МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
УО «ВИТЕБСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
БЕЛОРУССКОЕ НАУЧНО- ПРАКТИЧЕСКОЕ ОБЩЕСТВЕННОЕ ОБЪЕДИНЕНИЕ
«АССОЦИАЦИЯ АКУШЕРОВ-ГИНЕКОЛОГОВ И НЕОНАТОЛОГОВ»

ОХРАНА МАТЕРИНСТВА И ДЕТСТВА

Рецензируемый научно-практический медицинский журнал

№ 2 (16)

2010

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
ВИТЕБСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ
БЕЛОРУССКОЕ НАУЧНО- ПРАКТИЧЕСКОЕ
ОБЩЕСТВЕННОЕ ОБЕДИНЕНИЕ
«АССОЦИАЦИЯ АКУШЕРОВ-
ГИНЕКОЛОГОВ И НЕОНАТОЛОГОВ»

Рецензируемый научно-практический
медицинский журнал
«ОХРАНА МАТЕРИНСТВА
И ДЕТСТВА»

***Приглашает принять участие** в работе журнала акушеров-гинекологов, педиатров, терапевтов, хирургов, генетиков, онкологов, урологов, анестезиологов, реаниматологов, эндокринологов, эндоскопистов и врачей других специальностей.*

В журнале публикуются:
оригинальные исследования;
клинические лекции;
дискуссионные материалы;
литературные обзоры;
изобретения и рационализаторские предложения;
методические рекомендации;
реферативные приложения;
информация о съездах, конференциях, пленумах, симпозиумах, семинарах, монографиях, сборниках.

Приглашаем к сотрудничеству спонсоров и рекламодателей.
Девиз нашего журнала
«Здоровая мать - здоровый ребенок».
Поддерживая наш журнал, Вы заботитесь о здоровье Ваших детей, внуков и здоровье нации.

Наш расчетный счет 3625004060011,
филиал 200 ОАО Беларусбанк, МФО 635,
УНН 300002704 Витебский государственный медицинский университет, журнал «Охрана материнства и детства»
Редакция журнала «Охрана материнства и детства»

Адрес редакции: 210023, г Витебск, пр-т Фрунзе, 27, Витебский государственный медицинский университет, редакция журнала «Охрана материнства и детства».
Tel./ Fax/: 372107.

Электронная версия журнала доступна на:
www.simurg.by
© Издательство Витебского государственного университета, 2009
Компьютерный набор, верстка, дизайн выполнены на оборудовании ЗАО «Медицинское предприятие Симург»

Оригинальные исследования

В.И. Дуда, Вл.И. Дуда, И.В. Дуда
4 **Плацентарный лактоген в диагностике акушерской патологии**

Л.Н. Шейбак, Т.С. Шерешик
7 **Биогенный статус сыворотки пуповинной крови большевесных доношенных новорожденных детей**

Н. Д. Титова
11 **Спектр антител и сенсибилизация гранулоцитов к пищевым красителям у детей с аллергическими заболеваниями**

О.В. Кичигин, И.М. Арестова, Ю.В. Занько
16 **Клинико-эпидемиологические аспекты аденокарциномы и гиперплазии эндометрия у больных с миомой матки**

И.Н. Ластовка, В.А. Матвеев, М.Г. Богданович
20 **Особенности течения острых респираторных инфекций у детей раннего возраста с тимомегалией**

О.В. Матющенко
24 **Цитокиновый профиль и уровни общих IGA, IGM, IGG, IGE в сыворотке крови детей с бронхиальной астмой**

Т.М. Рябова, И.М. Лысенко, В.И. Новикова, Л.И. Жукова
28 **Характеристика гормонального статуса детей грудного возраста с острыми пневмониями и бронхитами**

С.Ю. Девятых
3 **Подготовка специалистов медицинского профиля к участию в нравственно-половом воспитании подростков и молодежи**

Н.П. Жукова, Н.И. Киселева, И.М. Арестова, Н.С. Дейкало, Е.Д. Кожар
36 **Влияние сексуально-трансмиссивных заболеваний на формирование патологии шейки матки**

Клинические лекции

Nancy J. Alexander, Ph.D., Edward Baker, M.D., Ulrich Karck, M.D., Leslie Miller, M.D. et al.
41 **Почему необходимо принимать во внимание вагинальное введение лекарственных средств**

И.М. Арестова, Н.И. Киселева, Н.П. Жукова, Н.С. Дейкало, Е.Д. Кожар
41 **Акушерские кровотечения.Диагностика, методы определения кровопотери и остановки кровотечения**

Актуальные проблемы

С.Н. Занько
54 **Лечение плацентарной недостаточности – новые возможности**

А.Ю. Журавлев
57 **Течение и исходы беременности при консервативной и хирургической коррекции истмико-цервикальной недостаточности**

В.В. Коломиец, В.Н. Сидоренко, В.П. Скачок, Е.А. Писаренко
60 **Применение микронизированного прогестерона в комплексном лечении угрозы преждевременных родов во второй половине беременности**

Е.А. Лукьянова, В.Л. Силява

63 **Фолликулометрия в современной практике**

О.С. Лобачевская, К.Ф. Агабеков, С.Н. Лагуто, И.В. Борис, А.И. Костишин

66 **Радиоволновая резекция цервикального канала при выполнении ампутации матки как альтернатива тотальной гистерэктомии**

Т.В. Маханькова

68 **Первичная заболеваемость детей в республике беларусь – основные характеристики и тенденции**

Клинические обзоры

О.В. Лысенко, И.В. Смирнова, Ю.В. Занько

75 **Место агонистов гонадолиберина в практике акушера-гинеколога**

Ю.А. Лызикова

80 **Вспомогательные репродуктивные технологии в лечении бесплодия**

Опыт применения

С.Н. Занько, В.А. Матвеев, В.В. Шевцова, И.В. Смирнова, И.П. Виталева, О.Л. Платонова

84 **Использование руферона для лечения с генитального герпеса**

Т.С. Дивакова, Л.Д. Ржеусская

87 **Ливарол в лечении хронического вульвовагинального кандидоза**

А.К. Семенюк

89 **Гептрал в терапии хронического гепатита и холестатического гепатоза беременных.**

Случай из практики

Н.Н. Петрова, Л.Ю. Курякова, И.М. Лысенко

93 **Гипогликемии новорожденных**

Трудности дифференциальной диагностики

Вниманию авторов

97 **Требования к публикациям**

Редакционная коллегия:

Главный редактор
Занько Сергей Николаевич
профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии ВГМУ, г. Витебск

Зам. главного редактора
Новикова Валентина Ивановна
профессор, зав. кафедрой педиатрии с курсом детских болезней ВГМУ, г. Витебск

Редакционная коллегия
Арестова Ирина Михайловна
профессор кафедры акушерства и гинекологии ВГМУ, г. Витебск

Артымук Наталья Владимировна
д.м.н., професор заведующий кафедрой акушерства и гинекологии №2 ГОУ ВПО «Кемеровская государственная медицинская академия» МЗ и СР, г. Кемерово

Балаболкин Иван Иванович
профессор, зав. отделом НИИ педиатрии, г.Москва

Барановская Елена Игоревна
профессор, зав. кафедрой акушерства и гинекологии ГМУ, г. Гомель

Беляева Людмила Михайловна
профессор, членкор. АМН РБ, зав. кафедрой педиатрии № 2 БелМАПО, г. Минск

Вильчук Константин Устинович
директор РНПЦ «Мать и дитя», доцент, г. Минск

Войтович Татьяна Николаевна
профессор, зав. 2-й кафедрой детских болезней БГМУ, г. Минск

Воскресенский Сергей Львович
профессор, зав кафедрой акушерства и гинекологии БелМАПО, г. Минск

Герасимович Георгий Игнатьевич
академик БелАМН, профессор кафедры акушерства и гинекологии БГМУ, г. Минск

Дивакова Татьяна Семеновна
зав. кафедры ФПКС ВГМУ, г. Витебск

Дуда Иван Владимирович
профессор кафедры акушерства и гинекологии БелМАПО, г. Минск

Егорова Татьяна Юрьевна
доцент, зав. кафедрой акушерства и гинекологии ГрМУ, г. Гродно

Жукова Наталья Петровна
профессор кафедры акушерства и гинекологии ВГМУ, г. Витебск

Катько Владимир Александрович
профессор, зав. кафедрой детской хирургии БГМУ, г. Минск

Косинец Александр Николаевич
чл.-корр. БелАМН, профессор

Малевич Юрий Константинович
профессор

Можейко Людмила Федоровна
профессор, зав. кафедрой акушерства и гинекологии БГМУ, г. Минск

Никифоровский Николай Константинович
профессор, зав. кафедрой акушерства и гинекологии СмГМА, г. Смоленск

Пересада Ольга Анатольевна
профессор, кафедры акушерства и гинекологии БелМАПО, г. Минск

Радецкая Людмила Евгеньевна
профессор кафедры акушерства и гинекологии ВГМУ, г. Витебск

Солодков Александр Петрович
ректор УО ВГУ «П.М. Машерова» г. Витебск

Сукало Александр Васильевич
профессор, зав. 1-й кафедрой детских болезней БГМУ, г. Минск

Супрун Лидия Яковлевна
профессор кафедры акушерства и гинекологии ВГМУ, г. Витебск

Харкевич Ольга Николаевна
профессор, заместитель директора по научной работе РНПЦ «Мать и дитя»

Шишко Георгий Александрович
профессор, зав кафедры неонатологии Бел МАПО Республики Беларусь

УДК 618.2:618.36

ПЛАЦЕНТАРНЫЙ ЛАКТОГЕН В ДИАГНОСТИКЕ АКУШЕРСКОЙ ПАТОЛОГИИ

В.И. Дуда, Вл.И. Дуда, И.В. Дуда
БГМУ, БелМАПО г. Минск

Реферат

Исследование посвящено оценке биологической роли плацентарного лактогена и разработке метода прогнозирования акушерской патологии по изменению его уровня. На основании проведенных нами исследований предложен способ раннего выявления группы риска по возникновению послеродового эндометрита путем исследования гормонов крови, отличающийся тем, что с целью доклинического выявления группы риска по указанной патологии в первые-вторые сутки послеродового периода определяется наличие плацентарного лактогена в крови и при его выявлении прогнозируют послеродовой эндометрит.

Ключевые слова: *плацентарный лактоген, эндометрит, прогнозирование осложнений, диагностика.*

ВВЕДЕНИЕ

В последние годы, в связи с открытием большого количества гормонов, бурными темпами развивается эндокринология репродукции. Особенно расширился фронт работ по изучению гормональных особенностей беременности, родов и послеродового периода [1, 2, 3, 6, 8, 9, 20, 24]. Получены интересные данные, раскрывающие картину биосинтеза гормонов и их роль в организме человека и в системе мать-плацента-плод. К настоящему моменту известны результаты детального изучения гормонального гомеостаза при различных видах акушерской патологии [1, 6, 10, 11, 12, 17, 25]. Начиная с первых недель беременности и до момента родов, гормональная функция фетоплацентарного комплекса осуществляет сложную коррелятивную взаимосвязь организмов матери и плода. Чтобы реально понимать изменения, происходящие во время беременности, родов и послеродового периода, необходимо хорошо представлять биологическую роль каждого гормона, в том числе плацентарного лактогена, который появляется только в процессе гестации и регулирует метаболические процессы в организме матери, направленные на обеспечение роста и развития плода.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценка биологической роли плацентарного лактогена и разработка метода прогнозирования и диагностики акушерской патологии по изменению его уровня.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен клинический анализ общего и акушерского анамнеза, состояния здоровья, особенностей акушерского статуса, течения беременности, родов, послеродового периода у 105 женщин, которых разделили на группы: 1-я - 67 практически здоровых родильниц (контроль); 2-я - 38 родильниц с послеродовым эндометритом, ассоциированным с остатками плацентарной и децидуальной ткани. У всех женщин мы проводили количественное определение содержания в сыворотке крови плацентарного лактогена методом РИА. Радиоиммунологический анализ проводили, используя стандартные наборы, производства ХОП ИБОХ НАН Беларуси: «РИО-ПЛ- I». Проведен анализ данных литературы.

РЕЗУЛЬТАТЫ ОБСЛЕДОВАНИЯ

Плацентарный лактоген (ПЛ, хориомаммотропин, хорионический соматомаммотропин, хорионический лактогенный соматотропный гормон) представляет собой полипептид с молекулярной массой 21 кД. Его молекула состоит из 190 аминокислотных остатков, из которых 160 такие же, как и у хорионического гонадотропина. По биологическому, химическому и иммунологическим свойствам близок к гормону роста передней доли гипофиза и пролактину. Обладает лактотропной, соматотропной и лютеотропной активностью. В организме ПЛ синтезируется синцитиотрофобластом плаценты и децидуальной тканью, о чем свидетельствуют более низкие уровни гормона в периферической крови при эктопической беременности [4, 11, 13, 19, 25]. Концентрация ПЛ в ретроплацентарной крови выше, чем в периферической. При беременности обнаруживается в сыворотке крови, в амниотической жидкости (где его уровень постепенно нарастает прямо пропорционально сроку гестации) и в плаценте, откуда в 1956 году был впервые выделен и изучен [4]. Концентрация ПЛ в сыворотке крови беременных зависит от срока беременности и наличия сопутствующей патологии. Плацентарный лактоген можно определить в крови беременной женщины начиная с 5 недели после оплодотворения. Минимальный уровень определяемой концентрации составляет 2,5 нмоль/л. С увеличением массы функционирующей ткани плаценты его продукция и концентрация в крови беременной нарастают. Количество ПЛ в каждые последующие 2-4 недели беременности достоверно отличается от уровня в предыдущих сроках [2, 4, 11]. В сыворотке крови мужчин и небеременных женщин ПЛ не определяется. Максимальный уровень ПЛ наблюдается при сроке беременности 36-37 недель и составляет по данным разных авторов от 272 до 455 нмоль/л (в наших исследованиях – 412,7±7,97 нмоль/л). Затем его концентрация стабилизируется до 38-39 недели, а после 40-41 недели она снижается в соответствии с начинающимся в этот период уменьшением плацентарного кровообращения и «старением» плаценты [2, 11]. Известно, что под действием ПЛ усиливается липолиз в организме матери, и в результате значительная часть ее энергетических потребностей удовлетворяется за счет жиров, а глюкоза сберегается для питания плода [4, 22]. Понижение концентрации ПЛ в крови беременной характерно для гестозов с гипертензией (снижение уровня ПЛ предшествует прерыванию беременности) [11, 14, 23, 26]. При сроке беременности более 8 недель низкий уровень гормона характерен для пузырного заноса [11, 27]. Концентрация ПЛ менее 180 нмоль/л при беременности более 30 недель указывает на угрозу для жизни плода. В случае антенатальной гибели плода кон-

центрация ПЛ падает значительно раньше, нежели регистрируется прекращение сердцебиения у плода. Динамическое исследование ПЛ позволяет контролировать функцию плаценты на протяжении всей беременности и диагностировать плацентарную недостаточность, что является одним из решающих факторов для изменения плана ведения беременности и способа родоразрешения. Критическое уменьшение содержание ПЛ на 50 % ниже среднего уровня в соответствующие сроки беременности предполагает развитие гипотрофии плода. Снижение концентрации ПЛ на 80% и более происходит при антенатальной гибели плода, поэтому можно считать, что уменьшение уровня гормона более чем на 50% является показанием для досрочного родоразрешения [11, 13, 21].

Повышение концентрации ПЛ в крови беременной имеет место при многоплодной беременности (в 2-3 раза), у больных диабетом и при резус-конфликтной беременности [15, 16, 17, 18, 22]. Повышение концентрации ПЛ зависит и от массы плода. Высокое содержание отмечается также при опухолях трофобласта. Ярким проявлением изменений функции плаценты при невынашивании беременности служит нарушение синтеза ПЛ. Уровень гормона в крови у женщин, у которых беременность закончилась самопроизвольным выкидышем, значительно снижен и за несколько дней до прерывания беременности он вообще не определяется. Время полужизни ПЛ в организме матери составляет в среднем 12-25 минут и варьирует в довольно широких пределах. Но все же его уровень довольно быстро отражает изменение функции плаценты. У этого гормона отсутствует суточный ритм секреции [4, 11].

После родов, поскольку гормонсинтезирующий субстрат исчезает из организма, у здоровой женщины, плацентарного лактогена в крови быть не должно.

В доступной отечественной и зарубежной литературе нами не найдено данных об изучении содержания плацентарного лактогена в послеродовом периоде как у здоровых родильниц, так и при осложненном течении послеродового периода. Поэтому мы и провели следующие исследования.

При анализе содержания плацентарного лактогена в сыворотке крови обследованных родильниц установлено, что из 67 практически здоровых женщин на 2-5 сутки послеродового периода плацентарный лактоген в количестве от 2,5 до 32 нмоль/л определялся у 9. В то же время из 38 родильниц с эндометритом, ассоциированным с остатками плацентарной и децидуальной ткани, этот гормон выявлен у 17 в количестве от 3 до 50 нмоль/л. После активного лечения, которое заключалось в инструментальном удалении содержимого полости матки, ни у одной родильницы в крови плацентарного лактогена не выявлено. Традиционными параметрическими методами статистики полученные результаты корректно интерпретировать невозможно, поэтому для оценки достоверности данных мы использовали критерий $\chi 2$ [5]. При таблице сопряженности 2x2 и 1 степени свободы уровень значимости данного критерия составил 11,129. Это соответствует высокой достоверности имеющихся различий ($p<0,001$). Таким образом, наличие плацентарного лактогена в крови родильниц можно считать объективным критерием возможного развития заболевания при исследовании содержания этого гормона после родов. В большей степени это относится к вялотекущим, скрытым формам эндометритов, традиционная диагностика которых возможна лишь при появлении явных клинических признаков, т.е. когда заболевание уже в разгаре.

Известен способ ранней диагностики послеродовых эндометритов посредством ультразвукового исследования матки, проводимого на 3-5 сутки после родов [7]. Показанием к исследованию является появление ранней клинической симптоматики эндометрита (повышение to тела, субинволюция матки и т.п.). При этом выявление при ультразвуковом сканировании замедленной инволюции матки, расширение ее полости с наличием в ней неоднородного содержимого (участки повышенной и пониженной эхогенности), наряду с ранними симптомами заболевания свидетельствуют о ранней стадии послеродового эндометрита. Однако данный способ не позволяет на доклинической стадии выявить группу риска по указанной патологии, так как не существует достоверных ультразвуковых критериев, позволяющих поставить диагноз эндометрита без наличия клинических проявлений заболевания.

На основании проведенных нами исследований предложен способ раннего выявления группы риска по возникновению послеродового эндометрита путем исследования гормонов крови, отличающийся тем, что с целью доклинического выявления группы риска по указанной патологии в первые-вторые сутки послеродового периода определяется наличие плацентарного лактогена в крови и при его выявлении прогнозируют послеродовой эндометрит. На данный метод комитетом по науке и технологиям при совете министров Республики Беларусь и Национальным центром по интеллектуальной собственности выдан патент №5440.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ И ВЫВОДЫ

Основной причиной послеродовых эндометритов является задержка частей плаценты и децидуальной ткани в полости матки после родов. Можно предполагать, что оставшиеся в матке части плаценты и децидуальная ткань являются источником плацентарного лактогена, которого в норме в этот период уже не должно быть. Это явление легло в основу разработанного и рекомендованного в клиническую практику способа прогнозирования и диагностики послеродовых эндометритов. Этот метод позволяет:

- Прогнозировать возникновение послеродового эндометрита у женщин посредством выявления в крови плацентарного лактогена.
- Выделить группу риска по возникновению послеродового эндометрита в период, когда клинических проявлений заболевания еще нет.
- Снизить продолжительность пребывания пациентки в стационаре за счет ранней диагностики послеродового эндометрита.
- Уменьшить материальные затраты на медикаментозное лечение эндометрита за счет своевременного проведения хирургического лечения (выскабливания полости матки).

ЛИТЕРАТУРА

1. Анастасьева В.Г., Новиков В.Д., Таранов А.Г., Анастасьева Н.В. Структура и функции, эходиагностика плаценты человека при нормально протекающей беременности. Новосибирск: НМИ; 1996; 49 с.
2. Афанасьева В. М., Баграмян Э. Р. Динамика содержания плацентарного лактогена при нормальной беременности. Акушерство и гинекология, 1977.№ 1,С. 54–56.
3. Балаболкин М.И. Эндокринология. М.: Медицина; 1989; 416 с.
4. Биология маркеров рака и беременности. Винницкий В.Б., Мосиенко М.Д., Глинский Г.В. и др.; Под ред. Винницкого В.Б. Киев: наук. думка, 1990, 252с.
5. Гланц С. Медико-биологическая статистика. Пер. с англ. – М., Практика, 1998.– 459 с.
6. Дуда В.И. Методы прогнозирования и профилактики послеродового эндометрита. В сб. «Актуальные вопросы репродуктивного здоровья женщин» Мн.: 2000, с.143-146.
7. Дуда В.И., Федосеенко А.В., Киселева З.М. и др. Новый эффективный метод диагностики гнойно-воспалительных заболеваний матки после родов и кесарева сечения. В сб. «Достижения медицинской науки Беларуси». Мн.: 2000, с.178-179.
8. Малюшко О. О. Особливості обміну плацентарного лактогену в системі мати–плід при ревматизмі. Педіатрія, акушерство та гінекологія. 1983, №4, С. 52-53.
9. Методы оценки эндокринной функции репродуктивной системы. В сб.науч трудов ВНИЦОЗМР СССР. Под ред. М.Н. Кузнецовой. М.:1986; 200с.
10. Основы перинатологии:Учебник. Под ред. Н.П.Шабалова и Ю.В. Цвелева. М.: МЕДпресс-информ, 2002.
11. Таранов А.Г. Лабораторная диагностика в акушерстве и гинекологии: Справочник.– 2-е изд., перераб. и доп. – М.: Издатель Мокеев, 2003. – 80 с.
12. Anthony R.V. Limesand S.W. Jeckel K.M. Transcriptional regulation in the placenta during normal and compromised fetal growth. Biochem Soc. Trans. 2001 May;29(Pt 2):42-8.
13. Arabin B. Ragosch V. Mohnhaupt A. From biochemical to biophysical placental function tests in fetal surveillance. Am J Perinatol 1995 May;12(3):168-71.
14. Bersinger N.A. Groome N. Muttukrishna S. Pregnancy-associated and placental proteins in the placental tissue of normal pregnant women and patients with pre-eclampsia at term. Eur J Endocrinol 2002 Dec;147(6):785-93.
15. Bjorklund AO. Adamson UK. Carlstrom KA. et al. Placental hormones during induced hypoglycaemia in pregnant women with insulin-dependent diabetes mellitus: evidence of an active role for placenta in hormonal counter-regulation. Br J Obstet Gynaecol 1998 Jun;105(6):649-55.
16. Brar AK. Richards RG. Cheng YH. et al. Mitogen-activated protein kinase activates human placental lactogen-B enhancer by an NF-IL6-dependent pathway. Endocrine 2000 Feb;12(1):47-52.
17. Grigorakis SI. Alevizaki M. Beis C. et al. Hormonal parameters in gestational diabetes mellitus during the third trimester: high glucagon levels. Gynecol Obstet Invest 2000;49(2):106-9.
18. Neulen J., Breckwoldt M. Beeinfussung des Fettstoffwechsels durch hPl in der spaten Schawngerschaft. Geburtshilhe und Freuenheilk.1987, V47, N4, S. 270-3.
19. Obuobie K. Mullik V. Jones C. et al. McCune-Albright syndrome: growth hormone dynamics in pregnancy. J Clin Endocrinol Metab 2001 Jun;86(6):2456-8.
20. Okada T. Matsuzaki N. Sawai K. et al. Chorioamnionitis reduces placental endocrine functions: the role of bacterial lipopolysaccharide and superoxide anion. J Endocrinol 1997 Dec;155(3):401-10.
21. Pedersen JF. Ruge S. Sorensen S. Depressed serum levels of human placental lactogen in first trimester vaginal bleeding. Acta Obstet Gynecol Scand 1995 Jan;74(1):27-9.
22. Pedersen JF. Sorensen S. Molsted-Pedersen L. Serum levels of human placental lactogen, pregnancy-associated plasma protein A and endometrial secretory protein PP14 in first trimester of diabetic pregnancy. Acta Obstet Gynecol Scand 1998 Feb;77(2):155-8.
23. Redline RW. Patterson P. Pre-eclampsia is associated with an excess of proliferative immature intermediate trophoblast.
24. Shitabata PK. Rutgers JL. The placental site nodule: an immunohistochemical study. Hum Pathol 1994 Dec;25(12):1295-301.
25. Stephanou A. Handwerger S. Identification of a composite steroid hormone response element on the human placental lactogen promoter. Mol Cell Endocrinol 1995 Jul;112(1):123-9.
26. Villanueva LA. Pedernera E. Garcia-Lara E. [Physiopathologic bases for preeclampsia: a hypothesis] Ginecol Obstet Mex 1999 Jun;67:246-52.
27. Vuong PN., Guillet JL. Houissa-Vuong S. et al. [Pathology of gestational trophoblastic tumors] Gynecol Obstet Fertil 2000 Dec;28(12):913-26.

PLACENTAL LACTOGEN IN OBSTETRICAL PATHOLOGY DIAGNOSTICS

Duda V.I. , Duda Vl.I., Duda I.V.
Belarusian State Medical University, Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education (Minsk)

Abstract

The research is dedicated to the assessment of biological role of placental lactogen and the development of prediction method of obstetrical pathology according to its level change. On the basis of the research that was carried out we have suggested a way of early detection of risk group for the development of postpartum endometritis by means of testing of blood hormones which is distinguished by the fact that with the aim of preclinical detection of risk group of the above mentioned pathology during the first-second day of the postpartum period is determined the presence of placental lactogen in blood and in case of its appearance is predicted postpartum endometritis.

Key words: *placental lactogen, endometritis, prediction of complications, diagnostics.*

УДК 618.38-053.31

БИОГЕННЫЙ СТАТУС СЫВОРОТКИ ПУПОВИННОЙ КРОВИ БОЛЬШЕВЕСНЫХ ДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ

Шейбак Л.Н., Шерешик Т.С.
УО «Гродненский государственный медицинский университет» г. Гродно

Реферат

Целью исследования явилось определение показателей обмена биогенных аминов в сыворотке пуповинной крови и их взаимосвязь с течением периода ранней неонатальной адаптации у большевесных доношенных новорожденных детей.

Показано, что в сыворотке пуповинной крови большевесных доношенных новорождённых детей имеет место снижение содержания продукта деградации дофамина, что свидетельствует о пролонгировании стрессовой ситуации. Данные изменения катехоламинового статуса более значимы у большевесных новорожденных детей с негармоничным физическим развитием. Показатели обмена серотонина в сыворотке пуповинной крови существенно не изменяются у большевесных новорожденных детей и не зависят от гармоничности физического развития.

Течение ранней неонатальной адаптации у большевесных новорожденных детей зависит от гармоничности физического развития. Новорожденные дети с негармоничным физическим развитием чаще имеют проявления геморрагического синдрома, токсической эритемы и перинатальное поражение ЦНС.

Ключевые слова: *биогенные амины, доношенные новорожденные, пуповинная кровь.*

ВВЕДЕНИЕ

Физическое развитие является одним из основных критериев здоровья новорождённого ребёнка, так как отражает его основную биологическую функцию. Степень физического развития – как низкая, так и высокая, оказывает существенное влияние на характер течения периода адаптации и состояние здоровья новорождённого ребёнка. Масса тела новорождённого – наиболее доступный и поддающийся объективному анализу индикатор нарушений антенатального развития плода. Особенности внутриутробного развития плода отражаются на антропометрических показателях новорожденных детей и могут косвенно влиять на возможные нарушения дальнейшего их роста и развития.

В клинической практике термином «большевесный новорождённый» (крупновесный новорождённый, крупный плод, макросом) обозначают детей, имеющих при рождении массу тела 4000 г и более. Дети, имеющие массу тела при рождении 4500г и более, считаются «большевесными новорождёнными с чрезвычайно крупной массой тела»[3].

Целью исследования явилось определение показателей обмена биогенных аминов в сыворотке пуповинной крови и их взаимосвязь с течением периода ранней неонатальной адаптации у большевесных доношенных новорожденных детей.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Нами обследовано 73 доношенных новорождённых ребёнка, которые были распределены в зависимости от антропометрических показателей при рождении. Новорожденные дети (n=24, контрольная группа), имевшие антропометрические показатели, соответствовавшие средним статистическим, составили группу сравнения. Остальные новорожденные (n=49) родились с массой тела более 4000,0 г, причем 7 из них имели массу тела более 4500,0 г.

