

2004-856

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКИ

НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ
АКУШЕРСТВА И ПЕДИАТРИИ

На правах рукописи

УДК: 613:116 - 053.36:616.36 - 36 - 002. - 055.2

УСПАНОВА НУРБАНУР АХМЕТОВНА

СОСТОЯНИЕ ЗДОРОВЬЯ НОВОРОЖДЕННЫХ ОТ
МАТЕРЕЙ С ХРОНИЧЕСКИМ ВИРУСНЫМ ГЕПАТИТОМ В
(14.00.09 – Педиатрия)

АВТОРЕФЕРАТ

диссертация на соискание ученой степени кандидата
медицинских наук

Бишкек-2004

Работа выполнена в Кыргызском научно-исследовательском институте акушерства и педиатрии

- Научный руководитель:*
заслуженный деятель науки, академик НАН КР,
доктор медицинских наук, профессор
Кудаяров Д. К.
- Научный консультант:*
кандидат медицинских наук **Абдувалиева С.Т.**
- Официальные оппоненты:*
доктор медицинских наук, доцент **Кадырова Р.М.**
кандидат медицинских наук **Счастливая Т.Д.**
- Ведущая организация:*
Алматинский государственный институт
усовершенствования врачей.

Защита состоится «__/_» июля 2004 г. в 12 часов 00 мин. на заседании диссертационного совета Д 14.04.237 при Кыргызском научно-исследовательском институте акушерства и педиатрии Министерства Здравоохранения Кыргызской Республики (720040, Кыргызская республика, г. Бишкек, ул. Тоголока Молдо, 1).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Кыргызского НИИ акушерства и педиатрии.

Автореферат разослан « 29 » июля 2004г.

Ученый секретарь
диссертационного совета,
кандидат медицинских наук,
старший научный сотрудник

А.Б. Фуртикова

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. Кыргызская Республика относится к высоко эндемичным территориям по распространенности вирусного гепатита В.

Наиболее уязвимым периодом инфицирования вирусным гепатитом В является младенческий возраст вследствие перинатального заражения вирусом.

По данным ряда исследователей, высокий уровень заболеваемости ВГВ в раннем детском возрасте, характерный для эндемичных регионов, обусловлен высокой частотой перинатального заражения от матерей, инфицированных ВГВ, во время родов и ухода за ребенком [Н. А. Фарбер и соавт., 1990; М.С. Балаян, М.И. Михайлов, 1994; М.М. Шехман, 2000; И.А. Московская, 2003].

Вероятность развития хронического носительства НВУ значительно возрастает при перинатальном инфицировании, а также в грудном и раннем детском возрасте [П.А. Хухлович с соавт., 1996; В.А. Анохин, 2002; М.Н. Сьап§ е! а!., 1996; К. Угапскх е! а!., 1999; 5. \Уоп§, 2000; А. ВегПов-АНЪаип^, 2003]. Считается, что при инфицировании на первом году жизни хронизация процесса достигает 80—95% случаев, а в 2-3 года - 40-70% [С.Н. Кузин, 1990; Б.С. Каганов, 1998; Р.А. Рашидов, 2003; ХТ. Маупагс1, 1990; Р. Угапскх е* а!., 1999; 2Ъап§, 2002]. По мнению З. 5ег1оск (1990), 98% новорожденных, инфицированных перинатально, становятся хроническими носителями НВУ.

Заболеваемость вирусным гепатитом В по республике за последние годы прогрессивно растет, о чем свидетельствуют показатели заболеваемости — 432,1—1073,9 на 100 000 населения в 1985—1995гг [Г.М. Айманбетова, 1998; В.М. Глиненко, 1999]. В условиях г. Бишкек заболеваемость вирусными гепатитами также характеризовалась высоким ее уровнем: показатели на 100 000 населения колебались в пределах 297,9—595,5. Удельный вес вирусного гепатита В в структуре заболеваемости вирусными гепатитами за анализируемый период по республике составил 5,1%—10,6%, а по г. Бишкек — 13,8%—24,6% [Р.Т. Нургазиев, 1998; Р.К. Усманов, 1999]. Частота выявления НВзА^ в Республике на 1996г. составила 11,1% (БауЫ Р.5., 1996).

Можно предполагать, что в нашей стране преобладает перинатальный путь инфицирования вирусным гепатитом В, что нередко приводит к развитию хронического гепатита с последующим переходом в цирроз печени. Тем не менее на сегодняшний день сведения о частоте и возможности передачи вирусного гепатита В от матери к ребенку в республике отсутствуют, нет данных о частоте заболеваемости новорожденных вирусным гепатитом В.

Состояние здоровья новорожденных, родившихся от женщин с ХВГВ, в раннем неонатальном и постнатальном периодах и их иммунологическая реактивность остаются неизученными.

В связи с изложенным были определены цель и задачи предстоящего исследования.

Связь темы диссертации с планом НИР КНИИА и П

Работа выполнена в соответствии с проблемно — тематическим планом НИР института и являлась фрагментом темы «Улучшение качества перинатальной службы: прогнозирование перинатальных исходов и выбор метода родоразрешения» (Государственная регистрация за № 00001005).

Цель исследования: Установить закономерности трансмиссии вирусного гепатита В и формирования здоровья новорожденных, родившихся от матерей с ХВГВ, для получения научных обоснований необходимости вакцинации против ВГВ и разработки мер по повышению ее разработки мер повышения ее эффективности.

Задачи исследования:

1. Изучить состояние здоровья и иммунного ответа детей, родившихся от матерей с ХВГВ.
2. Определить взаимосвязь трансмиссии вирусного гепатита В от матерей к их младенцам и развития вирусного гепатита В с переходом в цирроз печени у детей.
3. Выявить факторы, способствующие трансмиссии вирусного гепатита В от матерей к их детям.
4. Оценить эффективность вакцинации против вирусного гепатита В вакциной «Еиуах» детей 1-го года жизни, родившихся от матерей, страдающих ХВГВ.

Научная новизна

- Подтверждено негативное влияние хронического вирусного гепатита В у беременных и рожениц на течение беременности и родов, которое проявляется высокой частотой внутриутробной гипоксии плода (20%), фетоплацентарной недостаточности (16%), синдромом дизадаптации ЦНС (20%), отставания в физическом развитии новорожденных (38%).
- Впервые на основе клинико — серологических методов установлен уровень перинатального инфицирования новорожденных, чьи матери страдают ХВГВ (26,7%). При этом более чем у половины из них в течение первого года диагностируются ОВГВ.
- Впервые определено, что факторами риска вертикальной трансмиссии вирусного гепатита В, является наличие у беременной фазы репликации ХВГВ, сопутствующей экстрагениальной патологии и осложнений беременности.
- Впервые представлены научно практические обоснования необходимости ранней (в первые 12 часов) вакцинации новорожденных от инфицированных матерей, в целях снижения хронического носительства вирусного гепатита В у новорожденных и общей заболеваемости среди них.

