,05$). Однако, в плазме крови детей опытных групп содержание цинка несколько выше, чем в контрольной группе ($p > 0,05$), что обусловлено повышенной его мобилизацией из фетальных депо в ответ на анемическую гипоксию и на ЗВУР.

В период адаптации к внеутробной жизни во всех трёх группах детей динамика идентична: повышение к третьему и снижение к шестому дням жизни. Наиболее интенсивный компенсаторный выброс цинка из депо отмечается у детей контрольной группы, менее – у опытных групп. Так, в контрольной группе уровень цинка в Ф.Э. крови повышается на 2,37 мкг/мл, во второй – на 1,46 и в третьей – на 1,65. Как уже указывалось, повышение уровня цинка в Ф.Э. крови объясняют компенсаторным повышением карбоангидразы эритроцитов при действии экстремальных факторов. В частности у наших детей – адаптацией к внеутробной жизни. У детей опытных групп эта реакция менее интенсивна. Снижение же уровня цинка является следствием его утилизации.

Сравнительное же изучение содержания цинка в организме жителей двух геохимически гетерогенных зон выявило **дефицит этого металла у горцев**. У матерей, плодов и новорожденных детей всех трёх групп высокогорья уровень цинка снижен по сравнению с аналогичными группами низкогогорья во всех фракциях крови с высокой степенью достоверности ($p < 0,001$). Этот факт установлен впервые и требует детального разьяснения. По содержанию цинка в почве и растениях имеются резкие различия в содержании цинка различных регионов Земли. По данным В.В. Ковальского (1982) почвообразующие породы России по содержанию цинка могут различаться в 25 – 170 раз. А растения пастбищ Центральной Азии содержат мало цинка, что обуславливает развитие эндемического зимне-весеннего паракератоза крупного рогатого скота. Эта обеднёность цинком окружающей среды и является одним из факторов развития цинкдефицитных состояний у беременных и детей. Биоэлементный состав организма зависти и от качества пищи. У жителей Узгена в пищевом рациона преобладают углеводы. А при избытке углеводной пищи из организма выводится железо и накапливается цинк. Следует так же иметь ввиду, что в Биосфере существует антагонизм металлов: цинка с железом, железа с медью, цинка с медью.

Среди эссенциальных биоэлементов особое место занимает магний. Он является активатором множества энзимов, необходимых для процессов окисления и фосфорелирования. Важнейшими свойствами магния является то, что он необходим для поддержания эластичности эритроцитов. При его дефиците нарушается прохождение эритроцитов по капиллярам и развивается гемолитическая анемия. Магний играет незаменимую роль в обменных процессах в миокарде, участвует в биосинтезе гемоглобина. Однако его роль в антиоксидантной защите организма новорожденного в стрессовых ситуациях и в метаболической адаптации в раннем неонатальном периоде ещё не достаточно ясна. Мы изучили уровень и динамику магниевого обмена в организме матерей и детей высокогорья и низкогогорья республики.

Значимых различий в содержании магния в Ф.Э. и плазме крови матерей исследованных групп Нарына не выявлено. Имеется небольшое снижения магния в Ф.Э. и повышение в плазме крови у матерей, родивших больных со ЗВУР, возможно связанное с компенсаторной мобилизацией магния из депо. У плода уровень магния снижен во всех фракциях крови детей опытных групп по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$). Динамика обмена магния в раннем неонатальном периоде приведены в рисунках 26 – 31.

Содержание магния в Ф.Э у детей здоровых матерей

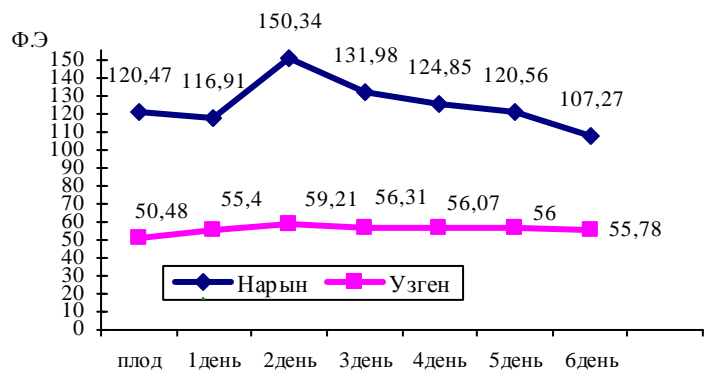


Рис. 26

Содержание магния в Ф.Э у детей от больных ЖДА матерей

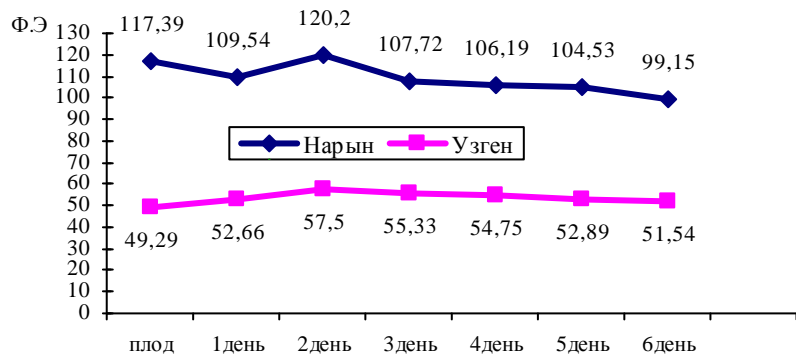


Рис. 27

Содержание магния в ФЭ у детей со ЗВУР

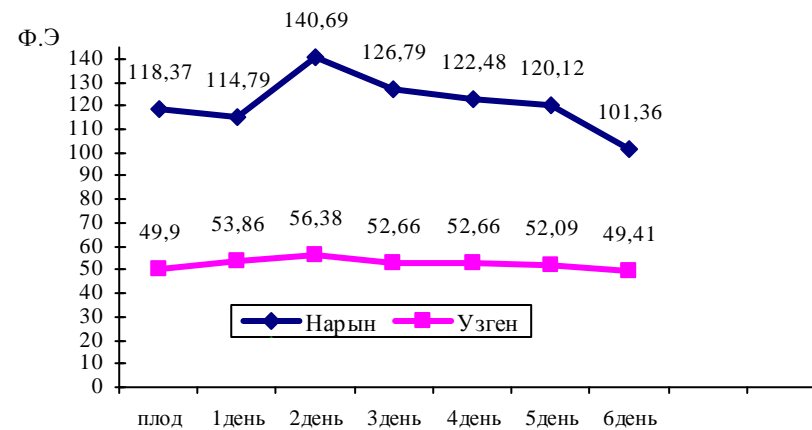


Рис. 28

Содержание магния в плазме детей от здоровых матерей

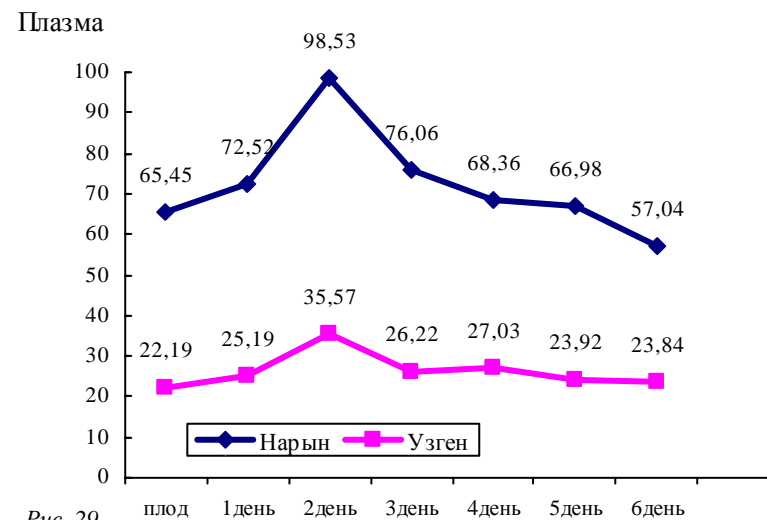


Рис. 29

Содержание магния в плазме у детей с ЖДА

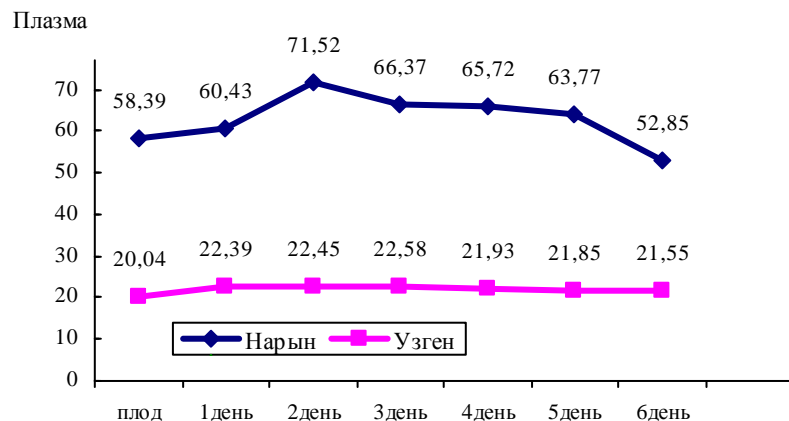


Рис. 30

Содержание магния в плазме у детей с ЗВУР

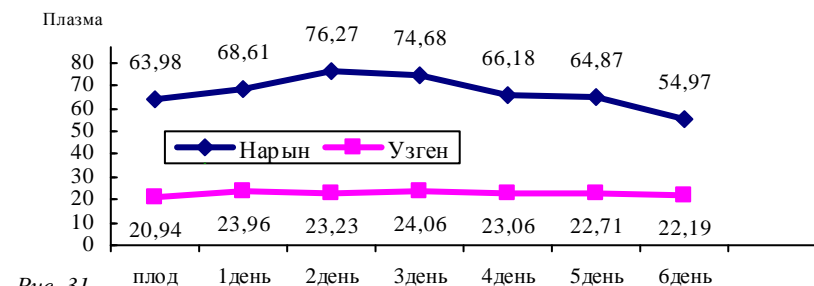


Рис. 31

Следовательно, от здоровых матерей в организм плода поступает больше магния, чем от больных ЖДА. Эта же закономерность остаётся и весь период метаболической адаптации новорожденных к внеутробной жизни. В первые сутки жизни уровень магния падает в Ф.Э. крови и нарастает в плазме, что свидетельствует о компенсаторном выходе магния из депо при адаптации к внеутробной жизни. Причём наиболее интенсивно идёт эта реакция у детей контрольной группы ($p < 0,001$). Таким образом, в антиоксидантной защите организма новорожденного при пе-

реходе к внеутробной жизни значимую роль играет магний. Эта реакция снижена у детей, рождённых от матерей с ЖДА и детей со ЗВУР. Динамика изменения уровня магния в первые шесть дней идентична с предыдущими металлами, но пика достигает раньше – на второй день. Как и мобилизация, так и утилизация магния более выражены у детей контрольной группы. Это можно объяснить более выраженной реакцией на высотную гипоксию здоровых детей. На повышение в организме магния в условиях гипоксии указывают многие исследователи. При дополнительных стресс-воздействиях у детей опытных групп эти адаптивные реакции выражены менее интенсивно на грани срыва. Отмечается напряжение всех звеньев компенсации: депонирование, мобилизация и утилизация.