Оценка физического развития доношенных новорождённых детей проводилась с использованием средних статистических показателей (M±σ) основных параметров в зависимости от гестационного возраста (Дементьева Г.М., 1981). Классификация большевесных новорождённых основана на определении у них массо-ростовых соотношений, используя «коэффициент гармоничности» (КГ) (Грищенко В.И., 1990 г.). Гармонично развитыми считали новорождённых, которые имели показатели массы и длины тела, дающие при расчёте КГ значения в пределах 22,5-25,5 кг . При уменьшении или увеличении КГ физическое развитие оценивалось как негармоничное [3].

У детей контрольной группы (1-я группа) ранний неонатальный период протекал без особенностей. Антропометрические показатели у них составили: масса тела - 3402,1±48,2 г, длина тела – 52,2±0,24 см, окружность головы – 34,9±0,15 см, окружность груди – 33,9±0,15 см. Оценка по шкале Апгар 8/9 баллов.

Показатели физического развития детей с массой более 4000,0 г (2-группа) составили: масса тела – 4226,7±25,5г ($p<0,001$, при сравнении с контрольной группой), длина тела – 55,3±0,25см, окружность головы – 36,8±0,13см, окружность груди – 35,9±0,13. 7 детей с массой тела при рождении более 4500г составили группу большевесных с чрезвычайно крупной массой (3-я группа).

Стартовые показатели биохимических исследований сыворотки пуповинной крови (общий белок, общий билирубин, глюкоза) существенно не различались в сравниваемых группах.

Среди большевесных новорождённых, используя коэффициент гармоничности, нами были выделены дети с гармоничным физическим развитием (2а-группа, n=19, 45,2%) и негармоничным развитием (2б-группа, n= 23, 54,8%).

Среди обследованных большевесных новорожденных 12 (24,5%) детей родились путем операции кесарева сечения. В 16 случаях естественное родоразрешение сопровождалось дополнительными методами коррекции (использование окситоцина, простина, проведение амниотомии). У 12 (24,5%) женщин беременность протекала на фоне фетоплацентарной недостаточности, у 14(28,6%) – на фоне гестоза. Умеренное многоводие отмечалось в 12 (24,5%) случаях, анемия лёгкой степени – в 14 (28,6%), патология почек – в 19 (38,8%).

Измерение концентрации тирозина (Tyr), 3,4-диоксифенилаланина (DOPA), 3,4-диоксифенилуксусной кислоты (DOPAC), гомованилиновой кислоты (HVA), а

также триптофана (Trp), 5-гидрокситриптофана (5-HTP), 5-гидрокситриптамина (5-HT), оксииндолуксусной кислоты (5-HIAA) проводили с помощью хроматографической системы Agilent 1100, приём и обработка данных с помощью программы Agilent ChemStation A10.01.

Статистический анализ проводили с использованием пакета прикладных программ STATISTICA 5.5. Медианой (Me), верхней и нижней квартилями представлены величины, не имеющие приближенно нормальное распределение. Для принятия решения о виде распределения применялся критерий Шапиро-Уилка. Уровень значимости принят 5%. При сравнении независимых групп с ненормальным распределением значений одного или двух количественных признаков использовался непараметрический метод – критерий Манна-Уитни. А также проводился анализ полученных результатов по общепринятой системе сравнения исследуемых показателей с применением Т-статистики и критерия Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Дофамин (DA) и серотонин, принадлежащие к группе биогенных аминов, являются нейромедиаторами, участвующими в формировании и регуляции различных физиологических параметров организма в норме и патологии. Дофамин участвует в регуляции двигательной активности, эндокринных функций, механизмах развития болевого синдрома. Серотонин способствует повышению кровяного давления и сужению бронхов, в начальной стадии воспаления он повышает проницаемость капилляров. Малые количества серотонина подавляют центральную нервную систему, а более значительные – стимулируют её. Показана ведущая роль DA и 5-HT-систем в формировании эмоционального статуса [2].

Исходным субстратом для образования катехоламинов является аминокислота тирозин. После её гидроксилирования образуется дигидроксифенилаланин (DOPA), который является непосредственным предшественником катехоламинов. Он легко проникает через гематоэнцефалический барьер, но обладает относительно невысокой биологической активностью. В дальнейшем из DOPA образуются дофамин, из которого образуется дигидроксифенилуксусная (DOPAC) и гомованилиновая (HVA) кислоты [5,6,7].

В результате проведенных исследований катехоламинового обмена мы пришли к заключению, что уровни тирозина, исходного продукта, и дигидроксифенилаланина (DOPA), предшественника катехоламинов, в сыворотке пуповинной крови новорождённых исследуемой группы существенно не отличаются от показателей в контроле, что свидетельствует о достаточном синтезе биологически активных веществ. Отмечается дисбаланс в выведении продуктов деградации дофамина: тенденция к повышению концентрации дигидроксифенилуксусной кислоты (DOPAC) у большевесных новорождённых и снижение гомованилиновой кислоты (HVA). Статистически значимыми являются отличия в содержании гомованилиновой кислоты в группе большевесных новорождён-

Таблица 1 Показатели катехоламинового обмена в сыворотке пуповинной крови доношенных детей при некоторых особенностях физического развития.

Группа	TYR, нмоль/мл	DOPA, нмоль/л	DOPAC, нмоль/л	HVA, нмоль/л
~~Контроль(n=24)~~	~~55,9~~	~~55,9~~	~~381,0~~	~~737,4~~
Me (25;75)	[46,7;66,9]	[37,0;67,9]	[222,6;813,0]	[347,0;1080,0]
Большевесные	56,0	58,1	438,5	443,5
новорождённые (n=42)	[43,8;65,2]	[19,8;82,3]	[338,0;660,0]	[153,0;601,0]
p	0,86*	0,92*	0,96*	0,01*

Примечание * - критерий Манна-Уитни при сравнении группы-1 с группой-2

ных детей при сравнении с группой контроля (табл. 1).

Напряжение катехоламинового обмена отражалось на течении периода ранней неонатальной адаптации. Характерными клиническими особенностями явилась большая потеря первоначальной массы тела, несмотря на использование докорма и кормление новорожденных детей по требованию (219,6±15,0 г (5,3%), в контрольной группе - 168,1±13,7 г (4,9%), $p<0,01$). Восстановление массы тела на момент выписки (6-7 сутки) отмечалось только у 52% большевесных новорожденных детей. Время отделения пуповинного остатка не различалось в исследуемой и контрольной группах и приходилось на 4-5 сутки. Новорожденные дети обследуемой группы в 4 раза чаще имели проявления кожного геморрагического синдрома (12 против 2 детей в контроле), который проявлялся обильными петехиальными высыпаниями на коже лица и волосистой части головы. В данной группе значительно чаще имелись проявления неонатальной гипербилирубинемии с повышением показателей общего билирубина более 200, 0 мкмоль/л (9 против 2 в контрольной группе). Нарушение адаптации с затруднением носового дыхания, осиплостью голоса, мышечной дистонией, снижением рефлексов, вялым сосанием отмечалось у 16 (38,1%) большевесных новорождённых детей и нередко трактовалось как синдром внутриутробного инфицирования [3,8].

Одновременно с этим отмечена зависимость показателей катехоламинового обмена у большевесных новорожденных детей от гармоничности физического развития. На фоне повышенного содержания тирозина в сыворотке пуповинной крови при гармоничном физическом развитии отмечалось снижение содержания предшественника дофамина (DOPA) в 2,5 раза. Вероятно, новорожденные с избыточной массой тела и гармоничным развитием имеют некоторую функциональную недостаточность печени и, соответственно, низкую активность фермента тирозингидроксилазы. Дисбаланс наблюдался в содержа-

нии продуктов деградации дофамина: некоторое повышение 3,4-диоксифенилуксусной кислоты (DOPAC) и снижение гомованилиновой кислоты (HVA). Таким образом, нами получено доказательство высокого напряжения катехоламинового обмена у них. Вероятно, данные изменения катехоламинового статуса являются своеобразной защитой для новорожденного в процессе рождения.

Большевесные новорожденные дети с негармоничным физическим развитием не имели вышеперечисленных особенностей. Содержание тирозина и дигидроксифенилаланина (DOPA) в сыворотке пуповинной крови существенно не отличалось от показателей в контрольной группе. Однако у детей данной группы отмечались тенденции к повышению содержания продукта деградации дофамина 3,4-диоксифенилуксусной кислоты (DOPAC) и статистически значимое снижение гомованилиновой кислоты (HVA), что может свидетельствовать о повы-

Таблица 2 Показатели катехоламинового обмена в сыворотке пуповиной крови большевесных детей в зависимости от гармоничности физического развития.

Группа	**TYR,** нмоль/мл	**DOPA**, нмоль/л	**DOPAC,** нмоль/л	**HVA,** нмоль/л
Контроль (n=24)	55,9	55,9	381,0	737,4
Me (25;75)	[46,7;66,9]	[37,0;67,9]	[222,6;813,0]	[347,0;1080,0]
Большевесные с гармоничным развитием (n=19)	60,2 [44,9;65,2]	21,0 [11,8;68,7]	465,0 [289,9;614,0]	457,0 [139,0;729,0]
Большевесные с негармоничным развитием (n=23)	54,4 [40,1;74,3]	58,8 [29,4;91,2]	412,0 [342,0;712,0]	476,0 [173,5;569,0]
p	0,88* 0,88**	0,29* 0,44**	0,94* 0,89**	0,05* 0,03**

Примечание - * критерий Манна-Уитни при сравнении 1-группы с 2а-группой

** критерий Манна-Уитни при сравнении 1-группы с 2б-группой

Таблица 3 Показатели серотонинового обмена в сыворотке пуповинной крови доношенных детей при некоторых особенностях физического развития.

Группа	**Trp,** нмоль/мл	**5-HTP,** нмоль/л	**5-HT,** нмоль/л	**5-HIAA,** нмоль/л
Контроль(n=24)	72,9 [64,1;92,5]	22,3 [13,0;40,1]	116,0 [84,4;199,0]	109,0 [75,7;155,0]
Большевесные новорождённые (n=42)	69,5 [57,6;86,8]	20,8 [11,1;26,2]	182,5 [78,1;256,0]	151,5 [103,0;217,0]
p	0,45*	0,24*	0,27*	0,06*

Примечание - *критерий Манна-Уитни при сравнении 1-й группы с группой-2

шенной активации нейро-эндокринной системы (табл. 2).

Учитывая то, что серотонин способен оказывать значительную роль на течение адаптационного процесса и влиять на ключевые звенья гемодинамики, мы проанализировали содержание его предшественников и метаболитов в сыворотке пуповинной крови. Предшественником для синтеза серотонина служит незаменимая аминокислота L-триптофан. Фермент гидроксилаза триптофана катализирует первую ступень синтеза – превращение триптофана в 5-гидрокситриптофан (5-HTP), после декарбоксилирования которого образуется 5-гидрокситриптамин (5-HT, серотонин). Конечным продуктом метаболизма серотонина является оксииндолуксусная кислота (5-HIAA) [1, 2].

В группе большевесных новорожденных детей наблюдалась тенденция к повышенному синтезу серотонина и, соответственно, увеличение концентрации продукта его деградации – 5-HIAA. Данные изменения регистрировались при одинаковых стартовых показателях в сыворотке пуповинной крови триптофана и 5-гидрокситриптофана новорождённых исследуемых групп. Более значительные количества серотонина влиют на функцию ЦНС, провоцируя ее чрезмерную стимуляцию (табл. 3)

Выявленные особенности серотонинового обмена отмечались вне зависимости от гармоничности развития большевесных новорожденных детей. На фоне практически одинаковых стартовых показателей содержания триптофана и 5-гидрокситриптофана уровни серотонина и продукта его деградации несколько повышены в группе большевесных детей с гармоничным и негармоничным развитием, что свидетельствует об активном синтезе и метаболизме серотонина у них (табл. 4).

При сравнении особенностей течения ранней неонатальной адаптации в группах большевесных новорож-

Таблица 4 Показатели серотонинового обмена в сыворотке пуповинной крови большевесных доношенных детей в зависимости от гармоничности физического развития

Группа	Trp, нмоль/мл	5-HTP, нмоль/л	5-HT, нмоль/л	5-HIAA, нмоль/л
Контроль(n=24)	72,9	22,3	116,0	109,0
Me (25;75)	[64,1;92,5]	[13,0;40,1]	[84,4;199,0]	[75,7;155,0]
Большевесные гармоничного	70,3	21,0	125,0	139,0
развития (n=19)	[59,3;86,8]	[13,6;27,2]	[73,1;254,0]	[103,0;218,2]
Большевесные негармонично-	69,9	21,2	211,0	148,0
го развития (n=23)	[57,6;96,7]	[9,9;26,2]	[83,3;265,0]	[84,4;217,0]
p	0,39*	0,35*	0,71*	0,07*
	0,64**	0,29**	0,15**	0,15**

Примечание – * критерий Манна-Уитни при сравнении 1-группы с 2а-группой

** критерий Манна-Уитни при сравнении 1-группы с 2б-группой

денных детей с учетом коэффициента гармоничности мы получили увеличение частоты геморрагических проявлений в виде локального кожного геморрагического синдрома у детей с негармоничным развитием в 4 раза, причем это увеличение сопровождалось большей частотой кефалогематом. Большевесные новорожденные дети с негармоничным развитием в 15,7% случаев имели перинатальное поражение ЦНС, чего не отмечалось у детей с гармоничным развитием. В 2 раза чаще имела место токсическая эритема в ранний неонатальный период в группе большевесных с негармоничным развитием. Одновременно с этим, частота развития гипербилирубинемии (более 220,0 мкмоль/л), анемии (гемоглобин венозной крови менее 145 г/л), а также дисадаптации в виде отёка век, затруднения носового дыхания, осиплости голоса, снижения мышечного тонуса и рефлексов была одинаковая в обеих анализируемых группах.

При анализе клинических особенностей ранней неонатальной адаптации у новорожденных детей с чрезвычайно крупной массой тела мы не получили значительных изменений показателей катехоламинового и серотонинового обмена. Содержание предшественника дофамина (DOPA) у них варьировалось от 11,1 до 81,6 нмоль/л (в среднем 50), содержание серотонина находилось в пределах 42,5-319 нмоль/л (в среднем 120,6). У большевесных новорождённых с чрезвычайно крупной массой локальный кожно-геморрагический синдром в виде геморрагий в кожу лица встречался в 3 случаях из 7. Нарушение адаптации в виде угнетения рефлексов, снижения мышечного тонуса, мелкоразмашистого тремора с первых суток встречалось в 3 случаях. У 2 новорождённых детей отмечалось затруднение носового дыхания, отёк век. Анемия лёгкой степени со снижением венозного гемоглобина до 151 г/л в первые сутки у 1 ребёнка.

ВЫВОДЫ

Таким образом, у большевесных новорожденных детей статус биогенных аминов в сыворотке пуповинной крови отличается от аналогичных показателей у детей с нормальными параметрами физического развития. Имеет место снижение содержания продукта деградации дофамина, что свидетельствует о пролонгировании стрессовой ситуации. Данные изменения катехоламинового статуса более значимы у большевесных новорожденных детей с негармоничным физическим развитием.

Показатели обмена серотонина в сыворотке пуповинной крови существенно не изменяются у большевесных новорожденных детей и не зависят от гармоничности физического развития.

Течение ранней неонатальной адаптации у большевесных новорожденных детей зависит от гармоничности физического развития. Новорожденные дети с негармоничным физическим развитием чаще имеют проявления геморрагического синдрома, токсической эритемы и перинатального поражения ЦНС.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вельтищев, Ю.Е. Обмен веществ у детей / Ю.Е. Вельтищев. – Москва: «Медицина», 1983. – 464 С.
2. Дофамин – серотонин – соматостатин: изучение взаимодействий в этой системе обещает новые перспективы в теории и практике / А.А. Николаева [и др.] // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2009. - №2. – С. 60-64.
3. Елиневская, Г.Ф. Факторы риска рождения большевесных детей и некоторые аспекты их реабилитации / Г.Ф. Елиневская, С.К. Левицкая // Вопросы организации и информации здравоохранения. – 1997. - №1. – С. 19-21.
4. Содержание серотонина в сыворотке крови новорождённых детей с гипоксически-ишемическим поражением ЦНС / И.Г. Михеева [и др.] // Педиатрия. – 2008. - №1. – С. 40-44.
5. Структурно-функциональная организация дофаминергической системы головного мозга / В.В. Баришполец [и др.] // Экспериментальная и клиническая фармокология. – 2009. - №3. – С. 44-49.
6. Угрюмов, М.В. Нейроны мозга, частично экспрессирующие моноаминергический фенотип: локализация, развитие и функциональное значение / М.В. Угрюмов // Успехи физиологических наук. – 2007. - №2. – С. 3-20.
7. Benes, F.M. Principles of dopamine biochemistry / F.M. Benes // Trends in Pharmacological Sciences. – 2001. – Vol. 22, №1. – P. 46-47.
8. Laura de Rooy. Nutritional factors that affect the postnatal metabolic adaptation of full-term small- and large-for-

gestational-age infants / Laura de Rooy // Pediatrics. – 2002. - Vol.109, №3. - P. 42.Biogenic status umbilical cord blood serum of large-for-gestational age infants.

BIOGENIC STATUS OF UMBILICAL CORD BLOOD SERUM OF LARGE-FOR-GESTATIONAL AGE INFANTS

Sheibak L.N., Shereshik T.S.
Educational institution "Grodno State Medical University"

Abstract

The aim of the study was to investigate the indices of biogenic amines exchange in umbilical cord blood serum of large-for-gestational age infants in relation with the course of early neonatal adaptation period.

It has been shown that the content of dopamine degradation product decreased in umbilical cord blood serum of large-for-gestational age infants that indicates the prolongation of stress situation. These changes of catecholamines exchange were more significant in large-for-gestational age infants with nonharmonic physical development. The indices of serotonin exchange in umbilical cord blood serum of large-for-gestational age infants were the same comparing with the control group.

It was found that the course of early adaptation period of large-for-gestational age infants depended on harmonic physical development. The large-for-gestational age infants with nonharmonic physical development more often had haemorragic syndrome, toxic erythema and perinatal damage of central nervous system.

Key words: *large-for-gestational age infants, umbilical blood, biogenic amines.*

УДК 616.097:57.083.32-058.86

СПЕКТР АНТИТЕЛ И СЕНСИБИЛИЗАЦИЯ ГРАНУЛОЦИТОВ К ПИЩЕВЫМ КРАСИТЕЛЯМ У ДЕТЕЙ С АЛЛЕРГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

Н. Д. Титова
Белорусская медицинская академия последипломного образования г. Минск

Реферат

Синтетические красители (тартразин, индигокармин и др.) широко применяются в продуктах питания, лекарствах, одежде, косметике, быту. Описаны многочисленные аллергические реакции в виде крапивниц, отеков Квинке, бронхиальной астмы, дерматитов, гиперреактивности у детей. Обследовано 68 детей с бронхиальной астмой и атопическим дерматитом. IgE, IgG, IgA –антитела к красителям Е102, Е110, Е122, Е124, Е132 определяли методом иммуноферментного анализа, а также выявляли сенсибилизацию гранулоцитов в тесте выброса миелопероксидазы. Практическое применение предлагаемых методов позволит повысить точность диагностики аллергии к пищевым добавкам.

Ключевые слова: *пищевые красители, антитела, гранулоциты, аллергические болезни, дети.*

ВВЕДЕНИЕ

Синтетические красители, используемые для окраски пищевых продуктов, обладают высокой стойкостью, постоянством цвета и яркостью окрашивания, вследствие чего они являются экономически более выгодными, чем натуральные красители. Однако недостаточная изученность влияния на человеческий организм данных красителей требует строгой регламентации их применения [1,2,3]. В пищевой промышленности наиболее часто используются следующие синтетические красители: желтые – тартразин и солнечный желтый; красные – кармуазин (азорубин) и понсо 4R; синие – «индигокармин» и некоторые другие. Для окрашивания продуктов достаточно иметь три основных красителя (красный, желтый, синий) - остальные цвета получают смешиванием этих компонентов [2,3].

Тартразин (Е102), солнечный желтый (Е110), индигокармин (Е132), понсо 4R (Е124), кармуазин (Е122) относятся к группе моноазокрасителей, могут использоваться для окрашивания пищевых продуктов по отдельности либо в комбинации с другими красителями и обеспечивают окраску пищевых продуктов в любые цвета от ярко-зеленого до темно-красного и коричневого. Они широко применяются для окрашивания напитков, кондитерских, хлебобулочных и макаронных изделий, мороженого, конфет, лосося, креветок, рыбных фаршей (рыба «под лосося»), соусов, сыров и колбас. Входят в состав шампуней, пен для ванн и душа, жидкого мыла, средств для мытья посуды. Используются в качестве текстильных красителей для шерсти и шелка (кроме индигокармина) [1,2,3]. Кроме того, эти же красители широко используются в фармацевтической промышленности для окраски лекарств. Например: антибиотик амоксикар (оболочка капсулы) содержит Е102, Е110, Е122 и др.; суспензия амоксикара - красители Е102, Е110, амоксициллин таблетки 250 мг - Е171, Е104 (хинолиновый желтый), Е122, Е131 (синий патентованный V), Е151 (черный блестящий); в состав макропена входит Е110, кларикара - Е102, сумамеда –Е132, синупрет содержит Е104, Е132, имунорикс – Е124, нитроксолин - Е110. Наиболее частыми проявлениями непереносимости пищевых красителей являются крапивницы, ангиоотеки, пищевая аллергия, бронхиальная астма, дерматиты, гиперактивность у детей [4,5].

Известно, что низкомолекулярные пищевые добавки, являясь гаптенами после соединения с белками, полисахаридами, липидами и другими макромолекуламиносителями, могут превращаться в высокоиммуногенные комплексы, к которым синтезируются антитела. В настоящее время, исследования антител различных классов к пищевым красителям проводится редко, что связано в основном с отсутствием доступных тест-систем и лабораторных методов диагностики [5, 6, 7].

Целью настоящего исследования является определение клинического значения антител различных классов и сенсибилизации гранулоцитов к пищевым красителям у детей с бронхиальной астмой и атопическим дерматитом.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено обследование 68 детей больных аллергическими заболеваниями: бронхиальная астма (БА) - 36 детей, атопический дерматит (АД) - 20, сочетание БА и АД – 12 в возрасте от 3 до 14 лет, из них 36 мальчиков и 32 девочки. Все дети были обследованы клинически и лабораторно. По данным обследования у всех детей имелась аллергия на бытовые и/или эпидермальные аллергены. Со слов родителей непереносимость пищевых добавок отмечалась у 35% детей.

IgE, IgG и IgA антитела к красителям определяли методом иммуноферментного анализа с использованием набора моноклональных антител производства ООО «Полигност» г. Санкт-Петербург [6]. Оптимальные разведения исследуемых сывороток крови находили путем оценки кривых их титрования: для IgE-антител это был титр 1:4, для IgG-антител - 1: 100, для IgA-антител -1: 25.

Результаты оценивали с помощью мультискана ADAP Anthos Labtec Instruments при длине волны 450/620 нм соответственно с правилами иммуноферментного анализа. При замере на анализаторе оптическая плотность в отрицательной лунке не превышала 0,300 е.д. оптической плотности. Все пробы дублировали [6].

Для получения сопоставимых результатов различных серий опытов, для исключения зависимости от активности компонентов иммуноферментной реакции результаты выражали в условных единицах (EU, Elisa Units), рассчитанных по формуле:

EU=OD оп.*OD ср.ст.*1000/OD оп.ст. где EU - значение скорректированной активности иммуноферментной реакции; OD оп. - оптическая плотность в лунке с исследуемым образцом в данном опыте; OD оп.ст. - оптическая плотность в лунке с положительной контрольной сывороткой в данном опыте; OD ср.ст. - средняя оптическая плотность в лунках с положительной контрольной сывороткой в серии из независимых опытов.

По степени выраженности реакции сенсибилизация к аллергену считалась высокой при EU >1000, средней – EU= 700-999, низкой EU= 590-699 , что сопоставимо с классами уровней антител, определяемых методом RAST [6].

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программ MS Excel, Statsoft Statistica 7.

Сенсибилизацию лейкоцитов определяли в аллерген-специфическом тесте – реакции выброса миелопероксидазы (РВМ). Сущность РВМ заключается в том, что после инкубации гранулоцитов с аллергенами в надосадочной жидкости определяется прирост активности фермента миелопероксидазы, которая выделяется из них при контакте аллергена с антителами, находящимися на их мембране клеток. Считается, что этот метод позволяет выявлять IgG , а также и IgE-антитела, связанные с гранулоцитами, эозинофилами и базофилами через Fc_γ, Fc_ε - рецепторы [7]. По интенсивности окраски субстрат-хромогенной смеси определяют степень сенсибилизации гранулоцитов к аллергену: при оценке результатов на мультискане оптическая плотность опытной пробы должна превышать оптическую плотность пробы отрицательного контроля не менее, чем вдвое и быть не менее 0,600. При превышении оптической плотности опытной пробы по сравнению с пробой отрицательного контроля менее чем в 2 раза, а также в других случаях результат считался отрицательным [7].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ОБСУЖДЕНИЯ

IgE антитела к тартразину в сыворотке крови в значимом уровне определялись у (14) 20,5% больных, что согласуется с ранее полученными данными у детей с бронхиальной астмой – 18,8% [6]. Высокий уровень IgE антител к тартразину (EU >1,000) был у 3-х детей, средний (EU= 700-999) у 8 детей, низкий (EU= 590-699) у 3-х детей.

IgG и IgA антитела к тартразину встречались у 10 детей (14,7%) и у 8 детей (11,7%) соответственно. Высокий уровень IgG антител к тартразину был у 1 одного ребенка, средний у 7 детей, низкий у 2 детей. Высокого уровня IgA антител к тартразину не было ни у кого, средний был у 5 детей, низкий у 3 детей. Отмечалась умеренная корреляция между IgA и IgG антителами к тартразину ($r = 0{,}447$ $p<0{,}05$). Сенсибилизация гранулоцитов в РВМ выявлялась у 16 (23,5%) детей и имела умеренную корреляцию с IgE-антителами ($r=0{,}515$, $p<0{,}05$) и с IgG-антителами ($r=0{,}494$, $p<0{,}05$).

К солнечному желтому IgE антитела имелись у 8 (11,7%) детей, у одного ребенка уровень антител был низкий, у 4 - средний, у троих высокий. IgG- и IgA-антитела встречались с примерно одинаковой частотой – у 4 (5,9%%) и у 5 (7,4%) детей соответственно. Низкий уровень IgG антител был у 2 детей и у 2 детей средний; IgA антитела в низком уровне были у 2 детей, средний уровень выявлялся у 3 детей. Между IgE-IgG антителами и IgE-IgA антителами к солнечному желтому имелась умеренная корреляционная взаимовязь ($r=0{,}534$, $r=0{,}500$, $p<0{,}05$).

Сенсибилизация гранулоцитов в РВМ выявлялась у 10 (14,7%) детей и имела умеренную корреляцию с IgE-антителами ($r=0{,}647$, $p<0{,}05$) и с IgG-антителами ($r=0{,}429$, $p<0{,}05$).

К индигокармину IgE-антитела и IgG-антитела встречались одинаково часто у 11 (16,2)%, и у 10 детей (14,7%) соответственно. IgA антитела к индигокармину выявлялись у 7 (10,3%) больных, у всех они были среднего уровня. Высокий уровень IgE антител к индигокармину был у 4-х детей, средний у 5 детей, низкий у 2 детей. IgG- антитела в высоком уровне к индигокармину были только у 1 одного ребенка, средний уровень был у 7 детей и низкий у 2-х детей.

Сенсибилизация гранулоцитов в РВМ выявлялась у 9 (13,2%) детей и имела высокую степень корреля-

ции (самую высокую при сравнении корреляционных взаимосвязей остальных красителей) с IgE-антителами (r=0,893, p<0,05) и умеренную с IgG-антителами (r=0,312, p<0,05) и IgA-антителами (r=0,382, p<0,05).

У 18 из 68 детей (26,4%) были обнаружены IgE-антитела к кармуазину – и у 16 (23,5%) к понсо. Высокий уровень IgE антител к кармуазину был у 5 детей, средний у 13 детей. К понсо высокий уровень IgE антител был у 3 детей и очень высокий у одного, у остальных был средний уровень антител.