Практическая значимость

- Высокая частота трансмиссии вируса гепатита В к новорожденным от матерей с ХВГВ предопределяет необходимость выделения их в группы высокого риска развития инфекции.
- Обоснована эффективность проведения ранней специфической вакцинации против ВГВ у детей (в течение первых 12 часов жизни), что способствует снижению частоты вертикального заражения вирусом гепатита В.
- Учитывая высокую контагиозность вирусного гепатита В, данной категории детей следует проводить диспансерное наблюдение и скрининг маркеров вирусного гепатита В по месту жительства до достижения ими возраста 1 год.

Положения, выносимые на защиту:

1. Хронический вирусный гепатит В у беременных и рожениц оказывает неблагоприятное влияние на течение беременности и родов, состояние здоровья плода и новорожденного. Об этом свидетельствуют высокая частота внутриутробной гипоксии плода (20%), фетоплацентарной недостаточности (16%), синдрома дизадаптации ЦНС (20%), отставания в физическом развитии (38,7%).
2. Частота перинатального инфицирования новорожденных детей, чьи матери страдают ХВГВ, составляет 26,7%. При этом у 12,5% детей в течение первого года жизни диагностируется ОВГВ, у 5,7% носителей НВУ к 3-14 годам формируется цирроз печени.
3. Вакцинация новорожденных детей, чьи матери страдают ХВГВ, в течение первых 12 часов после рождения вакциной «Еи\ах» значительно снижает частоту инфицирования НВУ.

Внедрение в практику. В клиническом родильном доме КНИИА и П и в родильном доме №2 внедрены следующие методы диагностики и профилактики ВГВ у новорожденных при наличии инфицирования их матерей:

1. Исследование методом ИФА маркеров вирусного гепатита у новорожденных детей, родившихся от женщин с хроническим вирусным гепатитом В.
2. Выделение новорожденных, родившихся от НВУ - позитивных женщин, в группу риска развития ВГВ и вакцинирование их в первые 12 часов жизни специфической вакциной «Еиуах».

Эффективность внедрения. Проведение ранней вакцинации новорожденных из группы риска, родившихся от матерей с хроническим вирусным гепатитом В, позволило снизить их заболеваемость вирусным гепатитом В на первом году жизни. Формирование хронического носительства среди детей, вакцинированных в первые 12 часов, составило 3,8+0,7% против 72,7+1,1% среди невакцинированных.

Личный вклад соискателя. Автором выполнен весь объем клинических и часть лабораторных исследований, проведен анализ полученных данных, сформулированы основные положения диссертации, составляющие ее новизну и практическую значимость.

Апробация результатов работы. Основные положения настоящей работы доложены и обсуждены на V Межрегиональном Конгрессе общества педиатров тюрко-язычных стран с международным участием (г. Бишкек, 1999), на Международной научно — практической конференции «Социальные и медицинские проблемы здоровья матери и ребенка на рубеже тысячелетия» (г. Бишкек, 2001) и на заседании Ученого совета Кыргызского НИИ акушерства и педиатрии (г. Бишкек, 2004).

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 7 статей, тезисы и методическое пособие, включающее протокол ведения новорожденных, рожденных от матерей, страдающих хроническим вирусным гепатитом В.

Структура и объем диссертации. Работа изложена на 125 страницах компьютерного текста и состоит из введения, общей характеристики работы, пяти глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и указателя литературы, включающего 172 источника. Диссертация иллюстрирована 29 таблицами, 18 рисунками, 7 выписками из истории болезни.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

На первом этапе проводили отбор исследуемых групп (основная и контрольная группа).

Методом сплошной выборки составлена контрольная группа. Критерием отбора в группу было отсутствие у будущих матерей маркеров хронического вирусного гепатита В (НВзА⁺) в сыворотке крови. На втором этапе проводили выкопировку медицинских документов.

На стартовых этапах были сформированы 2 группы:

- основная (75 новорожденных детей, родившихся от матерей с хроническим вирусным гепатитом В);
- контрольная (30 новорожденных детей от матерей без хронического вирусного гепатита В).

Для сравнительного изучения эффективности вакцинации новорожденных против ВГВ основная группа была разделена на 2 подгруппы. В 1-ю подгруппу вошли 53 младенца, которые были вакцинированы, 2-ю составили 22 ребенка, которые не были вакцинированы против ВГВ.

Под наблюдением также находились 67 детей с ХВГВ, у которых предполагалось инфицирование ВГВ в интра-, нео- и постнатальном периодах. Основаниями к такому предположению служили наличие

маркеров ВГВ у матерей во время беременности данным ребенком и отсутствие в анамнезе детей указаний на перенесенный острый вирусный гепатит с характерным циклическим течением.

В катamnестическом наблюдении оценивали показатели физического (вес, рост, окружность головы и груди) и психомоторного развития детей в возрастах 1 мес., 3 мес., 6 мес., 9 мес. и 12 месяцев. Проведен детальный анализ заболеваемости детей за этот период жизни.

Для изучения влияния ХВГВ у матерей на состояние здоровья их детей был проведен анализ течения беременности и родов у 75 матерей. Из их числа у 5 женщин был выявлен факт перенесенного вирусного гепатита В во время беременности, 70 беременных ВГВ в анамнезе отрицали. В качестве контрольной группы обследовано 30 здоровых беременных. 4 детей основной группы родились в сроки 35-36 недель, 71 младенец - в сроки 39-40 недель. Новорожденные с весом до 1500,0г в выборке отсутствовали, 3 имели вес 1500—2500,0г и 72 - 2500,0г и больше. У 2 детей при рождении отмечена асфиксия тяжелой степени, у 13 - асфиксия умеренной степени. Состояние при рождении по системе Апгар составило у 60 новорожденных — 8—10 баллов, у 13 детей - 5—8 баллов, у 2 — менее 5 баллов.

Для решения поставленных задач нами были использованы клинические, лабораторные, серологические, иммунологические и статистические методы исследования.

Изучен акушерско-гинекологический и соматический анамнез матерей, особенности течения настоящей беременности и родов. У детей оценивались состояние при рождении, оценка по шкале Апгар (1950), показатели физического развития по центильным таблицам Л. О. Любченко и соавт. (1967), степень морфологической и нейро- мышечной зрелости по Боллард Дж. и соавт. (1979), степень недоношенности по А.И. Хазанову (1977), соматический и неврологический статус, динамика массы тела, особенности течения периода ранней адаптации с оценкой степени выраженности транзиторных состояний, наличие и степень выраженности перинатальных осложнений (внутриутробной гипоксии, асфиксии новорожденных, респираторного дистресс - синдрома, нарушения мозгового кровообращения, внутриутробного инфицирования и др.).

Лабораторные методы обследования включали: общеклинические и биохимические исследования крови, обследование новорожденных и их матерей с ХВГВ на маркеры вирусного гепатита В методом ИФА, количественное определение иммуноглобулинов радиальной иммунодиффузии по Манчини.