Содержание магния в организме матерей всех трёх групп Узгена так же не имеют значимых различий, хотя его уровень ниже в опытных группах ($p > 0,05$). В крови их плодов отмечается повышение уровня магния в плазме крови, свидетельствующее об интенсивной мобилизации из фетальных депо. Эта компенсаторная реакция более интенсивна у плодов контрольной группы. У новорожденных в первые два – три дня также продолжается усиленная мобилизация магния из депо, а потом – гипомagnesия, свидетельствующая об усиленной утилизации. И эти фазы обмена магния более выражены у детей контрольной группы ($p < 0,05$). Почти нет динамики магниевых обмен у детей от матерей с ЖДА, что свидетельствует о напряжении адаптивных реакций на грани срыва.

Нами впервые установлено резкое снижение магния у матерей, плодов и новорожденных детей низкогорья по сравнению с аналогичными группами высокогорья. Причём снижение отмечается во всех фракциях крови с очень высокой степенью достоверности во всех исследованных группах и весь период метаболической адаптации ($p < 0,001$). Повышенное содержание магния в организме горцев частично связано с действием факторов высокогорья. Об этом свидетельствуют и данные других исследователей. Но, по нашему мнению, на низкий уровень магния в организме узгенцев решающее влияние оказывает геохимический и техногенный факторы. Исследователями установлено, что в аграрных зонах с многолетними поливами магнием вымывается из почвы и, соответственно, магниевый гипозлементоз идёт по всем звеньям трофической цепочки: «почва – вода – растения – человек». Кроме того, как уже указывалось, выявлен антагонизм металлов: поглощение магния угнетается цинком. А Узген является гиперцинковой провинцией.

Из всех эссенциальных биоэлементов наименее изученным является литий. А его роль в жизнедеятельности и адаптации к экстремальным ситуациям плода и новорожденного вообще ещё не изучена. Ионы

лития влияют на нейрорефлекторную деятельность, оказывают стимулирующее влияние на корковый слой надпочечников, регулируют равновесие между клеточным и гуморальным звеньями иммунитета, обладают иммунокорректирующим действием. Установлено, что соли лития обладают антигипоксическим эффектом, повышая активность дыхательных ферментов.

На содержание лития в Биосфере оказывают влияние геохимические особенности почвы, техногенные и антропогенные факторы. Он в больших количествах извлекается из почвы в зонах свекловодства и табаководства. Значительно содержание лития в табаке.

Данные по изучению литиевого обмена исследованных групп приведены в рисунках 32-37.

Содержание лития в Ф.Э у детей здоровых матерей

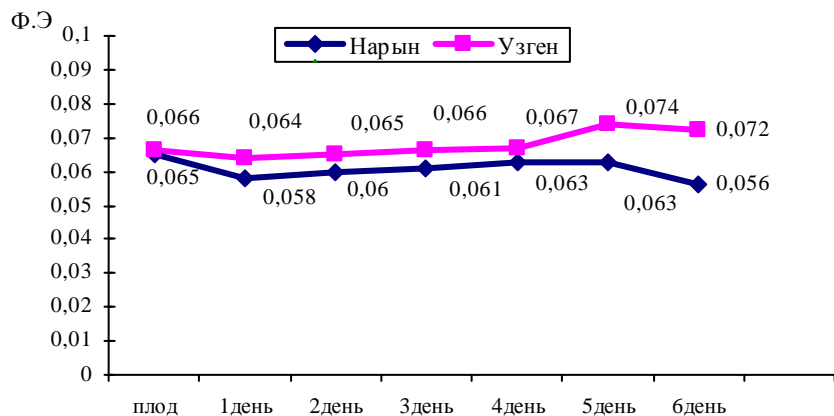


Рис. 32

Содержание лития в Ф.Э у детей от больных ЖДА матерей

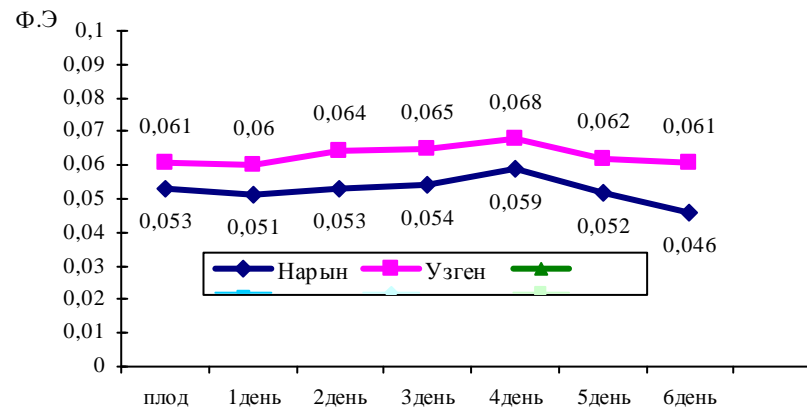


Рис. 33

Содержание лития в Ф.Э у детей со ЗВУР

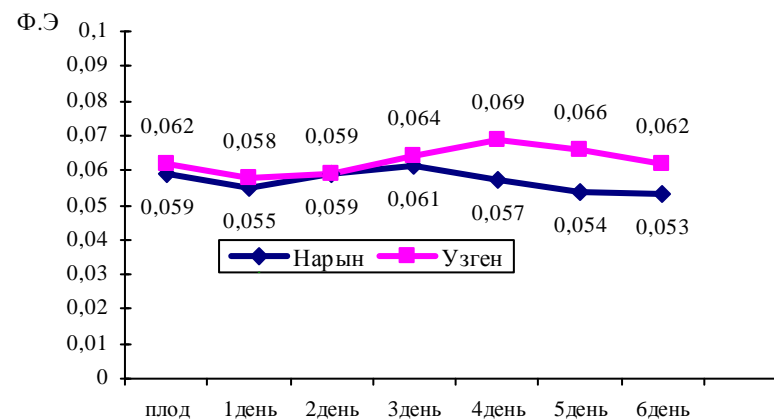


Рис. 34

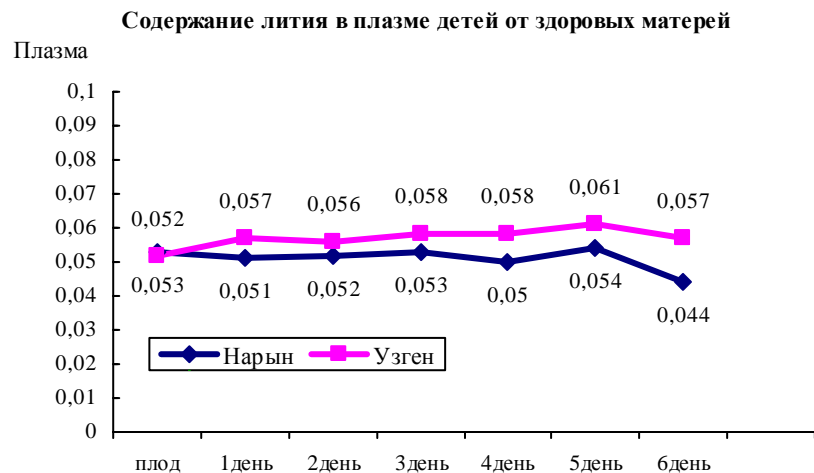


Рис. 35

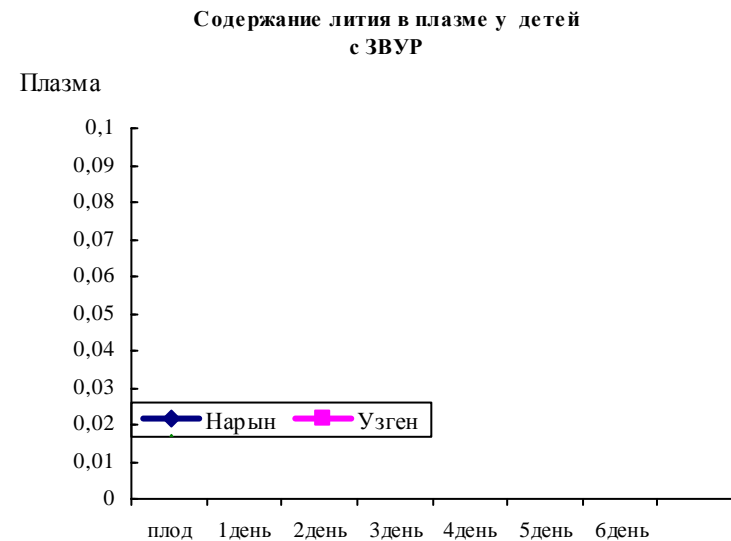


Рис. 37

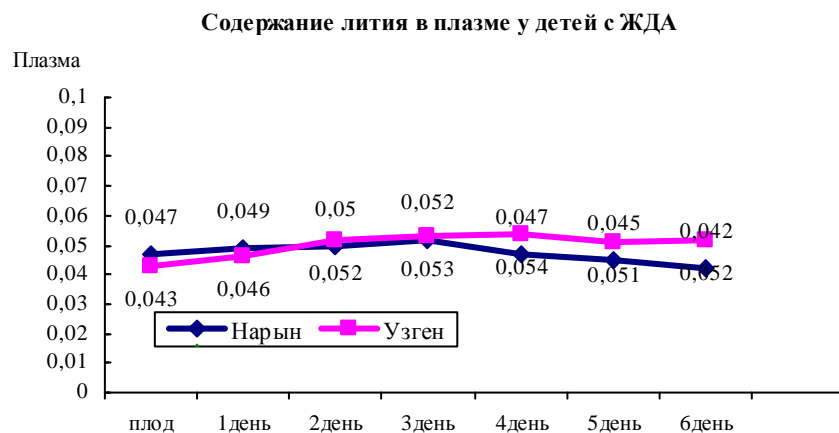


Рис. 36

Нами проведено сравнительное изучение показателей содержания лития в организме жителей высокогорья и низкогорья. По данным С.Д. Алиева с соавт.(1990), содержание лития в различных геохимических провинциях колеблется от 0,1 до 2,9 мг/кг. Выявлено значительное повышение уровня лития в техногенно загрязнённых зонах. Значительное увеличение лития в почвах и растениях Кыргызстана выявили Т.Ф.Боровик-Романова с соавт. (1974). Причём в горных провинциях, по их данным, уровень лития выше. Кроме того, имеются сведения о высоком содержании лития в табаке, а почвы, где выращивался табак, им обеднены.