Сенсибилизация гранулоцитов в РВМ к кармуазину выявлялась у 15 детей (22,1%) и имела высокую степень корреляции с IgE-антителами (r=0,893, p<0,05). Необходимо отметить, что IgA антитела к кармуазину встречались с большей частотой – у 19 (27,9%) по сравнению с другими красителями (p<0,05), их уровень у 7 детей был невысоким и у 12 средним. Хотя значимый уровень IgE антител к кармуазину встречался чаще, чем на другие красители, иммунный ответ на него сопровождался наличием IgA -антител – у 11 детей из 18. Возможно, что относительно большая индукция IgA-антител по сравнению с IgE-антителами у больных на данный краситель, поступающий через кишечник, делает его менее опасным аллергеном в сравнении с другими красителями.

IgG-антитела к кармуазину выявлялись в два разе реже чем IgE-антитела (p=0,04) - у 9 детей (13,2%). Низкий уровень IgG антител был у 4 детей, средний также у четырех, и у одного ребенка уровень IgG-антител к кармуазину был очень высокий (EU >1200).

К понсо IgG-антитела встречались у 12 (17,9%), их уровень был низким у трех детей, средним у 9 детей. IgA-антитела к понсо встречались достоверно реже IgE

–антител - у 7 (10,3%) детей (критерий Фишера p=0,032). Уровень IgA-антител к понсо был низким у одного ребенка, средним у 6 детей, высоким у двоих детей.

Сенсибилизацию гранулоцитов к понсо имели 12 детей (17,6%). Имелась умеренная положительная корреляционная взаимосвязь сенсибилизации гранулоцитов с IgE-антителами (r=0,696, p<0,05), слабая с IgG-антителами (r=0,316, p<0,05) и IgA-антителами (r=0,219, p<0,05).

Корреляционные взаимосвязи между IgE, IgG, IgA–антителами и сенсибилизацией гранулоцитов (РВМ) к тартразину, индигокармину, понсо, кармуазину, солнечному желтому представлены в таблице 1.

Интересно отметить, что из 14 детей с наличием IgE-антител к тартразину у 9 были антитела и к индигокармину, у 7 к кармуазину. Выявлялась умеренная положительная корреляция между IgE-антителами к тартразину и индигокармину - r=0,406 p<0,05, между IgE-антителами к тартразину и кармуазину - r=0,521 p<0,05. У этих детей (возраст 5-12 лет), страдающих атопическим дерматитом с раннего возраста, отмечались высыпания на коже, зуд при приеме ярко окрашенных напитков, конфет, печенья. У пяти из них при кожном тестировании с пищевыми аллергенами (яйцо, молоко, хек, курица, свинина, говядина, рис, пшеница) выявлялась сенсибилизация к молоку и яйцу, у четырех все пробы с пищевыми аллергенами были отрицательными. Частое присутствие в крови IgE- антител сразу к нескольким пищевым добавкам возможно объясняется использованием в промышленности смеси красителей и, кроме того, возможностью перекрестных реакций между азокрасителями из-за сходной химической структуры.

Между IgG-антителами к исследуемым добавкам также определялась положительная корреляционная взаимосвязь от слабой – между IgG-антителами к тартразину и кармуазину, между IgG-антителами к индигокармину и понсо (r=0,150, r=0,185 соответственно p<0,05) до умеренной - между IgG-антителами к тартразину и индигокармину, понсо и кармуазином (r=0,522, r=0,447 p<0,05). В то же время, подобные взаимосвязи между IgA-антителами были менее характерны (IgA-антитела тартразин-индигокармин r=0,259 p<0,05, IgA-антитела тартразин –понсо - r=0,130 p<0,05).

Суммарные данные о реакциях на пищевые красители показали, что 45,6% (31 из 68) детей имели IgE-антитела к какому-либо из испытанных красителей, у 36,8% (25 из 68) детей обнаруживались IgG- антитела, у 38,2% (26 из 68) - IgA-антитела и 44,1% (30 из 68) детей имели сенсибилизацию гранулоцитов к какому-либо из красителей. Также показательно, что всего у 31 ребенка (45,6%) имелись IgE-антитела к пищевым красителям, в то время как количество положительных, IgE- зависимых реакций на красители было почти в два раза больше - 67. Это объясняется тем, что у 24 (35,3%) детей IgE-антитела, и сенсибилизация гранулоцитов выявлялась сразу к 2-4 пищевым красителям, а IgE-антитела к какому-либо одному красителю выявлялась достоверно реже - только у 7 детей (критерий Фишера p=0,002). Только у 19 из 68 (27,9%) детей с аллергическими заболеваниями не было ни антител (IgE, IgG, IgA), ни сенсибилизации гранулоцитов к пищевым красителям.

Распространенность побочных реакций к пищевым добавкам у детей по данным опросов родителей составляет в среднем 16-22%, в то же время по данным двойных слепых провокационных пероральных тестов значительно меньше - в среднем 1.1% [8]. В Англии 7,4% респондентов из 18 582 отметили, что являются чувствительными к пищевым добавкам. Последующее пероральное тестирование показало наличие повышенной чувствительности к добавкам только у 0.23% всей обследованной популяции [9]. По другим данным - 63.8% пациентов с хронической крапивницей имели положительные провокационные пробы к пищевым добавкам (к тартразину - 47%) [10]. Данные, полученные в ходе этих исследований существенно различаются, как различается дозировка и длительность применения пищевых добавок для провокационного тестирования (для детей 3-14 лет от 0,1 -1мг до 5-10 мг для тартразина, кармуазина и индигокармина, но не превышая 50 мг для тартразина) [5]. В то же время, механизм действия пищевых добавок точно не установлен, хотя предполагается развитие типичных немедленных и замедленных аллергических реакций, а также индукция псевдоаллергических реакций в связи с прямым действием препаратов на чувствительные клетки, выделяющие медиаторы [5,6, 10].

Представляло интерес выяснить преобладание типа иммунного ответа (IgE, IgG, IgA антител, гранулоцитарной сенсибилизации) на пищевые красители у каждого ребенка. Было выявлено, что у большинства детей преобладал смешанный IgE-зависимый вариант с наличием клеточной сенсибилизации. У 10 детей к пищевым красителям выявлялись только IgA-антитела, у 5 только IgG-антитела - важно отметить, что эти дети входили в

Таблица 1 Корреляционные взаимосвязи между IgE, IgG, IgA антителами и сенсибилизацией гранулоцитов (PBM) к тартразину, индигокармину, понсо, натрия бензоату, кармуазину, солнечному желтому (при p<0,05)

Spearman Rank Order Correlations	Тартразин	Индигокармин	Понсо	Кармуазин	Солнечный желтый
IgE-IgG антитела	r=0,303	r=0,289	r=0,418	r=0,241	r=0,534
IgE-IgA антитела	r=0,189	r=0,316	r=0,290	r=0,400	r=0,500
IgG-IgA антитела	r=0,447	r=0,168	r=0,334	r=0,250	r=0,472
PBM-IgE антитела	r=0,515	r=0,893	r=0,696	r=0,808	r=0,647
PBM-IgG антитела	r=0,494	r=0,312	r=0,316	r=0,314	r=0,429
PBM-IgA антитела	r=0,382	r=0,365	r=0,219	r=0,252	r=0,378

группу детей, у которых по данным анамнеза не отмечались какие-либо реакции на пищевые добавки.

Таким образом, у детей с БА и АД довольно часто встречаются как IgE, IgG и IgA–антитела к пищевым красителям, так и сенсибилизация гранулоцитов. Частота выявления и изотипический спектр антител на разные красители различаются, так, к понсо IgA-антитела встречались достоверно реже, чем IgE-антитела, а к кармуазину IgG-антитела встречались достоверно реже, чем IgE-антитела, в то время как IgA- и IgE-антитела к понсо встречались с примерно одинаковой частотой. Спектр антител (IgE, IgG и IgA–антитела) к остальным красителям достоверно не отличался. Возможно, особенности иммунного ответа (редкая индукция IgG или IgA-антител по сравнению с IgE-антителами) на красители могут отражать степень их аллергоопасности.

Из 30 детей контрольной группы IgE-антитела к красителям выявлялись достоверно реже – в 3-7% случаев. IgG-антитела к красителям у детей контрольной группы встречались у 3-13,3% детей, имелись достоверные отличия только для понсо и тартразина (p<0,05). Частота встречаемости IgA-антител к красителям достоверно не различалась у детей с аллергическими заболеваниями и в контрольной группе. Уровень антител у всех детей контрольной группы не был больше 700 EU.

Побочные реакции к пищевым добавкам у детей регистрировались преимущественно по данным изучения пероральных провокационных тестов с красителями и консервантами. Исследований, определяющих распространенность IgE, IgG, IgA-антител к пищевым добавкам, проводилось мало, наличие IgE-антител к тартразину, сульфитам и парабенам впервые было продемонстрировано Moneret-Vautrin с соав. [11] в 1979, что говорит о возможности развития реакций гиперчувствительности немедленного типа (I тип реакций). B. Vesely с соавт., проведя провокационные тесты, кожные тесты, RAST у 164 пациентов к красителю эритрозину нашли, что реакции к этому красителю в действительности являются IgE-обусловленными [12]. IgE-зависимый механизм как причина анафилактических реакций, связанных с пищей, окрашенной кармином, продемонстрирован кожными прик-тестами, положительной реакцией Праустница-Кюнстнера, положительным тестом высвобождения гистамина из базофилов, наличием IgE антител [13,14].

ВЫВОДЫ

1. В сыворотке крови у 31 из 68 (45,6%) детей больных БА и АД присутствуют IgE -антитела, у 25 (36,8%) IgG –антитела, у 26 (38,2%) IgA антитела к пищевым красителям: тартразину, индигокармину, понсо, кармуазину, солнечному желтому.
2. Спектр антител (IgE, IgG и IgA) к разным красителям различается: к понсо IgA-антитела встречаются достоверно реже, чем IgE-антитела, к кармуазину IgG-антитела выявляются достоверно реже, чем IgE-антитела. К тартразину, индигокармину, солнечному желтому IgE-, IgG-, IgA-антитела обнаруживаются в сыворотке крови с одинаковой частотой.
3. Между наличием IgE-антител и сенсибилизацией гранулоцитов (по методике PBM) имеется положительная корреляционная взаимосвязь от умеренной до высокой степени выраженности ко всем исследованным пищевым красителям.
4. У детей, как правило, имеет место полисенсибилизация - к 2-3 и более пищевым красителям.
5. Антитела класса IgE достоверно чаще выявляются у детей с аллергическими заболеваниями по сравнению с детьми контрольной группы. Достоверных различий между наличием антител классов IgA и IgG к пищевым красителям у детей с аллергическими заболеваниями и детей контрольной группы выявлено не было.
6. В связи с широким применением красителей в продуктах питания, лекарствах, одежде, косметике, быту необходимо учитывать высокую вероятность развития на них аллергических реакций.

ЛИТЕРАТУРА

1. В.М. Болотов, А.П. Нечаев, Л.А. Сарафанова / Пищевые красители: классификация, свойства, анализ, применение / СПб ГИОРД, 2008. – 240 с.
2. Пищевые добавки / Булдаков А.С.- М. ДеЛи-принт, -2003. - 436 с.
3. Гигиенические требования к качеству и безопасности пищевых добавок и их применению / Санитарные правила и нормы 13-10 РБ 2002. - Минск: Минздрав РБ, 2003. – 20 с.

4. Dipalma JR. Tartrazine sensitivity // Am Fam Physician 1990 - 42(5) – P. 1347-1350
5. Cantani A. Pediatric Allergy, Asthma and Immunology / Springer, - 2008. - c. 706-708.
6. Новиков П.Д., Новикова Н.Д. Выявление IgE- и IgG-антител к пищевому красителю тартразину в сыворотке крови больных. Иммунопатология, аллергология, инфектология, 2006, №1, с.36-41.
7. П.Д. Новиков, Н.Д. Новикова. Диагностика аллергии в реакции выброса миелопероксидазы под влиянием аллергена // Иммунопатология, аллергология, инфектология, - 2002, - №1, - с. 63-68.
8. Puglsang G., Madsen C., Saval P Osterball. Prevalence of intolerance to food additives among Danish school children// Pediatric Allergy and Immunology, - 1993 - Volume 4. – P. 123-129.
9. Young E., Patel S., Stoneham M., Rona R. et al. The prevalence of reaction to food additives in a survey population // J. R. Coll. Physicians Lond. - 1987 Oct; 21(4), - P. 241-248.
10. Jiménez-Aranda GS, Flores-Sandoval G, Gómez-Vera J, Orea-Solano M. Prevalence of chronic urticaria following the ingestion of food additives in a third tier hospital // Rev Alerg Mex. - 1996 Nov-Dec, - 43(6), - P. 152-68.
11. Moneret-Vautrin DA, Demange G, Selve C, Grilliat JP, Savinet HV. Induction of reaginic hypersensitivity to tartrazine in the rabbit immunization by ingestion of the
covalent conjugate tartrazine-human serum albumin // Ann Immunol (Paris). – 1979 - May-Jun;130C(3), - P. 419-30.
12. Vesely B, Bodmer R, Guérin B and J.P. Girard. Clinical manifestations to erythrosine: Study of the role of hypersensitivity mechanisms // Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique Volume 25, - Issue 1, January-March - 1985, - P. 7-11.
13. Acero S., Taber A.I., Lizaso M.T., et al. Occupational Asthma due to carmine in a spices handler // European Association of Allergy and Clinical Immunology – 1997 - Abstract № 689.
14. Michils A. Vandermoten G. Duchateau J., et al. Anaphylaxis with sodium benzoates // Lancet – 1991 - 337, P. 1424-1425.

SPECTRUM OF ANTIBODIES AND SENSITIZATION OF GRANULOCYTES TO FOOD DYES AMONG CHILDREN WITH ALLERGIC DISEASES

N.D. Titova
Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education, Minsk

Abstract

Synthetic dyes (tartrazine, indigo, etc.) are widely used in food, medicines, clothing, cosmetics, everyday life. Numerous allergic reactions are described in the form of urticaria, angioedema, bronchial asthma, dermatitis, hyperactivity in children. A total of 68 children with bronchial asthma and atopic dermatitis were examined. IgE, IgG, IgA-antibodies to the dyes E102, E110, E122, E124, E132 were determined by enzyme immunoassay, also was revealed sensitization of granulocytes in a test release of myeloperoxidase. Practical application of the proposed methods will improve the accuracy of the diagnosis of allergy to food additives.

Key words: food dyes, antibodies, granulocytes, children, allergic diseases

УДК 618.14.36

КЛИНИКО-ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ АДЕНОКАРЦИНОМЫ И ГИПЕРПЛАЗИИ ЭНДОМЕТРИЯ У БОЛЬНЫХ С МИОМОЙ МАТКИ.

Кичигин О.В., Арестова И.М., Занько Ю.В.
Витебский государственный медицинский университет г. Витебск

Реферат

В работе проведен ретроспективный анализ морфологических исследований эндометрия у 1946 женщин разных возрастных групп и с разными диагнозами при направлении на раздельное диагностическое выскабливание (РДВ). Также изучена частота выявления аденокарциномы и гиперплазии эндометрия (ГЭ) у больных с миомой матки. Проведенное исследование показало, что аденокарцинома эндометрия значительно чаще диагностируется при выполнении РДВ у больных, поступающих с предварительным диагнозом дисфункциональное маточное кровотечение (ДМК), а также у женщин в возрасте старше 55 лет. ГЭ без атипии, по данным морфологического исследования, диагностируется чаще при направлении пациенток на РДВ с диагнозом дисфункциональное маточное кровотечение или гиперплазия эндометрия. ГЭ без атипии в возрасте старше 56 лет выявляется значительно реже, чем в остальных возрастных группах. ГЭ с атипией выявляется при направлении на РДВ пациенток с диагнозом ДМК, миома матки или гиперплазия эндометрия практически с одинаковой частотой. Выявляемость ГЭ с атипией одинакова в различные возрастные периоды. По результатам морфологических исследований у больных с миомой матки значительно реже выявляется аденокарцинома и гиперплазия эндометрия.

Ключевые слова: *миома матки, гиперплазия эндометрия, аденокарцинома эндометрия.*

ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на то, что миома матки является самой частой опухолью женских половых органов и выявляется во всех возрастных группах женщин, достигая своего максимума к периоду менопаузы, до сих пор нет точного представления об этиологии и патогенезе данного заболевания. Научная литература содержит широкий спектр информации относительно эпидемиологии, генетических, гормональных аспектов и молекулярной биологии данной опухоли.

К факторам риска, связанными с миомой матки, относят возраст менархе, репродуктивную функцию, возраст женщины, этническую принадлежность, ожирение, физическую активность, пищевые предпочтения, курение, прием оральных контрацептивов, заместительную гормональную терапию [5].

На данный момент выделяют две теории возникновения клетки – предшественника, из которой в дальнейшем развивается лейомиома. Первая теория – онтогенетическая. Согласно данной теории, онтогенетическое развитие гладкомышечных клеток энтодермального происхождения (пищеварительная и выделительная системы) протекает быстрее, чем гладкомышечных клеток мезодермального происхождения (половая система). Недифференцированные клетки, которые в дальнейшем дифференцируются в гладкомышечные клетки матки, имеют более длительный нестабильный период, во время которого они подвергаются воздействию различных материнских факторов, таких как половые гормоны и/или факторы роста, вирусы, токсины и другие. Некоторые из этих клеток, вероятно, получают дефект, становясь, таким образом, клетками – предшественниками для лейомиомы. До наступления менархе эти клетки никак себя не проявляют, а после менархе - могут начать рост. Однако, вероятнее всего, для этого необходим пусковой фактор [4]. Данную теорию подтверждают факты выявления миомы матки у пациенток уже в пубертатном периоде. К 2008 году в англоязычной литературе сообщалось о 9 случаях диагностики миомы матки больших размеров у девушек в подростковом возрасте [8].

Вторая теория основывается на том, что происходит вторичная соматическая мутация в нормальной клетке миометрия под воздействием неустановленных факторов. Данная теория подтверждается высокой распространенностью миомы в пременопаузальном периоде. К 50 годам 70 - 80% женщин имеет миому матки [6].

Независимо от того, как и когда образовалась клетка – предшественник, мутации в этой клетки приводят к тому, что она становится повышенно чувствительной к различным факторам, стимулирующим ее пролиферацию, в то время как клетки нормального миометрия не проявляют пролиферативной активности.

К основным факторам, участвующим в инициации и поддержании роста лейомиомы относят эстрогены, прогестерон и факторы роста. Между эстрогенами и прогестероном существует синергизм. На современном этапе эстрогенам отводят вспомогательную роль, в то время как прогестерон является основным митогеном для миомы. Факторы роста являются медиаторами действия половых гормонов, стимулируя пролиферацию клеток миомы, а также вызывая перестройку экстрацеллюлярного матрикса. Наиболее важными факторами роста в патогенезе миомы матки являются EGF (эпидермальный фактор роста) и IGF-1(инсулин подобный фактор роста) [4,5].

Самым распространенным вмешательством в гинекологической практике, применяемым как с лечебной, так и диагностической целью, остается раздельное диагностическое выскабливание цервикального канала и матки. Несмотря на то, что данный метод исследования в современных условиях должен использоваться в комплексе с гистероскопией (ГС), на практике это происходит не всегда из-за отсутствия оборудования или подготовленных специалистов. Применение только РДВ приводит к запоздалой диагностике таких гинекологических заболеваний, как подслизистая миома матки, аденомиоз, полип эндометрия, к необоснованному гормональному лечению и повторным оперативным вмешательствам.

Маточное кровотечение является ведущим симптомом аденокарциномы эндометрии. В случае нарушений менструального цикла по типу олигоменореи-аменореи вероятность выявления тяжелых форм гиперплазии и рака тела матки сохраняется у пациенток с рецидивирую-

щим гиперпластическим процессом в эндометрии, впервые выявленном в возрасте моложе 40 лет и имеющим другие факторы риска развития гиперплазии и рака эндометрия (ожирение, СПКЯ). Регулярный менструальный цикл с нормальными показателями менструальных дней и объема теряемой крови практически исключает наличие гиперплазии эндометрия с атипией и аденокарциномы эндометрия в репродуктивном и пременопаузальном периоде [2].

Проблему развития миомы матки, гиперпластических процессов эндометрия, а так же рака эндометрия необходимо рассматривать в комплексе, учитывая, что они развиваются в одном органе и являются гормонозависимыми заболеваниями. Согласно данным отдельных авторов, гиперпластические процессы эндометрия выявляются у 22-50% женщин с миомой матки, а встречаемость эндометриальной гиперплазии на фоне миомы в пременопаузальном периоде возрастает до 73% [3]. Сочетание рака эндометрия и миомы матки выявлено у 16,2 – 44% больных раком эндометрия по данным разных авторов [1] . Высокую частоту сочетания пролиферативной патологии мио- и эндометрия объясняют общностью патогенетических механизмов развития данных процессов, ведущей ролью эстрогенов для развития миомы матки, гиперпластических процессов и рака эндометрия. Необходимо отметить значение менопаузы при изучении распространенности данных заболеваний. Выявляемость миомы матки, гиперпластических процессов эндометрия возрастает в пременопаузальном периоде и значительно уменьшается в постменопаузе. Но распростаненность миомы матки в постменопаузе остается высокой, а выявляемость ГЭ значительно уменьшается, вероятно, в виду отсутствия жалоб у пациенток и, как следствие, уменьшения обращаемости. В то же время и распространенность, и частота выявления аденокарциномы эндометрия одинакова в пременопаузальном и постменопаузальном периодах, так как данной патологии всегда присущи клинические проявления в виде аномальных маточных кровотечений.

Необходимо отметить, что эпидемиологические и патогенетические аспекты сочетания миомы матки и рака эндометрия мало изучены [7]. Так, по данным Н.В. Бочкарева, больные раком эндометрия в сочетании с миомой матки, по сравнению с больными раком эндометрия без миомы матки, имеют благоприятный гистологический тип (эндометриоидная аденокарцинома), благоприятную степень дифференцировки опухоли (высокая и умеренная степень) минимальную глубину инвазии в миометрий и наличии рецепторов к стероидным гормонам, что делает общий прогноз у таких пациенток значительно лучшим.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Определить распространенность гиперплазии и рака эндометрия у женщин разных возрастных группах по данным морфологического исследования эндометрия в зависимости от наличия миомы матки.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Были проанализированы результаты морфологических исследований, полученных при РДВ у 1946 женщин. Исследования были проведены на базе гинекологического отделения и дневного стационара женской консультации УЗ «ВГКРД№2», в плановом или экстренном порядке. Пациентки были распределены на четыре возрастные группы: до 36 лет, 36-45 лет, 46-55 лет и старше 55 лет. Пациентки поступали для РДВ с диагнозами: дисплазия шейки матки, полип цервикального канала, дисфункциональное маточное кровотечение, полип эндометрия, гиперплазия эндометрия, миома матки, ВМС, киста или кистома яичника, аденомиоз, опущение стенок влагалища с полным или неполным выпадением матки. Отдельно проведен анализ распространенности гиперплазии и рака эндометрия у женщин с миомой матки.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В возрасте до 36 лет находилось 212 (10,89%) пациенток, в возрасте 36-45 находилось 544 (27,95%) пациентки, в возрасте 46-55 находилось 1006 (51,69%) пациенток, в возрасте старше 55 лет находилось 184 (9,45%) пациенток. Преобладание пациенток в возрасте 46-55 лет сохранялось при всех диагнозах, за исключением кисты яичника, где преобладали пациентки возрастной группы до 36 лет. Показаниями к проведению РДВ или РДВ под контролем гистероскопии являлись дисплазия шейки матки - у 23 (1,18%) пациентки, полип цервикального канала - у 108 (5,54%), дисфункциональные маточные кровотечения (ДМК) - у 587 (30,16%), полип эндометрия - у 137 (7,04%), гиперплазия эндометрия - у 330 (16,95%), миома матки - у 548 (28,16%), наличие ВМС - у 24 (1,23%), киста или кистома яичника - у 129(6,62%), аденомиоз - у 39(2%), опущение стенок влагалища с полным или неполным выпадением матки - у 21 (1,07%) пациенток. Таким образом, большинство РДВ выполняется в возрасте 46-55 лет, а основными показаниями для направления на данную операцию являются ДМК, миома матки, ГЭ.

В нашем исследовании при выполнении 1946 РДВ в плановом или экстренном порядке аденокарцинома эндометрия выявлена у 31 (1,59%) пациентки. При проведении РДВ по поводу дисплазии шейки матки, опущения стенок влагалища, наличия ВМС в матке, аденомиоза, кисты (кистомы) яичника случаев аденокарциномы выявлено не было. В 1 (0,92%) случае была выявлена аденокарцинома из 108 РДВ, выполненных по поводу полипа цервикального канала, в 2 (1,45%) случаях из 137 РДВ выполненных по поводу полипа эндометрия, в 2(0,60%) случаях из 330 РДВ выполненных по поводу гиперплазии эндометрия, в 4 (0,72%) случаях из 548 РДВ, выполненных по поводу миомы матки, в 22 (3,74%) случаях из 587 РДВ, выполненного по поводу дисфункционального маточного кровотечения. Таким образом, по данным морфологического исследования, аденокарцинома эндометрия диагностируется при направлении пациенток на РДВ с дисфункциональным маточным кровотечением в 4,1 раза чаще, чем при направлении с полипом цервикального канала ($p \geq 0,05$), в 2,6 раза чаще, чем при направлении с полипом эндометрия ($p \geq 0,05$), в 6,2 раза чаще, чем при направлении с гиперплазией эндометрия ($p=0,0098$), в 5,2 раза чаще, чем при направлении с миомой матки ($p=0,0014$).

Проведен анализ распространенности гиперплазии

по данным гистологических ответов, полученных при РДВ. При проведении РДВ по поводу дисплазии шейки матки (23 случая), ВМС (24 случая), опущения стенок влагалища (21 случай) гиперплазии эндометрия при морфологическом исследовании соскобов из матки выявлено не было. Из 108 РДВ по поводу полипа цервикального канала выявлено 2 (1,83%) случая гиперплазии эндометрия без атипии, из 129 РДВ по поводу кисты/кистомы яичника выявлено 2 (1,55%) случая гиперплазии эндометрия без атипии, из 39 РДВ по поводу аденомиоза выявлено 2 (5,12%) случая гиперплазии эндометрия без атипии из 137 РДВ по поводу полипа эндометрия выявлено 5 (3,64%) случаев гиперплазии эндометрия без атипии, Случаев гиперплазии эндометрия с атипией при вышеперечисленной патологии не было выявлено. Из 330 РДВ по поводу гиперплазии эндометрия выявлено 56 (16,96%) случаев гиперплазии эндометрия без атипии и 5 (1,51%) случаев с атипией. Из 548 РДВ по поводу миомы матки выявлено 38 (6,93%) случаев гиперплазии эндометрия без атипии и 8 (1,45%) с атипией. Из 587 РДВ по поводу дисфункционального маточного кровотечения выявлено 142 (24,19%) случаев гиперплазии эндометрия без атипии и 11 (1,87%) с атипией. Таким образом, значительно чаще гиперплазия эндометрия без атипии диагностируется при направлении пациенток на РДВ с дисфункциональным маточным кровотечением и гиперплазией эндометрия ($p \leq 0,05$). У больных, поступающих на РДВ с диагнозами: ДМК, гиперплазия эндометрия, миома матки ГЭ с атипией выявляется с одинаковой частотой ($p \geq 0,05$) .

Так же была проанализирована возрастная структура пациенток с аденокарциномой эндометрия. В возрасте до 36 лет из 212 выполненных РДВ случаев аденокарциномы эндометрия не было выявлено, в возрасте 36-45 лет из 544 выполненных РДВ выявлен 1(0,18%) случай аденокарциномы эндометрия при выполнении операции по поводу полипа цервикального канала, в возрасте 46-55 лет из 1006 выполненных РДВ выявлено 17 (1,68%) случаев аденокарциномы эндометрия, в возрасте старше 55 из 184 выполненных РДВ выявлено 13 (7,06%). Таким образом, аденокарцинома эндометрия диагностируется в постменопаузальном периоде в 4,2 раза чаще, чем в пременопаузальном периоде ($p=0,0002$) , а в возрасте до 45 лет в нашем исследовании выявлен всего 1 случай.

В возрасте до 36 лет из 212 РДВ выявлено 32 (15,09%) случая гиперплазии эндометрия без атипии, случаев с атипией не было. В возрасте 36-45 лет из 544 РДВ выявлено 59 (10,84%) случаев гиперплазии эндометрия без атипии и 9 (1,65%) случаев с атипией. В возрасте 46-55 лет из 1006 РДВ выявлено 143 (14,21%) случаев гиперплазии эндометрия без атипии и 13 (1,29%) случаев с атипией. В возрасте старше 55 лет из 184 РДВ выявлено 4 (2,17%) случаев гиперплазии эндометрия без атипии и 2 (1,08%) случая с атипией. Таким образом, ГЭ без атипии в возрасте старше 55 лет выявлена значительно реже, чем в остальных возрастных группах ($p \leq 0,001$). Выявляемость ГЭ он атипии в остальных группах практически одинакова и не имеет статистически достоверных различий ($p \geq 0,05$). ГЭ он атипией ($p \geq 0,05$).