Результаты работы обработаны на персональном компьютере с помощью пакета статистической программы "З⁺АнЗГ". Использовался метод вариационной статистики, вычислялись относительные и средние величины, достоверность сравниваемых величин определялась с помощью коэффициентов Стьюдента и Х2. Наблюдаемые различия считали достоверными при $p < 0,05$; $p < 0,01$; $p < 0,001$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

При изучении эпидемиологического анамнеза у 75 матерей, в сыворотке крови которых был обнаружен HBsAg, лишь в 5 (6,7%) случаях установлен факт перенесенного вирусного гепатита В в первой половине беременности или в прошлом, тогда как остальные 70 (93,3%) беременных женщин наличие его в анамнезе отрицали. Тем не менее, маркеры ВГВ были обнаружены у всех беременных женщин основной группы (табл.1).

Таблица 1

Спектр маркеров вирусного гепатита В у обследованных матерей

| Группы исследования | Кол-во | HBsAg | | Anti-HBs | | Anti-HBcIgG | | HbeAg | | Anti-Hbe | |
|---------------------|--------|-------|-----|----------|-----|-------------|------|-------|------|----------|------|
| | | абс. | % | абс. | % | абс. | % | абс. | % | абс. | % |
| Основная группа | 75 | 75 | 100 | - | - | 75 | 100* | 12 | 12,0 | 39 | 52,0 |
| Контрольная группа | 30 | - | - | 1 | 3,0 | 3 | 10,0 | - | - | - | - |

Примечание: достоверность различий между сравниваемыми группами:

* - $p < 0,001$.

У всех 75 женщин основной группы в сыворотке крови были обнаружены маркеры вирусного гепатита В. При этом HBsAg и anti-HBcIgG выявлены в 100%, тогда как HBeAg и anti-HBe выделены соответственно у 12,0% и 52,0% обследованных матерей. Эти данные свидетельствуют о хроническом течении вирусного гепатита В у этих женщин.

При анализе результатов исследования маркеров ВГВ и иммунологической реактивности выявлено, что у 26,7% новорожденных детей от HBsAg-позитивных матерей отмечалась трансмиссия маркера вирусного гепатита В. При этом наибольшая частота (36,0%) инфицирования имела место у детей, родившихся от женщин, имевших одновременно HBsAg, HBeAg и anti-HBe (табл. 2).

Таблица 2

Маркеры гепатита В у новорожденных, родившихся от HBsAg и HBeAg-позитивных матерей

| Исследуемый контингент | Число детей | Маркеры вирусного гепатита В | | | | | | | |
|--|-------------|------------------------------|-------|-------------|-------|-------|-----|----------|------|
| | | HBsAg | | Anti-HBcIgG | | HbeAg | | Anti-Hbe | |
| | | абс. | % | абс. | % | абс. | % | абс. | % |
| Дети, родившиеся от матерей, имевших только HBsAg (1) | 25 | 2 | 8,0 | 25 | 100,0 | - | - | - | - |
| Дети, родившиеся от матерей, имевших HBsAg, HBeAg и anti-Hbe (2) | 50 | 18 | 36,0* | 50 | 100,0 | 1 | 8,3 | 10 | 20,0 |
| Всего: | 75 | 20 | 26,7 | 75 | 100 | 1 | 8,3 | 10 | 20,0 |

Примечание: достоверность различий между сравниваемыми группами (1, 2):

* - $p < 0,001$.

HBeAg был обнаружен у 8,3% детей, родившихся от HBeAg-позитивных матерей. HBeAg отсутствовал у детей, у матерей которых в сыворотке крови имела место изолированная персистенция HBsAg. Anti-HBe был выявлен лишь у 20,0% детей, родившихся от матерей, имевших HBeAg и anti-HBe в сыворотке крови, тогда как антитела против HBeAg у детей от матерей-носителей изолированного HBsAg не были выявлены. Эти данные свидетельствуют о том, что матери, имеющие HBeAg и HBeAg + anti-HBe в крови, представляют больший риск перинатального инфицирования, чем женщины, имеющие только поверхностный антиген (HBsAg) ВГВ в сыворотке крови.

Таким образом, следует обратить внимание на то, что у HBsAg-серопозитивных матерей при наличии HBeAg или anti-HBe отмечалась большая вероятность трансмиссии материнского HBsAg к младенцу (36,0%). Результаты наших исследований подтвердили данные, полученные другими исследователями [В.Ф. Учайкин, 1991; С.Н. Соринсон, 1997; Г.М. Айманбетова, 1998; М.И. Шехман, 2000; В.А. Анохин, 2002; W.F. Carman, H.C. Thomas, 1993; Z.Y. Xu, 1995; R. Vranckx et al., 1999].

Следует отметить, что 72,1% обследованных женщин были в активном детородном возрасте (20-30 лет), что позволило отнести молодых матерей в группу риска по перинатальному инфицированию новорожденных вирусным гепатитом В (табл. 3).

Таблица 3

Распределение обследованных матерей по возрастам

| Группы обследованных женщин | Возраст матерей (в годах) | | | | | | | | | |
|-----------------------------|---------------------------|------|-------|------|-------|------|-------|------|-------------|-----|
| | до 19 | | 20-24 | | 25-29 | | 30-34 | | 35 и старше | |
| | абс. | % | абс. | % | абс. | % | абс. | % | абс. | % |
| HBsAg-позитивные (n=75) | 8 | 10,7 | 35 | 46,7 | 21 | 28,0 | 7 | 9,3 | 4 | 5,3 |
| Здоровые (n=30) | 2 | 6,7 | 13* | 43,7 | 9 | 30,0 | 4 | 13,3 | 2 | 6,7 |

Примечание: достоверность различий между сравниваемыми группами:

* - $p < 0,05$.

Анализ акушерского-гинекологического анамнеза показал, что 2,7% HBsAg-позитивных беременных женщин имели в прошлом бесплодие, по поводу которого они получали лечение. У 10,7% этой категории женщин отмечено спонтанное прерывание беременности, а у 1,3% - смерть детей в раннем неонатальном периоде. В то же время подобных указаний среди женщин контрольной группы в анамнезе отмечено не было (рис. 1).



Рис. 1. Исходы предыдущих беременностей у женщин с ХВГВ.

Широкий спектр экстрагенитальной патологии был выявлен у HBsAg – позитивных матерей. (табл. 4). В этой группе обследованных беременных женщин достоверно чаще встречались вирусные инфекции и анемии ($p < 0,05$). Различие в частоте хронического пиелонефрита также имело место, но было не столь значимым. В контрольной группе практически отсутствовали женщины, перенесшие острый гепатит, сифилис.