В наших же исследованиях содержание лития во всех фракциях крови выше у матерей, плодов и новорожденных Узгена. Это противоречие может быть объяснено только одним – табачным производством, в которое вовлечены беременные. Отрицательное воздействие табака начинается уже с антенатального периода и продолжается всю дальнейшую жизнь. И вовлечение детей в табачное производство представляет угрозу здоровью последующих поколений.

У новорожденных высокогорья прослеживаются положительные корреляционные связи между показателями красной крови и уровнем железа, медью, цинком (ч от +0,27 до +0,64). У новорожденных низкогорья, особенно опытных групп, эти связи слабо выражены, или отрица-

тельны (+0,34 до -0,3). В контрольной группе новорожденных высокогорья положительные связи между содержанием железа в обеих фракциях крови (с +0,64), а в опытных группах и во всех группах низкогорья корреляционные связи слабо выражены, или не прослеживаются, что свидетельствует о дисбалансе обмена железа в условиях двойной гипоксии и ухудшении экологической ситуации. Умеренно выражены корреляционные связи в контрольной группе высокогорья между показателями: «железо-магний», «железо-литий», «магний-литий» в Ф.Э. и «медь-цинк», «медь-литий» в плазме крови. У новорожденных опытной группы низкогорья положительные связи прослеживаются между показателями «железо-медь», «медь-литий» в Ф.Э. и «железо-литий», «цинк-литий» в плазме крови. В остальных случаях эти связи слабо выражены, или отрицательны. Таким образом, при изучении корреляционных взаимоотношений между биоэлементами выявлен дисбаланс в обмене биоэлементов между фракциями крови и между собой.

Резюмируя проведенные исследования, следует констатировать, что на биоэлементный фон матерей, их плодов и новорожденных детей влияет комплекс средовых факторов. В условиях высокогорья – это геохимические, природно-климатические и социальные факторы, в условиях низкогорья – присоединяется и техногенный фактор. В условиях высокогорья в развитии гипозэлементозов и дисэлементозов на первый план выступает фактор высокогорья, а в низкогорье – техногенный. При ухудшении экологической ситуации наступает напряжение и, даже, срыв антиоксидантных, компенсаторных реакций со стороны биоэлементного обмена. Установлены различия биоэлементного состава жителей различных зон: в Нарыне – гипоцинкоз и гиполитемия, в Узгене – гипомагнемия.

Глава 4 ДИНАМИКА БИОЭЛЕМЕНТОВ И СОСТОЯНИЕ ЗДОРОВЬЯ ДЕТЕЙ ПЕРВОГО ГОДА ЖИЗНИ ЭКОЛОГИЧЕСКИ ГЕТЕРОГЕННЫХ ЗОН

Анализ особенностей развития детей в двух гетерогенных зонах и их заболеваемости на первом году жизни показал значительные различия этих показателей (табл. 39).

Таблица 39

Характер вскармливания и заболеваемость
детей на первом году жизни (в %).

	Возраст	Кол-во.	Грудное	Рах-ит	Гипотр.	Анемия.	Восп. заб.	Кишеч. инф.
Нарын	1м.	47	85,11	21,28	8,51	8,50	-	2,13
	3м.	40	62,50	50,0	15,0	32,50	2,50	7,5
	6м.	33	45,46	57,57	24,24	54,54	12,1	18,2
	1год	31	45,16	41,93	41,93	41,93	22,6	6,45
Узген	1м.	27	81,48	29,62	14,81	14,80	-	-
	3м.	27	77,77	55,55	22,22	51,85	7,04	7,04
	6м.	23	60,86	60,86	60,86	60,86	26,1	13,0
	1год	42	80,95	66,67	73,81	73,81	26,2	26,2

Анализ показывает, что процент детей высокогорья получающих естественное вскармливание не столь оптимален (62,25%). У детей Узгена положение с естественным вскармливанием лучше (76,47%). Причём в Нарыне с возрастом процент детей, лишённых грудного молока прогрессивно ($p < 0,001$) нарастает и к году только 45,16% детей находятся на естественном вскармливании. В противоположность им дети Узгена получают грудное молоко весь первый год жизни в высоком проценте случаев (к году – 80,95%). Прикорм в обеих зонах вводился качественно не полноценный, однообразный. В основном в виде маннх каш, а потом пищей семейного стола. Пищевой же рацион семей, как указывалось нами, особенно в Узгене, низкого качества. А на смешанном и искусственном вскармливании дети

получали только немодифицированное коровье молоко. Мясные продукты дети практически не получали.

Дети Узгена гораздо чаще болеют рахитом, чем дети Нарына ($p < 0,01$), гипотрофией ($p < 0,001$), анемией ($p < 0,001$), воспалительными заболеваниями ($p < 0,001$) и кишечными инфекциями ($p < 0,001$). Динамика течения заболеваний так же иная. Так, пик заболеваемости рахитом и анемией у детей-горцев приходится на 3-6 месяцев и к году заболеваемость падает. А у детей низин весь первый год жизни частота этих заболеваний динамично растёт и пика достигает к году, несмотря на введение прикорма. Пик заболеваемости гипотрофией у детей обеих зон приходится на год жизни. У детей Узгена чаще, чем у детей Нарына регистрируется более тяжёлая степень рахита (22,69% против 7,95%), гипотрофии (21,17% против 5,29%) и анемии (5,04% против 0,66%).

Таким образом, у детей Узгена, находящихся в более экстремальной экологической ситуации как в медико-биологическом, так и в техногенном и социальном планах, значимо выше ($p < 0,001$) заболеваемость. Заболевания у них протекают тяжелее, частота и тяжесть нарастают с увеличением возраста детей. И даже естественное вскармливание не нивелируют воздействие этих отрицательных риск-факторов. Физическое развитие детей, живущих в худших социально-бытовых условиях, так же отстаёт в развитии (табл. 40).

Таблица 40

Массо-ростовые показатели детей исследуемых зон на первом году жизни

Возраст	Нарын		Узген	
	Масса	Рост	Масса	Рост
1 мес.	4,88±0,12	55,47±0,28	4,43±0,19	55,0±0,55
3 мес.	6,27±0,14	60,25±0,52	6,03±0,14	59,53±0,75
6 мес.	7,92±0,21	66,21±0,58	6,73±0,19	64,67±0,92
1 год	9,22±0,29	75,38±1,64	8,47±0,10	71,5±0,38

В месячном возрасте показатели физического развития детей – горцев находятся в пределах общепринятых норм, но в дальнейшем идёт отставание и в прибавке массы и роста. Так, к трём месяцам жизни дефицит массы тела в среднем составляет 210 грамм (3,24%), к шести месяцам – 660 грамм (7,69%), к году – 2210 грамм (19,34%). Замедляется и ростовая прибавка: соответственно на 1,22 см.(1,98%); 2,73 см.(3,96%) и 4,06 см. (5,11%).

У детей низкогорья эти показатели ещё более низкие. Дефицит массы к трём месяцам жизни составляет 100 грамм (1,63%), к шести –

1400 грамм (17,22%) и к году – 2510 грамм (22,86%). В росте так же отставание выраженнее, чем у детей Нарына: соответственно на 1,47 см (2,41%); 3,83 см (5,59%), и 7,5 см (9,49%). Следовательно, отрицательные средовые факторы значимо влияют на физическое развитие детей первого года жизни. Причём дети матерей низкогорья, вовлечённых в табачное производство, достоверно отстают в массе от детей Нарына в месячном возрасте ($p < 0,05$), в шестимесячном возрасте ($p < 0,01$) и в годовалом возрасте ($p < 0,05$). Идёт и отставание в росте, но не столь значимое. Таким образом, суммируя вышеизложенное, следует отметить, что воздействие на организм детей – горцев средовых риск-факторов ведёт к замедлению их физического развития. Причём имеет значение длительность их действия: с возрастом интенсивность отставания нарастает. У детей Узгена, находящихся под ещё большим экологическим прессом отставание в развитии выражено ещё ярче и нарастает с возрастом.

Как известно, одной из динамичных и чувствительных систем, реагирующих на экстремальные воздействия, является система кроветворения. Мы изучили состояние эритропоза и эритродиереза у детей двух гетерогенных зон в динамике на первом году жизни (табл. 41).

Таблица 41

Показатели красной крови и АБОК у детей на первом году жизни

	Возраст	Эр.в 10x12	Hb Г/л	АБОК	
				Р в %	в %
Н А Р Ы Н	1 мес.	4,38 ±0,07	166,8 ±2,98	1,20 ±0,06	5,4 ±0,27
	3 мес.	4,01 ±0,1	130,6 ±2,99	1,15 ±0,08	4,84 ±0,27
	6 мес.	3,98 ±0,07	119,8 ±2,2	1,03 ±0,04	5,18 ±0,41
	1 год	4,06 ±0,08	120,1 ±1,53	0,96 ±0,07	5,10 ±0,43
У З Г Е Н	1 мес.	4,23± 0,13	135,39 ±4,11	0,86 ±0,02	6,02 ±0,45
	3 мес.	3,56 ±0,11	111,11 ±2,76	0,75 ±0,04	5,53 ±0,55
	6 мес.	3,43 ±0,1	110,48 ±3,25	0,78 ±0,05	6,27 ±0,69
	1 год	3,35 ±0,07	105,6 ±1,82	0,80 ±0,03	6,21 ±0,36

Динамика уровня биоэлементов
в крови детей первого года жизни

	Возр.	Фр.	Fe	Cu	Zn	Mg	Li
Н А Р Ы Н	1 мес.	Ф.Э.	426,14 ±29,72	0,80 ±0,08	6,7± 0,46	146,21 ±21,92	0,048 ±0,004
		Плазма	3,59 ±0,45	0,61 ±0,11	1,75 ±0,39	75,54 ±3,95	0,038 ±0,003
	3 мес.	Ф.Э.	392,39 ±24,39	0,80 ±0,08	6,54 ±1,27	144,43 ±13,37	0,046 ±0,01
		Плазма	3,36 ±0,67	0,81 ±0,10	1,43 ±0,35	73,75 ±7,12	0,045 ±0,004
	6 мес.	Ф.Э.	357,03 ±51,84	0,80 ±0,11	6,48 ±0,91	145,73 ±16,89	0,043 ±0,01
		Плазма	3,22 ±0,44	0,69 ±0,10	1,38 ±0,34	70,24 ±7,46	0,035 ±0,002
	1 год	Ф.Э.	430,96 ±46,49	0,83 ±0,07	8,1 ±1,07	102,48 ±6,97	0,046 ±0,004
		Плазма	3,57 ±0,53	0,96 ±0,09	1,65 ±0,28	64,68 ±5,24	0,037 ±0,001
У З Г Е Н	1 мес.	Ф.Э.	386,93 ±32,26	0,56± 0,05	18,75 ±3,06	92,28 ±7,54	0,069 ±0,01
		Плазма	3,45 ±0,62	0,45 ±0,05	14,18 ±1,82	33,43 ±4,54	0,045 ±0,01
	3 мес.	Ф.Э.	382,15 ±28,22	0,67 ±0,07	18,51 ±3,06	89,33 ±4,25	0,061 ±0,004
		Плазма	3,38 ±0,26	0,48± 0,04	13,17 ±1,97	31,87 ±2,02	0,044 ±0,003
	6 мес.	Ф.Э.	354,56 ±12,21	0,76 ±0,08	18,1 ±3,15	93,93 ±5,44	0,059 ±0,01
		Плазма	3,23 ±0,57	0,51 ±0,04	12,46 ±1,89	33,2 ±2,53	0,041 ±0,003
	1 год	Ф.Э.	345,47 ±23,67	0,66± 0,04	16,86 ±1,85	71,99 ±5,08	0,064 ±0,01
		Плазма	3,02 ±0,37	0,57± 0,05	12,02 ±1,57	31,56 ±2,39	0,044 ±0,004