Отдельно проведен анализ частоты выявляемости аденокарциномы эндометрия методом РДВ, выполненного у 1602 пациенток при наличии миомы матки. Пациентки были направлены для выполнения РДВ с диагнозами: дисфункциональное маточное кровотечение, полип эндометрия, гиперплазия эндометрия, миома матки. Пациентки были разделены на 2 группы в зависимости от наличия или отсутствия в диагнозе миомы матки. У 855 пациенток с миомой матки аденокарцинома диагностирована у 11 (1,28%), у 747 пациенток без миомы матки аденокарцинома эндометрия диагностирована у 19 (2,54%). При сравнении двух групп выявлено статистически значимое увеличение в 2 раза распространенности аденокарциномы эндометрия у пациенток без миомы матки ($p = 0,0038$).

Все пациентки с аденокарциномой эндометрия находились в возрасте старше 45 лет и были направлены направлены на РДВ с диагнозами: полип эндометрия, гиперплазия эндометрия, дисфункциональное маточное кровотечение, миома матки, за исключением одного случая (пациентки в возрасте до 45 лет с диагнозом полип цервикального канала). Мы провели сравнительный анализ распространенности аденокарциномы эндометрия у женщин в возрасте старше 45 лет с патологией эндометрия и с миомой матки как основным диагнозом при направлении на РДВ. В возрасте старше 45 лет с диагнозами полип эндометрия, гиперплазия эндометрия, ДМК независимо от наличия миомы матки как сопутствующего заболевания выполнено, 681 РДВ и диагностировано 26 (3,81%) случаев аденокарциномы эндометрия. В возрасте старше 45 лет с основным диагнозом миома матки выполнено 336 РДВ и диагностировано 4(1,19%) случая аденокарциномы эндометрия. Таким образом, у женщин старше 45 лет при направлении на РДВ с основным диагнозом миома матки диагностируется аденокарцинома эндометрия в 3,2 раза реже, чем у женщин с диагнозами: полип эндометрия, гиперплазия эндометрия, ДМК ($p=0,0086$). Также была определена распространенность гиперпластических процессов эндометрия в зависимости от наличия миомы матки при направлении на РДВ в разных возрастных группах. В возрасте до 36 лет у женщин с миомой матки случаев гиперплазии эндометрия не было выявлено при 34 РДВ. В возрасте до 36 лет у женщин без миомы матки гиперплазия эндометрия была диагностирована в 31 (29,24%) случае из 106 РДВ. В возрасте 36-45 лет у женщин с миомой матки гиперплазия эндометрия диагностирована в 32 (11,8%) случаях из 272 РДВ. В возрасте 36-45 лет у женщин без миомы матки гиперплазия эндометрия диагностирована в 34 (19,7%) случаях из 173 РДВ. В возрасте 46-55 лет у женщин с миомой матки гиперплазия эндометрия диагностирована в 64 (12,9%) случаях из 497 РДВ. В возрасте 46-55 лет у женщин без миомы матки гиперплазия эндометрия диагностирована в 89(22,8%) случаях из 390 РДВ. В возрасте старше 55 лет у женщин с миомой матки гиперплазия эндометрия диагностирована в 3(5,7%) случаях из 52 РДВ. В возрасте старше 55 лет у женщин без миомы матки гиперплазия эндометрия диагностирована в 3 (1,28%) случаях из 78 РДВ. Таким образом, в возрасте 36-45 лет распространенность гиперплазии эндометрия в 1,6 раз больше у женщин без миомы матки ($p=0,0221$), в возрасте 46-55 лет распространенность гиперплазии эндометрия в 1,8 раз больше у женщин без миомы ($p=0,001$), в возрасте старше 55 лет распространенность гиперплазии эндометрия в 1,5 раз меньше у женщин без миомы матки ($p \geq 0,05$), а в возрасте до 35 лет случаев гиперплазии эндометрия у женщин с

миомой матки не было. Анализируя полученные данные, можно предположить, что наличие миомы матки сочетается с меньшей распространенностью гиперпластических процессов эндометрия у женщин всех возрастных групп, за исключением постменопаузального периода. Однако необходимо обратить внимание, что у женщин с миомой матки в постменопаузе, а также у пациенток в возрасте до 35 лет независимо от наличия миомы матки не выявлено случаев гиперплазии эндометрия с атипией, в отличие от группы без миомы матки. Также у женщин с основным диагнозом миома матки в постменопаузе случаев гиперплазии эндометрия не было выявлено.

ВЫВОДЫ

1. Основное количество РДВ выполняется по показаниям в возрасте 46-55 лет (51,65%). Данная возрастная категория преобладает при различных показаниях для выполнения РДВ. Исключение составляют пациентки, направленные на данную операцию по поводу кисты яичника. Основное количество РДВ у пациенток с диагнозом киста яичника выполняется до 36 лет. В структуре показаний для РДВ преобладают пациентки с диагнозом ДМК (30,16%) и миома матки (28,16%).
2. Распространненость аденокарциномы эндометрия, по данным морфологических исследований, составляет 1,59%. Самая высокая распространенность аденокарциномы эндометрия выявляется в возрасте старше 55 лет (7,06%), а также при направлении по поводу ДМК (3,74%).
3. Распространенность гиперпластических процессов эндометрия самая низкая в возрасте старше 55 лет (2,2%). В остальных возрастных группах распространенность данной патологии колеблется (от 10,8% до 15,1%). ГЭ с атипией выявлена у пациенток при направлении на РДВ с диагнозом ДМК, миома матки или гиперплазия эндометрия с одинаковой частотой. Выявляемость ГЭ с атипией одинакова в различные возрастные периоды и не имеет статистически значимых отличий.
4. Полученные в результате исследования данные позволяют сделать выводы о возможном алгоритме лечебно-диагностических действий у пациенток с миомой матки и патологией эндометрия. В возрасте до 40 лет нет необходимости при ДМК начинать лечебные мероприятия с РДВ. В случае различных нарушений менструальной функции, при отсутствии острой кровопотери необходимо выполнить УЗИ с использованием влагалищного датчика для исключения внутриматочной патологии – полипа эндометрия, субмукозного узла, аденомиоза, при наличии которых необходимо применить гистероскопию или гистерорезектоскопию. Если, по данным УЗИ, не выявлена внутриматочная патология, РДВ необходимо применять при отсутствии эффекта от симптоматического и/или гормонального лечения и в группе риска развития тяжелых гиперплазий и рака эндометрия (СПКЯ, ожирение в сочетании с нарушением менструальной функции по типу олигоменореи-аменореи).
5. Наличие миомы матки без нарушения менструальной функции не должно быть абсолютным показанием для РДВ. Так как согласно полученным данным, у женщин с миомой матки значительно реже выявляются гиперплазии эндометрия и аденокарциномы эндометрия. Исключение составляет постменопаузальный период, в котором все РДВ необходимо выполнять вне зависимости от клинической картины, опираясь на толщину эндометрия по данным УЗИ и под контролем ГС.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бочкарева Н.В. Ферменты метаболизма эстрогенов у больных раком эндометрия в сочетании с миомой матки / Н.В. Бочкарева, Л.А. Коломиец, И.В. Кондакова // Медицина в Кузбассе – 2004. - №11 – С.10-14.
2. Кузнецова, И.В. Особенности менструального цикла и состояние эндометрия в пременопаузе: клинико-морфологические параллели / И.В. Кузнецова, О.А. Могиревская, Р.А. Вельхиева // Российский вестник акушера-гинеколога – 2007. – Т.7, №3 – С.30-33.
3. Литвинова, Н.А. Пролиферативная активность эндометрия у пациенток с миомой матки, перенесших эмболизацию маточных артерий / Н.А.Литвинова, Г.Т.Сухих, Ю.Э. Доброхотова // материалы 4 съезда акушеров-гинекологов России, Москва, 30 сентября – 2 октября 2008 г. / М-во здравоохр. и соц. разв.Рос. Федерации, ФГУ « Науч. центр акуш., гинек. и перинат. ам. акад.В.И. Кулакова Федерал. агенства по высокотехнол. мед помощи», Российское общ. Акушеров-гинекологов; ред.: Г.Т. Сухих. – Москва, 2008. – С.397-398.
4. Тихомиров, А.Л. Современные представления об этиологии и патогенезе миомы матки / А.Л. Тихомиров, Д.М. Лубнин // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. -. 2004. – Т.3, № 6.-.С.62-68.
5. Etiology and Pathogenesis of Uterine Leiomyomas : A Review / G.P. Flake [et al.] // Environ. Health Perspect. – 2003. – Vol. 111, N 8. – P. 1037-1054.
6. Management of uterine fibroids: an update of the evidence / M. Viswan athan [et al] // Evid. Rep. Technol. Assess (Full Rep). – 2007. – Vol. 154, N 7. – P.1 – 122.
7. The relationship between endometrial carcinoma and coexistent adenomyosis uteri, endometriosis externa and myoma uteri/ M. Koshiyama [et al.] // Cancer Detect Prev. – 2004. – Vol. 28, N2. – P. 94-98.
8. Uterine leiomyoma in a 14-year-old girl /D.L. Diesen [et al.] // Eur. J. Pediatr. Surg. – 2008. – Vol.18, N1. – P. 53-55.

CLINICAL-EPIDEMIOLOGICAL ASPECTS OF ADENOCARCINOMA AND ENDOMETRIUM HYPERPLASIA AMONG PATIENTS WITH HYSTEROMYOMA

Kichigin O.V., Arestova I.M., Zanko Y.V.
Vitebsk State Medical University

Abstract

In the work is carried out the retrospective analysis of morphological examination of endometrium among 1946 women of different age groups and with different diagnoses in case of appointment of separate diagnostic curettage (RDV). The occurrence of detection of adenocarcinoma

and endometrium hyperplasia (GE) among patients with hysteromyoma were also studied. The carried out research has shown that endometrium adenocarcinoma is significantly more often diagnosed during the carrying out of separate diagnostic curettage among the patients who came with the provisional diagnosis of dysfunctional uterine bleeding (DMK), and also among women aged over 55. GE without atypia, according to the data of morphological examination is more often diagnosed in case of appointment of separate diagnostic curettage for patients with the diagnosis dysfunctional uterine bleeding or endometrium hyperplasia. GE without atypia in the age over 56 is detected significantly less often than in other age groups. GE with atypia is detected in case of appointment of separate diagnostic curettage for patients with diagnosis DMK, hysteromyoma and endometrium hyperplasia almost with the same occurrence. The detection of GE with atypia is the same in different age periods. According to the results of morphological examination among the patients with hysteromyoma is significantly less often detected adenocarcinoma and endometrium hyperplasia.

Keywords: *hysteromyoma, endometrium hyperplasia.*

УДК 616.9-058.86

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ОСТРЫХ РЕСПИРАТОРНЫХ ИНФЕКЦИЙ У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА С ТИМОМЕГАЛИЕЙ

Ластовка И.Н.
УО «Белорусская медицинская академия последипломного образования», г. Минск
Матвеев В.А.
УО «Витебский государственный медицинский университет», г. Витебск

Богданович М.Г.
УЗ «Городская детская инфекционная клиническая больница», г. Минск

Реферат

Особенности течения острых респираторных инфекций у детей раннего возраста с тимомегалией.

Изучены особенности течения острых респираторных инфекций (ОРИ) у 55 детей раннего возраста с синдромом увеличенной вилочковой железы. Размеры тимуса определяли методом УЗИ и оценивали по разработанным центильным таблицам.

Установлено, что ОРИ у пациентов с тимомегалией характеризуются большей выраженностью и длительностью основных клинических проявлений, часто осложнены бронхообструктивным синдромом, бактериальными инфекциями, нередко протекают на фоне нормальной температуры.

Представлен клинический пример тяжелой формы гриппа A/H1N1, осложненной бактериальной пневмонией на фоне тимомегалии и задержки возрастной инволюции тимуса.

Острые респираторные инфекции (ОРИ) занимают ведущее место в структуре инфекционной патологии детей. Данная группа инфекционных болезней наиболее часто является причиной для обращения к педиатру и госпитализации в стационар. Далеко не всегда течение ОРИ является благоприятным, зачастую оно сопровождается различными осложнениями, а в крайне тяжелых случаях может закончиться летальным исходом.

Прогнозирование течения ОРИ у детей представляет значительные сложности. Чаще всего с этой целью пытаются использовать иммунологические показатели, характеризующие полноценность функционирования иммунной системы ребенка. Однако однозначная интерпретация иммунологических тестов часто представляет значительные сложности. Существенные иммунные сдвиги нередко выявляются только после начала ОРИ, когда вопрос о прогнозировании уже не столь актуален. Кроме того, современное иммунологическое обследование требует забора значительного количества крови, что у ребенка, как правило, представляет большие сложности.

В качестве прогностического маркерного показателя течения инфекционных процессов у детей раннего возраста обращалось внимание и на тимомегалию [5, 7]. В то же время во всех указанных работах в качестве метода определения размеров вилочковой железы использовалось рентгенологическое исследование, которое в связи с потенциальным вредом для здоровья ребенка невозможно применять как скрининговый тест. В значительной степени именно в связи с этим прогностическая роль тимомегалии остается спорной, и некоторые исследователи рассматривают ее в детском возрасте как вариант нормы [9].

Более информативным и безопасным методом для выявления у детей раннего возраста синдрома увеличенной вилочковой железы является ультразвуковое исследование (УЗИ) тимуса [3]. Данный метод и стал основой при решении поставленных в настоящем исследовании задач.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В опытную группу вошли 55 детей с ОРИ в возрасте от 1 мес. до 3 лет, имевших по данным УЗИ тимомегалию. Все указанные пациенты находились на лечении в УЗ «Городская детская инфекционная клиническая больница» г. Минска в период октябрь 2008г. – апрель 2009 г. При определении степени тимомегалии использовали разработанные нами ранее центильные таблицы [6]. Контрольную группу составили 20 больных ОРИ аналогичного возраста, проходивших лечение в тот же период и имевших по данным УЗИ нормальные размеры вилочковой железы.

Диагноз ОРИ устанавливали на основании общепринятых клинических данных и дополнительно, для рас-

Таблица 1. Характеристика ОРИ у детей раннего возраста с синдромом увеличенной вилочковой железы

Анализируемые параметры	Обследованные					Достоверность
		Дети с тимомегалией				
	1.Контрольная группа (n=20)	2. Всего (n=55)	3.I степени (n=15)	4.II степени (n=20)	5.III степени (n=20)	
Количество койко-дней (M±m)	3 – 10 (6,0±0,4)	3 – 22 (9,5±0,5)	4 – 13 (7,1±0,7)	6 – 21 (10,0±0,9)	5 – 22 (9,5±0,5)	P_{1-2}<0,05, P_{1-4}<0,05, P_{1-5}<0,05
Длительность катарального синдрома (сут.) (M±m)	4 – 12 (5,8±0,4)	4 – 26 (10,7±1,0)	5 – 16 (8,3±0,9)	5 – 20 (10,1±0,9)	7 – 26 (13,2±1,0)	P_{1-2}<0,05, P_{1-3}<0,05, P_{1-4}<0,05, P_{1-5}<0,05, P_{3-4}<0,05, P_{3-5}<0,05
Длительность температурной реакции (сут.) (M±m)	2 – 7 (3,9±0,3)	1 – 10 (4,7±0,3)	2 – 7 (4,8±0,4)	1 – 10 (4,6±0,5)	1 – 8 (4,5±0,5)	P >0,05
Синдром интоксикации средней и тяжелой степени	6 (30%)	34 (61,8%)	8 (53,3%)	12 (60%)	14 (70%)	P_{1-2}<0,02, P_{1-5}<0,01
Частота бронхообструктивного синдрома	8 (40%)	39 (70,9%)	8 (53,3%)	13 (65%)	18 (90%)	P_{1-2}<0,001, P_{1-5}<0,001, P_{4-5}<0,05, P_{3-5}<0,001
Частота бактериальных осложнений	3 (15%)	20 (36,4%)	4 (26,7%)	7 (35%)	9 (45%)	P_{1-2}<0,05, P_{1-5}<0,04

шифровки этиологии ОРИ, реакции иммунофлюоресценции. В опытной группе грипп был диагностирован у 4 (7%), парагрипп – у 4 (7%), аденовирусная инфекция – у 11 (20%), РС–инфекция – у 11 (20%), микоплазменная инфекция – у 2 (4%) больных. В контрольной: грипп - у 5 (25%), парагрипп – у 2 (10%), аденовирусная инфекция – у 2 (10%), РС-инфекция – у 4 (20%) пациентов. Таким образом, по этиологической структуре сравниваемые между собой группы значимо не различались (P>0,05).

В ходе исследования анализировали основные проявления и осложнения ОРИ. При этом длительность лихорадочной реакции рассчитывали от момента ее появления до дня, когда в последний раз в подмышечной впадине регистрировалась температура выше 37,0ºС. За окончание катарального синдрома принимали время исчезновения всех отчетливых признаков поражения верхних дыхательных путей. Интоксикационный синдром оценивали как легкий при температуре до 38ºС и отсутствии четко выраженных признаков изменения общего состояния ребенка: вялость, адинамия, анорексия; средней степени тяжести – при температуре тела пациента 38-39ºС и наличии выше перечисленных симптомов интоксикации; тяжелый – при температуре тела больного более 39ºС с резко выраженным интоксикационным синдромом. В качестве осложнений ОРИ регистрировали очаговые и сегментарные пневмонии, гнойные риносинуситы, средние гнойные отиты.

Полученные результаты были обработаны статистически с использованием критерия Манна-Уитни и метода углового преобразования Фишера.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Среди включенных в исследование детей с ОРИ тимомегалия I степени (75-90 центильный интервал – ЦИ) была выявлена у 15 больных, II степени (90-97 ЦИ) – у 20 и III степени (>97 ЦИ) – у 20 пациентов. Основные характеристики ОРИ у больных в сравниваемых группах представлены в табл.1.

Как видно из табл.1, у детей с синдромом увеличенной вилочковой железы ОРИ протекали менее благоприятно. Так при тимомегалии, особенно II и III степеней, выше был средний койко-день (P<0,05), продолжительность катарального синдрома со стороны верхних дыхательных путей (P<0,05 для тимомегалии всех степеней в сравнении с контролем). При этом его длительность нарастала по мере увеличения размеров вилочковой железы (P<0,05 при II и III в сравнении с тимомегалией I степени).

Интоксикационный синдром средней и тяжелой степени также чаще встречался у пациентов опытной группы (P<0,02). Наиболее отчетливо это наблюдалось у детей с тимомегалией III степеней (P<0,01 в сравнении с контролем).

Бронхообструктивный синдром преимущественно осложнял течение ОРИ у пациентов с тимомегалией (P<0,001 в сравнении с контрольной группой). При этом бронхообструкция была особенно характерна для пациентов с тимомегалией III степени (P<0,001 в сравнении с контрольной группой и тимомегалией I степени; P<0,05 – со II степенью увеличения вилочковой железы). Та же ситуация отмечалась в отношении бактериальных осложнений ОРИ. Так, у больных с тимомегалией в целом, осо-

бенно III степени, пневмонии, гнойные риносинуситы, гнойные средние отиты встречались существенно чаще, чем в контроле (P<0,05 и P<0,04 соответственно).

В отличие от представленных выше параметров, связи между наличием тимомегалии и длительностью температурной реакции не отмечено (P>0,05). Более того, несмотря на тяжелое, чаще осложнявшееся бактериальными инфекциями течение ОРИ, у 15 (27,3%) детей с тимомегалией вообще не отмечалось повышения температуры (P<0,01). Такая ситуация была особенно типична для пациентов с тимомегалией III степени (P<0,001 и P<0,04 в сравнении с контролем и тимомегалией II степени; в контрольной группе не лихорадил 1 (5%) ребенок, при тимомегалии I степени – 3 (20%), II – 3 (15%), III – 9 (45%) детей).

Неблагоприятное, осложненное течение ОРИ на фоне тимомегалии свойственно не только для больных раннего возраста, но и старших детей. Доказательством является клиническое наблюдение тяжёлой формы гриппа A/H1N1, осложненной бактериальной пневмонией, у пациентки 11 лет на фоне тимомегалии и задержки возрастной инволюции тимуса.

Ребенок С. (девочка), 11 лет, больна 2-е сутки, заболевание началось с повышения температуры тела до 39ºС, осиплости голоса, сухого кашля. Температура практически не поддавалась терапии антипиретиками, на вторые сутки достигла 40 ºС, появилась одышка. Анамнез жизни ребенка без особенностей, из перенесенных заболеваний отмечались ОРИ, ветряная оспа, протекали обычно.

При поступлении состояние ребенка очень тяжелое. Девочка повышенного питания. В сознании, вялая, сонливая. Температура тела, измеренная в подмышечной впадине – 37,8ºС. Кожные покровы мраморные, холодные на ощупь, сыпи нет, симптом «бледного пятна» > 2 сек. Зев ярко гиперемирован, налетов не выявлено. Частота дыхательных движений (ЧДД) – 60 в 1 минуту. При аускультации дыхание ослаблено, выслушиваются мелкопузырчатые хрипы с 2-х сторон. Одышка смешанного типа с участием вспомогательной дыхательной мускулатуры. ЧСС: 158 в 1 минуту, АД: 90/48 мм рт.ст. Менингеальные симптомы отсутствуют. Ребенок немедленно переведен на ИВЛ, начаты противошоковые мероприятия. Из интубационной трубки выделяется геморрагическая мокрота.

На основании данных анамнеза, клинического осмотра установлен предварительный диагноз: ОРИ. Двусторонняя пневмония, дыхательная недостаточность (ДН) 3 ст. Септический шок.

Результаты лабораторных исследований:

- 26.10.09: Общий анализ крови Er – 5,05x1012/л; Hb – 146 г/л; Tr - 214x109/л; L – 1,0x109/л; ю – 1%, п – 15%, с – 8%, л – 68%, м – 8%, СОЭ – 18 мм/ч;
- 26.10.09: Биохимический анализ крови общий бе лок – 71,5 г/л, глюкоза – 6,0 ммоль/л, мочевина – 7,9 ммоль/л, креатинин – 144 ммоль/л, СРБ – 288 мг/л;
- 26.10.09: КОС: pH – 7,00, pCO2 – 63 мм рт.ст, pO2 – 68 мм рт.ст., sO2 – 79 %, HCO3- – 14 ммоль/л, ABE – - 18 ммоль/л.
- 26.10.09: Коагулограмма: АЧТВ – 22,4 с, ПТИ – 0,49, фибри-ноген А – 1,78 г /л, ПТВ – 30,7 с;
- 26.10.09: Рентгенологическое исследование органов грудной клетки: Выявлено интенсивное однородное затемнение легочной ткани в проекции верхней доли справа, с четкой, слегка вогнутой нижней границей (ателектатический компонент). Легочной рисунок избыточно обогащен за счет периваскулярной, перибронхиальной реакции, с нечеткостью контуров сосудов и бронхов, на этом фоне в медиальных зонах определяются нечетко очерченные очаговые тени, имеющие склонность к слиянию. Просвет субдолевых бронхов прослеживается неудовлетворительно.

По данным рентгенологического исследования выявлена правосторонняя верхнедолевая пневмония (лобит). Альвеолярный отек легких.

Основная проводимая терапия: ИВЛ; кардиотоническая и вазопрессорная поддержка: добутамин, дофамин, норадреналин, адреналин; антибактериальная терапия: цефтриаксон, зивокс, нетромицин; глюкокортикостероиды: солу-медрол 250 мг, в/венно; солу-кортеф – 100 мг, в/венно; инфузионная терапия растворами NaCl 0,9%, глюкозы 5%, ХАЕС стерил 6%.

Несмотря на проводимое интенсивное лечение, состояние ребенка прогрессивно ухудшалось за счёт нарастания явлений отёка лёгких и инфекционно-токсического шока, острой сердечно-легочной недостаточности. 26.10.09 в 13.06 констатирована смерть.

Клинический диагноз: ОРИ, тяжелая форма.

Осложнения: Острая двусторонняя тотальная геморрагическая пневмония, тяжелое течение. Инфекционно-токсический шок. СПОН (ДН 3ст., СН 3ст., ДВС).

Патологоанатомический диагноз:

Основной: Грипп A/H1-swine, тяжелая форма с легочными проявлениями – некротический ларинготрахеобронхит, правосторонняя нижнедолевая гнойно-геморрагическая пневмония с абсцедированием и деструкцией, массивной колонизацией кокковой микробной флоры слизистой оболочки трахеобронхиального дерева и легочной ткани (бактериологически – St. aureus).

Фоновое заболевание:

Тимомегалия (масса тимуса 40 г) - норма до 37,5 г (А.Ф. Сорокин, 1980 г). Задержка возрастной инволюции тимуса.

Осложнения: ДВС-синдром: множественные фибриновые тромбы, очаговые кровоизлияния в слизистые и серозные оболочки, кожу, корковый и мозговой слой надпочечников, распространенные внутриальвеолярные и интерстициальные кровоизлияния, гиалиновые мембраны в легких.

Таким образом, при патологоанатомическом исследовании клинический диагноз в целом был подтвержден. Дополнительно была выявлена тимомегалия с задержкой возрастной инволюции тимуса. На этом фоне грипп протекал в особо тяжелой форме, осложнился абсцедирующей пневмонией и закончился летально.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Как видно из представленных данных, ОРИ у детей раннего возраста с синдромом увеличенной вилочковой железы характеризовались большей продолжительностью катарального и выраженностью интоксикационного синдромов, частым развитием бронхообструкции, бактериальных осложнений. Данная закономерность была особенно выражена для III степени тимомегалии. Кроме того, при синдроме увеличенной вилочковой железы

ОРИ, несмотря на наличие бактериальных осложнений, нередко протекали на фоне нормотермии, что свидетельствует о снижении реактивности организма. Сходные данные о неблагоприятном течении острых бронхолегочных заболеваний, в частности острых бронхитов, пневмоний, обструктивных бронхитов у детей на фоне тимомегалии, были представлены А.В. Сукало и соавт. [7].

Полученные результаты свидетельствуют о том, что синдром увеличенной вилочковой железы у детей раннего возраста является маркером клинически значимого иммунодефицита. Характер его установлен лишь частично. В частности, показано, что у детей с тимомегалией наблюдается снижение количества Т-клеток в периферической крови, особенно CD4+ хелперов [5]. Последнее происходит при увеличенном поступлении незрелых лимфоцитов в тимус, но в связи с нарушением их дифференцировки большая часть этих клеток подвергается апоптозу [5, 10]. По-видимому, именно в результате этого дети с тимомегалией склонны к затяжному, осложненному течению ОРИ. Неполноценность иммунной системы способствует увеличению тимуса, персистированию его функции и задержке возрастной инволюции. Подобная ситуация была отмечена в приведенном нами клиническом примере.

Другим патологическим состоянием, кроме иммунных нарушений, характерным для детей с тимомегалией, особенно выраженных степеней, является уменьшение размеров надпочечников и угнетение их гормональной функции [1]. Это является необходимым условием для нарастания массы тимуса. В указанной ситуации резко увеличивается риск развития надпочечниковой недостаточности при тяжелых инфекционных процессах. Так, ранее неоднократно были описаны случаи развития молниеносных форм менингококкемии у детей раннего возраста на фоне тимомегалии, сопровождавшиеся острой надпочечниковой недостаточностью [2, 8]. Сходная ситуация нередко наблюдается при синдроме внезапной смерти у детей [4].

Таким образом, дети с тимомегалией являются угрожаемыми одновременно по развитию затяжных, осложненных, с другой – молниеносных форм инфекционных заболеваний. Своевременное обследование таких пациентов с помощью УЗИ может иметь значение для выявления групп риска по развитию неблагоприятных форм инфекционной патологии, принятия решения о раннем назначении антибактериальной терапии при ОРИ, применении расширенных, а в ряде случаев щадящих схем вакцинопрофилактики.

ВЫВОДЫ:

- Течение ОРИ у детей раннего возраста с тимомегалией характеризуется большей выраженностью интоксикационного и длительностью катарального синдромов ($P<0,01$ и $P<0,05$ соответственно).
- ОРИ у детей раннего возраста с синдромом увеличенной вилочковой железы более часто осложняются бронхообструктивным синдромом, особенно при тимомегалии III степени ($P<0,001$), и бактериальными инфекциями ($P<0,05$), причем нередко на фоне нормальной температуры ($P<0,01$).