Таблица 4

Частота экстрагенитальной патологии среди женщин во время беременности

| Нозологические формы | Основная группа | | Контрольная группа | |
|-------------------------|-----------------|-----------|--------------------|-----------|
| | Абс. | % (P±m) | Абс. | % (P±m) |
| Хронический холецистит | 11 | 14,7±4,2 | 4 | 13,3±6,2 |
| Гастрит | 4 | 5,3±2,6 | 2 | 6,7±4,6 |
| Заболевания сердца | 3 | 4,0±2,3 | 1 | 3,3±3,3 |
| Миопия | 3 | 4,0±2,3 | 1 | 3,3±3,3 |
| Хронический отит | 1 | 1,3±1,3 | – | – |
| ОРВИ | 16 | 21,3±4,7* | 5 | 16,7±6,8 |
| Анемия | 43 | 57,3±6,6* | 10 | 33,3±10,0 |
| Острый гепатит | 4 | 5,3±2,6 | – | – |
| Сифилис | 2 | 2,7±1,9 | – | – |
| Хронический пиелонефрит | 17 | 22,7±4,8 | 6 | 20±7,3 |
| Всего заболеваний: | 104 | | 29 | |

Примечание: достоверность между сравниваемыми группами:

* – $p < 0,05$

В 46,7% (35 женщин) случаев у HBsAg – позитивных женщин беременность осложнилась гестозом против 10,0% (3 женщины) в контрольной группе, (табл.5), $p < 0,001$.

Таблица 5

Осложнения беременности у женщин в основной и контрольной группах

| Осложнения беременности | Основная группа | | Контрольная группа | |
|---|-----------------|-------------|--------------------|----------|
| | абс. | % (P±m) | абс. | % (P±m) |
| Гестоз | 35 | 46,7±5,8*** | 3 | 10,0±5,5 |
| Угроза прерывания беременности, из них: | 16 | 21,3±4,7* | 6 | 20,0±7,3 |
| в I половине | 12 | 16,0±4,2 | 5 | 16,7±6,8 |
| во II половине | 4 | 5,3±2,6 | 1 | 3,3±3,3 |
| Анемия | 43 | 57,3±5,7** | 10 | 33,3±8,6 |
| Раннее излитие около – плодных вод | 11 | 14,7±4,1*** | 1 | 3,3±3,3 |
| УГИ | 15 | 20,0±4,6 | 4 | 13,3±6,2 |
| Маловодие | 11 | 14,7±4,1** | 3 | 10,0±5,5 |
| ХФПН | 12 | 16,0±3,4** | 4 | 13,3±6,2 |
| Всего: | 143 | | 34 | |

Примечание: достоверность между сравниваемым группами:

* – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$, *** – $p < 0,001$.

Анемия беременных различной степени, кольпит, угроза досрочного прерывания беременности, раннее излитие околоплодных вод, хроническая фетоплацентарная недостаточность были установлены достоверно чаще у женщин основной группы ($p < 0,05$, $p < 0,01$, $p < 0,001$).

Наличие маркера вирусного гепатита В у беременной женщины оказывало существенное влияние на течение беременности и ее исходы. Это позволило относить беременных женщин с HBV – инфекцией в группу риска по невынашиванию беременности и смерти их детей в раннем неонатальном периоде.

В пользу этого свидетельствовала также высокая частота хронической внутриутробной гипоксии плода, фетоплацентарной недостаточности и острой гипоксии плода в родах, выявленная у этой категории беременных женщин.

Анализ течения родов у женщин основной и контрольной групп показал, что различные осложнения чаще встречались у HBV – позитивных матерей. Достоверно чаще у женщин основной группы имели место раннее излитие околоплодных вод, слабость родовой деятельности, кровотечения (рис. 2).

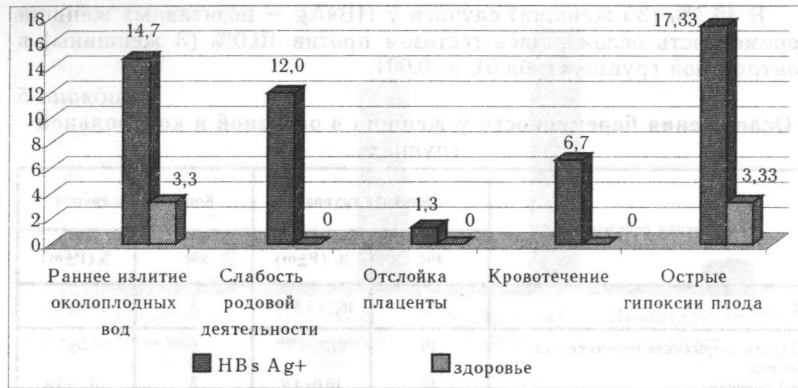


Рис. 2. Осложнения в родах у обследуемых женщин.

Таким образом, вышеприведенные результаты анализа акушерского и гинекологического анамнеза у женщин – носителей вируса гепатита В позволили сделать вывод о том, что молодые матери (особенно активного репродуктивного возраста) входят в группу риска по инфицированию новорожденных вирусом гепатита В. Отсюда следует, что скрининг среди женщин, особенно активного репродуктивного возраста, и беременных на маркеры вирусного гепатита В имеет первостепенное значение для выявления и устранения риска заражения новорожденных детей.

Высокая частота хронической внутриутробной гипоксии плода, развития фетоплацентарной недостаточности, острой гипоксии плода в родах свидетельствует о снижении компенсаторных возможностей плаценты у HBsAg – серопозитивных беременных женщин.

Изучение физического развития и ранней постнатальной адаптации младенцев от матерей - хронических носителей ВГВ показало, что 15,0% детей, инфицированных от матерей ВГВ, были недоношенными.

Отмечено наличие достоверных различий массы и длины тела детей основной и контрольной групп. Так, дети от матерей с HBV – инфекцией имели меньшую массу и длину тела по сравнению со здоровыми новорожденными ($p < 0,01$). При этом более низкие величины этих показателей были выявлены у детей, в сыворотке крови которых обнаружены маркеры ВГВ. Более высокие величины ponderального индекса отмечались у здоровых детей.

В группе HBV – позитивных младенцев достоверно чаще наблюдались новорожденные с малой массой тела по сравнению с группой HBV – негативных детей. Каждый 5 младенец с ВГВ, родившийся от женщины с HBV – инфекцией, находился в асфиксии различной степени тяжести.

Среди новорожденных, родившихся от матерей – хронических носителей HBV, была установлена высокая частота задержки внутриутробного развития (48,0%), что свидетельствует о неблагоприятном влиянии HBV – инфекции на беременную и антенатальное развитие плода (рис. 3).