Несколько иная динамика содержания биоэлементов в организме детей низкогорья. Только содержание меди несколько увеличивается с нарастанием дефицита железа, но к году это компенсаторная реакция на анемию истощается, что проявляется снижением утилизации меди на

К месяцу количество эритроцитов и уровень гемоглобина у детей высокогорья значительно снижается по сравнению с шестым днём жизни ($p < 0,001$). Снижение продолжается к третьему ($p < 0,01$) и шестому месяцам жизни ($p < 0,01$), достигая уровня, характерного для «физиологической анемии». К году эти показатели почти не меняются ($p > 0,05$). Развивается ЛДЖ.

В динамике постепенно снижается количество ретикулоцитов и АБОК, но не столь значимо, как эритроциты и гемоглобин. Как известно, фактор высокогорной гипоксии стимулирует эритропоэз, доказательством чего является повышенная выработка у горцев ЭП, АБОК и ретикулоцитов. По нашим же данным следует, что на фоне действия комплекса отрицательных факторов риска (заболевания, нерациональное питание, социальное неблагополучие) дополнительное стрессовое воздействие в виде развития «физиологическая анемии», а затем и ЛДЖ – не вызывают адекватного ответа. Количество ретикулоцитов с нарастанием степени анемии даже снижается ($p < 0,01$). Следовательно, наступает срыв компенсаторных реакций на экстремальную ситуацию у детей высокогорья.

У детей Узгена к месяцу так же отмечается снижение с высокой степенью достоверности ($p < 0,001$) количества эритроцитов и гемоглобина. Затем эти показатели продолжают резко снижаться к трём месяцам жизни ($p < 0,001$), и медленно к шести и к году ($p < 0,05$). Изменения в динамике со стороны ретикулоцитов и АБОК не достоверны.

Сравнительный анализ показателей красной крови двух экологически гетерогенных зон выявил более низкий их уровень у детей Узгена во все возрастные периоды по сравнению с детьми Нарына ($p < 0,001$). А уровень АБОК выше и возрастает параллельно тяжести анемии. Таким образом, у детей более не благоприятной в экологическом плане зоне уже к трём месяцам развивается ЖДА, и её степень возрастает к году. А ответной защитной реакции на анемию в виде стимуляции эритропоэза и эритродиереза нет. Следовательно в экстремальных условиях у детей Узгена наступает срыв компенсаторных реакций со стороны кроветворной системы.

Значительные изменения на первом году жизни наблюдаются и со стороны биоэлементного обмена детей. (табл. 42).

Динамика содержание биоэлементов в обеих фракциях крови на первом году жизни у детей высокогорья претерпевает почти идентичные изменения: уровень железа, меди, цинка и лития стабильно снижается, достигая минимума к шести месяцам жизни, а потом с введением прикорма к году повышается ($p < 0,05$). Содержание же магния на протяжении всего года продолжает снижаться как в ФЭ, так и в плазме.

фоне повышения её уровня в плазме. Остальные же биотики стабильно снижаются, достигая минимума к году.

Следовательно, полигипобиоэлементоз у детей Нарына достигает максимума к концу первого полугодия, который к году с расширением пищевого рациона несколько нивелируется. А у детей Узгена степень полигипобиоэлементоза продолжает нарастать весь первый год жизни, даже несмотря на расширение пищевого рациона. Причём в обеих зонах полигипоэлементоз коррелирует с частотой и степенью тяжести рахитом, анемией, гипотрофией, воспалительными и кишечными инфекционными заболеваниями.

У детей Узгена на протяжении всего первого года жизни во всех фракциях крови ниже, чем у детей Нарына, уровень железа ($p < 0,05$), меди ($p < 0,05$ и $p < 0,01$) и, особенно, магния ($p < 0,001$). А у детей – горцев во все возрастные периоды более чем в 2 раза ниже уровень цинка в ФЭ и более чем в 10 раз – в плазме ($p < 0,001$). Резко истощены и депо цинка и его мобилизация. Значительно снижено и содержание лития и в ФЭ и в плазме. (p от $< 0,05$ до $< 0,01$). В тоже время, уровень лития достоверно выше у детей Узгена (p от $< 0,05$ до $< 0,01$). Более высокое содержание лития и сниженный уровень магния детей низкогорья связаны с техногенным фактором – табаководством и вымыванием магния из орошаемых почв, а низкий уровень цинка в организме горцев – с геохимическими особенностями гор Тянь-Шаня. А на развитие гипоэлементозов по железу и меди влияет комплекс вышеуказанных медико-биологических и социальных факторов. Доказательством чего является более выраженные гипосидерпения и гипокупремия у детей с более отягощенным по этим показателям средовых факторов.

Следовательно, к первому полугодию у детей исследуемых зон развивается полигипоэлементоз. У детей-горцев с расширением пищевого рациона полигипоэлементоз к году нивелируется, а у детей низин, проживающих в более экстремальных экологических условиях в медико-биологическом, социальном и техногенном плане, наоборот нарастает. Полигипоэлементоз имеет коррелятивную связь с заболеваемостью, с показателями крови и физическим развитием детей первого года жизни.

Нами впервые выявлены достоверные отличия биоэлементного состава крови детей геохимически гетерогенных зон высокогорья и низкогорья республики. У горцев значимо снижены содержание цинка и лития, а у детей низин – меди и магния, что и обуславливает специфические гипобиоэлементозы.

Глава 5 ТЕХНОГЕННЫЕ ГИПЕРЭЛЕМЕНТОЗЫ

При загрязнении окружающей среды вредные компоненты могут поступать в организм человека. Особо опасны последствия загрязнения окружающей среды тяжелыми металлами в горнодобывающих и горно-перерабатывающих провинциях, каковыми являются отдельные районы Кыргызстана. Тяжелыми металлами загрязнены почвы наших городов. Практически любые угли, которыми обогреваются наши дома, и функционирует ТЭЦ, по своим свойствам являются **концентра́тами тяжёлых металлов**. Их опасность состоит в том, что они почти не подвержены естественной детоксикации и включаются во все звенья трофической цепочки: «почва – вода – растения – животные – человек». Так, тяжёлые металлы оказывают тератогенный эффект в антенатальном периоде жизни ребёнка, увеличивая число детей с ВПР. А в дальнейшем вызывают нейро-, гепато-, нефротоксическое действие, нарушают образование гема и глобина, снижают осмотическую стойкость эритроцитов, нарушают остеогенез, конкурируя с кальцием по включению в костную ткань. Причиной аллергизации детского организма в загрязнённых тяжёлыми металлами зонах считают их иммунодепрессивное и сенсибилизирующее действие (Э.Ю.Юрьева, 1996). Иммунная депрессия, вызываемая действием тяжёлых металлов, обусловила и появление так называемого «химического СПИДа». Указывают и на связь роста частоты ВПР с загрязнением Биосферы тяжёлыми металлами (Е.В.Афонина, 1994). В техногенно загрязнённых тяжёлыми металлами зонах отмечен рост у детей заболеваний почек. Это позволило исследователям говорить о новой отрасли науки – **Эконефрологии**. Выявлены учащение дизметаболических нефропатий, чаще в виде гипероксалурии, вторичных пиелонефритов, в 4 раза чаще отмечены аномалии развития мочевыводящих путей, гломерулонефрита и мочекаменной болезни. По данным центра эколого-ноосферных исследований Национальной Академии Наук в Южной Армении, где сосредоточены крупнейшие центры горнодобывающей и горно-перерабатывающей промышленности с расположенными рядом хвостохранилищами, в почвах, питьевой воде, кормовых травах, молоке коров и, даже в рекультивационном слое почво-грунтов хвостохранилищ выявлены высокие концентрации тяжёлых металлов, превышающие в десятки раз ПДК. Содержание тяжёлых ме-

таллов, в частности свинца, ртути, молибдена, никеля и хрома, в волосах детей превышает максимально биологически допустимый уровень. Это позволило авторам рекомендовать выделение групп риска и проведения детального медико-биологического обследования детей этой техногенной провинции. А по данным А.А. Самарцева (2006), на территории Железнодорожного района г. Екатеринбурга, где расположены крупнейшие в России железнодорожные узлы, автомобильная кольцевая магистраль, металлургический, транспортного машиностроения, хромпиковый и трубный заводы, выявлено более чем в десять раз повышенное содержание девяти приоритетных токсикантов. В том числе свинца, кадмия, ртути, меди. Регистрируется из года в год нарастающая заболеваемость детей, в частности ВПР (с 14,7 на 1000 детей в 2002 г до 19,4 в 2004.), бронхиальной астмой (с 15,4 в 2001 г до 20,2 в 2005 г), болезнями мочевыделительной системы (с 69,9 в 2002 г до 93,6 в 2004 г). Особую тревогу вызывает рост онкозаболеваний у подростков. Растёт и инвалидизация детей. И самое тревожное то, что растёт младенческая смертность, которую автор предлагает расценивать как наиболее тяжёлое проявление суммы факторов, в том числе, **экологической дизадаптации на популяционном уровне**. На основании полученных данных автором разработана модель клиники детской экпатологии [39].

Одним из самых токсичных тяжёлых металлов является свинец. Это опасное нейротоксическое вещество, повреждающее центральную и периферическую нервную систему. Загрязнение свинцом окружающей среды прогрессивно увеличивается, особенно в высокоразвитых странах, нанося ущерб здоровью населения. Так, его содержание в костях современных людей увеличилось в несколько раз за два последних века. Согласно данным ВОЗ, содержание свинца в крови людей колеблется от 18 до 40 мкг/100мл. Наибольшее количество свинца поступает с пищевыми продуктами, в частности с молоком, овощами и фруктами из геохимически загрязнённых зон. Загрязнены свинцом атмосферный воздух, питьевая вода и уличная пыль вокруг промышленных предприятий, автомобильных дорог с интенсивным движением автотранспорта. Источником свинцового загрязнения являются типографии, красильные цеха, горнодобывающие и горноперерабатывающие производства. Причиной особого беспокойства является увеличение концентрации свинца в грудном молоке женщин, поскольку оно – основной продукт питания детей грудного возраста. Более высокие концентрации свинца выявлены в крови курильщиков, активных и пассивных.