ЛИТЕРАТУРА:

1. Ваганов П.Д., Мартынова М.И. и др. // «Российский вестник перинатологии и педиатрии», 2000 г. – №4 (45). – С.32
2. Значение тимомегалии в развитии молниеносных форм менингококковой инфекции у детей/Ластовка И.Н., Матвеев В.А.//ARS Medica -2009 – №8 (18) – С.87 – 92.
3. Кулагина Н.Н. «Вилочковая железа у детей раннего возраста в норме и при патологических состояниях по данным ультразвукового исследования», автореферат на соискание ученой степени к.м.н., 2007 г.
4. Неотложная помощь и лечение поствакцинальных осложнений//А.И. Мельник – Режим доступа: http//www.neot_pom.htm
5. Особенности популяции Т-лимфоцитов у детей / Никонова М.Ф., И.М. Данько, и др.// Иммунология. – 2008. - №4,Т.29 – с. 201-206.
6. Размеры вилочковой железы по данным ультразвукового исследования у детей первых лет жизни/ Ластовка И.Н., Улезко Е.А., Матвеев В.А. и др. // Медицинская панорама. – 2009. – № 4 (100). – С. 26 – 29.
7. Сукало, А.В. Дигностика тимомегалии у детей раннего возраста/ А.В. Сукало, В.А. Прилуцкая. – Минск: БГМУ, 2003. – 20 с.
8. Тяжелые и молниеносные формы менингококковой инфекции у детей. Современные принципы прогнозирования исхода интенсивной терапии / М.А. Георгиянц [и др.]. – Мистецтво лікування. – 2007.
9. Хахалин Л. – Режим доступа: http//www.fpss.ru/gazeta/word/2418/
10. Thymus gland pathology: clinical, diagnostic and therapeutic features/Corrado Lavini, Cesar A. Moran and all.//Springer – Verlag, 2008, 274 p.

PECULIARITIES OF THE COURSE OF ACUTE RESPIRATORY INFECTIONS AMONG CHILDREN OF EARLY AGE WITH THYMOMEGALIA

I.N. Lastovka
Educational institution “Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education”, Minsk

V.A. Matveyev
Educational institution “Vitebsk State Medical University”, Vitebsk

M.G. Bogdanovich
Health care institution “City children’s clinical infectious hospital”, Minsk

The peculiarities of the course of acute respiratory infections (ARI) among 55 children of early age with increased thymus syndrome were studied. The dimensions of thymus were determined by ultrasonic scanning method and assessed according to the developed centile tables.

It was found that ARI among patients with thymomegalia are characterized by considerable intensity and duration of the main clinical implications, are often complicated by

broncho-obstructive syndrome, bacterial infections, they often proceed with the normal temperature.

The clinical example of severe form of flue A/H1N1, complicated by bacterial pneumonia against thymomegalia and retention of age involution of thymus was presented

УДК 616.248-058.86

ЦИТОКИНОВЫЙ ПРОФИЛЬ И УРОВНИ ОБЩИХ IgA, IgM, IgG, IgE В СЫВОРОТКЕ КРОВИ ДЕТЕЙ С БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ

О.В. Матющенко
УО «Витебский государственный медицинский университет»
г. Витебск

ИММУНИТЕТ ПРИ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМЕ

Реферат

В статье приведены результаты клинико–иммунологического обследования 50 детей с диагнозом аллергической бронхиальной астмы (БА). С помощью твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) в сыворотке крови данных пациентов определены и изучены концентрации общих IgA, IgM, IgG, IgE, а так же ИЛ-4, ИЛ-6 и ФНО-α. У 44% обследованных детей выявлено снижение концентрации общего IgA (0,55 ± 0,10 г/л; n=22), у 62% - снижение общего IgG (4,27 ± 0,51 г/л; n=31), у 85% детей концентрация общего IgE была выше 100 МЕ/мл (371,54±94,01). Также определены невысокие уровни ИЛ-4 (3,39 ± 2,66 пг/мл, n=41), учитывая то, что 86% обследованных детей находилось в состоянии полной или частичной ремиссии, а в 80% случаев имела место БА легкой степени тяжести. Повышение концентрации ФНО-α в сыворотке крови детей с БА выявлено в 27% случаев (100,16 ± 38,48 пг/мл; n=11). Уровень ИЛ-6 у 85% детей не превышал 50 пг/мл (10,40 ± 3,70). У 52% обследованных детей с БА были выявлены сопутствующие заболевания, а у 46% - наследственная предрасположенность к развитию аллергии.

Ключевые слова: *иммуноглобулин, цитокин, бронхиальная астма, дети.*

ВВЕДЕНИЕ

Бронхиальная астма (БА) является актуальной проблемой клинической педиатрии, учитывая распространенность, тяжесть течения, сложность диагностики и терапии, а так же затратам на лечение данного заболевания [1, 2, 3]. В разных странах мира заболеваемость БА регистрируется с частотой от 1 до 18% [4, 5].

На современном этапе БА характеризуется тенденцией к более раннему возникновению и более тяжелому течению болезни [6].

В последние годы установлена несомненная связь детской и взрослой бронхиальной астмы. Начавшись в детском возрасте, бронхиальная астма продолжается у взрослых пациентов в 60-80% случаев. Исчезновение симптомов с возрастом отмечено в основном у больных с легким течением заболевания. Причем, по мнению большинства исследователей, выздоровление при бронхиальной астме является лишь продолжительной клинической ремиссией, которая всегда может нарушиться под действием многих причин [7].

БА у детей – это хроническое воспалительное заболевание дыхательных путей, в основе которого лежат иммунологические механизмы. Хроническое воспаление при БА часто обусловлено иммунным дисбалансом Th1/Th2 с нарушением в системе цитокинов, которые играют важную роль в развитии аллергических заболеваний, в том числе вызывают активацию, пролиферацию, дифференцировку иммунорегуляторных клеток и клеток-эффекторов. [8, 9, 10]. Поэтому изучение показателей иммунного статуса у детей дает возможность определить активность заболевания, а также эффективность проводимого лечения, а ранняя диагностика и своевременное начало адекватного лечения чрезвычайно важны для предотвращения формирования необратимых изменений в дыхательных путях, инвалидности и смертности от БА.

Цель работы – выявление особенностей цитокинового профиля (ИЛ-4, ИЛ-6 и ФНО-α) у детей с аллергической БА и определение концентраций общих IgA, IgM, IgG, IgE в сыворотке крови.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

На базе аллергологического отделения Витебской детской областной клинической больницы (ВДОКБ) обследовано 50 детей в возрасте от 4 до 14 лет (среди них 33 мальчика и 17 девочек) с диагнозом аллергической БА. Все дети обследовались клинически, лабораторно (общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови, мазок из носа на эозинофилы, анализ кала на яйца гельминтов, соскоб на энтеробиоз), тщательно собирался анамнез заболевания. Вне обострения основного заболевания проводились кожные скарификационные пробы (КСП) с наборами бытовых, эпидермальных и пищевых аллергенов производства ОАО «Биомед» им И.И. Мечникова (Россия) и пыльцевых аллергенов производства ФГУП «НПО» Микроген» (Россия). Методом твердофазного иммуноферментного анализа (ИФА) были изучены концентрации общих IgA, IgM, IgG, IgE в сыворотке крови, а так же концентрации цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-6 и ФНО-α) с помощью наборов реактивов фирмы

Таблица 1 Показатели общих иммуноглобулинов A, M, G в сыворотке крови детей с бронхиальной астмой (M±m)

Сывороточный иммуноглобулин	Соответствие возрастным нормам	Основная группа (n=50)	
		Уровень в сыворотке крови (г/л)	Количество детей
IgA	В пределах возрастной нормы	1,50 ± 0,17	27
	Уровень снижен	0,55 ± 0,10	22
	Уровень повышен	2,80	1
IgM	В пределах возрастной нормы	1,13 ± 0,13	35
	Уровень снижен	0,46 ± 0,11	9
	Уровень повышен	2,12 ± 0,91	5
IgG	В пределах возрастной нормы	9,89 ± 1,08	16
	Уровень снижен	4,27 ± 0,51	31
	Уровень повышен	18,6 ± 17,85	3

M – среднее, m – ошибка среднего

«Вектор-Бест» (Новосибирск, Россия). Концентрации IgA, IgM, IgG оценивались в г/л, IgE - в МЕ/мл, а концентрации ИЛ-4, ИЛ-6 и ФНО-α определяли в пг/мл.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с помощью программного обеспечения Microsoft Office Excel 2003 и пакета прикладных программ Statistica 6,0.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Вне зависимости от общего состояния на момент госпитализации все дети предъявляли жалобы на периодически возникающие эпизоды бронхиальной обструкции, клинически проявляющиеся приступами затрудненного свистящего дыхания, кашлем.

В состоянии ремиссии основного заболевания находилось 36 детей, 7 пациентов - в состоянии неполной ремиссии или в постприступном периоде, 7 детей находились в состоянии обострения БА. У 40 детей (80%) была ранее диагностирована БА легкой степени тяжести, 9 пациентов (18%) имели БА средней степени тяжести и 1 (2%) – тяжелую. У 26 (52%) обследованных пациентов были выявлены сопутствующие заболевания, среди которых аллергический круглогодичный ринит – 9 детей, атопический дерматит – 6 детей, ГЭР с неэрозивным эзофагитом – 4 ребенка, вазомоторный ринит – 2 ребенка, экзогенно-конституциональное ожирение, энурез, аденоиды, хроническая крапивница, лямблиоз - по 1 случаю.

Наследственная отягощенность по развитию аллергического заболевания определялась у 23 (46%) из 50 обследованных лиц. Заболеваемость БА среди родителей отмечалась в 9 случаях, в 5 случаях имели место аллергические дерматиты, в 4 случаях – лекарственная аллергия, в 3 случаях - аллергический ринит, 2 случая приходились на поллиноз, в 1 случае – отек Квинке.

По результатам ИФА исследования сывороток крови детей с БА (таблица 1) наибольшие колебания приходятся на концентрации общих IgA и IgG. У 31 ребенка регистрировался пониженный уровень IgG по отношению к принятым возрастным нормам (средний уровень составил 4,27 ± 0,51 г/л). У 22 детей уровень IgA в сыворотке крови был также ниже значений, соответствующих принятым возрастным нормам (средний уровень составил (0,55 ± 0,10 г/л) [11]. В пределах возрастной нормы IgA имели 27 детей (1,50 ± 0,17 г/л), IgM – 35 детей (1,13 ± 0,13 г/л), IgG – 16 детей (9,89 ± 1,08 г/л).

1. У 40 детей с БА методом ИФА определяли уровень общего IgE в сыворотке крови. Средняя концентрация IgE составила 313,59±87,42 МЕ/мл. Причем только у 6 детей уровень общего IgE был ниже 100 МЕ/мл, его среднее значение составило 62,50±24,10 МЕ/мл. У 8 детей с БА концентрация общего IgE превысила 800 МЕ/мл. В группе детей, где концентрация общего IgE в сыворотке крови была выше 100 МЕ/мл, средний уровень данного иммуноглобулина составил 371,54±94,01 МЕ/мл.
   Концентрации цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-6 и ФНО-α) определяли у 41 ребенка с БА (таблица 2).
2. В 85% случаев у детей с аллергической БА определяются высокие уровни общего IgE в сыворотке крови, а именно выше 100 МЕ/мл, в то время как концентрация общего IgM в 88% случаев соответствует общепринятым возрастным нормам или снижена. Такой дисбаланс иммуноглобулинов может объясняться переключением синтеза IgM на IgE, что, как правило, происходит под влиянием ИЛ-4 [12], а также обосновывается генетической предрасположенностью к гиперпродукции IgE [13, 14]. Последний фактор играет важную роль, учитывая семейный анамнез всех обследованных нами детей, хотя возможны случаи атопических заболеваний, сопровождающихся повышенным уровнем IgE к определенным аллергенам при отсутствии генетической предрасположенности или других маркеров атопии [15]. Уровень общего IgG в сыворотке крови детей с БА может меняться в зависимости от наличия интеркуррентных заболеваний. Его концентрация может возрастать, например, на фоне частых острых респираторных заболеваний за счет повторяющейся антигенной стимуляции. В этом случае имеет место иммунный тренинг [16]. С другой стороны, при сниженных уровнях IgG в сыворотке M – среднее, m – ошибка среднего крови не возникает полноценного иммунного ответа с их участием, и у такой группы больных нередко наблюдаются повторные эпизоды острых респираторных инфекций [17]. ИЛ-4 является ключевым цитокином в разви-

Таблица 2 Уровни цитокинов в сыворотке крови детей с бронхиальной астмой

Показатели	Соответствие возрастным нормам	Уровень в сыворотке крови (пг/мл)	Количество детей
ИЛ-4	В пределах возрастной нормы (0-50 пг/мл)	3,39 ± 2,66	41
ИЛ-6	В пределах возрастной нормы (0-50 пг/мл)	10,40 ± 3,70	35
	Уровень повышен	209,66 ± 192,24	6
ФНО-α	В пределах возрастной нормы (0-50 пг/мл)	9,58 ± 4,95	30
	Уровень повышен	100,16 ± 38,48	11

тии аллергического воспаления [18]. Он индуцирует синтез IgE и IgG, а также способствует экспрессии молекул клеточной адгезии VCAM-1 на клетках эндотелия сосудов, что, в свою очередь, инициирует активацию миграции Т-лимфоцитов, моноцитов, базофилов и эозинофилов в участки воспаления [19]. ФНО-α обладает прямым хемотаксическим действием на моноциты и полиморфноядерные клетки, активизирует секрецию белков острой фазы воспаления, а также ИЛ-6.

В заключение можно сделать следующие выводы.

- Наследственная предрасположенность к возникновению аллергического заболевания имеется у 46% обследованных детей, причем в структуре аллергопатологий среди близких родственников БА встречалась в 39% случаев.
- У детей с аллергической БА в 44% случаев определяется снижение концентрации общего IgA в сыворотке крови (0,55 ± 0,10 г/л), что, возможно, приводит к недостаточности местного иммунитета. У 62% обследованных детей наблюдается снижение уровня общего IgG (4,27 ± 0,51 г/л), что в комплексе можно расценивать как транзиторные иммунодефицитные состояния при отсутствии существенных дефектов в гуморальном звене иммунитета.
- У 85% обследованных детей с БА концентрация общего IgE в сыворотке крови отмечается выше уровня 100 МЕ/мл (371,54±94,01 МЕ/мл), что непосредственно влияет на тяжесть течения атопической патологии, а в совокупности с гиперпродукцией ИЛ-4 указывает на превалирующую роль Th-2 иммунного ответа у детей с БА.
- Низкие уровни ИЛ-4 в сыворотке крови детей с БА (3,39 ± 2,66 пг/мл, n=41) обусловлены периодом и клиническим течением заболевания, учитывая тот факт, что 86% обследованных детей находилось в состоянии полной или частичной ремиссии, а так же в 80% случаев имела место БА легкой степени тяжести.
- Повышение концентрации ФНО-α в сыворотке крови детей с БА выявлено в 27% случаев (100,16 ± 38,48 пг/мл), что указывает на наличие процесса воспаления, в том числе аллергического.
- Концентрация ИЛ-6 у детей с БА в 85% случаев не определялась выше 50 пг/мл (10,40 ± 3,70 пг/мл).
- У 52% обследованных детей с БА имеются сопутствующие заболевания, причем на долю аллергического круглогодичного ринита приходится 34,6%, атопического дерматита – 23,1%, ГЭР с неэрозивным эзофагитом – 15,4%.

ЛИТЕРАТУРА

1. Федорович, С.В. Астма XXI века: новые направления в диагностике, лечении и профилактике / С.В. Федорович, Н.Л. Арсентьева, И.Л. Арсентьева // Медицинские новости. – 2005. - №4. – С. 12-15.
2. Блохин, Б.М. Современное лечение обострений бронхиальной астмы у детей / Б.М. Блохин // Фарматека. - 2006. - №2. – С. 51-57.
3. Метаболические функции легких при бронхиальной астме у детей / Т.Г. Решетова [и др.] // Педиатрия. – 2005. - №4. - С. 4-8.
4. Жерносек, В.Ф. Новая стратегия и тактика контролирующей терапии бронхиальной астмы у детей и подростков / В.Ф. Жерносек, Т.П. Дюбкова // Медицинские новости. - 2007. - №4. – С. 26-31.
5. The global burden of asthma: executive summary of the GINA Dissemination Committee report / M. Masoli [et al.] // Allergy. – 2004. - 59 (5). - P. 469-478.
6. Эффективность ускоренного метода парентеральной аллергенспецифической иммунотерапии при атопической бронхиальной астме у детей и подростков/ И.И. Балоболкин [и др.].// Педиатрия. – 2007. - №4. - С. 70-73.
7. Борукаева, И.Х. Эффективность интервальной гипоксической тренировки при бронхиальной астме у детей и подростков /И.Х. Букреева// Педиатрия. – 2007. - №4. - С. 29-35.
8. Намазова, Л.С. Роль цитокинов в формировании аллергических реакций у детей. /Л.С. Намазова, В.А. Ревякина, И.И. Балаболкин// Педиатрия. – 2000. - №1. - С. 56-68.
9. Медуницын, Н.В. Цитокины и аллергия /Н.В. Медуницын// Иммунология. – 1999. - №5. - С. 5-9.
10. Новиков, Д.К. Клиническая иммунология /Д.К. Новиков, П.Д. Новиков// Учебное пособие. – Витебск: ВГМУ, 2006. – 392 с.
11. Лифшиц, В.М. Лабораторные тесты у здоровых людей (референтные пределы). Справочник / В.М. Лифшиц, В.И. Сидельникова.. - Москва, Триада-Х. – 2004. – С. 92.
12. Renz H. The central role of T-cells in allergic sensitization and IgE regulation. Experimental Dermatology. 1995;

Vol. 4: 173-178.
13. Блохин, Б.М. Современное лечение обострений бронхиальной астмы у детей / Б.М. Блохин // Фарматека. - 2006. - №2. – С. 51-57.
14. Calculating the prevalence of atopy in children / J. Garde [et al.] // Allergologia et Immunopathologia. – 2009. - V. 37 (3). - P. 129-134.
15. Romanet-Manent S., Charpin D., Magnan A. Allergic vs nonallergic asthma: what makes the difference? Allergy, 2002, Vol.57: 607-613.
16. Котлуков В.К. Особенности иммунного статуса у часто и длительно болеющих детей раннего возраста с бронхиальной астмой. / В.К. Котлуков, Л.Г. Кузьменко, Б.М. Блохин, Н.В. Антипова, Т.С. Кодолова // Педиатрия. – 2007. - Т.86. - №4. - с. 25-28.
17. Kraft M. The role of bacterial infections in asthma. Clinics in Chest Medicine 2000; 21: 301-13.
18. John W. Steinke, Larry Borish. Th2 cytokines and asthma — Interleukin-4: its role in the pathogenesis of asthma, and targeting it for asthma treatment with interleukin-4 receptor antagonists. Respiratory Research 2001, 2:66-70
19. Moser R, Fehr J, Bruijnzeel PL: IL-4 controls the selective endothelium-driven transmigration of eosinophils from allergic individuals. J Immunol 1992, 149:1432-1438.

CYTOKINE PROFILE AND THE LEVELS OF TOTAL IGA, IGM, IGG, IGE IN THE BLOOD SERUM OF CHILDREN WITH BRONCHIAL ASTHMA

Matsiushchanka O.V.
Educational institution “Vitebsk State Medical University” Vitebsk

Abstract

This article contains the results of clinical and immunological examination of 50 children diagnosed with allergic bronchial asthma (BA). Using enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) in serum of these patients we’ve defined and studied the concentration of total IgA, IgM, IgG, IgE, as well as IL-4, IL-6 and TNF-α. In 44% of surveyed children we’ve revealed a reduction in the concentration of total IgA (0,55 ± 0,10 g / l; n = 22), in 62% - a reduction in total IgG (4,27 ± 0,51 g / l; n = 31) , 85% of children had the concentration of total IgE above 100 IU / ml (371,54 ± 94,01). Low levels of IL-4 (3,39 ± 2,66 pg / ml, n = 41) have been defined considering the fact that 86% of surveyed children were in the state of complete or partial remission and 80% of them had mild bronchial asthma. Increasing concentrations of TNF-α in serum have been identified in 27% of all cases (100,16 ± 38,48 pg / ml; n = 11). The level of IL-6 in 85% of children did not exceed 50 pg / ml (10,40 ± 3,70). Accompanying diseases were identified in 52% of the surveyed children with asthma, while 46% of children had a hereditary predisposition to developing of allergies.

УДК [616.233-002+616.24-002]-058.86

ХАРАКТЕРИСТИКА ГОРМОНАЛЬНОГО СТАТУСА ДЕТЕЙ ГРУДНОГО ВОЗРАСТА С ОСТРЫМИ ПНЕВМОНИЯМИ И БРОНХИТАМИ

Т.М. Рябова, И.М. Лысенко, В.И. Новикова, Л.И. Жукова
УО «Витебский государственный медицинский университет»

Реферат

В настоящем исследовании представлены результаты изучения функционального состояния гипофизарно-тиреоидной и надпочечниковой систем у детей грудного возраста с острыми бронхолегочными заболеваниями, возможности оптимизации их терапии.

Ключевые слова: *бронхолегочные заболевания, гипофийзарно-тиреойдная система, надпочечниковая система, терапия.*

ВВЕДЕНИЕ

Гормональный статус оказывает большое влияние на характер течения и исходы инфекций нижних дыхательных путей у детей, особенно в периодах новорожденности и грудного возраста. Поэтому его особенности должны учитываться при оценке тяжести заболеваний, прогнозе развития осложнений, своевременной и адекватной коррекции терапии.

К модуляторам воспаления относятся и гормоны, которые в значительной степени определяют характер воспаления. Считается установленным, что для развития воспалительной реакции большое значение имеют гормоны гипофиза и коры надпочечников [1, 3, 4]. В связи с этим для установления патогенеза заболеваний (без чего невозможно разработать их обоснованную терапию и профилактику) необходимо учитывать состояние и регуляцию нейроэндокринных функций организма.

Данные литературы свидетельствуют о существенной роли гормонов в регуляции обменных процессов и мобилизации местных и общих реакций при развитии воспалительных процессов в организме [2, 3, 5, 6]. Разные гормоны оказывают разное действие на воспаление, поэтому только в условиях адекватной динамики гормональных механизмов эти процессы будут развертываться оптимально. Следовательно, недостаток или избыток отдельных гормонов может извратить течение воспалительной реакции и восстановительных процессов.

Интерес к изучению взаимосвязи легких и щитовидной железы объясняется рядом факторов: оба органа занимают важное место в регуляции окислительно-восстановительных процессов. Известно, что под влиянием небольших доз тиреоидина могут усиливаться анаболические процессы в легочной ткани. Тиреоидные гормоны, как и глюкокортикоиды, могут акселерировать развитие легких [3, 5, 6].

В связи с этим допустимо, что при воспалительных процессах в легких приспособительные реакции организма для обеспечения повышенной потребности тканей в кислороде в значительной степени могут определяться функциональным состоянием щитовидной железы.

Изучению гормонального гомеостаза при острой бронхолегочной патологии посвящены многие работы [1, 4, 5, 6]. Однако, роль функционального состояния гипофизарно-тиреодной системы, надпочечников при развитии острого бронхолегочного воспалительного процесса у детей изучены недостаточно. В литературе не получили отражение особенности функционирования системы гипофиз-щитовидная железа при различных респираторных заболеваниях у детей первого года жизни.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Комплексное изучение гормонального статуса детей первого полугодия жизни при острых воспалительных заболеваниях нижних дыхательных путей.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

У 125 детей в возрасте от 1 до 6 месяцев, находившихся на лечении в УЗ «Витебская детская областная клиническая больница», определяли уровни содержания ТТГ, Т3, Т4 и кортизола в сыворотке крови. Средний возраст детей составил 2,7±0,1 месяцев.

Пациенты были разделены на 2 группы: в 1-ю группу включены дети с острой внегоспитальной пневмонией (61 ребенок), во 2-ю – с острым бронхитом (64 ребенка). Контрольную группу составили 64 здоровых ребенка, сопоставимых по возрасту.

Таблица 1 Концентрация Т3, Т4, ТТГ и кортизола в сыворотке крови у детей с острыми бронхолегочными заболеваниями (M±m)

Параметры	Пневмонии всего (n=61)	Бронхиты всего (n=64)	Контрольная группа (n=64)	p		
	1	2	3	1-2	1-3	2-3
T_3 (нмоль/л)	3,01±0,08	3,01±0,08	2,82±0,08	0,99	0,105	0,106
T_4 (нмоль/л)	157,21±3'31	159,35±4,20	155,14±3,71	0,714	0,679	0,454
ТТГ (мМЕ/л)	2,27±0,17	2,53±0,24	2,51±0,22	0,385	0,410	0,951
Кортизол (нмоль/л)	320,78±35,69	281,82±29,63	203,21±28,39	0,401	0,011	0,057

Примечание – 1-2 – отличия между группой больных острой пневмонией и острым бронхитом.
1-3 – отличие между группой больных острой пневмонией и контрольной группой.
2-3 – отличие между группой больных острым бронхитом и контрольной группой.

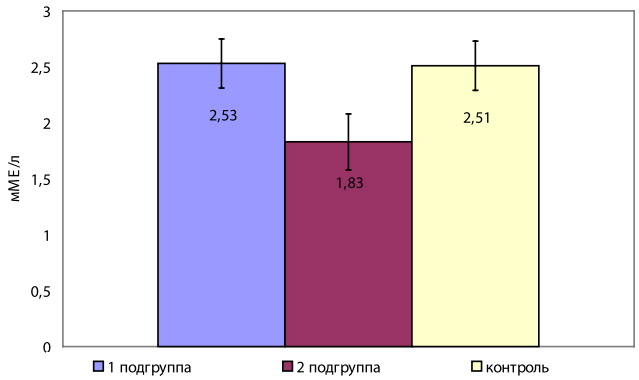

Рисунок 1 Содержание ТТГ в сыворотке крови у детей с различными клиническими вариантами острой пневмонии

Функциональное состояние гипофизарно-тиреоидной системы и коры надпочечников оценивали по содержанию общего трийодтиронина (Т3), общего тироксина (Т4), тиреотропного гормона (ТТГ), кортизола в сыворотке крови методом радиоиммунного анализа с помощью стандартных наборов реактивов Унитарного предприятия «Хозрасчетное опытное производство Института биоорганической химии Национальной академии наук Беларуси».

Обработку данных, статистический анализ производили с помощью пакета статистических программ STATISTICA 6.0.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты исследования, представленные в таблице 1, свидетельствуют об особенностях функционирования гипофизарно-тиреоидной системы и коры надпочечников у детей грудного возраста с острыми бронхолегочными заболеваниями.

1-3 – отличие между группой больных острой пневмонией и контрольной группой.

2-3 – отличие между группой больных острым бронхитом и контрольной группой.

Нами было проведено исследование содержания ТТГ в различных клинических подгруппах у детей с острой внегоспитальной пневмонией (рисунок 1).

Анализ содержания ТТГ в различных клинических подгруппах выявил тенденцию к снижению показателя в группе с атипичным и ареактивным течением пневмонии (1,83±0,25 мМЕ/л, p=0,091), что коррелировало с общебиологической а- или гипореактивностью, тогда как при типичном остром течении уровень (2,53±0,22 мМЕ/л, p=0,951) практически соответствовал концентрации гормона в сыворотке детей контрольной группы, т. е. адаптация была физиологичной (p=0,051 при сравнении показателей ТТГ между пациентами с различными клиническими вариантами течения заболевания).

Обращали на себя внимание значительные индивидуальные колебания содержания ТТГ. Мы провели индивидуальное сопоставление содержания ТТГ в группах обследуемых детей с показателями уровня гормонов здоровых детей в пределах 95% доверительного интервала.

Индивидуальное сопоставление содержания ТТГ в обследованных подгруппах с острой пневмонией установило разнонаправленность изменений ТТГ. Уровень его соответствовал возрастной норме (95% доверительный интервал: 2,08-2,95 мМЕ/л) только у 9 (23,08%) пациентов с типичным течением заболевания и у 2 (9,09%) с атипичным течением. Понижение уровня ТТГ в сыворотке крови у больных с типичным течением пневмонии выявлялось в 46,15%. В группе детей с атипичным течением острой внегоспитальной пневмонии снижение содержания ТТГ обнаружено у 15 (68,18%) пациентов. Повышенное содержание ТТГ зарегистрировано у 12 (30,77%) детей с типичным течением заболевания и у 5 (22,73%) с атипичным.