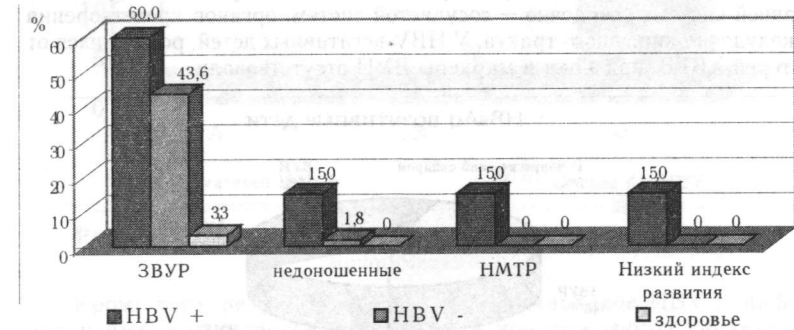


Рис. 3. Частота задержки внутриутробного развития, недоношенности, низкой массы тела при рождении, низкого индекса развития у детей от женщин с ХВГВ.

Максимальная потеря массы тела у новорожденных детей основной группы в 2 раза превышала таковую в контрольной группе. В группе HBV – положительных детей каждый 4-й новорожденный имел показания для выхаживания в отделении реанимации и интенсивной терапии новорожденных. Все это, возможно, является результатом низкого уровня адаптационных механизмов, истощение которых, по-видимому, происходит уже антенатально.

Заболеваемость в раннем неонатальном периоде среди детей с HBV в крови составила 2550,0 %, против 166,7% у младенцев контрольной группы (рис.4.).

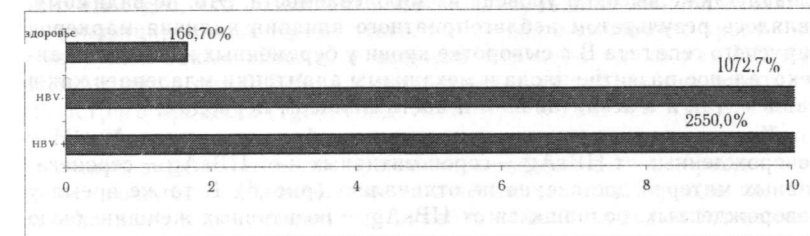


Рис. 4. Частота заболеваемости новорожденных от матерей с ХВГВ и без него.

У детей, родившихся от HBsAg – положительных матерей в сыворотке крови у которых были маркеры HBV, наблюдались асфиксии (20,0%), нарушения мозгового кровообращения (16,0%), задержка внутриутробного развития (48%). Кроме этого, в 16% наблюдений были диагностированы внутриутробная инфекция (рис.5). Внутриутробная инфекция чаще всего носила генерализованный характер с вовлечением в процесс центральной нервной системы, сердечно – сосудистой систем, органов кроветворения и желудочно-кишечного тракта. У HBV-негативных детей, родившихся от матерей ХВГВ, признаки и маркеры ВУИ отсутствовали.



Рис. 5. Структура заболеваемости у HBV – положительных новорожденных в раннем неонатальном периоде.

Высокий показатель заболеваемости нервной системы среди младенцев, родившихся от матерей с ХВГВ, был обусловлен перинатальной патологией ЦНС (16% против 3,3% в контрольной группе). Геморрагический синдром наблюдался у 5,3% новорожденных в основной группе, в то время как у здоровых детей он не наблюдался.

Каждый 6-й младенец из этих детей имел признаки дизадаптации ЦНС в раннем неонатальном периоде. У них в 4 раза чаще, по сравнению со здоровыми детьми, проявлялся геморрагический синдром. О низком уровне адаптационных механизмов у HBV – серопозитивных новорожденных, родившихся от матерей-носителей HBV, свидетельствовал также высокий уровень их заболеваемости. Это, по-видимому, являлось результатом неблагоприятного влияния наличия маркеров вирусного гепатита В в сыворотке крови у беременных женщин на антенатальное развитие плода и механизмы адаптации младенцев как в раннем, так и в неонатальном и постнатальном периодах.

Количественное содержание иммуноглобулинов класса А и М у новорожденных от HBsAg – серопозитивных и от HBsAg – серонегативных матерей достоверно не отличались (рис. 6). В то же время у новорожденных, родившихся от HBsAg – положительных женщин, было отмечено достоверно более низкое содержание IgG в сыворотке крови. Вероятно, этот факт свидетельствует о снижении иммунологической реактивности у них, что способствовало формированию HBsAg – носительства в младенческом возрасте.

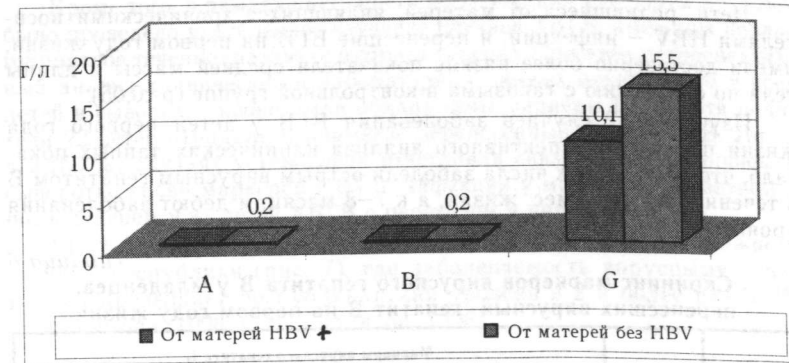


Рис. 6. Содержание иммуноглобулинов в сыворотке крови у новорожденных.

Кроме того, результаты исследования маркеров HBV – инфекции и иммунологической реактивности новорожденных свидетельствуют о достаточно высоком уровне (26,7%) трансмиссии HBV от матерей к их младенцам. Эти новорожденные имеют высокий риск развития хронического гепатита В с последующей трансформацией в цирроз или злокачественные заболевания печени.

Изучение последующего состояния здоровья и показателей физического развития детей в возрастах 3, 6, 9 и 12 месяцев, родившихся от HBV – серопозитивных матерей, показало, что средние величины массы и длина тела их достоверно не отличались от показателей физического развития детей, матери которых не имели ХВГВ. Однако, младенцы от HBV – положительных матерей болели в 2 раза чаще, чем дети контрольной группы. В структуре заболеваемости обследованных младенцев отмечено преобладание заболеваний органов дыхания, ЦНС и системы крови.

Проведен анализ 32 случаев заболеваний ОВГВ у HBV – положительных матерей. Скрининг маркеров вирусного гепатита В в сыворотке крови у детей, перенесших ВГВ на первом году жизни (табл. 6), показал, что 4 младенца в возрасте 3–4 мес. имели HBsAg и anti-HBcIgM, что позволило допустить вероятность их перинатального инфицирования. Кроме этого, у 3 из них в сыворотке крови был обнаружен также HBeAg. У всех детей матери имели как HBsAg, HBeAg, так и anti-HBcIgG. Отсутствие у матерей в крови показателя острого процесса (IgM) свидетельствует о наличии ХВГВ у них.

У 28 детей, перенесших гепатит в более старшем возрасте (5–11 месяцев), заражение могло произойти в постнатальном периоде, хотя не исключалось инфицирование их в перинатальном периоде, но, возможно, имел место длительный инкубационный период заболевания.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что в 12,5% имела место непосредственная связь между развитием вирусного гепатита В у детей раннего возраста и наличием маркеров заболевания в сыворотке крови у их матерей.