Для свинцовых интоксикаций характерен полиморфизм клинических проявлений. Может развиваться свинцовая энцефалопатия, характеризующая заторможенностью, беспокойством, раздражительностью, головной болью, нарушением сна. У детей, подвергающихся токсиче-

скому воздействию свинца, появляются двигательные дискоординации, снижается способность к обучению и концентрации внимания. В этом плане нам следовало бы особо обратить внимание на качество детских импортных игрушек, одежду и обувь. В более тяжёлых случаях свинцовых интоксикаций появляется тремор, потеря памяти, неспособность концентрировать внимание. А затем бред, судороги, параличи, кома. Наиболее тяжёлые осложнения – это атрофия коры головного мозга, гидроцефалия, судорожные припадки, идиотия.

Кроме поражения нервной системы, свинец обладает токсическим действием на почки с развитием хронической свинцовой нефропатии со сморщиванием ткани почек в результате атеросклеротических ее изменений, атрофии клубочков с развитием почечной недостаточности. Повреждение почек у детей может проявиться генерализованной аминоацидурией, гиперфосфатурией с гипофосфатемией, гликозурией. В клинике может появиться свинцовая колика, часто сочетающаяся с подагрой.

Накопление свинца может начаться в антенатальном периоде с первых мгновений зачатия, обуславливая формирование эмбриопатий, или гибель эмбриона. Свинец легко проникает и через плаценту, вызывая тяжёлые фетопатии с полиорганными поражениями, мертворождаемостью, или недонашиваемостью. Конкурируя с кальцием за включение в костную ткань, свинец нарушает её рост и развитие. Кроме того, свинец обладает иммуносупрессивным действием: уменьшается выработка факторов неспецифической защиты, Т-лимфоцитов. Снижается бласттрансформация лимфоцитов. Одним из самых характерных проявлений свинцовой интоксикации является анемия, обусловленная повышенным гемолизом эритроцитов, нарушением синтеза гема и глобина и торможением эритропоэза. Свинец нарушает трансмембранный обмен кальция. Этим объясняется уменьшение сократительной способности сердца, увеличение на ЭКГ интервала PQ, заканчивающейся полной блокадой (Williams B.J. с соавт. 1983).

Казахскими учёными в техногенно загрязнённой свинцом, кадмием и пестицидами зоне Приаралья в крови у детей выявлено повышенное содержание свинца на фоне дефицита железа, меди и цинка. Отмечена резкая деградация здоровья в виде сочетанной соматической патологии на фоне вторичного иммунного дефицита, трактуемая как «экологическая болезнь». Особую озабоченность представляет выявленное ими изменение наследственного аппарата клеток у детей, коррелирующее с количеством малых аномалий развития и наличием хронической патологии.

В профилактике свинцовых отравлений важное место отводится профилактическому питанию. Рекомендуются рационы с адекватным или повышенным уровнем белка, кисломолочных смесей. (A.J. Vezlangier с соавт., 1983)

Возрастной состав обследованных групп детей

Возраст	0- 3 года	4- 7 лет	8-15 лет	Всего
Ак – Тюз	39	15	30	84
Ильич	33	24	17	74
Орловка	61	48	41	150
Гор.Маевка	24	16	20	60
Всего	157	103	108	368

На территории нашей республики, обладающей развитой горнодобывающей и горноперерабатывающей промышленностью, сформировался ряд техногенных геохимических провинций, с повышенным содержанием тяжёлых металлов. Добыча, отходы производств, отвалы, хвостохранилища, для устройства которых используются естественные саи и впадины, запираемые дамбами, представляют серьёзную опасность для Биосферы. Так, в Кеминском районе Чуйской долины республики деятельность Ак-Тюзского рудника и Орловского горнометаллургического комбината привели к формированию геохимической провинции с повышенным содержанием тяжёлых металлов Ак-Тюзского спектра. По данным К.Дж. Боконбаева с соавт. (1997) предельно допустимые концентрации (ПДК) в почве и пойме реки Кичи-Кемин по свинцу превышены от 10 до 250 раз, меди от 2 до 8, цинка от 2 до 20, бериллия более 10 раз, молибдена от 15 до 30 раз. А в растениях содержание свинца повышено от 2 до 14 раз. Максимально высоки эти показатели на промышленной площадке Ак-Тюза и в почвах, слагающих берега реки Кичи-Кемин и арычной поливной сети.

Нами изучены состояние здоровья, заболеваемость, показатели крови, содержание тяжёлых металлов в крови детей с рождения до 16 лет в геохимических провинциях, техногенно загрязнённых тяжёлыми металлами Ак-Тюзского спектра. Исследования проводились в пос. Ак-Тюз, непосредственного прилегающим к промышленной площадке добычи руды. Там же расположены карьер с отвалами и открытым складированием руды, обогатительная фабрика, завод, очистные сооружения и хвостохранилища, содержащие миллионы тонн тяжёлых металлов, загрязняющих окружающую среду. Кроме того, аналогичные исследования нами проведены в низине Ак-Тюзского ущелья, в с. Ильич. Как известно, площадь низины была затоплена при прорыве дамбы отстойника Ак-Тюзского комбината в 1964 году. Повторные небольшие подтопления отмечались в 70-ых и 80-ых годах прошлого столетия. И, хотя после этих аварий проводилась санация и рекультивация почв, отдельные очаговые загрязнения почвы тяжёлыми металлами остались. Ещё одним объектом исследования явились дети пос. Орловка, где находятся горнорудный и металлургический комбината, расположенного в предгорьях прямо над посёлком. Там же базированы и хвостохранилища. Подземные воды, а весной и талые воды стекают с этих предгорий, загрязняя воду и почвы посёлка. Контрольные исследования проведены в геохимически благополучном селе Горная Маевка, находящимся так же как и опытные зоны, в предгорьях Чуйской долины. Изучалось состояние здоровья детей с рождения до 16 лет. Возрастной состав детей приведен в таблице 43.

Социальный статус семей исследованных зон примерно одинаков. Развал промышленного и сельскохозяйственного производства в конце 90-ых годов двадцатого века привел к безработице и социальной неустроенности многих семей, как в опытных, так и в контрольной зонах. Однако в техногенных зонах Ак-Тюз и Орловка имеются и другие отягощающие средовые факторы. К примеру, у 74,63% семей Ак-Тюза на вредном производстве (карьер, обогатительная фабрика, завод «Ай-Нур», очистные сооружения) работают отцы (58%), или оба родителя (42%). А при выяснении анамнеза детей с ВПР, установлено, что в Ак-Тюзе в 90% случаев, а в Орловке в 70-76% случаев на вредном производстве работают или оба родителя, или отцы. Большинство семей живут в коммунальных домах и не имеют подсобного хозяйства (48%).

Жители же с. Ильич и с. Горная Маевка заняты сельскохозяйственным производством, имеют приусадебные участки, домашнюю живность (соответственно 83,02% и 84,2%). В техногенных же зонах подсобных хозяйств в 2 раза меньше (42% против 84,2%). Во всех зонах отцы злоупотребляют такими опасными средовыми факторами как алкоголь и курение (в 78,82%).

При сходных социальных условиях, население села Ильич, в отличие от контрольного села, трижды было подвергнуто затоплению водами отстойника рудника Ак-Тюз. По свидетельству старожилов вся низина села была заполнена дохлой речной рыбой, а у жителей тогда погибла вся домашняя живность: куры, гуси, утки, которые поели отравленную рыбу.

Состояние здоровья родителей показало значительное различие в контрольной и опытных зонах. Так, в Ак-Тюзе здоровы только 29,85% родителей. А в Горной Маевке – 58%. И, если в контрольной зоне болеют только матери и преимущественно (90%) инфекцией мочевыводящих путей (циститы), то в техногенно загрязнённых провинциях больны и отцы (в 39%). В структуре заболеваемости преобладают (52,94%) болезни почек (пиелонефриты, мочекаменная болезнь) и ЖДА. Регистриру-

ются заболевания ЖКТ(35,29%), бронхиты (12%). Высок процент родителей, страдающих массивным кариесом (до 78%).

Данные заболеваемости детей исследованных провинций приведены в таблице 44.

Таблица 44

Заболеваемость детей техногенно загрязнённых зон (в %)

	Ак-Тюз	Орловка	Ильич	Г.Маевка
Здоровые	22,62	18,6	20,23	35
ЖДА	38,09	42,07	37,84	33,3
Рахит	22,62	16,02	21,62	16,67
Гипотрофия	5,25	6,6	2,7	5
ВПП	11,1	11,41	10,81	5
Болезни почек	8,83	17,5	6,76	5
Хр. инф.очаги	3,57	18,6	10,81	3,3
Аллерг.забол.	8,33	11,41	-	3,3
Кариес	19,05	60,0	17,57	10

Анализ исследования выявил низкий процент здоровых детей в опытных зонах (соответственно 22,6%, 18,6% и 20,23% против 35%).

В них высок процент таких эоассоциированных заболеваний, как ЖДА, ВПП, болезни почек, аллергические заболевания ($p < 0,001$). Почти во всех зонах экопатогенного риска достоверно выше процент аллергической заболеваемости детей, чаще отмечаются очаги хронической инфекции, обусловленные иммуносупрессивным и аллергизирующим действием свинца. Во много раз выше заболеваемость кариесом даже молочных зубов ($p < 0,001$). Связано это с тем, что свинец конкурирует с кальцием по включению в костную ткань, нарушая остеогенез.

В зоне с высокой степенью свинцового загрязнения особенно высока заболеваемость почек. Даже по сравнению с экологически неблагоприятным по свинцу Ак-Тюзом, заболеваемость почек у детей в Орловке выше почти в два раза, а с контрольной – более чем в пять раз. В структуре заболеваемости преобладают обменные нефропатии с вторичным пиелонефритом, мочекаменной болезнью. На повышенную заболеваемость и аналогичную структуру болезней почек в геохимически неблагоприятных по свинцу провинциях указывают и известные нефрологи М.С. Игнатова, Ю.Е. Вельтищев (1995), Ю.Н. Нежданова (1996), Э.Ю. Юрьева (1996).

Иммунодепрессивное действие свинца обусловило рост частоты хронической очаговой заболеваемости, в частности хронических отитов,

синуситов, гайморитов, тонзиллитов. Так, в Орловке уровень этой патологии в 5,6 раз выше, чем в контрольной зоне.