Разнонаправленность изменений ТТГ установлена и при индивидуальном анализе гормонов гипофиза у больных с острыми бронхитами. У 25,71% обследованных с острым бронхитом и у 27,59% с острым бронхитом с бронхоспазмом он превосходил концентрацию гормонов в сыворотке крови здоровых детей, у 45,71% и 51,72% соответственно – не достигал ее значения, а у 28,58% пациентов с острым бронхитом и 20,69% с острым бронхитом с бронхоспазмом соответствовал ей.

Для суждения о функциональном состоянии щитовидной железы мы использовали результаты радиоиммунологического исследования гормонов сыворотки крови Т3 и Т4 (таблица 1). При острых респираторных заболеваниях отмечалось повышение уровня Т3 до 3,01±0,08 нмоль/л в группах детей с острой пневмонией и острым бронхитом (p=0,105 и p=0,106) по сравнению с контрольной группой, где Т3 составлял 2,82±0,08 нмоль/л. Уровень Т4 был подвержен меньшим колебаниям: 157,21±3,31 нмоль/л у пациентов с пневмониями (p=0,679) и 159,35±4,2 нмоль/л – с бронхитами (p=0,454).

Выявлена тенденция к повышению содержания Т3 (таблица 2) у детей с типичным течением острого воспалительного процесса (3,06±0,1 нмоль/л) (p=0,076).

С увеличением длительности заболевания (таблица 3) отмечено более выраженное повышение Т3 в сыворотке крови (2,92±0,10 нмоль/л с длительностью заболевания до 21 суток, p=0,441; 3,21±0,14 нмоль/л с дли-

Таблица 2 Концентрация Т3, Т4 в сыворотке крови у детей с различными клиническими вариантами пневмоний (M±m)

Параметры	1 подгруппа	2 подгруппа	Контрольная группа	p 1-2	p 1-3	p 2-3
Т3 (нмоль/л)	(n=39)	(n=22)	(n=64)	0,413	0,076	0,542
Т4 (нмоль/л)	3,06±0,10	2,92±0,13	2,82±0,08	0,661	0,578	0,987
	158,32±4,02	155,26±5,91	155,14±3,71			

Примечание – 1-2 – отличия между 1-ой и 2-ой подгруппами больных.

1-3 – отличие между 1-ой подгруппой и контрольной группой.

2-3 – отличие между 2-ой подгруппой и контрольной группой.

Таблица 3 Концентрация Т3, Т4 в сыворотке крови у детей с различной длительностью течения пневмоний (M±m)

Параметры	До 21 суток (n=42)	Более 21 суток (n=19)	Контрольная группа	p 1-2	p 1-3	p 2-3
Т3 (нмоль/л)	2,92±0,10	3,21±0,14	(n=64)	0,094	0,441	0,026
Т4 (нмоль/л)	155,6±3,95	160,79±6,14	2,82±0,08 155,14±3,71	0,473	0,935	0,459

Примечание – 1-2 – отличия между группами больных острой пневмонией с длительностью заболевания до 21 суток и более 21 суток.

1-3 – отличие между группой больных острой пневмонией с длительностью заболевания до 21 суток и контрольной группой.

2-3 – отличие между группой больных острой пневмонией с длительностью заболевания более 21 суток и контрольной группой

тельностью заболевания более 21 суток, p=0,026). Статистически значимых отклонений уровня Т4 во всех исследуемых группах не было выявлено.

В целях более детального изучения гормональных изменений у младенцев с острой бронхолегочной патологией мы провели индивидуальное сопоставление содержания Т3 и Т4 с показателями содержания гормонов здоровых детей в пределах 95% доверительного интервала.

При индивидуальном анализе гормонов щитовидной железы в исследуемых группах установлена ее дисфункция, проявляющаяся разнонаправленностью изменений Т3 и Т4. Уровень Т3 (95% доверительный интервал: 2,65-2,98 ммоль/л) соответствовал уровню группы сравнения только у 11 детей (18,03%) с острой пневмонией и у 7 (10,94%) детей с острым бронхитом. В группе с острой пневмонией понижение уровня Т3 обнаружено у 18 пациентов (29,51%), а у детей острым бронхитом – у 17 пациентов (26,56%). Повышенное содержание Т3 зарегистрировано у 32 обследованных (52,46%) с острой пневмонией и у 40 (62,5%) с острым бронхитом.

Содержание Т4 (95% доверительный интервал: 147,72-162,56 ммоль/л) в сыворотке крови также варьировало. Уровень Т4 у обследуемых соответствовал группе сравнения только у 9 пациентов (14,75%) с пневмонией и у 12 (18,75%) с бронхитом. У 23 больных (37,71%) с острой пневмонией и у 23 (35,94%) с острым бронхитом уровень Т4 был ниже границ 95% доверительного интервала; превышал его границы у 29 детей (47,54%) с пневмонией и у 29 (45,31%) с бронхитом.

Для понимания развития адаптивных реакций в организме особую значимость представляют исследования по оценке содержания естественных глюкокортикоидов, продуцируемых надпочечниками, в первую очередь, кортизола в сыворотке крови.

Кортизол является основным естественным глюкокортикоидом. Про-цессы секреции глюкокортикоидов находятся под контролем системы гипоталамус – гипофиз – надпочечники, которая функционирует по принципу обратной связи. В условиях стресса потребность организма в глюкокортикоидах возрастает, и уровень кортизола крови увеличивается. Гормоны коры надпочечников стимулируют хелперное звено системы иммунитета, способствуя тем самым оптимальной продукции трех классов иммуноглобулинов.

В остром периоде бронхолегочных заболеваний отмечено повышение уровня кортизола в сыворотке крови у пациентов с бронхитами (281,82±29,63 нмоль/л, p=0,057) и пневмонией (320,78±35,69 нмоль/л, p=0,011) по отношению к уровню кортизола детей контрольной группы

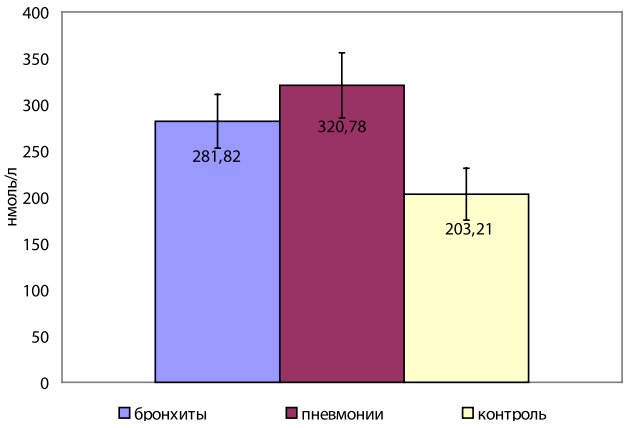

Рисунок 2 Содержание кортизола в сыворотке крови у детей с острыми бронхолегочными заболеваниями

(203,21±28,39 нмоль/л), отражающее значительное напряжение адаптационных механизмов (рисунок 2).

Концентрация кортизола в сыворотке крови у детей с острым бронхитом (282,27±42,21 нмоль/л, p=0,113) и острым бронхитом с бронхоспазмом (281,29±41,82 нмоль/л, p=0,127) практически не отличались.

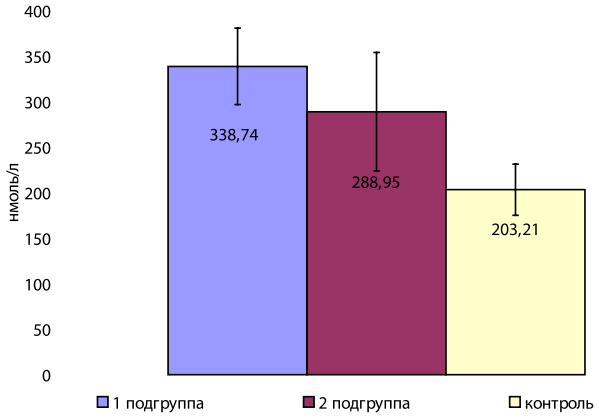

Рисунок 3 Содержание кортизола в сыворотке крови у детей с различными клиническими вариантами пневмонии

Отмечено значительное повышение уровня кортизола при остроразвивающихся (типичных) воспалительных процессах в легких (338,74±42,32 нмоль/л, p=0,007), тогда как у детей со сниженной реактивностью воспалительного процесса статистически значимого изменения его концентрации не было выявлено (288,95±65,36 нмоль/л, p=0,168) (рисунок 3).

Нами были обнаружены значительные индивидуаль-

ные колебания содержания кортизола у пациентов сравниваемых групп. В период манифестации сниженный уровень кортизола (95% доверительный интервал: 146,47-259,95 ммоль/л) выявлен у 22 детей (36,07%) с острой пневмонией и у 19 детей (29,69%) с острым бронхитом.

Уровень кортизола соответствовал границам 95% доверительного интервала у 10 пациентов (16,39%) 1-ой группы и у 18 (28,13%) 2-ой группы. Повышенное содержание кортизола, отражающее напряжение

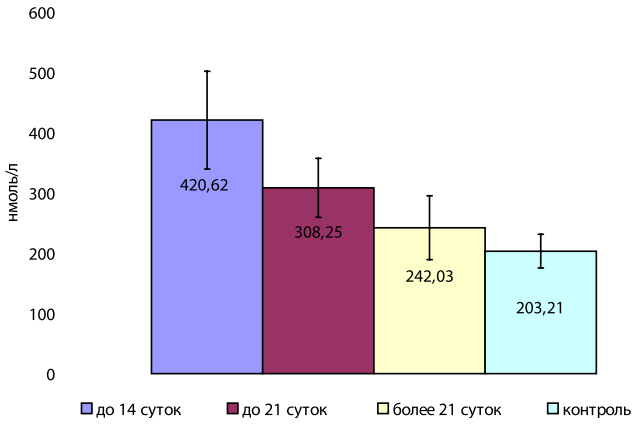

Рисунок 4 Содержание кортизола в сыворотке крови у детей с различной длительностью заболевания пневмонией

адаптационных механизмов, зарегистрировано только у 47,54% больных острой пневмонией (29 детей) и у 42,19% больных острым бронхитом (27 детей).

Статистически значимое повышение уровня кортизола отмечено у больных с быстро купирующимся воспалительным процессом в легких (420,62±81,73 нмоль/л, p=0,002) (рисунок 4).

У больных с длительностью разрешения пневмонии и пребыванием в стационаре более трех недель статистически значимого изменения уровня кортизола (242,03±53,61 нмоль/л, p=0,518) не выявлено.

Гипокортизолемия ниже 100 нмоль/л была выявлена у 18 пациентов с острой пневмонией (у 7 пациентов регистрировались уровни кортизола ниже 50 нмоль/л), у 17 детей с острым бронхитом. Тяжелое течение заболеваний с клиническими проявлениями надпочечниковой недостаточности у этих пациентов обосновывало заместительную терапию.

ВЫВОДЫ

Подводя итоги проведенному исследованию, можно заключить:

1. У детей грудного возраста с острыми бронхитами и пневмониями выявлены особенности гормонального профиля гипофизарно-тиреоидной и надпочечниковой систем, характер которых связан с клинической формой заболевания, его тяжестью и длительностью.
2. Острая бронхолегочная патология характеризуется изменениями гормонального статуса, что подтверждается повышением содержания кортизола при остром бронхите до 281,82±29,63 нмоль/л (p=0,057) и острой пневмонии (320,78±35,69 нмоль/л, p=0,011). Наряду с этим у 36,07% пациентов с острой пневмонией и у 29,69% с острым бронхитом определяется пониженный уровень кортизола.
3. Разнонаправленный характер изменений содержания гормонов свидетельствует о низких функциональных возможностях данных систем, что в условиях патологии может привести к срыву гормональных механизмов регуляции. Совокупность таких изменений с учетом ведущей роли этих гормонов на этапе функциональной дифференцировки тканей и систем детского организма отражает статус дезадаптации гормонального баланса и ставит под угрозу жизнеобеспечение и взаимосвязь в работе всех органов и систем, что требует адекватной терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абрамов В.В. Возможные принципы интеграции иммунной и нейроэндокринной систем // Иммунология. – 1996. - № 1. – С. 60-61.
2. Акмаев И.Г. Нейроиммуноэндокринология: факты и гипотезы // Проблемы эндокринологии. – 1997. - № 1. – С. 3-8.
3. Никитина И. Л. Детская эндокринология: учебное пособие. Ростов н/Д: Феникс, 2006. – 224 с.
4. Тронько Н.Д., Чеботарев В.Ф. Основные направления современной иммуно-эндокринологии // Проблемы эндокринологии. – 1990. – т. 36, № 4. – с. 87-92.
5. Фомин В. В., Козлова С. Н., Князев Ю. А. Гипоталамо-гипофизарная система и иммунный ответ при инфекционных заболеваниях у детей. – Свердловск: Издательство Уральского университета, 1991. – 240 с.
6. Fisher D.A. Thyroid function in premature infants. // Clin. Perinatol. – 1998. – V. 25, № 4. – p. 999-1014.

CHARACTERISTICS OF HORMONAL STATE OF INFANTS WITH ACUTE PNEUMONIA AND BRONCHITIS

Ryabova T.M., Lysenko I.M., Novikova V.I., Zhukova L.I.
Educational institution «Vitebsk State Medical University»

Abstract

In this research are shown the results of studying of the functional state of pytuiratoral – thyroidal and adrenal system and possibilities of optimization of the therapy of infants with acute bronchopulmonary diseases.

УДК 37.034-058.81-53.6

ПОДГОТОВКА СПЕЦИАЛИСТОВ МЕДИЦИНСКОГО ПРОФИЛЯ К УЧАСТИЮ В НРАВСТВЕННО-ПОЛОВОМ ВОСПИТАНИИ ПОДРОСТКОВ И МОЛОДЕЖИ

С.Ю. Девятых
УО «Витебский государственный медицинский университет»
г. Витебск

Реферат

В статье представлены теоретико-методологические основы, содержательные характеристики и результаты внедрения в учебный процесс медицинского вуза курса «Социокультурная сексология», нацеленного на подготовку студентов-медиков к участию в половом воспитании подростков и молодежи.

Ключевые слова: *биомедицинская этика, высшее медицинское образование, половое воспитание, половая социализация.*

Планируя и осуществляя работу по половому воспитанию молодежи, не стоит забывать о том, специалисты ряда лечебных специальностей (психиатры, гинекологи, андрологии, терапевты, и, в немалой степени, педиатры.) в процессе взаимодействия с пациентом имеют возможность воздействовать на формирование и корректировать его установки не только в сфере здоровьесбережения и профилактики болезней, но и в такой деликатной сфере, как сфера отношения полов.

Идея привлечь врачей к участию в половом просвещении населения не нова. Еще в 1912 году она была озвучена М.Т. Алексеевым на I всероссийском съезде по семейному воспитанию [9]. Современные исследователи этой проблемы - Н.П. Жукова [4], И.В. Журавлева [5]; Г.Х. Лявшина [7], М.Ю Сурмач [8], - полагают, что медицинские работники призваны сыграть ведущую роль в половом просвещении, особенно в пропаганде здорового образа жизни и профилактике рискованного сексуального поведения. Специфика медицинской профессиональной подготовки предполагает биологически-ориентированный взгляд на человека, а специально-медицинских знаний врачей совершенно недостаточно для осуществления полноценной работы по половому просвещению подростков и молодежи, поскольку человеческие отношения намного богаче, чем простая констатация нормы или патологии.

Так в пашем исследовании [2| было установлено, что врачи, предлагая биомедицинскую модель полового просвещения, где в качестве основного «инструмента» выступают сведения гигиенического и эпидемиологического характера, упускают из виду сведения о психологической природе близких и сексуальных отношений.

В связи с этим с необходимостью встает вопрос о наполнении отдельных тем в рамках специальных и общемедицинских дисциплин самой широкой составляющей: сведениями из истории, психологии, социологии сексуальности. Вместе с тем, в программы этих дисциплин не представляется возможным (прежде всего, ввиду их узкоспециальной направленности) вместить сведения психолого-педагогического характера, совершенно необходимых для успешной работы с молодежью. Однако это можно сделать в рамках элективного учебного курса (курса по выбору) мультицелевой направленности.

Здесь следует заметить, что подготовка будущих врачей к участию в нравственно-половом воспитании - это не какая-то особая специализация, а естественное для каждого современного человека расширение кругозора в сфере межполовых отношений до цивилизованного уровня. В отличие от многих узкоспециальных учебных предметов, содержание полового воспитания жизненно важно для каждого специалиста медицинского профиля, поскольку все аспекты межполовых отношений затрагивают каждого молодого человека лично.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

С целью повышения психолого-педагогической компетентности будущих практических работников здравоохранения в сфере полового воспитания подростков и молодежи нами был разработан элективный курс «Социокультурная сексология», перспективы и возможности которого были выявлены нами в ходе психолого-педагогического эксперимента, проведенного в 2008-2009 году в Витебском государственном медицинском университете, в котором приняли участие 72 студента V-VI курсов лечебного факультета. В исследуемых группах педагогический процесс осуществлялся непосредственно автором-разработчиком программы. Психолого-педагогический эксперимент был естественным, последовательным, выявляющим сопутствующие изменения по его завершении.

В качестве теоретико-методологических оснований данного курса могут выступать положения отечественных ученых о биопсихосоциальной природе сексуальности [3]. Они следующие:

- рассмотрение половой дифференциации в качестве непрерывного стадийного процесса, в котором ее биологические факторы дополняются в постнатальном онтогенезе социальными;
- представление о том, что в сексуальном поведении соединены физиологические, психологические и социальные процессы, но соединены таким образом, что первые оказываются включенными в контекст последних, а это предполагает, что в сексуальном поведении проявляются совместное действие как биологических, так и социокультурных сил;
- положение о том, что потенциал сексуальности всегда ограничивается, с одной стороны, биологической природой человека, а с другой - внутренней последовательностью и логикой культуры как целого, в связи с чем, сексуальное поведение человека по сути своей социально, а своеобразие эротического волеизъявления есть элемент социального контекста.

Кроме того, современное прочтение сексуальности предполагает, по меньшей мере, два базовых принципа ее системного изучения. Смысл первого заключается в том, что сексуальность рассматривается не изолированно от других сторон жизни человека, а второй, в свою очередь, предполагает, что состояние и эволюция принципиальных семьи оказывает влияние на сексуальность и структуру эротических практик.

Таким образом, в предложенном курсе реализован историко-эволюционный подход к описанию и интерпретации сексуальности и семьи, который во главу угла ставит «схему детерминации личности, раскрывающую взаимоотношения между природой, обществом и личностью» [I. с. 33].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В целостном процессе подготовки будущих врачей к участию в нравственно-половом воспитании были предусмотрены три последовательных этана: 1) этап актуализации самопознания будущих врачей: 2) этап усвоения сущности осуществления нравственно-полового воспитания; 3) этан практической деятельности студентов по осуществлению нравственно-полового воспитания, который был представлено проективным его аспектом.

Первый этап в системе эксперимента представлял собой, по сути, мотивационный тренинг-, основной целью которого было развитие мотивации студентов к участию в программе подготовки в нравственно-половом воспитании, активизацию у них процессов познания собственных индивидуально-психологических особенностей, актуализация потребности в личностном и профессиональном самосознании, развитие рефлексии.

В продолжение этого этапа студентам была предложена анкета с несколькими открытыми вопросами, нацеленная на выявление не только их отношение к нравственно-половому воспитанию и его содержанию, но и рефлексию возможного участия в нем.

Было выявлено, что студенты-медики в целом поддерживают необходимость систематического полового просвещения подростков и молодежи (95,9 %); в качестве аргументов «За» доминируют два момеггта: низкая половая грамотность населения и последствия неупорядоченных сексуальных отношений. Вот несколько примеров: «Дети быстро взрослеют, [начинают сексуальное экспериментирование] и даже не задумываются, чем может обернуться секс в пьяном виде, без предохранения», «Половое просвещение может удержать от ненужных поступков», «1 [оловое просвещение позволяет избежать заболеваний и незапланированной беременности». «Дети впервые узнают о сексе от сверстников, из фильмов, а эта информация, как правило, неполноценна». Однако только 84.4 % от числа опрошенных полагали, что врачи должны принимать участие в этой работе. Среди аргументов «Против» - высокая профессиональная занятость врачей и их неподготовленность к педагогической работе. В свою очередь, только 35. 5 % студентов полагали, что могли бы заниматься этой работой, причем среди тем бесед, с которыми они могли бы выступить перед молодыми людьми, преобладали те, в которых раскрываются медицинские последствия абортов, болезней, передающихся половым путем, половой гигиены.

На втором этапе подготовки будущих врачей к нравственно-половому воспитанию оно рассматривалась как элемент профессиональной деятельности врача профилактической работы с населением. Реализации задач данного этапа способствовал курс многоцелевой направленности, который мы обозначили как «Социокультурная сексология с основами консультирования подростков и молодежи по вопросам сохранения репродуктивного здоровья». Выдвигались следующие основные цели:

- оснастить будущих специалистов здравоохранения необходимыми психолого-педагогическими знаниями из педагогики и психологии сексуальности:
- способствовать подготовке молодых людей к вступлению в брак, созданию семьи, освоению ролей, супругов и родителей;
- способствовать оптимизации установок юношей и девушек в сфере отношения полов, кто крайне важно при совершенно очевидном росте негативных явлений в сфере сексуального поведен и я молодежи.

Каково тематическое содержание означенного выше курса? Прежде отметим, что курс был рассчитан на студентов, прослушавших курсы общемедицинских (анатомия, физиология, гистология, медицинская биология, биохимия) и общих специальных дисциплин (пропедевтика, гигиена), и знакомых с основами культурологи, социологии, педагогики и психологии. Теоретический курс состоял из 20 часов лекций, а практический - из 12 часов семинарских занятий с элементами психологического тренинга (см. табл. 1).

В начале и по окончании курса студентом было предложено раскрыть содержание двух сексологических терминов «сексуальное здоровье» и «сексуальная норма». Эти понятия - одни из самых трудных в сексологии. В.В. Кришталь и С.З. Григорян [6] исходя их интегрального характера сексуальной нормы как составной части сексуального здоровья, формулируя систему критериев оценки оптимальной нормы сексуальности, выделяют анатомо-физиологическую норму сексуальности, социальную норму сексуальности, психологическую норму сексуальности и социально-психологическую норму сексуальности. Исследования показывают [7], что даже врачи-специалисты испытывают затрудненбия в раскрытии их содержания, поэтому освоение студентами-медиками указанных терминов могло стать своеобразным показателем их компетентности в вопросах педагогической сексологии.

Отметим, что мы не рассчитывали на полные и обстоятельные ответы. Полученный материал был проанализированы при помощи процедуры контент-анализа. В основу классификации суждений студентов были положены идеи о биопсихосоциальной природе сексуальности, что предполагало выделение в ее структуре биологического, индивидуально-психологического, социально-психологического и социального компонентов.

Прежде всего, следует отметить, что в процессе изучения курса «Социокультурная сексология» значительное число студентов усвоило содержание указанных выше терминов (см. табл. 2).

Так если в предварительном опросе только 9.8 % студентов указали все элементы термина «сексуальное здоровье», то по окончании курса все выделенные элементы были отмечены в высказываниях 43,0 % студентов. Сходная картина наблюдалась и в отношении термина «сексуальная норма», когда в предварительном опросе все четыре аспекта этого определения было выявлено в ответах 15.5 % студентов, а в итоговом - уже в 48,6 % ответов.

В итоговых ответах студентов-медиков (по сравнению с исходным состоянием) социально-психологический и социальный компоненты терминов «сексуальное здоровье» и сексуальная норма» представлены уже в большей степени, что может свидетельствовать о том, что в процессе

Таблица 1 Распределение учебного времени в курсе «Социокультурная сексология»

№ п/п	Наименование темы	Вид занятия	Кол-во часов
1	История, междисциплинарный характер и современный статус сексологии	Л	2
2	Раздельнополость и половая дифференциация человека	Л	2
5	Сексуальность как биопсихосоциальный феномен. Сексуальное поведение и его структура	Л	2 3
4	Тренинг ответственного поведения в сфере отношения полов	С-Т	
5	Сексуальность, брак и семья в социальном пространстве культуры	Л	2
6	Сексуальность в контексте социокультурной эволюции семьи	Л	2
7	Психосексуальное развитие и критерии его социальной успешности	Л	2
8	Тренинг педагогической компетентности	С-Т	3
9	Половая социализация	л	2
10	Исторические тенденции половой социализации	л	2
11	Теория и практика полового воспитания	л	2
12	Половое воспитание молодежи в практике работы системы здравоохранения	л	2
13	Тренинг навыков ведения доверительной беседы	С-Т	3
14	Тренинг навыков публичного выступления	С-Т	3

Примечание: Л - лекция; С-Т - семинар с элементами психологического тренинга.

Таблица 2 Содержание категорий «сексуальное здоровье» и «сексуальная норма» в представлениях студентов-медиков, в %

Наименование компонента	Исходное состояние	Состояние после эксперимента	Достоверность различий
Содержание термина «сексуальное здоровье»			
Биологический	88,8	94,4	0,05
Индивидуально-психологический	48,2	52,7	0,10
Социально-психологический	23,9	75,0	0,00
Социальный	9,8	43,0	0,00
Содержание термина «сексуальная норма»			
Биологический	97,2	C D	0,86
Индивидуально-психологический	48,3	62,5	0,05
Социально-психологический	16,6	54,2	0,01
Социальный	15,5	48,6	0,01

Примечание: оценка долей осуществлялась при помощи ф-критерия Фишера.

преподавания вышеозначенного курса удалось не только обратить внимание слушателей на социальную природу сексуальности (социальный компонент), но и акцентировать внимание на парном характере сексуальной функции (социально-психологический компонент). Иначе говоря, в процессе преподавания курса «Социокультурная сексология» удалось преодолеть у студентов-медиков зауженный, биологизаторский взгляд на сексуальность.

Приведенный выше анализ был дополнен оценками, которые выставлялись студентам по результатам краткого собеседования в начале и по завершении курса. Итоговая оценка - это результат согласованного мнения трех специалистов (см. табл. 3).

Отметим, что у слушателей, принявших участие в программе, по всем темам, вынесенным на обсуждение, произошло «приращение» знаний.

На завершающем - третьем - этапе эксперимента студентам было предложено самостоятельно предложить тему, разработать план-конспект беседы на темы полового воспитания. Тематика бесед, предложенных студентами на первом этапе эксперимента и разработанных ими в процессе изучения курса «Социокультурная сексология», представлена в таблице 4.

Примечательно, что слушатели выбирали не только темы, имеющие «медицинскую» составляющую, но и те, которые представляют отношения полов с более широких социальных и социально-психологических позиций.

Таблица 3 Результаты оценок знаний студентов по отдельным разделам экспериментального курса, ср. балл

Наименование темы	До эксперимента	После эксперимента	P<
Психологические особенности мужского и женского пола	2,8	3,5	0,01
Половое созревание и психосексуальное развитие	3,2	4,1	0,01
Психологические особенности детей и подростков	2.2	3,5	0,01
Психология партнерских отношений, любви и дружбы		3.8	0,05
Психология материнства и отцовства	3.0	3.5	0,05

Примечание: различия устанавливались при помощи U-критерия Манна-Уитни.

В завершении всех этапов эксперимента для слушателей была организована итоговая конференция, на которой они поделились своими оценками прослушанного курса, ответили на вопросы анкеты, в которой их просили поделиться впечатлениями об участии в экспериментальной программе, высказать пожелания о ее дальнейшем развитии.

Среди «приобретений» от посещения курса студенты указали следующие:

- получил новые знания (73,6 %);
- разобрался (разобралась) в себе (45,8 %);
- провел время в приятном общении (26,4 %):
- изменил (перестроил) отношения с окружающими (22,2 %);
- приобрел навыки публичного обсуждения «закрытых» тем (19,4 %). Слушатели обратили внимание на следующие положительные моменты в работе

преподавателя и излагаемого им курса:

- новизна материала, интерпретаций известных фактов (66,1 %);

Таблица 4 Тематика бесед по вопросам отношения полов, в %

Тема беседы	1 этап	3 этап
Профилактика БППП 3	2,0	23,6
Методы контрацепции 2	0,0	19,4
Профилактика абортов 2	4,0	12,5
Физиология и гигиена пубертата 8	,0 4	,2
Курение и алкоголизм 1	2,0	12,5
Сексуальное насилие 4	,0 1	,4
Социальное и личностное значение семьи -	9	,7
Главное в отношениях между юношей и девушкой -	1	6,6
Половая и социальная зрелость -	5	,6
Объем выборки, п = 2	5	72

- увлеченность (преподавателя] предметом, живость изложения (52.5);
- стиль педагогического руководства, отношения в диаде «преподаватель-студент» (40,7 %);
- доступность изложения материала (33,9 %);
- возможность открыто обсуждать вопросы интимной жизни (30,5 %).