Дети, родившиеся от матерей, являющихся хроническими носителями HBV – инфекции, и перенесшие ВГВ на первом году жизни, имели достоверно более низкие показатели средней массы и длины тела по сравнению с таковыми в контрольной группе ($p < 0,05$).

Изучение 32 случаев заболевания ВГВ у детей первого года жизни путем ретроспективного анализа клинических данных показало, что 37,5% из их числа заболели острым вирусным гепатитом В в течение первых 6 мес. жизни, а к 7–8 месяцам дебют заболевания проявился еще у 34,4% детей (табл. 6).

Таблица 6

Скрининг маркеров вирусного гепатита В у младенцев, перенесших вирусный гепатит В на первом году жизни

| Возраст детей | Кол-во больных | Маркеры вирусного гепатита В | | | | | |
|---------------|----------------|------------------------------|-------|-------------|-------|-------|------|
| | | HBsAg | | Anti HBcIgM | | HBeAg | |
| | | Абс. | % | Абс. | % | Абс. | % |
| 3 мес. | 3 | 3 | 9,4 | 3 | 9,4 | 2 | 6,3 |
| 4 мес. | 1 | 1 | 3,1 | 1 | 3,1 | 1 | 3,1 |
| 5 мес. | 3 | 3 | 9,4 | 3 | 9,4 | — | — |
| 6 мес. | 4 | 4 | 12,5 | 4 | 12,5 | 1 | 3,1 |
| 7 мес. | 5 | 5 | 15,6 | 5 | 15,6 | — | — |
| 8 мес. | 7 | 7 | 21,9 | 7 | 21,9 | — | — |
| 9 мес. | 3 | 3 | 9,4 | 3 | 9,4 | — | — |
| 10 мес. | 3 | 3 | 9,4 | 3 | 9,4 | — | — |
| 11 мес. | 3 | 3 | 9,4 | 3 | 9,4 | — | — |
| Всего: | 32 | 32 | 100,0 | 32 | 100,0 | 4 | 12,5 |

71,9% матерей наблюдаемых младенцев были активного репродуктивного возраста, т.е. в возрасте от 20 до 35 лет. У 17 (53,1%) матерей дети были рождены от повторной беременности и у 19 (59,4%) женщин – от повторных родов.

У 53,1% детей, больных ВГВ, матери имели частые самопроизвольные выкидыши при предыдущих беременностях. Беременность данным ребенком у 37,5% женщин протекала на фоне раннего токсикоза, у 56,3% – анемии. У 28,1% женщин имелась угроза самопроизвольного выкидыша.

Среди HBV – позитивных женщин беременность осложнялась угрозой самопроизвольного выкидыша в 50,0% случаев, развитием гестоза – в 66,8%, асфиксии новорожденного – в 16,7% наблюдений.

62,5% женщин в анамнезе отмечали факт перенесенного ими вирусного гепатита В. Остальные 37,5% матерей отрицали ВГВ в анамнезе, хотя у них имел место хронический вирусный гепатит В, который был подтвержден методом ИФА во время данной беременности.

Кроме того, в рамках настоящего исследования у 35 детей 3–14 лет было проведено углубленное изучение случаев ХВГВ, имеющих неблагоприятное течение (развитие цирроза печени). При этом ретроспективный анализ клинических и лабораторных данных показал, что у всех детей в сыворотке крови были обнаружены маркеры HBV, хотя родители 22 детей отрицали в анамнезе перенесенный острый ВГВ. Лишь в 2 (5,7%) случаях установлена отчетливая связь между наличием в сыворотке крови маркеров HBV – инфекции у матерей и развитием в последующем у их детей ХВГВ с переходом в цирроз печени.

51,4% больных циррозом печени являлись жителями южного региона республики (рис. 7), где заболеваемость вирусными гепатитами превышает республиканский уровень в 2 и более раз [Г.М. Айманбетова, 1998; С.Н. Соринсон, 1998].

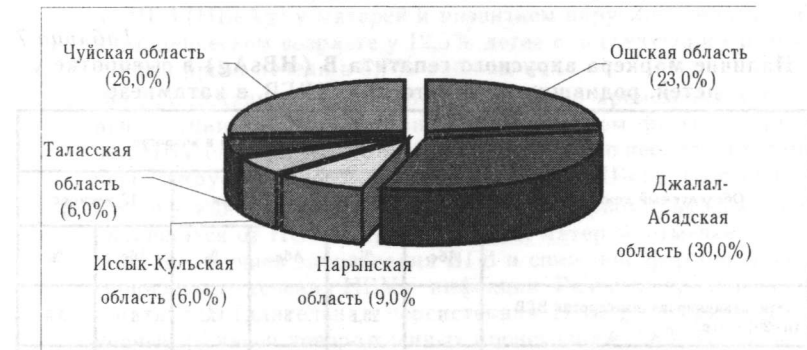


Рис. 7. Распределение детей с циррозом печени по месту жительства

Следует отметить, что у 40% детей цирроз печени диагностирован в возрасте до 8 лет, из них в половине случаев – до 4 лет. Это свидетельствует о том, что дети были заражены вирусным гепатитом В значительно раньше. У 20,0% больных циррозом печени в возрасте до 4 лет не исключалась возможность инфицирования их в раннем возрасте, включая и перинатальный период (рис.8).

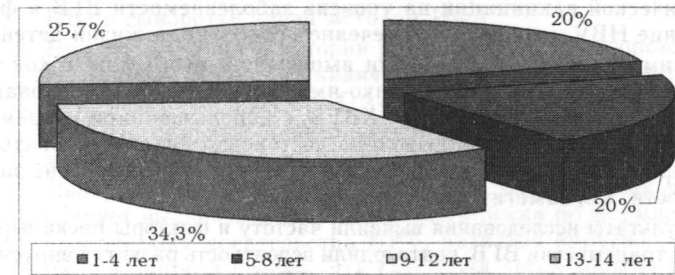


Рис. 8. Возрастная структура детей с ХВГВ с переходом в цирроз.

Анализ клинического материала, полученного у детей с ХВГВ в фазе цирроза печени, позволил установить четкую связь между развитием цирроза печени и HBV – носительством у их матерей в 5,7% случаев.

Проведена сравнительная оценка состояния здоровья и развития детей, получивших специфическую вакцину против вирусного гепатита В. Достоверных различий в показателях физического развития у привитых и непривитых детей не было выявлено. Однако, уровень общей заболеваемости среди привитых был достоверно ниже.

Наибольший эффект специфической вакцинации против ВГВ, проявившийся у детей в течение первого года их жизни, заключался в снижении заболеваемости вирусным гепатитом В среди детей, родившихся от матерей с ХВГВ (табл.7).