Как известно, свинец обладает эмбриотоксическим действием, являясь одной из причин роста в последние десятилетия ВПП. В наших исследованиях установлено, что частота ВПП у детей экопатогенных провинций в два и более раз выше, чем у детей контрольной зоны. Имеются особенности структуры ВПП в исследованных нами зонах. В Ак-Тюзе из 10 детей с ВПП у 5 диагностированы ВПС (50%), у двух – пороки развития почек (25%). В Орловке из 17 детей с ВПП у 5 выявлены ВПС (29,8%). На втором месте по частоте так же стоят пороки развития мочевыделительной системы (23,5%).

Нами не выявлено значимых различий в содержании свинца у детей различных возрастных групп (табл.45).

Таблица 45

Уровень свинца в крови детей различных возрастных групп (мкг/мл)

Возраст	0 – 3 лет	4 – 6 лет	7 – 15 лет
Ак-Тюз	0,63±0,11	0,60±0,10	0,60±0,10
Гор.Маевка	0,23±0,09	0,22±0,11	0,19±0,07

Поэтому в дальнейшем показатели свинца по возрастным группам были объединены. Содержание свинца в крови детей исследуемых опытных и контрольных зон приведено в таблице 46.

Таблица 46

Содержание свинца в крови детей исследованных зон (мкг/мл).

	Кол-во детей	Кол-во свинца	P
Ак-Тюз	55	0,64±0,15	< 0,001
Ильич	56	0,33±0,07	>0,05
Орловка	106	0,79±0,10	< 0,001
Гор. Маевка	66	0,21±0,11	

Согласно данным ВОЗ, средний уровень свинца в крови людей составляет 10–25 мкг/100 мл. (т.е. 0,10–0,25 мкг/мл). Эти нормативы не должны распространяться на детей, они должны быть ниже, так как свинец особо вреден для растущего организма ребёнка (В.И. Смоляр, 1989). Как видно из таблицы, самый низкий уровень свинца, соответствующий нормативам ВОЗ, наблюдался только в крови детей контрольной зоны.

В техногенно загрязнённых зонах Ак-Тюза и Орловки уровень свинца повышен более чем в 3–3,5 раза. А в с. Ильич показатели почти не отличаются от контрольной зоны ($p > 0,05$). Это позволяет сделать оптимистический вывод, что проведенные после аварии санационные и рекультивационные мероприятия дали положительный эффект.

Резюмируя вышеизложенное можно констатировать, что в техногенно-геохимически загрязнённых зонах сформировался свинцовый гипербиозэлементоз, обусловивший повышение экоассоциированных заболеваний. Соли тяжёлых металлов обладают токсическим действием на важнейшие органы и системы ребёнка, начиная с антенатального периода, обуславливая формирование ВПР, а в дальнейшем развитие и других экоассоциированных заболеваний. Загрязнение Биосферы оказывает экопатогенное действие на эмбриогенез, остеогенез, иммунную, кроветворную и выделительную системы и диктует настоятельную необходимость выделения детей этих зон в группу «экопатогенного риска» с проведением saniрующих, оздоровительных и общеукрепляющих мероприятий.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Ухудшающаяся экологическая ситуация в мире становится угрозой генофонду человека. Растёт экологический прессинг на самую раннюю часть человечества – на женщин репродуктивного возраста и детей. И одним из наиболее чувствительных индикаторов качества окружающей среды является состояние здоровья детей. В экстремальных ситуациях обычные физиологические реакции адаптации новорожденных к внеутробным условиям жизни могут стать патологическими. Нами установлено, что у новорожденных детей низкогорья, рождённых от матерей с длительным безводным периодом в родах, уровень эритропоэтина в 3,6 раз выше, чем у детей, рождённых при физиологическом течении родов ($p < 0,001$). А к 4-5-ому дню жизни, в период разгара «физиологической желтухи», и у детей с ГБН уровень ЭП возрастает ($p < 0,001$). Выявлена выраженная положительная коррелятивная связь между уровнем ЭП и тяжестью ГБН. Следовательно, продуктам эритродиереза принадлежит прямая, или опосредованная роль в стимуляции эритропоэза в экстремальных ситуациях. Нами установлено, что на фактор высокогорной гипоксии организм новорожденных-горцев отвечает достоверно повышенными уровнями ЭП, эритроцитов, ретикулоцитов и гемоглобина ($p < 0,001$). Повышение уровня ЭП в крови детей-горцев коррелирует с высотой местности проживания. При изучении взаимосвязи механизмов активации эритропоэза и эритродиереза была установлена роль АБОК, ответственных за элиминацию изменённых под действием стресс-факторов эритроцитов. В условиях высокогорной гипоксии уровень АБОК в крови здоровых новорожденных в 2 раза выше, чем у детей низкогорья. Это позволило нам прийти к мнению, что степень активации эритропоэза коррелирует со степенью развития аутоиммунных реакций. У детей-горцев, подвергнувшихся сочетанной двойной гипоксии (высотной и гемической) дополнительное стресс-воздействие усиливает аутоантигенную стимуляцию с ещё более повышенной выработкой организмом АБОК ($p < 0,001$). При нарастании степени высотной гипоксии, или при действии сочетанной гипоксической и гемической гипоксии развивается синдром «адаптационного напряжения», а потом и срыв: снижение показателей красной крови, что создает угрозу здоровью и жизни новорожденных детей.

Изучение влияния макро- и микробиологических риск-факторов в двух экологически гетерогенных зонах показало их значимую роль в развитии экоассоциированных заболеваний у детей. В Нарыне ситуация осложнена высокогорьем, в Узгене – техногенным фактором. Группами риска по повышенной заболеваемости и смертности детей являлись матери с неблагоприятным для репродуктивной функции возрастом (юные и пожилые), многодетные матери, особенно с коротким интергенетическим интервалом и больные матери ЖДА. У них более осложнён акушерский анамнез: чаще отмечаются самопроизвольные выкидыши, поздние гестозы, преждевременные роды, рождение больных детей со ЗВУР. Выше у них и процент мертворождаемости ($p < 0,01$) и смертности детей на первом году жизни ($p < 0,001$). Должен настораживать тот факт, что матери, рожавшие уже детей с ЗВУР, имеют высокий риск рождения таких детей и при последующих родах.

В условиях высокогорья беременности чаще осложнялись самопроизвольными выкидышами (7,38% против 5%), мертворождаемостью (2,02% против 1,02%). У горцев более осложнено течение родов и состояние новорожденных ($p < 0,05$). В тоже время дети Узгена, находящиеся в худших социальных условиях, умирают в 2 раза чаще на первом году жизни (11,41% против 5,06%). Дальнейший анализ показывает, что процент детей, получающих естественное вскармливание, не столь оптимален. Прикорм в обеих зонах вводился качественно не полноценный, однообразный. В основном в виде маннх каш, а потом пищей семейного стола. Пищевой же рацион семей, особенно Узгена, низкого качества. Мясные продукты дети практически не получают. Дети Узгена гораздо чаще болеют рахитом, гипотрофией, анемией, воспалительными заболеваниями и кишечными инфекциями ($p < 0,001$). Динамика течения заболеваний так же иная. Так, пик заболеваемости рахитом и анемией у детей-горцев приходится на 3-6 месяцев и к году заболеваемость падает. А у детей низин весь первый год жизни частота этих заболеваний динамично растёт и пика достигает к году, несмотря на введение прикорма. Пик заболеваемости гипотрофией у детей обеих зон приходится на год жизни. У детей Узгена чаще, чем у детей Нарына регистрируется более тяжёлая степень рахита (22,69% против 7,95%), гипотрофии (21,17% против 5,29%) и анемии (5,04% против 0,66%).

На формирование здоровья новорожденных детей значимо влияет состояние микробиологической среды в антенатальном периоде развития. Серией исследований было установлено, что частота заболеваемости новорожденных, тяжесть клинического течения и прогноз зависят от состояния здоровья матери, акушерского анамнеза, течения беременности и родов. Средовыми антенатальными факторами риска рождения

больных детей являлись экстрагенитальные и генитальные заболевания матери, отягощенный акушерский анамнез, патологическое течение беременности. В большем проценте случаев (65,34%) отмечена и интранатальная патология в виде патологических околоплодных вод, оперативных вмешательств, асфиксии новорожденных, усиливающих риск инфицирования госпитальными штаммами микробов с развитием генерализованных форм ГСЗ. Значимую роль играет и социальный фактор. Группами риска рождения больных детей являлись матери низкого социального статуса и низкого образовательного ценза. Экопатологический прессинг снижает сопротивляемость плода и новорожденного к инфекционным агентам, повышая их заболеваемость и смертность. У новорожденных детей от матерей социального и медико-биологического риска чаще развивались и тяжелее протекали такие экоассоциированные заболевания как ВУИ, ГСЗ, РВС и ПП ЦНС с ГС.

Установлено, что в этиоструктуре ГСЗ вновь лидирующее положение заняла грамположительная микрофлора. Причём в 3 раза чаще высевались стафилококки. Однако выявлено, что ведущая роль принадлежит стафилококку «spp». Клинической особенностью течения современного неонатального сепсиса явилось его острое течение (в 88,0%), преимущественно в септико-пиемической форме (96,0%) с быстрым развитием множества пиемических очагов. Почти во всех случаях (98,6%) входными воротами явилась пупочная ранка и почти в половине процентов в анамнезе фиксировались катетеризация пупочной вены и другие технологии интенсивной и реанимационной терапии. Выявлена высокая полирезистентность почти всей микробной флоры ГСЗ к рутинным антибиотикам, рекомендуемым в неонатологии.

Характерной особенностью современного неонатального РВС является увеличение частоты и тяжести специфических поражений кожи, печени, селезёнки, костной и центральной нервной системы. Причём степень поражения этих органов является маркёром тяжести течения и исхода заболевания. На основании полученных данных предложено выделять в клиническом течении активного РВС два варианта: манифестный с полиморфной симптоматикой (поражением кожи, слизистых оболочек, костной, нервной систем, висцеральных органов и др.), и малосимптомный, когда имеются один или два специфических симптома, преимущественно в виде остеохондритов.

В этиоструктуре ВУИ стали преобладать вирусные инфекции группы герпеса. Но более опасна микст-инфекция, в частности вирусно-вирусные, вирусно-бактериальные и другие ассоциации. Особенностью современных ВУИ является выраженная манифестация клинической картины с тяжёлым и крайне тяжёлым течением (в 86,3%). По частоте из общекли-

нических высокоспецифических симптомов на первом месте стоят ЗВУР, недоношенность, ВПР, стигмы дизэмбриогенеза, гепатоспленомегалия, патологическая убыль веса, бледность и желтушность кожи.