Вместе с тем, в ряде анкет студенты высказали замечания и пожелания о развитии данного элективного курса: увеличить время на тренийговые занятия, активнее вводить в учебный процесс «электронные» способы подачи материала (компьютерные презентации). Следует так же отметить, что 8,3 % слушателей не нашли для себя ничего нового, но укрепились в тех знаниях, которые имели.

Оценивая результаты экспериментальной программы в целом, отметим, что преподавание курса «Социокультурная сексология» в медицинском вузе способствует, повышению информированности студентов в вопросах полового воспитания и полового просвещения, позволяет преодолеть узкопрофессиональный, биомедицински ориентированный, взгляд на сексуальность, имеет определенную психотерапевтическую направленность. Означенные эффекты в значительной степени зависят от компетентности и личности преподавателя.

Половая социализация - важное направление педагогической, психологической и медико-просветительной работы. Сегодня становится понятным, что только совместными скоординированными усилиями педагогов, психологов и врачей можно изменить в сторону оптимизации социальных установок и поведения молодых людей в сфере отношений полов.

ВЫВОДЫ

1) В условиях социокультурного кризиса семьи медицинские работники могут сыграть значительную роль в пропаганде здорового образа жизни и профилактике рискованного сексуального поведения, поскольку они, как специалисты, в процессе взаимодействия с пациентом могут влиять на его установки в сфере отношения полов.
2) Для повышения психолого-педагогической компетентности медицинских работников в сфере полового воспитания может быть использован курс «Социокультурная сексология», результаты внедрения которого на лечебном факультете

ВГМУ в качестве элективного, показывают его информационный и личностно-развивающий эффекты.

ЛИТЕРАТУРА

1. Асмолов А.Г. Психология личности: культурно-историческое понимание развития личности / А.Г. Асмолов. - М.: Смысл, 2007. - 528 с.
2. Девятых СЮ. Практические психологи образования и медицинские работники о целях и содержании школьного курса семейного воспитания /СЮ. Девятых // Вопросы современной науки и практики. Университет- им. В.И. Вернадского. -2009. - № 8(22). - С. 41-47.
3. Девятых СЮ. Социокультурные основания сексуальности: монография / СЮ. Девятых. - Смоленск: СмолГУ, 2009. - 164 с.
4. Жукова Н.П. Внедрение образовательных программ - перспективное направление в охране репродуктивного здоровья молодежи / Н.П. Жукова, О.Н. Шматкова // Охрана материнства и детства. - 2006. - 2(8). - 133-142.
5. Журавлева И.В. И.В. Репродуктивное здоровье подростков и проблемы полового просвещения / И.В. Журавлева // Социологические исследования. - 2004. - № 7. -С.21-26.
6. Кришталь В.В. Сексология: Учебное пособие / В.В. Кришталь, СР. Григорян. - ML: ПЕР СЭ, 2002. - 879 с.
7. Лявшина Г.Х. Мнения врачей о сексуальном здоровье детей / Г.Х. Лявшина // Проблемы социальной гиги-

ены, здравоохранения и истории медицины. - 2000. - № 4.-С. 11-14.
8. Сурмач М.Ю. Социально-педагогические принципы работы по профилактике здорового образа жизни в области репродукции // М.Ю. Сурмач. - Социально-педагогическая работа. - 2005. - № 3. - С. 18-21.
9. Труды Первого всероссийского съезда по семейному воспитанию. Т. 1. - СПб.: Изд-е исполнит, комисс. съезда, 1914. - 672 с.

PREPARATION OF SPECIALISTS OF MEDICAL PROFILE FOR PARTICIPATION IN MORAL AND SEXUAL EDUCATION OF TEENAGERS AND YOUTH

Devyatyh S. Y.
Educational institution "Vitebsk State Order of People's Friendship Medical University", Vitebsk

Abstract

In the article are presented theoretical and methodological bases, substantial characteristics and the results of introduction into educational process of medical high school of the course "Sociocultural sexology", aimed

УДК 618.146:616.9

ВЛИЯНИЕ СЕКСУАЛЬНО-ТРАНСМИССИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ НА ФОРМИРОВАНИЕ ПАТОЛОГИИ ШЕЙКИ МАТКИ

Н.П. Жукова, Н.И. Киселева, И.М. Арестова, Н.С. Дейкало, Е.Д. Кожар
УО «Витебский государственный медицинский университет»
г. Витебск

Реферат

В статье представлены данные обследования 358 женщин с целью изучения частоты влияния сексуально-трансмиссивных заболеваний на формирование патологии шейки матки. В результате исследования установлено, что у 82,1% пациенток с патологией шейки матки выявляются различные инфекции, передающиеся половым путем. Наиболее часто среди них обнаруживаются вирусные инфекции – 56,8%. Вирус папилломы человека 16 и 18 типов стоит на первом месте среди вирусных инфекций, обнаруженных при патологии шейки матки и составляет 65,9%, ВПГ – на втором и ЦМГ – на третьем (27,5% и 6,6% соответственно). Поэтому обязательным в скрининге предраковых заболевании и рака шейки матки должно быть обследование на ВПЧ, ВПГ, ЦМГ методом полимеразная цепная реакция.

Ключевые слова: *сексуально-трансмиссивные заболевания; фоновые, предраковые заболевания и рак шейки матки.*

ВВЕДЕНИЕ

По данным Всемирной Организации Здравоохранения, в мире ежегодно регистрируется около 500000 новых случаев и более 250000 смертей от данного заболевания [1]. Цервикальный рак составляет около 12% злокачественных опухолей у женщин. Средний возраст больных, по данным отечественной и зарубежной литературы, колеблется от 48 до 50 лет [2, 3, 4].

Наряду с доказанной ролью ВПЧ в генезе цервикального рака, значимость других инфекционных агентов как кофакторов канцерогенеза остается не ясной. У женщин, инфицированных вирусом иммунодефицита человека, дисплазия и рак шейки матки встречается значительно чаще, чем в общей популяции [5, 6]. Влияние инфекций, передающихся половым путем, по мнению некоторых ученых, может быть связано с тем, что они могут повышать восприимчивость к ВПЧ или способствовать усилению прогрессии ВПЧ - поражения и переходу в рак [7, 8, 9].

Особую роль в генезе ракового поражения шейки матки отводят хламидийной инфекции. Некоторые ученые отмечают, что в присутствии Chlamydia trachomatis и ВПЧ риск возникновения дисплазии и рака шейки матки возрастает в 17 раз [10, 11]. Наличие связи между генитальной инфекцией и плоскоклеточными поражениями шейки матки изучали Г.Н. Минкина и соавторы (2000). Результаты проведенного исследования подтверждают наличие взаимосвязи между дисплазией МПЭ шейки матки и ИППП [12].

Учитывая, что данные литературы о значении сексуально-трансмиссивных и оппортунистических инфекций в развитии патологии шейки матки не всегда однозначны, а причинно-следственная связь между ними и раком шейки матки еще изучается, нами была исследована роль определенных инфекционных агентов в развитии диспластических процессов в многослойном плоском эпителии.

Цель исследования - изучить частоту выявления инфекций, передающихся половым путем, и, соответственно, их влияние на формирование патологии шейки матки.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Всего нами было обследовано 358 больных в возрасте от 15 до 50 лет. Первую группу составили 109 девушек-подростков в возрасте 15-17 лет, вторую - 106 женщин

основного репродуктивного возраста (18-34 года) и третью – 143 женщины позднего репродуктивного периода (35- 49 лет).

Для удобства оценки результатов исследования в каждой возрастной группе пациенток были выделены подгруппы с цитологически и гистологически подтвержденными изменениями эндо- и эктоцервикса, такими как фоновые заболевания, дисплазии от умеренной до тяжёлой степени тяжести и рак шейки матки.

Идентификация вирусов HPV 16/18, CMV, HSV I-II, а также Clamydia trachomatis, Ureaplasma urealiticum, Micoplasma hominis, Trichomonada vaginalis и Gardnerella vaginalis проводилась в диагностической лаборатории «ВОКОД» на тест-системах «АмплиСеанс», разработанных сотрудниками Федерального научно-методического центра МЗ РФ по профилактике и борьбе со СПИД ЦНИИЭ МЗ РФ.

Материал для исследования брали со слизистой цервикального канала, уретры и влагалища цитощеткой после удаления слизи и патологического отделяемого (крови, гноя) ватным тампоном.

Статистическая и аналитическая обработка, полученного в ходе исследования, материала проводилась с помощью персональной компьютерной техники с использованием стандартных пакетов прикладных программ STATISTICA 6.0 (StatSoft Statistica v6.0 Multilingual, регистрационный №31415926535897), модули Basic Statistic/ Tables, Nonparametrics [13].

Статистический анализ количественных данных начинали с определения параметров распределения, путем проверки статистических гипотез о виде распределения. Нулевая гипотеза проверялась путем определения равенства средних значений в сравниваемых группах с использованием t- критерия Стьюдента для зависимых и независимых выборок.

Для проверки нулевой статистической гипотезы об отсутствии различий между относительными частотами в двух группах использовали вероятностный калькулятор. Во всех процедурах статистического анализа критический уровень значимости p принимали равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Данные о частоте выявления различных инфекций, передающихся половым путем, у больных с различной патологией шейки матки представлены в таблице 1.

1. Как следует из представленных в таблице данных, у больных с дисплазией I-III достоверно чаще (P<0,05), чем у пациенток с фоновыми заболеваниями был обнаружен вирус папилломы человека (33,3% и 21,9% соответственно). У женщин, страдающих раком шейки матки, достоверно чаще (P<0,05), чем и у больных с фоновыми заболеваниями и с дисплазией, выявлялись вирусные инфекции (80,7%, 37,9% и 48,2% соответственно). Доля больных, у которых не было выявлено заболеваний, передающихся половым путем,

Таблица 1 Сравнительные данные о частоте выявления инфекций, передающихся половым путем у больных с различной патологией шейки матки

Микрофлора	Частота выявления ИППП					
	Фоновые заболевания (n=137)		Дисплазии I-III (n=195)		Рак (n=26)	
	Абс.	%±m	Абс.	%±m	Абс.	%±m
Инфекции не обнаружено	33	24,08±1,37	28	14,36±1,22*	3	11,54±1,32*
Human papilloma virus 16	19	13,87±1,02	47	24,10±1,37*	9	34,61±1,54*
Human papilloma virus 18	4	2,92±0,73	7	3,59±0,81	3	11,54±1,32*
Human papilloma virus 16+18	7	5,11±0,92	11	5,64±0,95	3	11,54±1,32*
Herpes Simplex virus 1,2	18	13,14±1,17	22	11,28±1,13	6	23,07±1,14*
Cytomegalovirus hominis	4	2,92±0,73	7	3,59±0,81	-	-
Gardnerella vaginalis	12	8,76±1,27	24	12,31±1,14	2	7,69±1,09
Ureaplasma urealyticum	9	6,57±1,18	9	4,62±0,97	-	-
Chlamydia trachomatis	11	8,03±1,31	19	9,74±1,08	-	-
Mycoplasma hominis	9	6,57±1,18	8	4,10±0,83	-	-
Trichomonas vaginalis	11	8,03±1,31	13	6,67±1,19	-	-

*-достоверно в сравнении с показателями пациенток с фоновыми заболеваниями шейки матки (P<0,05)

была небольшой и уменьшалась по мере перехода от фоновых к предраковым заболеваниям и раку шейки матки (24,08%, 14,36% и 11,54% соответственно).

Учитывая, что в большинстве случаев наличие вирусных инфекций у пациенток с патологией шейки матки сочеталось с другой патогенной флорой, нами была изучена частота встречаемости микст-инфекций у обследованных нами больных (таблица 2).

2. Из представленных в таблице данных следует, что у больных с предраковыми заболеваниями и раком шейки матки в 1,4 и 1,9 раза соответственно чаще, чем у пациенток с фоновой патологией, было выявлено инфицирование вирусами папилломы человека 16 и 18 типами в сочетании с вирусами герпеса 1 и 2 типами и с гарднереллами.

Учитывая тропность вирусных и особенно CMV и HPV к молодой, незрелой ткани нами была изучена частота выявления вирусных инфекций и микст- инфекций у больных в трех возрастных группах обследованных (таблица 3).

3. Из представленных данных следует, что больных, инфицированных вирусами, передающимися половым путем среди девушек первой группы (15-17 лет) значительно меньше (в среднем на 10,8%), чем среди пациенток второй (18-34 года) и больше (в среднем на 17,6%), чем в третьей группе (35-49 лет). Процент пациенток с не выявленной вирусной инфекцией среди девушек составил всего 22,9±1,5%.

Наиболее часто у обследованных нами пациенток с патологией шейки матки выявлялся вирус папилломы человека 16, 18 типов. Частота его выявления среди вирусных агентов у больных первой возрастной группы составила 33,0% (36), второй группы – 39,6% (42), и третьей группы – 22,4% (32). При этом наиболее ча-

Таблица 2 Сравнительные данные о частоте выявления микст-инфекций, передающихся половым путем у больных с различной патологией шейки матки

Микст-инфекция	Частота выявления микст ИППП					
	Фоновые заболевания (n=137)		Дисплазии I-III (n=195)		Рак (n=26)	
	Абс.	%±m	Абс.	%±m	Абс.	%±m
Chlamydia trachomatis Ureaplasma urealyticum Herpes Simplex virus 1,2	11	8,03±1,03	17	8,72±1,15	-	-
Trichomonas vaginalis Gardnerella vaginalisHuman papilloma virus 16+18	13	9,49±1,17	26	13,33±1,34	-	-
Human papilloma virus 16+18 Cytomegalovirus hominis Gardnerella vaginalis	4	2,92±0,72	7	3,59±0,83	-	-
Human papilloma virus 16+18 Herpes Simplex virus 1,2 Gardnerella vaginalis	19	13,87±1,34	39	20,0±1,47*	7	26,92±1,81*

*-достоверно в сравнении с показателями пациенток с фоновыми заболеваниями шейки матки (P<0,05).

Таблица 3 Сравнительная частота выявления вирусных инфекций, передающихся половым путем у обследованных больных в различных возрастных группах

Микрофлора	1 группа (n=109)		2 группа (n=106)		3 группа (n=143)	
	Абс.	%±m	Абс.	%±m	Абс.	%±m
Вирусной инфекции не обнаружено	25	22,9±1,5*	18	17,0±1,3	21	14,7±1,2
Human papilloma virus 16	23	21,1±1,4	27	25,5±1,3*	25	17,5±1,3
Human papilloma virus 18	4	3,7±0,7	6	5,7±0,8*	4	2,8±0,6
Human papilloma virus 16+18	9	8,3±0,9	9	8,5±0,9	3	2,1±0,6*
Herpes Simplex virus 1,2	15	13,8±1,1	19	17,9±1,2*	12	8,4±1,0
Cytomegalovirus hominis	4	3,7±0,7	4	3,7±0,7	3	2,1±0,6

*-достоверно при межгрупповом сравнении (P<0,05)

Таблица 4 Частота выявления микст-инфекций у больных с фоновыми, предраковыми заболеваниями и раком шейки матки в зависимости от принадлежности к возрастной группе

Микст-инфекция	1 группа (n=109)		2 группа (n=106)		3 группа (n=143)	
	Абс.	%±m	Абс.	%±m	Абс.	%±m
Chlamydia trachomatis Ureaplasma urealyticum Herpes Simplex virus 1,2	10	9,17±1,04*	11	10,38±1,27*	7	4,90±0,43
Trichomonas vaginalis Gardnerella vaginalis Human papilloma virus 16+18	13	11,93±1,32*	16	15,09±1,54*	10	6,99±0,75
Human papilloma virus 16+18 Cytomegalovirus hominis Gardnerella vaginalis	4	3,67±0,11	4	3,77±0,36	3	2,09±0,14
Human papilloma virus 16+18 Herpes Simplex virus 1,2 Gardnerella vaginalis	19	17,43±1,27*	29	27,36±1,31**	17	11,88±1,09

*- достоверно в сравнении показателей 1 и 2 групп с показателями 3 группы (P<0,05);
**- достоверно в сравнении показателей 1 и 2 групп с показателями 3 группы (P<0,01).

сто (в 68,2% случаев) был выявлен 16 тип ВПЧ.

Представленные в таблице 4 данные о частоте выявления микст-инфекций подтверждает, что среди пациенток первой и второй групп, т.е. среди молодого контингента лиц, отмечается более выраженная распространенность микст-инфекции с наличием вирусов герпеса, папилломы человека и цитомегаловируса.

4. Из представленных данных следует, что наиболее часто у молодого контингента лиц и, особенно у женщин основного репродуктивного возраста, встречалось такое сочетание инфекций, передающихся половым путем, как папилломавирусная, герпетическая и гарднереллезная, а также папилломавирусная, трихомонадная и гарднереллезная.

При индивидуальном сравнительном анализе наличия микст-инфекций и патологии шейки матки у 28 больных 1 возрастной группы и у 65 – 2-ой были выявлены предраковые заболевания. У женщин позднего репродуктивного возраста микст-инфекция в 29 случаях сочеталась с диспластическими процессами в эпителии шейки матки и в 7 - со злокачественными поражениями.

В течение 2-3 лет в процессе оздоровления и на фоне изменения сексуального поведения у 11 девушек и у 17 женщин основного репродуктивного возраста наблюдалась регрессия плоскоклеточных внутриэпителиальных поражений легкой степени тяжести, содержащие ВПЧ. Однако у 24 пациенток первой, у 31 – второй и у 18 – третьей групп был отмечен рецидив папилломавирусной инфекции после проведенного деструктивного лечения. Несмотря на то, что проведенное обследование и лечение данных пациенток проводилось по стандартизированной схеме (выявлением и лечение транзиторной флоры и ИППП с последующим антибактериальной, иммунокоррегирующей терапией с последующим восстановлением микробиоценоза влагалища), большинство этих пациенток (89,0%) сохранили прежнее неадекватное сексуальное и репродуктивное поведение.

Проведенный нами корреляционный анализ позволил выявить прямую корреляционную зависимость высокой степени (r = + 0,71) между повторным рецидивированием папилломавирусной инфекции и неадекватным сексуальным поведением, а также умеренной степени (r = + 0,43) между рецидивом и отказом от механических методов контрацепции и (r = + 0,39) между рецидивом и курением.

Таким образом, обследование больных с различной патологией шейки матки на наличие инфекций, передающихся половым путем, должно стать обязательным при скрининговом обследовании и проводиться современными высокочувствительными методами исследования, такими как молекулярно-генотипический, что позволит не только выявить поражения вирусами высокой онкогенности, но и провести адекватное оздоровление женщины и ее партнера.

ВЫВОДЫ

1. У 82,1% пациенток с патологией шейки матки выявляются различные инфекции, передающиеся половым путем. При этом наиболее часто среди них обнаруживаются вирусные инфекции – 56,8%. Вирус папилломы человека 16 и 18 типов стоит на первом месте среди вирусных инфекций, обнаруженных при патологии шейки матки и составляет 65,9%, ВПГ – на втором и ЦМГ – на третьем (27,5% и 6,6% соответственно). Поэтому обязательным в скрининге предраковых заболевании и рака шейки матки должно быть обследование на ВПЧ, ВПГ, ЦМГ методом полимеразная цепная реакция.
2. Девушек и женщин, у которых выявлены вирусные инфекции, передающиеся половым путем необходимо включать в группу высокого риска развития предраковых заболеваний и рака шейки матки, что позволит своевременно оздоровить женщин и подвергнуть вирусную инфекцию элиминации.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Cervical cancer screening in developing countries report of a WHO consultation. – Geneva, WHO, 2004. – 318 p.
2. Динамика заболеваемости и смертности от рака шейки матки в мегаполисе России Санкт-Петербурге /А.Ф.Урманчеева, В.М.Мерабишвили, С.П.Попова и др.//Онкологический скрининг, канцерогенез и ранние стадии рака в практике гинеколога: Сб. науч. тр. – Ижевск, 2000.-С. 25-29.
3. Фролова, И.И. Цервикальные интраэпителиальные неоплазии и дискератозы шейки матки/ И.И. Фролова, И.И.Бабиченко, Г.М. Местергази. –М.:Издательский Дом «Династия», 2004. – 88 с.
3. Correlation between polymerase chainreaction and cervical cytol¬ogy for detection of human papillomavirus infection in women with and without dysplasia. K.Gjoen, T.Sauer, A.O.Olsen, I. Orstavik // APMIS. -1997.-Vol. 105, №1.-P. 71-75.
4. Kaufman, R.H. Human papillomavirus infection and cervical carcinoma/ R.H.Kaufman, E.Adam, V.Vonka // Clin. Obstet. Gynecol. - 2000. - Vol. 43, №2. - P.363-80.
5. Новиков, А.И. Инфекции, передаваемые половым путем и экзоцервикс/ А.И.Новиков, А.В.Кононов, И.Г.Ваганова. – М: Медицина, 2002. – 176 с.
6. Southern, S.A. Molecular events in uterine cervical cancer/ S.A. Southern, C.S. Herrington // Sex. Transm. Infect..- 1998. -Vol. 74, № 2. -P. 101-109.
7. Walboomers, J.M. Human papillomavirus and the development of cervical cancer: concept of carcinogenesis/ W J.M.alboomers, C.J.Meijer, R.D. Steenbergen // Ned. Tijdschr. Geneeskd. - 2000. - Vol. 26, №144. - C 1671-1674.
8. Anttila, T. Serotypes of Chlamydia trachomatis and risk for development of cervical squamous cell carcinoma/ T.Anttila, P.Saikku, P.Koskela //JAMA.-2001.-Vol. 285.-P. 47-51.
9. Европейские стандарты диагностики и лечения заболеваний, переда-ваемых половым путем. – М.:Мед. лит., 2004. – 272 с.
10. Русакевич, П.С. Заболевания шейки матки: симптоматика, диагно-стика, лечение, профилактика: Справ. Пособие/ П.С. Русакевич.– Мн.: Выш. шк., 2000. – 368 с.
11. Минкина, Г. Н. Генитальные инфекции и плоскоклеточные интраэпителиалъные поражения шейки матки/ Г. Н. Минкина, И. Б. Манухин, Т. П. Крапошина //Онкологический скрининг, канцерогенез и ранние стадии рака в практике гинеколога: Сб. науч. тр. – Ижевск, 2000. - С. 48-52.
12. Реброва, О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA/О.Ю.Реброва. – М., МедиаСфера, 2006. – 312 с.

INFLUENCE OF SEXUALLY TRANSMISSIBLE DISEASES ON THE FORMATION OF CERVIX UTERI PATHOLOGY

Zhukova N.P., Kiseleva N.I., Arestova I.M., Deykalo N.S., Kozhar E.D.

Educational institution “Vitebsk State Medical University”, Vitebsk

Abstract

In this article are given the data of examination of 358 women with the aim of studying of the rate of influence of sexually transmissible diseases on the formation of cervix uteri pathology. As the result of the research it was found that among 82,1% of patients with cervix uteri pathology were detected different sexually transmissible infections. Most often among them are detected viral infections – 56,8%. Human papilloma virus of type 16 and type 18 takes the first place among the viral infections detected in case of cervix uteri pathology and amounts to 65,9%, herpes simplex virus – takes the second place and cytomegalovirus – takes the third place (27,5% and 6,6% accordingly). That is why there should be obligatory included in the screening for pre-cancerous diseases and carcinoma of uterine cervix the examination for human papilloma virus, herpes simplex virus, cytomegalovirus by polymerase chain reaction method.

Key words: sexually transmissible diseases; background, pre-cancerous diseases and carcinoma of uterine cervix.

ПОЧЕМУ НЕОБХОДИМО ПРИНИМАТЬ ВО ВНИМАНИЕ ВАГИНАЛЬНОЕ ВВЕДЕНИЕ ЛЕКАРСТВЕННЫХ СРЕДСТВ

Nancy J. Alexander, Ph.D., Edward Baker, M.D., Ulrich Karck, M.D., Leslie Miller, M.D. et al.

(Адаптировано FERTILITY AND STERILITY® VOL. 82, NO. 1, JULY 2004)

Реферат

В публикации рассмотрены вопросы особенностей анатомии и физиологии влагалища, преимущества вагинального введения лекарственных средств и имеющиеся в настоящее время вагинальные системы для введения лекарственных средств.

Клиницисты часто применяют лекарственные средства для местного применения во влагалище, этот способ для системного введения лекарственных средств достаточно новый. Опыт с различными препаратами свидетельствует о том, что путь введения лекарств через влагалище является очень эффективным, в особенности для женского здоровья, поскольку он позволяет вводить более низкие дозы, создавать равновесные уровни лекарственных средств и требует менее частого введения, чем пероральный способ. При вагинальном введении лекарств всасывание не нарушается в результате желудочно-кишечных нарушений, отсутствует эффект первого прохождения через печень. Применение является неопасным. Знание анатомии, физиологии, гистологии и иммунологии влагалища должно позволить клиницистам убедить своих пациентов в преимуществах этого способа введения. Большее понимание и больший опыт клиницистов должен привести к увеличению использования и признанию этого способа в качестве пути введения лекарственных средств.

Безопасность и эффективность вагинального введения подтверждена.

Вагинальный способ введения лекарственных средств является допустимым и может быть даже предпочтительным способом введения для многих лекарственных средств, в особенности гормонов, а также для контрацепции или для эстрогеновой те-рапии в постменопаузальный период.

В настоящее время существует широкий выбор способов введения лекарственных средств в организм. Традиционно наиболее часто используемым способом был пероральный – для достижения системных эффектов и местный для достижения местных эффектов. Также введение лекарственных средств может проводиться самим пациентом путем ингаляции, введения суппозиториев и, в некоторых случаях, инъекций. Другие способы введения лекарств были полезными, но ограниченными, поскольку проводиться должны были медицинскими работниками. К 1980-90 гг. внимание сместилось в сторону подкожного и внутриматочного способов введения, которые позволяли проводить однократную интервенцию медицинским работником для обеспече-ния поддерживающей терапии.

Пациентам были предложены также интраназальные и трансдермальные рецептуры, которые можно было вводить самостоятельно. В случае трансдермальных пластырей пациентам предоставлялась возможность вводить лекарственное средство для терапии в течение нескольких дней посредством однократного нанесения пластыря. Эти подходы являлись более приемлемыми по сравнению с пероральным введением, поскольку можно было избежать эффекта первого прохождения через печень. В настоящее время отмечается возрастающий интерес к вагинальному способу введения, который также позволяет избежать эффекта первого прохождения через печень.

Современная технология позволила создать вагинальные системы введения лекарств, которые обеспечивают оптимальные фармакокинетические характеристики. До 1918 года считалось, что влагалище является органом, который не способен системно всасывать лекарства. В 1918 году Macht сообщил о всасывании морфина, атропина и калия йодида после вагинального введения [1]. С тех пор множество соединений, включая натрия салицилат, хинина гидрохлорид и различные гормоны, включая инсулин, эстрогены, прогестогены, андрогены и простагландины, вводилось вагинально [2]. Некоторые лекарственные средства были разрешены для вагинального введения; несмотря на то, что большинство из них рекомендованы для лечения местных состояний, многие из них достигают уровней в сыворотке, которые достаточны для оказания системных эффектов. Другие соединения в настоящее время изучаются на предмет их введения через влагалище (таблица 1).