Таблица 7

Наличие маркера вирусного гепатита В (HBsAg) в сыворотке у детей, родившихся от матерей с ХВГВ, в катанезе

| Обследуемый контингент | HBsAg обнаружен в возрасте | | | | | |
|--|----------------------------|--------|-----------|--------|------------|---------|
| | 3 месяца | | 6 месяцев | | 12 месяцев | |
| | Абс. | % | Абс. | % | Абс. | % |
| Дети, вакцинированные против ВГВ (n=26) – 1 гр. | 6 | 23,1 | 3 | 11,5 | 1 | 3,8 |
| Дети, не вакцинированные против ВГВ (n=22) – 2 гр. | 3 | 13,6** | 6 | 27,2** | 16 | 72,7*** |

Примечание: достоверность различий между сравниваемыми группами (1,2):

** – p<0,01; *** – p<0,001

У вакцинированных детей к 1 году наличие HBsAg в сыворотке крови составило всего 3,8% против 72,7% у детей сравняемой группы.

Указанные выше факты свидетельствуют о позитивном влиянии специфической вакцинации на уровень заболеваемости ВГВ и формирование HBV – инфекции в течение первого года жизни детей.

Таким образом, на основании вышеизложенного можно констатировать, что комплексное клинико-иммунологическое обследование детей, родившихся от женщин с ХВГВ, с использованием современных методов диагностики позволило достоверно диагностировать их инфицированность вирусным гепатитом В, определить уровень заболеваемости ГВ, наметить пути ее снижения.

Результаты исследования выявили частоту и факторы риска вертикальной трансмиссии ВГВ, подтвердили вероятность развития вирусного гепатита В и цирроза печени у детей от HBsAg – позитивных женщин.

ВЫВОДЫ

1. Хроническая HBV – инфекция у матерей оказывает неблагоприятное влияние на антенатальное развитие плода, что проявляется задержкой внутриутробного развития (48%), асфиксией новорожденного различной степени тяжести (20%), неблагоприятным течением раннего неонатального периода с признаками дизадаптации ЦНС (16%) и развитием геморрагического синдрома (5,3%).
2. Уровень интранатальной трансмиссии HBsAg от инфицированных матерей к их детям составляет 26,7% случаев.
3. Установлена непосредственная связь между наличием маркера ВГВ (HBeAg) у матерей и развитием вирусного гепатита В в младенческом возрасте у 12,5% детей с последующим развитием цирроза печени в 5,7% наблюдений.
4. Вертикальная передача HBV – инфекции происходит в фазу репликации ХВГВ у матери. Свидетельством фазы репликации HBV служит персистенция одновременно нескольких маркеров вирусного гепатита В (HBsAg, Anti-HBcIg, HBeAg,).
5. Среди вакцинированных от ВГВ детей на первом году их жизни, родившихся от HBV - серопозитивных матерей, отмечается отсутствие случаев заболевания ВГВ и снижение формирования хронического течения HBV – инфекции. Развитие хронического гепатита В (длительная персистенция HBsAg) у привитых в первые 12 часов новорожденных происходит в 3,8% случаев, у непривитых – в 72,7% наблюдений (катанез 1 год).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Всем беременным женщинам необходимо проводить скрининг на наличие маркеров ВГВ. При выявлении HBsAg в сыворотке крови следует дополнительно определять HBeAg и анти-HBe в сыворотке крови методом ИФА.
2. На титульном листе истории родов и развития новорожденного необходимо указать на наличие у женщины HBsAg и HBeAg.
3. Все дети, родившиеся от HBsAg - позитивных матерей, должны быть привиты специфической вакциной против ВГВ в течение первых 12 часов жизни.
4. Новорожденных, родившихся от HBV - позитивных матерей, следует выделять в группу высокого риска по формированию хронического носительства HBV, развития вирусного гепатита В и цирроза печени. Эта категория детей должна состоять на диспансерном наблюдении по месту жительства.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Маркеры вирусного гепатита В от матерей — носителей HBs и HBe Ag // Мат. V Межрегионального Конгресса общества педиатров тюрко-язычных стран с международным участием. — Бишкек, 1999. — С. 166 (соавт.: Абдувалиева С.Т., Кыштобаева Ч.Ш.).
2. Вирусный гепатит В (обзор литературы) // Азиатский вестник акушеров-гинекологов. — 1999. — Т. VI. — № 3 — 4. — С. 5-10.
3. Ретроспективный анализ вирусных гепатитов и цирроза печени у детей в регионе высокой эндемичности по вирусному гепатиту В // Азиатский вестник акушеров-гинекологов. — 2000. — Т. VIII. — № 3 — 4. — С. 66-68 (соавт.: Абдувалиева С.Т.).
4. Достижения и результаты в области неонатологии в Кыргызстане // Социальные и медицинские проблемы здоровья матери и ребенка на рубеже тысячелетия: Мат. Международной научно — практической конференции. — Бишкек, 2001. — Т. I. — С. 36—38 (соавт.: Абдувалиева С.Т., Ботбаева Ж.Б., Идрисова А.А., Верчагина Н.В.).
5. Эффективность вакцино-профилактики против вирусного гепатита В // Социальные и медицинские проблемы здоровья матери и ребенка на рубеже тысячелетия: Мат. Международной научно — практической конференции. — Бишкек, 2001. — Т. II. — С. 63—66 (соавт.: Абдувалиева С.Т.).
6. Особенности ранней адаптации и физического развития новорожденных от HBsAg — позитивных матерей // Азиатский вестник акушеров-гинекологов. — 2002. — Т. X. — С. 92—95 (соавт.: Кудаяров Д.К., Абдувалиева С.Т.).
7. Маркеры вирусного гепатита В у новорожденных от HBsAg — позитивных матерей // Азиатский вестник акушеров-гинекологов. — 2002. — Т. X. — С. 95—98 (соавт.: Абдувалиева С.Т., Усманов Р.К.).
8. Состояние здоровья и физическое развитие детей от HBsAg — позитивных матерей в катмнезе в течение первого года жизни // Педиатрия и детская хирургия Казахстана. — 2004. — №1. — С. 36—38 (соавт.: Кудаяров Д.К., Абдувалиева С.Т.).
9. Вирусный гепатит В и его профилактика у новорожденных детей: Методическое пособие. — Бишкек, 2003. — 14 с. (соавт.: Кудаяров Д.К. Абдувалиева С.Т.).

Успанова Нурбанур Ахметовнанын «внескетуне айланган вирустук В сарыгы (гепатити) бар энелерден терелген ымыркайлардын денсоолугунун ахвалы» аттуу, медицина илимдеринин кандидаттыгына наам издеген, кесиби боюнча 14.00.09 - педиатрия диссертациясына

КОРУТУНДУ

взв.тцц сөздөр: вирустук В гепатити, ымыркайлар, энелер, НВУ-инфекциясы, гепатит В аныктамалары, кучвтуучу фактологу, клиникасы, дартты лабораториялык гактоо, кабылдоолору, жыйынтыктары, вакцинациясы.