Значительные изменения при ВУИ выявлены в показателях иммуногенеза. Показатели клеточного звена иммунитета снижаются с высокой степенью достоверности. Выявлен значительный дисбаланс субпопуляций Т- лимфоцитов. А гуморальное звено иммунитета при ВУИ значительно стимулировано: уровень Ig A повышен в 10 раз, Ig M – в 4 раза. В то же время уровень Ig G снижен в 2 раза, что указывало на низкий уровень пассивного иммунитета, полученного от матери с множественными факторами риска, и предрасположенность детей к бактериальным осложнениям в постнатальном периоде жизни.

Параллельно растет и частота герпес-вирусного перинатального и постнатального заражения детей с манифестацией заболевания в любом периоде жизни, с увеличением хронических, персистирующих вирусных инфекций и развитием ПП ЦНС с ГГС. Факт вирусной персистенции актуален в том плане, что повреждение органов и тканей, особенно ЦНС, не подлежащей иммунному надзору, идет и вне острого периода. В сочетании с вирусным инфицированием заболевание протекает тяжелее и, что особенно важно, степень поражения ЦНС с возрастом нарастает, в отличие от изолированных форм ПП ЦНС с ГГС.

На основании полученных данных нами разработаны и внедрены в практику новые методы этиопатогенетического лечения вышеизложенных заболеваний. В частности: в лечении неонатального сепсиса старт-монотерапия тиенамом. В лечении РВС внедрено лечение роцефином, или цефобидом. Их преимущество состоит в однократности введения в сутки и сокращенного до 10-15 дней курса лечения. Они легко проходят через гематоэнцефалитический барьер и saniруют спинномозговую жидкость, предотвращая развитие нейросифилиса. В комплексное лечение ВУИ рекомендовано включать антивирусные препараты, которые позволили облегчить течение ВУИ и ПП ЦНС с ГГС.

Нами проведены исследования по определению частоты и структуры ВПР в трех городах Чуйской области с различной степенью техногенной загрязненности Биосферы. В контрольной зоне частота рождения детей с ВПР ниже, чем в опытных, с высокой степенью достоверности. За последние 3-5 лет отчетлив рост ВПР даже в контрольной зоне. Структура ВПР в исследованных зонах значимо различается. Однако чаще встречаются ВПР ЦНС и ВПС. Из ВПР, не учитываемых Еврорегистром наблюдаются косоплапость, крипторхизм и микроцефалия.

Помимо техногенного загрязнения окружающей среды установлены и другие средовые риск-факторы развития ВПР. Это низкий социальный статус, заболевания матерей, профессиональные вредности, алкоголь, курение прием лекарственных препаратов и др.

Наиболее значимую роль в развитии ВПР играют ИППП и в первую очередь группа герпес-вирусных инфекций (ЦМВ, вирус простого герпеса). Инфицированность выявлена у 100% новорожденных с ВПР. Анализ частоты ВПР плодов на протяжении последних 5 лет показал отчетливую тенденцию к росту. Всего частота патологии за 5 лет возросла в 1,6 раз. Установлено, что в структуре ВПР у плодов на первом месте по частоте находятся ВПР ЦНС. Их них наиболее часто встречались СМГ (от 10,7 до 36,3%). Почти с равной частотой отмечались акrania, анэнцефалия, гидроцефалия. Достаточно часто наблюдались МПР, захватывающие одновременно несколько систем плода.

В развитии экоассоциированных заболеваний значимую роль играет геохимическая ситуация места проживания человека. Установлены различия биоэлементного состава крови жителей геохимически гетерогенных зон: в Нарыне достоверно выражен гипоцинкоз и гиполитемия, в Узгене – гипомagneмия, гиперлитемия. Динамика содержания эссенциальных биоэлементов в организме новорожденных в период адаптации к внеутробной жизни идентична: нарастание в первые три дня, отражающая процесс мобилизации металлов из депо для АОЗ от продуктов ПОЛ, и снижение в последующие дни, свидетельствующая об их утилизации. Однако, у детей медико-биологического и социального риска (от матерей с ЖДА и больных со ЗВУР) развивались врожденные металлодефицитные состояния с нарушением всех фаз обмена биотиков: фетального депонирования, мобилизации и утилизации, что свидетельствует о срыве компенсаторных реакций со стороны обмена биотиков. В группах медико-биологического и социального риска отмечаются врожденные металлодефицитные состояния. У них отмечается врожденный полигипоэлементоз, и в период адаптации к внеутробной жизни метаболические реакции у них протекают менее интенсивно.

Обеднёность цинком окружающей среды является одним из факторов развития цинкдефицитных состояний у беременных и детей Нарына.

Нами впервые установлено резкое снижение магния у матерей, плодов и новорожденных детей низкогогорья. На низкий уровень магния в организме узгенцев решающее влияние оказывает геохимический и техногенный факторы. Исследователями установлено, что в аграрных зонах с многолетними поливами магний вымывается из почв и, соответственно, магниевый гипозлементоз идёт по всем звеньям трофической цепоч-

ки: «почва – вода – растения – человек». Из всех эссенциальных биотиков наименее изучен литий. Установлено, что он эффективный антигипоксант и его уровень повышен в техногеннозагрязнённых зонах. Кроме того, имеются сведения о высоком содержании лития в табаке, а почвы, где выращивался табак, им обеднены. В наших же исследованиях содержание лития снижено. Причём снижение отмечается во всех фракциях крови с очень высокой степенью достоверности весь период метаболической адаптации ($p < 0,001$). Повышенное содержание магния в организме горцев частично связано с действием факторов высокогорья. Об этом свидетельствуют и данные других исследователей. Но, по нашему мнению, на лития во всех фракциях крови выше у матерей, плодов и новорожденных Узгена. Это противоречие может быть объяснено только одним – табачным производством, в которое вовлечены беременные. Отрицательное воздействие табака начинается уже с антенатального периода и продолжается всю дальнейшую жизнь. И вовлечение детей в табачное производство представляет угрозу здоровью последующих поколений.

Динамика содержания биотиков на первом году жизни в гетерогенных зонах различна. Полигипобиоэлементоз у детей Нарына достигает максимума к концу первого полугодия, который к году с расширением пищевого рациона несколько нивелируется. А у детей Узгена степень полигипобиоэлементоза продолжает нарастать весь первый год жизни, даже несмотря на расширение пищевого рациона. Причём в обеих зонах полигипобиоэлементоз коррелирует с частотой и степенью тяжести рахитом, анемией, гипотрофией.

Еще из одной патологий, связанных с экогеохимическими факторами являются гиперэлементозы. На востоке Чуйской долины республики сформировалась техногеннозагрязнённая геохимическая провинция с повышенным содержанием тяжёлых металлов. Самый низкий уровень свинца, соответствующий нормативам ВОЗ, наблюдался только в крови детей контрольной зоны. В техногенно загрязнённых зонах уровень свинца в крови детей повышен более чем в 3 – 3,5 раза. Кроме того, в исследуемой зоне имеются и другие средовые риск-факторы (профессиональные вредности, алкоголь, курение, заболевания родителей). Выявлен высокий процент таких экоассоциированных заболеваний, как ЖДА, ВПР, болезни почек, аллергические заболевания ($p < 0,001$). Чаше отмечаются очаги хронической инфекции, обусловленные иммунносупрессивным и аллергизирующим действием свинца. Во много раз выше заболеваемость кариесом даже молочных зубов ($p < 0,001$). Связано это с тем, что свинец конкурирует с кальцием по включению в костную ткань, нарушая остеогенез. В зоне с высокой степенью свинцового загрязнения

в 2-5 раз выше заболеваемость почек (обменных нефропатий с вторичными пиелонефритами, мочекаменной болезнью). Иммунодепрессивное действие свинца обусловило рост частоты хронической очаговой заболеваемости в 5,6 раз (отитов, синуситов, гайморитов, тонзиллитов). Эмбриотоксическое действие свинца в экопатогенной провинции проявилось ростом в два и более раз ВПР. В структуре ВПР на первом месте по частоте стоят ВПС, на втором – пороки развития мочевыделительной системы. Таким образом, можно констатировать, что в техногеннозагрязнённых зонах Чуйской области сформировался свинцовый гипербиоз, обусловивший повышение экоассоциированных заболеваний, что и диктует настоятельную необходимость выделения детей этих зон в группу «экопатогенного риска» с проведением saniрующих, оздоровительных и общеукрепляющих мероприятий.

Резюмируя всё вышеизложенное, следует констатировать, что в развитии экоассоциированных заболеваний играет роль большое число средовых риск-факторов Биосферы. Экопатогенные факторы могут быть климатогеографического, медико-биологического, геохимического, техногенного, антропогенного и социального генеза. Действие этих факторов начинается с антенатального периода развития плода, а в некоторых случаях со стадии прогенеза, с периода формирования половых клеток родителей. У новорожденных детей к экоассоциированным заболеваниям следует отнести ВПР, ГСЗ, ЗВУР, ВУИ, РВС, ПП ЦНС с ГГС смешанного генеза. У детей первого года жизни экопатологическими заболеваниями являются ЖДА, рахит, гипотрофия. В республике актуальна разработка и внедрение мониторинга ВПР, который поможет контролировать средовые риск-факторы формирования ВПР и проводить профилактические мероприятия. Своевременное выявление и нивелирование экопатогенных факторов является существенным звеном в снижении перинатальной, неонатальной и младенческой заболеваемости и смертности.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Афанасенко П.П.* Особенности системы крови у новорожденных детей высокогорья Тянь-шаня и Памира // В сб.: Физиология и патология организма в условиях высокогорья. Фрунзе. – 1973. – С. 90-100.
2. *Афанасенко Г.П.* Особенности раннего врожденного сифилиса у новорожденных детей на современном этапе. Автореф. канд. мед. наук. Бишкек -2003.
3. *Балаева Л.С., Кобринский Б.А., Сипягина А.Е., и др.* Физическое развитие детей, проживающих в регионах Российской Федерации, подвергшихся радионуклеидному загрязнению в результате аварии на Чернобыльской АЭС (по результатам Всероссийской диспансеризации детей 2002г.) //Российский вестник перинатологии и педиатрии №6 2004 –С. 45-48
4. *Баранов А.А., Щеплягина Л.Г., Ильин А.Г., и др.* Состояние здоровья детей как фактор национальной безопасности. // Российский педиатрический журнал №2 2005.-С. 4-10
5. Барцева О.Б. «Организационные и методические основы перинатальной диагностики в профилактике наследственных и врожденных болезней у детей (Методическое пособие). М. 2004.
6. *Белецкая Р.П.* Содержание микроэлементов в молоке здоровых родильниц и перенесших во время беременности анемию. // Материалы I Съезда акушер – гинекологов. Таджикистан. – Душанбе.- 1970. – Т. 1. – С. 79-80.
7. *Белобородова Н.В.* Стратегия и тактика антибактериальной терапии на основе системы микробиологического мониторинга – Автореферат дисс. докт. мед. наук, 1996, 256с.
8. *Боконбаева С.Дж.* Металлодефицитные состояния у детей Кыргызстана // Автореф. дисс. докт. мед. наук. Фрунзе. 1994.
9. *Боконбаева С.Дж., Алдашева Н.М., Панасенко Т.В., и др.* Структура и динамика врожденных пороков развития по данным УЗИ в антенатальном периоде. //Физиология, морфология и патология человека и животных в условиях Кыргызстана. Сборник научных статей медфакультета КРСУ, вып.7.-Бишкек, 2007.- С.353-360.
10. *Боконбаева С.Дж., Афанасенко Г.П.* Особенности клинического течения врожденного сифилиса новорожденных детей на современном этапе. В журн.: Центрально-Азиатский медицинский журнал.

VIII международная конференция молодых ученых и студентов. Том 8. Приложение 2. Часть II Бишкек 2002.

11. *Боконбаева С.Дж., Афанасенко Г.П., Джакшилыкова А.А.* Иммунодиагностика и лечение внутриутробных инфекций на современном этапе. В сб.: «Физиология и патология иммунной системы» том 6 №1, Москва «Медицина-здоровье» 2004.
12. *Буйлашев Т.С., Бейшенбиева Г.Д., Орозалиева Г.С., и др.* Распространенность анемии и медико-социальные факторы, определяющие ее развитие, у женщин репродуктивного возраста и их детей до 3х лет жизни в Карасуйском районе Ошской области // Социальные и медицинские проблемы здоровья матери и ребенка на рубеже тысячелетия: материалы международной конференции Бишкек 2001. – С. 111-115.
13. *Водкаило Л.В.* Особенности реактивности детей раннего возраста в горных условиях // Автореф. дисс. докт. мед. наук. Л., 1982. – С. 491.
14. *Воробьева А.М.* Влияние дефицита меди, марганца и цинка в диете на усвоение кальция и фосфора в организме экспериментальных животных // Микроэлементы в биосфере и их применение в сельском хозяйстве и медицине Сибири и Дальнего Востока (Доклад IV Сибирской конференции 11-14 июля 1972г. Барнаул). Улан-Удэ, 1973. – С. 375-379.
15. *Ганич М.М.* Роль плаценты в обмене меди и марганца между материнским организмом и плодом // Ферменты, металлы, металоферменты в диагностике и лечении. Материалы Республиканской конференции 19-21 октября 1982г. Иваново-Франковск. – 1982. – С. 54-55.
16. *Григорьева Т.П.* Роль некоторых микроэлементов в патогенезе анемии и острого лейкоза у детей // Автореф. дисс. докт. мед. наук. Омск, 1974.
17. *Дещекина М.Ф., Демин В.Ф., Ключников С.О., Ильенко Л.И.* Содержание биоэлементов в крови новорожденных, перенесших хроническую внутриутробную гипоксию // Педиатрия, М., 1989.- №10. – С. 19-23.
18. *Джабаров А.Д.* О морфологии эритроцитов при некоторых анемиях у жителей высокогорья // Материалы II съезда терапевтов Таджикистана. Душанбе, Донши. – 1980. – С. 53-55
19. *Джакшилыкова А.А.* Внутриутробные инфекции новорожденных (этиология, клиника, лечение) Автореф. канд. мед. наук. Бишкек -2005.
20. *Дүйсенбаева А.Ж., Балгимбеков Ш.А., Катарбаев А.К.* Железодефицитная анемия среди детей в Южном Казахстане. // I (V) Съезд врачей Республики Казахстан. <http://pediatrics.med.kz/conf/2001/51.html>.

21. *Закревский А.А., Хорошун В.Д., Крызская Т.П.* Особенности питания кормящих и беременных женщин // Педиатрия, М., 1989. -№10.- С. 65-69.
22. *Захаров И.Н., Заплатникова Н.Е., Малова Н.Е.* Выбор препарата железа для ферротерапии железодефицитной анемии у детей. // Русский медицинский журнал т 11 № 1, 2003.
23. *Зиятдинов А.И.* Влияние экологических факторов на физическое развитие детей. [http:// lib.sportedu.ru](http://lib.sportedu.ru)
24. *Ивасив И.В.* Мониторинг причин уровней младенческой и детской смертности в странах центрально-азиатского региона. Автореф. Канд. Мед. Наук. Бишкек -2007.
25. *Какеева А.А.* Особенности гнойно-септических заболеваний у новорожденных детей в современных условиях. Автореф. канд. мед. наук. Бишкек -2001.
26. *Камчибеков Э.Б., Магазова Ч.М., Назарбеков Д.К., и др.* Исследование состояния гемопоза и иммунологического статуса у детей, проживающих на территории хвостохранилища и за его пределами. //Вестник РНЦПР МЗ РФ №6
27. *Карманов В.К.* Содержание некоторых микроэлементов в плазме и эритроцитах крови у здоровых и больных детей в Алтайском крае // Педиатрия. М., 1973.- №9 – С. 51-52.
28. *Кудояров Д.К.* Особенности красной крови и дефицитных анемий у детей в разных зонах Киргизской ССР // Дисс. док. мед. наук. Фрунзе. 1979.
29. *Кулешов Н.П., Мутовин Г.Р., Марченко Л.Ф., Шахтарин В.В., Жилина С.С.* Мониторинг врожденных пороков развития. Методическое пособие. М., 1996.
30. *Кутукеев Т.С., Мамырбаева Т.Т., Кудояров Д.К.* Железодефицитная анемия (клиника, диагностика, профилактика и лечение) Методические рекомендации. Бишкек 2006.
31. *Маркилов А.М.* Динамика содержания порфиринов эритроцитов и мочи у здоровых детей –жителей Памира // Материалы II съезда терапевтов Таджикистана. Душанбе, Донши. – 1980. – С. 79-80.
32. *Нежданова М.В.* Распространенность и структура заболеваний почек у детей в зависимости от степени загрязнения окружающей среды свинцом г. Саранск. // Педиатрия -№2, 1996, стр 72-73.
33. *Овчаренко Е.Ю.* Особенности реактивности при железодефицитной анемии и преданемическом состоянии у детей дошкольного возраста в горных условиях // Дисс. канд. мед. наук. Фрунзе. 1985.
34. *Орынчак М.А.* Обмен железа, меди, кобальта, цинка и активность некоторых металлоферментов у здоровых детей грудного возраста // Автореферат дисс. Канд. мед. наук. Ивано-Франковск, 1975.
35. *Пахомов Ю.Н.* Состояние неспецифической иммунологической реактивности растущего организма в связи с различным применением микроэлементов (Fe, Cu, Zn) в рационе // В кн.: Биологическая роль микроэлементов и их применение в с/х и медицине. Л., 1970. – Т. 2. – С. 106-107.
36. *Попова О.В.* Особенности клинического течения и лечения церебральных нарушений у детей с персистирующими вирусными инфекциями. Автореф. Канд. Мед. Наук. Бишкек -2006.
37. *Решеткина Л.П.* Профилактическая корреляция биоэлементов металлов у детей раннего возраста // Ферменты, металлы, металлоферменты в лечении и диагностике. Материалы Респб. Конф. 19-21 октября 1982. – С. 173-174.
38. *Сагателян А.К., Аревиатян С.Г., Саакян Л.В.* Оценка влияния горно-рудного производства на окружающую среду и выявление групп риска среди детей. Центр эколого-ноосферных исследований Нац. Академии Наук Республики Армения. Конференция Бишкек 2006.
39. *Самарцев А.А.* Научное обоснование организации клиники детской экопатологии Афтореф. диссер. кандл. мед. наук. Екатеринбург - 2006.
40. *Султанов М., Мансурова Д.А., Арутюнян С.Ш.* Плацента как индикатор микроэлементного статуса организма рожениц. // В кн.: Микроэлементы в биологии и их применение в с/х и медицине. Самарканд, 1990. – С. 496-497.
41. *Сурикова З.А.* Некоторые особенности обмена железа и содержание в крови меди, церулоплазмينا и трансферина у детей, больных пневмонией. // В сб.: Биологические активные вещества (микроэлементы, витамины и др.) в растениеводстве, животноводстве и медицине. Саратов, 1975. – С. 82-84.
42. *Столяренко Н.В.* Микроэлементная недостаточность как один из этиологических факторов алиментарных анемий у детей в горном Алтае и Горной Шории // материалы итоговой научной конференции. Новокузнецкий институт усовершенствования врачей. Т.2. Новокузнецк, 1977. – С. 120-123.
43. *Тищенко В.А., Кругляк Л.Ф., Свириденко А.А.* Иммунный статус новорожденного в районе интенсивного промышленного освоения // I Всесоюзный иммунологический съезд. Тезисы докладов. М., 1989. – С. 289.

44. *Торшин С.П., Удельнова Т.М., Ягодин Б.А.* Микроэлементы, экология и здоровье человека // Успехи современной биологии. Наука. 1990 Т.109, вып.2. – С. 279-292.
45. *Тураев А.Т.* Исследование содержания микроэлементов при алиментарной анемии у детей // Материалы симпозиума по эффективности трансплантации костного мозга в клинике, актуальные вопросы гематологии и трансфузиологии. Ташкент, 1973.
46. *Чистякова А.И.* Зависимость содержания меди, цинка, магния в крови, плазме, ликворе от особенностей клинического течения и морфологического варианта острого лейкоза у детей // Автореферат дисс. канд. мед. наук. Л., 1976.
47. *Шабалов Н.П.* Неонатология Москва. 2004г
48. *Adzick N.S., Sutton L.N., Crombleholme T. M.* //Lancet. – 1998. – Vol.352. – P. 1675-1676.
49. Anonymus (1997) Knowledge and use of folic acid by women of childbearing age – United State, 1997. MMWR 46:7210723.
50. *Cristiansen L., Bygum A., Jensen A.* //Hum. Genet. – 2000. – Vol. 107. – P. 612-614.
51. *Chermensky M.A.* //FEMS Immun. Med. Microbiol. – 1999. – Vol.24, 4. – P. 437-446.
52. *Menkes J.H., Sarnat H.B.* //Child. Neurol. – 2000. – Vol.2. – P. – 305-331
53. *Ford J., Li Y., O'Sullivan M. et al.* //Carcinogenesis. – 2000. – Vol. 11. – P 1971-1975.

Сырга Джоомартовна Боконбаева

ЭКОПАТОЛОГИЯ ДЕТЕЙ
КЫРГЫЗСТАНА

Подписано в печать 28.03.08. Формат 60×80¹/₁₆
Офсетная печать. Объем 8,25 п.л.
Тираж 100 экз. Заказ 93

Отпечатано в типографии КРСУ
720000, Бишкек, Шопокова, 68