Изилдевиң максаты: енокетуне айланган вирустук В гепатити (ОАВГ) бар энелерден терелгон ымыркайлардын денсоолук ахвалын изилдөө, еткур жана енекет В гепатитинин енугушун алдын алууда вакцинациянын таасирдуулугун баалоо.

Изилдөө ченемдери: ОАВГ бар энелерден жана дени сак аялдардан терелген ымыркайлар, 3 айдан тарта 14 жашка чейинки оорукананын шартында дарыланып жаткан кескин вирустук В гепатити жана ЭАВГ боор циррозуна етушуп кеткен балдар.

Изилдөө ыкмалары: клиникалык, серологиялык (ИФА), иммунологиялык, биохимиялык, статистикалык.

Жыйынтыктары: Комплекстик изилдвелердун негизинде НВУ-инфекцияларынын ОАВГ бар энелерден тэрелген ымыркайлардагы таралышы текшерилген. Оорулуу энелерден НВУ-нын балдарга кош бойлуулукта етуу децгээли 26,7%ти тузген. НВУ-инфекцияларынын аялдардын кош бойлуулугунун атушуне, теретке, ымыркайлардын денсоолук ахвалына, алардын всуу децгээлине, ооруп калууларына эрте терет жана тереттен кийинки мезгилдерде жагымсыз таасири аныкталган.

НВУ-нын виделви таралышынын терс факторлору табылган. Энеден балага вирустун жугуусунда ОАВГ кайра таралыш фазасынын тескери таасири далилденген. Энелердеги ВВГ аныктоочу маркерлердин децгээли менен 12,5% балдарда гепатит В енугушунун ортосунда тузден-туз байланыштын бардыгы, байкоолордо боордун циррозуна 5,7% етеэру табылган.

Ымыркайларда жана алардын энелеринде ВВГ дартын тактоонун оптималдуу алгоритми жана алдын алуу ыкмалары иштелип чыккан. Эрте (терелгенден кийин 12 сааттын ичинде) атайын вакцина алууну инфекцияга чалдыккан энелердин ымыркайларына колдонуу, НВУ-нын энугушун жашоосунун биринчи жылында 3,8% чейин, вакцина албагандарга салыштырганда 72,7% азайтууга мумкунчулуктерду берген.

РЕЗЮМЕ

диссертации Успановой Нурбанур Ахметовны на тему: «Состояние здоровья новорожденных от матерей с хроническим вирусным гепатитом В» на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности

14.00.09 – педиатрия.

Ключевые слова: вирусный гепатит В, новорожденные, матери, HBV – инфекция, маркеры гепатита В, факторы риска, клиника, лабораторная диагностика, осложнения, исходы, вакцинация.

Цель исследования: Установить закономерности трансмиссии вирусного гепатита В и формирования здоровья новорожденных, родившихся от матерей с ХВГВ, для получения научных обоснований необходимости вакцинации против ВГВ и разработки мер по повышению ее эффективности.

Объект исследования: новорожденные, родившиеся от матерей с ХВГВ и здоровых женщин, дети в возрасте от 3 мес. до 14 лет, находившиеся на стационарном лечении с острым вирусным гепатитом В и с ХВГВ с переходом в цирроз печени.

Методы исследования: клинические, серологические (ИФА), иммунологические, биохимические, статистические.

Результаты: На основе комплексного исследования изучена распространенность HBV – инфекции среди новорожденных от матерей с ХВГВ. Уровень интранатальной трансмиссии HBV от инфицированных матерей к их детям составил 26,7%.

Установлено неблагоприятное влияние HBV – инфекции у женщин на течение беременности, родов, состояние здоровья новорожденных, степень их развития, заболеваемость, как в раннем неонатальном, так и в постнатальном периодах.

Выявлены факторы риска вертикальной трансмиссии HBV. Доказано негативное влияние фазы репликации ХВГВ на передачу вируса от матери к ребенку. Установлена непосредственная связь между наличием маркеров ВГВ у матери и развитием гепатита В у 12,5% детей с исходом в цирроз печени в 5,7% наблюдений.

Разработан оптимальный алгоритм диагностики и профилактики ВГВ у новорожденных и их матерей. Ранняя (в первые 12 часов после рождения) специфическая вакцинопрофилактика ВГВ у новорожденных от инфицированных матерей позволила снизить persistence HBV на первом году их жизни до 3,8% против 72,7% у невакцинированных.

RESUME

Of the dissertation "State of the newborn's health from mothers with chronic virus hepatitis B" presented by Uspanova N.A. for a degree of candidate of Medical Sciences on specialty 14.00.09. – pediatrics.

Key words: virus hepatitis B, newborns, mothers, HBV – infection, markers of hepatitis B, risk factors, clinical features, diagnosis, complication, vaccination.

Aim: To study state of newborn's health from mothers with chronic HBV, hepatitis evaluate the vaccination efficiency in prevention of acute and chronic hepatitis B development.

Object: newborns from healthy mothers and with CHBV mothers, children of 3 month till 14 years old, with acute chronic HBV with conversion to hepatitis cirrhosis.

Methods: clinical, laboratory (IEA, immunological, biochemical), statistics.

Results: on the base of a complex research the spreading of HBV – infection was studied among newborns from mothers with CHBV. The level of intranatal transmission of the HBV from infectious mothers to their children was in 26,7% of cases.

It was found that unfavorable influence of HBV – of mothers to the duration pregnancy, delivery to state of newborns, the degree of their development, and morbidity as in early neonatal and postnatal periods.

The a risk factor of a vertical transmission of HBV was revealed. The negative influence of a phase of CHBV replication on transfer from mother to child was proved. It was established the direct relation between the presence of HBV markers in mothers and development of hepatitis B in 12,5% of children and with a resulting in to a hepatic cirrhosis in 5,7% of cases.

The optimal algorithm of diagnostics and prophylaxis in newborns and their mothers was worked out. The earlier (the first 12 hours after birth) specific vaccinoprohylax of HBV in newborns from infectious mothers allowed to decrease the persistence of HBV during their first year of life till 3,8% against of 72,7% an non vaccinated children.

УСПАНОВА НУРБАНУР АХМЕТОВНА

**СОСТОЯНИЕ ЗДОРОВЬЯ НОВОРОЖДЕННЫХ от
МАТЕРЕЙ С ХРОНИЧЕСКИМ ВИРУСНЫМ ГЕПАТИТОМ В
(14.00.09 - Педиатрия)**

Компьютерная верстка: М. Катанов

Сдано в печать 26.05.2004. Подписано в печать 2004.

Бумага офсетная. Формат 84x108 $\frac{1}{32}$.

Объем 1,5 п.л. Тираж 100 экз. Заказ № 0026

Инновационный Центр "АРХИ"

Тел/факс: + (996) 51-02-57

Е-шай: ic_arg1n@taП.П1