Кроме того, ряд лекарственных препаратов, разрешенных для перорального введения, применяются вагинально для лечения состояний не по показаниям. К ним

Таблица 1 Соединения, проходящие клиническое изучение для их введения через влагалище

Лекарственное средство	Исследуемое применение
Глиминокс гель [3]	Контрацепция, профилактика заболеваний, передаваемых половым путем
Тербуталин вагинальный гель [4]	Дисменорея, эндометриоз
Демеген гель [5]	Профилактика заболеваний, передаваемых половым путем
Внутривагинальное кольцо, высвобождающее лидокаин [6]	Цервикальная анестезия
Оксибутинин вагинальное кольцо [7]	Повышенная активность мочевого пузыря
Тенофовир вагинальный гель [8]	Профилактика вагинального распространения ВИЧ-инфекции
Вагинальный имплантат с антителами III-174 [9]	Профилактика и лечение инфекции, вызываемой herpes simplex вирусом 2

Таблица 2 Средства перорального применения, которые часто вводятся вагинально

Лекарственное средство	Показания для применения (пероральный способ)	Стимуляция родов, цервикальное созревание
Мизопростол	Предупреждение язв желудка, вызываемых нестероидными противовоспалительными лекарственными средствами, у пациентов с высоким риском осложнений в результате язвы желудка	[10], прерывание беременности [12]
Силденафил	Лечение нарушенной эрекции	Увеличения притока крови к матке при подготовке имплантации эмбриона [11]
Бромокриптин	Лечение гиперлактинемии	Лечение пролактиномы у пациентов с непереносимостью тошноты/рвоты побочных эффектов [13]
Индометацин	Лечение остеоартрита, ревматоидного артрита, анкилозирующего спондилита, острой боли в плече и острого подагрического артрита	Лечение преждевременных родов [14]
Оральные контрацептивные средства	Контрацепция	Устранение сниженного всасывания из-за рвоты [15]
Пероральная гормональная терапия	Вазомоторные симптомы, атрофия наружных половых органов и влагалища, профилактика остеопороза	Непереносимость перорального введения [16]

относится мизопростол для стимуляции родов [10] и силденафил для увеличения тока крови в матке для лечения бесплодия [11] (таблица 2). Преимущества вагинального способа включают возможность избежать эффекта первого прохождения через печень, что позволяет снизить дозу [17] и получить возможность применять лекарственные дозированные формы с контролируемым высвобождением. Кроме того, удобство схем длительного лекарственного лечения, которые в меньшей степени опираются на пользователя, может способствовать улучшению соблюдения пациентом режима лечения.

Хотя вагинальное введение лекарственных препаратов имеет много преимуществ, неправильное понимание и плохое знание анатомии и физиологии влагалища, в особенности среди пациентов, может привести к нежеланию применять вагинальное введение лекарственных препаратов. Путем рекомендаций и разъяснений пациентам клиницисты могут оказать помощь в становлении вагинального способа введения лекарственных препаратов как безопасного, эффективного и удобного способа, благодаря которому женщина сможет получить потенциальную пользу.

Для того чтобы решить, действительно ли вагинальный путь является идеальным способом введения лекарственных средств в организм человека, прежде всего необходимо определить требования, предъявляемые к идеальному методу хронического введения лекарств. Характеристики идеальной системы введения лекарственных средств в организм указаны в таблице 3. В данной статье перед обсуждением преимуществ вагинального введения лекарственных средств рассматривается анатомия и физиология влагалища и проводится анализ соответствия характеристик этого способа введения сформулированным требованиям. В заключение нами рассмотрены вагинальные системы введения лекарственных средств, имеющиеся в настоящее время.

Анатомия

Представление о том, что влагалище является прямой трубкой, направленной кверху в направлении крестцового мыса, является ошибочным. Большинство иллюстраций (как в материалах для пациентов, так и в клинических учебных материалах) являются неточными. Иллюстрации создают впечатление, что предметы, помещенные во влагалище, могут легко выпасть. Исторически сложилось, что знания анатомии человека получаются на основе препарирования трупов. Отмирание тканей и процесс бальзамирования нарушают нормальное анатомическое расположение, в основном за счет потери поддержки эндотазовой фасцией и поднимающего мышечного комплекса промежности. Радиографическая кольпография [18, 19] показывает, что влагалище обычно представляет изогнутый орган с двумя четко различимыми частями: нижняя выпуклая часть и более широкая верхняя часть, расположенная почти в горизонтальной плоскости в положении «стоя». Угол между верхней и нижней осями составляет 130 градусов.

Средняя задняя длина влагалища составляет 8-12 см. Вид на поперечном разрезе показывает, что влагалище является спавшимся органом, передняя и задняя стенки которого соприкасаются друг с другом. При вхождении в таз влагалище проходит через две диафрагмы: мочеполовую диафрагму и диафрагму таза. Луковично-пещеристая мышца из мочеполовой диафрагмы и лобково-копчиковая мышца из диафрагмы таза действуют как сфинктеры в отношении входа во влагалище. Орган женщины детородного возраста имеет многочисленные складки, называемые гребнями. Они обеспечивают растяжимость, а также увеличивают площадь поверхности стенки влагалища [20].

Иннервация влагалища происходит из двух источников.

Периферическая иннервация, которая в основном иннервирует нижнюю четверть влагалища, делая ее высокочувствительной областью.

Вегетативная иннервация в основном иннервирует верхние три четверти влагалища. Вегетативные нервные

волокна реагируют на растяжение и в значительной степени не чувствительны к боли или температуре.

Кроме того, в верхней части влагалища имеется несколько чувствительных нервных волокон, делающих ее относительно нечувствительной областью. Вот почему женщины редко чувствуют какой-либо дискомфорт при использовании таких вагинальных продуктов, как тампоны, суппозитории или вагинальные кольца, и часто не задумываются о присутствии таких предметов во влагалище.

Сосудистое снабжение состоит из обширной сети артерий, охватывающих влагалище из многочисленных источников, включая маточную артерию, половую артерию и среднюю и нижнюю геморроидальные артерии. Венозная система также представляет собой комплекс венозных сосудов. Первичный венозный отток происходит через половые вены. Влагалищная, маточная, мочепузырная и прямосигмовидная вены обеспечивают отток из средней и верхней части влагалища в нижнюю полую вену, которая шунтирует портальную систему печени [20]. Из-за существования многочисленных сосудистых соединений между влагалищем и маткой была выдвинута гипотеза «эффекта первого прохождения через матку» при вагинальном введении гормонов [21].

Например, вагинально введенный прогестерон (Р) стимулирует нормальную секреторную трансформацию эндометрия даже при низких уровнях Р в сыворотке [22-24]. Высказано предположение, что прямой перенос Р в матку в основном обусловливает изменения эндометрия. Большое количество научных работ посвящено фармакокинетике и эффектам Р при вагинальном введении [22, 25]. Существует общепринятое мнение о том, что при вагинальном введении Р преимущественно распределяется в матке. В действительности, несколько групп исследователей продемонстрировало, что концентрации Р в эндометрии при вагинальном введении были выше, чем при внутримышечном введении [25, 26].

То же наблюдалось и в отношении Е2. Уровни Е2 в эндометрии были значимо выше при вагинальном введении, чем при пероральном той же дозы [27]. В настоящее время не имеется данных о концентрациях синтетических прогестогенов или этинила Е2 в эндометрии после вагинального введения.

Гистология

Гистология влагалища представлена четырьмя различными слоями. Несекреторный слоистый чешуйчатый эпителий образует самый поверхностный слой. Следующим слоем является собственно пластина, или оболочка, состоящая из коллагена и эластина, которая содержит богатую сеть сосудистых и лимфатических каналов. Третий, мышечный слой образуется волокнами гладких мышц, располагающихся по окружности и в продольном направлении. Последний слой состоит из альвеолярной соединительной ткани и большого сплетения кровеносных сосудов. Ткань влагалища не содержит жировых, железистых клеток или волосяных фолликулов. Секреты из стенки влагалища по природе являются транссудатом и образуются за счет переполнения кровью сосудистого сплетения, которое окружает влагалище [28].

Физиология

Влагалище выполняет функцию резервуара во время полового акта, является выходом для менструальной крови и каналом при рождении. Физиология влагалища изменяется с возрастом, с изменением гормонального статуса, при беременности и при изменениях pH, вызываемых рядом факторов, включающих сперму, менструацию, эстрогеновый статус и рост колоний микроорганизмов. Репродуктивные гормоны контролируют толщину вагинального эпителия, с утолщением эпителия под действием Е2 и в случае гипоэстрогенизма, приводящем к атрофии.

Вагинальные жидкости образуются из ряда различных источников. Жидкость в основном является транссудатом из клеток влагалища и цервикальных клеток [29], но также содержит секреты наружных женских половых органов из сальных, потовых, бартолиновых, Skene желез; содержит цервикальную слизь, жидкости эндометрия и протоков яичников, микроорганизмы и продукты их метаболизма. Состав жидкостей подвержен циклическим изменениям, вызываемым гормональным влиянием [30] и состоянием возбуждения. Когда влагалище находится в своем сексуально невозбужденном состоянии, вагинальная жидкость в основном состоит из транссудата плазмы из стенки влагалища в сочетании с секретами из цервикальных и вестибулярных желез [31]. При сексуальном возбуждении, когда влагалище наливается кровью, местно высвобождаются вазоактивные белки, которые увеличивают расширение артериол и угнетают венозный отток [32]. Это увеличивает смазывание влагалища, степень которого должна варьировать между отдельными индивидуумами, в зависимости от гормональной среды и ситуативных факторов.

Защитные системы влагалища

Эпителий

Поскольку эпителий влагалища действует в качестве физической преграды (25-слойная толщина с наличием эстрогена) [33], слизь, выделяемая шейкой матки, вагинальные секреты и местная бактериальная флора также помогают защищать влагалище от инфекции. Чешуйчатый сквамозный эпителий постоянно слущивается, что затрудняет проникновение микроорганизмов или препятствует их доступу к основной мембране/капиллярному руслу.

Флора

Слущенные клетки имеют вторичное применение: являются источником внутриклеточного гликогена, который может превращаться в молочную кислоту под действием молочнокислых бактерий, которые растут около эпителия. Молочнокислые бактерии являются полезными для здорового состояния влагалища, поскольку они конкурируют с экзогенными микроорганизмами в отношении питательных веществ. Образование молочной кислоты и перекиси водорода (хотя не все штаммы образуют перекись водорода) способствует защитной роли молочнокислых бактерий. Перекись водорода токсична

по отношению к другим микроорганизмам, которые образуют мало или вообще не образуют ферментов, расщепляющих перекись (например, каталазу), что увеличивает распространенность Lactobacillus во влагалище. Таким образом, молочнокислые бактерии, образующие перекись водорода, регулируют рост другой флоры влагалища, делая окружающую среду менее гостеприимной для других микроорганизмов, например, Escherichia coli (E. coli), Streptococcus группы B [31] и даже вируса иммунодефицита человека (ВИЧ) [34].

Отсутствие молочнокислых бактерий, образующих перекись водорода, в нормальной флоре влагалища может привести к возникновению бактериальных вагинозов в результате избыточного роста каталазаотрицательных микроорганизмов [35]. Известно, что эстрадиол стимулирует образование гликогена в эпителиальных клетках, что способствует присутствию Lactobacillus. Высокие уровни эстрогена во время беременности приводят к утолщению эпителия, к высоким уровням молочнокислых бактерий и к низкому pH. Низкие E2 уровни у лиц, применявших медроксипрогестерона ацетат, были связаны со снижением количества колоний Lactobacillus во влагалище [33]. Антибиотики и некоторые заболевания (например, диабет) также могут нарушать среду влагалища, что приводит к симптоматическим кандидозам влагалища [36]. Вагинальные секреты содержат смесь аэробных и анаэробных бактерий, со средней концентрацией 10 миллионов/мл у здоровых женщин детородного возраста [37]. Количество и распространенность различных бактерий варьирует в зависимости от менструального цикла [38, 39]. За неделю перед менструацией число бактерий снижалось в 10-100 раз с последующим значительным увеличением количества бактерий с началом менструации [40].

Иммунные клетки

Лимфооток из влагалища распределяется между правой и левой сторонами таза. Обычно из верхней трети влагалища лимфооток проходит во внешние подвздошные лимфоузлы, из средней трети – в обычные и внутренние подвздошные лимфоузлы, и из нижней трети – в обычные подвздошные, поверхностные вагинальные и перириктальные узлы [28].

Защитный иммунитет обеспечивается как клеточной, так и гуморальной системами. Можно обнаружить клетки Лангерганса вместе с дентритными окончаниями, обращенными в просвет вагинального эпителия, которые, по-видимому, служат в качестве защитников местной иммунной системы. Эти клетки могут пропускать антигены в дентритные клетки, которые мигрируют в лимфоузлы, где они активируют B и CD4+ T-клетки. Активированные B-лимфоциты возвращаются в пространство под эпителием, где они становятся IgA-секретирующими клетками. IgA захватывается эпителиальными клетками и превращаются в димер перед высвобождением в просвет. Возможно, для последующих взаимодействий с дендритными клетками требуется первичный контакт лимфоцита с антигеном [41]. Слизь, образуемая шейкой матки, содержит IgG и IgM, а также IgA-антитела [42]. Антигенный стимул на эпителиальной поверхности происходит за счет интраэпителиальных T-лимфоцитов, дендритных клеток и субэпителиальной популяции B-лимфоцитов, которые местно синтезируют IgA.

Некоторые исследования показали, что длительное применение депот-медроксипрогестерона ацетата приводит к истончению вагинального эпителия и увеличению восприимчивости к ВИЧ-инфекции [43]. Исследования на животных свидетельствуют о том, что и другие инфекции, включая Chlamydia trachomatis [44] и простой герпес [45, 46], также могут обостряться в окружающей среде, в которой преобладает прогестоген. Недавнее исследование на человеке продемонстрировало, что изменения в концентрациях подтипов лейкоцитов варьировали в зависимости от того, вводили ли депот-медроксипрогестерона ацетат или левоноргестрел [47]. Исследования показали, что лечение эстрогеном делает обезьян полностью устойчивыми к симиан вирусу иммунодефицита (SIV), в то время как лечение прогестогеном делает их восприимчивыми [48]. Неясно, обусловлены полезные эффекты эстрогена его действием на целостность и толщину цервовагинального эпителия или недоступностью некоторых иммунных клеток. Ясно, что кислая среда во влагалище в результате присутствия эстрогена или экзогенных продуктов делает влагалище устойчивым к инфекции.

pH

Для здоровых женщин детородного возраста pH во влагалище обычно составляет 3,8-4,2 [28]; это естественная кислая среда поддерживается за счет образования молочной кислоты микрофлорой влагалища. pH влагалища изменяется в присутствии спермы, которая является слабощелочной (pH 7,0-8,0) [49]. Эффект происходит быстро (pH изменяется в течение секунд после семяизвержения) и длится в течение нескольких часов [50]. Женские гигиенические предметы и душ смывают различные вагинальные защиты и могут способствовать увеличению колоний бактерий или могут изменить pH влагалища, способствуя пролиферации патогенных бактерий и дрожжей [51]. Тампоны или любой поглощающий материал создают среду для размножения и роста бактерий.

Менструальная кровь, поглощаемая тампоном, защелачивает pH влагалища до уровней, при которых защитные молочнокислые бактерии не могут выжить. Для препарата, который должен находится во влагалище в течение нескольких дней, недель или месяцев, минимально необходимо, чтобы он был изготовлен из материала, который не повреждает окружающую ткань, не оказывает отрицательного влияния на обычные иммунные функции и который не абсорбирует.

Преимущества введения вагинального кольца

Подобно некоторым другим, не пероральным методам введения лекарств, вагинальные системы (например, суппозитории, гели, вагинальные кольца) нацелены на обеспечение не только местного эффекта, но и за счет всасывания лекарственного средства на поддержание терапевтических уровней, сравнимых с уровнями, достигаемыми при традиционном пероральном способе введения [52]. Вагинальное введение позволяет применять схемы длительного лечения, более низкие суточные дозы и непрерывное высвобождение лекарственного средства.

Более продолжительные интервалы между введени-

ями доз обычно приветствуются пациентами как более удобная альтернатива суточному приему, и это может улучшить соблюдение пациентом режима лечения [52]. Имеется подтверждение того, что значительная часть пользователей оральных контрацептивов устает от ежедневного приема противозачаточных средств, в особенности в течение многих лет. Также показано, что с течением времени количество пропущенных противозачаточных таблеток увеличивается [53]. В настоящее время проводятся попытки разработать альтернативные гормональные системы введения, которые включают системы для инъекций, имплантаты и внутриматочные средства (IUDs). Наряду с этим недавно для контрацепции появился недельный трансдермальный пластырь и месячное вагинальное кольцо. Преимущество трансдермального пластыря и вагинального кольца по сравнению с имплантатами, ВМС и системой для инъекций состоит в том, что женщины контролируют свой метод. Это легко делает применение лекарственного средства более обратимым. Хотя противозачаточные лекарственные средства также контролируются пользователем и могут применяться вагинально, вагинальное кольцо обладает преимуществами – его не надо применять ежедневно, создаются постоянные уровни лекарственного средства в сыворотке.

Одним из больших преимуществ вагинального введения по сравнению с пероральным введением является то, что лекарственные средства не должны всасываться в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ), к тому же отсутствует эффект первого прохождения через печень. Всасывание из ЖКТ может быть непредсказуемым и может быть нарушено рвотой, лекарственным взаимодействием или снижением кишечной емкости всасывания. Кроме того, просвет ЖКТ и печень являются местами выведения многих соединений [54]. Отсутствие эффекта первого прохождения через печень является преимуществом в случае соединений, которые в значительной степени подвергаются метаболизму в печени. Например, природные эстрогены при пероральном введении на 95% метаболизируются в печени. Потенциальные преимущества вагинального введения лекарственных средств по сравнению с пероральным введением включают применение более низкой дозы и более низкого системного воздействия плюс более низкая частота случаев побочных эффектов при достижении одинакового фармакодинамического эффекта.

Устранение колебаний, возникающих при ежедневном приеме, также может снизить частоту случаев возникновения побочных эффектов. Считается, что побочные эффекты являются наиболее важным фактором, который связан с прекращением приема оральных контрацептивов [55]. Снижение частоты случаев побочных эффектов должно увеличить приемлемость препарата и, следовательно, улучшить соблюдение пациентом режима лечения.

Трансдермальный пластырь также позволяет избежать суточных пиков и минимальных уровней гормонов в сыворотке, которые наблюдаются при приеме оральных контрацептивов; тем не менее необходимая еженедельная смена пластыря делает фармакокинетические параметры менее стабильными, чем при непрерывном дозировании из влагалища (рисунок 1). В отличие от вагинальных колец трансдермальные пластыри вводят лекарственные средства через ороговевшую поверхность, которая является препятствием, преодоление которого возможно при использовании соединений, увеличивающих проницаемость, обычно спирта [59]. Кроме того, введение гормонов посредством трансдермального пластыря может быть нарушено в результате ожирения кожи. В клинических испытаниях было установлено, что контрацептивный пластырь менее эффективен у тучных женщин, у которых с учетом вариабельности веса тела наблюдалось снижение уровней гормонов в сыворотке до 20% [60]. Неизвестно, связан ли этот эффект с трансдермальной системой введения лекарственного средства или относится к общему эффекту, наблюдаемому в популяции лиц с высоким весом тела, применяющих гормональную контрацепцию.

Вагинальное введение лекарственных средств также позволяет осуществлять и селективное местное терапевтическое введение, то есть в случае необходимости местное лекарственное воздействие, вызывая при этом незначительное изменение или вообще без изменения в воздействии на остальную часть тела [54]. Этот эффект является крайне важным для стероидов, вводимых вагинально при лечении урогенитальных атрофических жалоб.

Показано, что множество соединений, введенных вагинально, оказывает большие эффекты, чем при введении другими способами. Например, мизопростол эффективно применяли для созревания шейки матки и стимуляции родов [61]. Показано, что мизопростол при вагинальном введении более эффективен и оказывает меньше побочных эффектов, чем мизопростол при пероральном введении. Другим примером является индометацин, применяемый для лечения преждевременных родов, который при вагинальном введении превосходит действие, оказываемое им при внутриректальном и пероральном способах введения. Роды задерживались более чем на 7 дней у 78% женщин, получавших индометацин внутривагинально, по сравнению с 43% женщин, получавших ту же дозу ректально-перорально (p=0,03) [14]. Кроме того, интервал между началом лечения и родами составлял 26,5 дня относительно 12,6 дня соответственно (P=0,007). В целом, женщины из группы, получавшей лечение внутривагинально, имели статистически значимо лучшие результаты, что подтверждается увеличением веса при рождении (2,3 кг относительно 1,9 кг) (P=0,001), меньшей необходимостью искусственной вентиляции легких (1,4 дня относительно 5,3 дней) (P=0,02), снижением времени пребывания новорожденных в палатах интенсивной терапии новорожденных (3 дня относительно 9 дней) (P=0.001).

История разработки вагинального кольца

Для введения гормонов в однородных концентрациях и в течение более продолжительного времени были разработаны вагинальные кольца для введения гормонов для контрацепции или для гормональной терапии; они позволяют применять более низкие дозы и могут в течение всего времени контролироваться пользователем. Разработка началась в 1996 году, после того как было показано, что гормоны могут диффундировать с постоянными скоростями через трубки или твердые диски из материала Си-

ластик® (полисилоксан; Dow Corning, Midland, MI) [62]. С тех пор технология вагинальных колец достигла прогресса с созданием гибких полисилоксановых и затем из сополимера этиленвинилацетата (EVA) колец. Оба этих материала гибкие, инертные и не вызывают раздражения. В последние годы контрацептивные кольца интенсивно изучались для введения как только прогестогенов, так и в комбинации с эстрогеном [63, 64] (таблица 3). Проведена оценка колец для неконтрацептивного применения для введения эстрогена при проведении гормональной терапии в период менопаузы [65], а также изучались кольца с даназолом для лечения глубокого тазового эндометриоза [66].

Контрацептивные вагинальные кольца

Контрацептивные кольца не действуют в качестве физической преграды для спермы, а предупреждают беременность за счет гормональных механизмов, а также за счет угнетения овуляции или изменений в слизи, образуемой шейкой матки. Эти кольца, в отличие от цервикальных колпачков или диафрагм, не должны прикрепляться или одеваться на шейку матки. Кольцо просто вставляется во влагалище. Единственным требованием для правильного размещения является контакт с эпителием влагалища. Контрацептивные гормоны всасываются в системную циркуляцию через эпителий влагалища.

Первоначально вагинальное кольцо, разработанное для контрацепции, содержало только прогестоген, медроксипрогестерона ацетат [67]. Изучались и другие прогестогены, например, норетиндрон и норгестрел [64], но, пожалуй, наиболее изученным было кольцо с левонрогестрелом, разработанное Всемирной организацией здравоохранения [68-70], и прогестерон-высвобождающее кольцо, разработанное Советом по вопросам населения [71-73]. Как и в случае большинства методов с применением только прогестогена, вагинальные кольца только с прогестогеном не полностью подавляют овуляцию и связаны с возникновением различных кровотечений [74, 75]. Частые проблемы, связанные с кровотечениями, плохо переносились женщинами, которые ожидали регулярные менструальные циклы, что в ряде исследований приводило к высокой частоте прекращения применения кольца [69, 70]. Было показано, что прогестерон-высвобождающее кольцо Совета по вопросам населения является более эффективным и приемлемым для лактирующих женщин без вредных эффектов в отношении лактации, роста малыша или здоровья по сравнению с медной ВМС [71-73].

Результатом разработки контрацептивного кольца явились комбинированные кольца, поскольку эстрогеновый компонент действовал в отношении эндометрия и предупреждал возникновение кровотечений. Было разработано несколько типов колец, содержавших различные прогестогены и содержавшие либо Е2, либо этинил Е2 (таблица 4). Кольца, содержавшие норетиндрона ацетат (NETA) в комбинации с этинил Е2, продемонстрировали хорошую эффективность и хороший контроль цикла, но были связаны с высокой частотой случаев тошноты, в особенности при применении в течение первого цикла [83, 91, 92].

НоваРинг® (NuvaRing®, этоногестрел/этинил Е2 вагинальное кольцо, «Organon Pharmaceuticals USA, Inc.») является единственным комбинированным контрацептивным вагинальным кольцом, представленным в настоящее время на рынке (в США, Бразилии и некоторых европейских странах). Разработка кольца НоваРинг® была начата с производства различных прототипов. Первым было многокамерное кольцо, состоявшее из двух трубок из материала Silastic – одна трубка, содержавшая этоногестрел (ENG), и другая, содержавшая этинил Е2 (EE), которые были соединены двумя стеклянными пробками [93]. Стеклянные пробки предотвращали перемещение

Таблица 3 Вагинальные кольца, применяемые для контрацепции или для эстрогеновой терапии

Тип кольца	Тип гормона и доза в сутки или доза в кольце	Автор исследования и год публикации
Контрацептив; только прогестин	50, 100, 200 или 400 мг медроксипрогестерона ацетата/сутки	Mishell 1970 (76)
	50 или 200 мкг норэтиндрона	Landgren 1979 (77)
	50 мг норгестриенона/кольцо	Toivonen 1979 (78)
	20 мкг левоноргестрела	ВОЗ 1990 (68)
	50, 75 или 100 мкг несторона/сутки	Brache 2001 (79)
	5 - 15 мг прогестерона/сутки	Diaz 1991 (80)
Контрацептив; комбинированный	700 мкг медроксипрогестерона ацетата и 200 мкг эстрадиола/сутки	Ahren 1983 (75)
	1,9 мегестрола ацетата и 200 мкг эстрадиола/сутки	Ahren 1983 (75)
	700 мкг норетиндрона и 140 мкг эстрадиола/сутки	Victor 1984 (81)
	250-290 мкг левоноргестрела и 150-180 мкг эстрадиола/сутки	Sivin 1981 (82)
	1 мкг норетиндрона ацетат и 20 мкг этинилэстрадиола/сутки	Weisberg 1999 (83)
	75, 100 или 150 мкг этоногестрела и 15 мкг этинилэстрадиола/сутки	Apter 1990 (84)
	120 мкг этоногестрела и 15 мкг этинилэстрадиола/сутки	Dieben 2002 (85)
Терапия эстрогеном	454 эстрона/кольцо	Sipinen 1980 (86)
	5 мкг эстрадиола/сутки	Eriksen 1999 (87)
	50 мкг эстрадиола ацетата/сутки	Al-Azzawi 2003 (88)
Эстроген-прогестогеновая терапия	50 мг эстрадиола и 100 мг левоноргестрела/кольцо	Farish 1989 (89)
	160 мкг эстрадиола и 10 или 20 мг прогестерона/сутки	Hamada 2003 (90)

гормонов из одной камеры в другую и позволяли независимо изменять высвобождение каждого гормона путем изменения толщины трубки (толщины мембраны) и/или длины каждой камеры, содержавшей гормон.

В исследованиях, посвященных изучению дозы, в которых проверялись дозы 15 мкг ЕЕ в комбинации с 75, 100 и 150 мкг ENG, была установлена зависимость доза-ответ между ENG и подавлением овуляции [84]. В исследовании был сделан вывод, что кольцо с суточной скоростью высвобождения между 100 и 150 мкг ENG и 15 мкг ЕЕ оказалось наиболее подходящим для целей контрацепции; на основании этого была установлена и в настоящее время используется суточная скорость высвобождения 120 мкг ENG и 15 мкг ЕЕ. Несмотря на то, что результаты с кольцом из материала Silastic были обнадеживающими, разработка кольца НоваРинг была переключена на разработку кольца с использованием EVA материала, после того как поставщик материала Silastic отозвал этот материал для использования у человека.

Кольцо НоваРинг высвобождает 120 мкг ENG и 15 мкг ЕЕ и применяется в течение 3 недель, после чего удаляется для возобновления кровотечения. Спустя 1 неделю вставляется новое кольцо. Диаметр кольца составляет 54 мм, на поперечном разрезе – 4 мм, который аналогичен по величине двум другим вагинальным кольцам, которые имеются в настоящее время на рынке, Estring® (вагинальное кольцо, содержащее Е2, «Pfizer, Morris Plains, NJ») и Femring® (вагинальное кольцо, содержащее Е2 ацетат, «Warner Chilcott, Morris Plains, NJ»). Однако НоваРинг тоньше, чем два других вагинальных кольца, имеющихся в настоящее время в США. Гибкость этих колец позволяет легко сжимать их и, следовательно, легко вставлять и вынимать пользователю. После того как кольцо вставлено, оно удобно располагается в верхней части влагалища и остается там до тех пор, пока не потребуется его удаление.

Клинические испытания НоваРинг показали, что это кольцо обладает прекрасными фармакокинетическими характеристиками, является эффективным, так же как и оральные контрацептивы, и в значительной степени приемлемо для женщин [85, 94-99]. При необходимости НоваРинг можно применять с тампонами, презервативами и лекарственными средствами для вагинального применения (средства, разрушающие сперматозоиды и противогрибковые средства); исследования показали, что одновременное использование этих продуктов не снижает эффективности кольца [100-102].

Кольца для эстрогеновой терапии

Технология вагинальных колец была использована для введения Е2 при проведении эстрогеновой терапии у женщин в постменопаузальный период. Как и в случае контрацептивных колец, кольца для эстрогеновой терапии могут контролироваться непосредственно самой женщиной. Они требуют минимального внимания со стороны пользователя по сравнению с пероральными контрацептивными средствами и пластырями. Вагинальное введение Е2 позволяет более эффективно повышать уровни Е2 в сыворотке и эндометрии, чем пероральный способ введения [27]. Для лечения симптомов, возникающих в период менопаузы, изучалось несколько типов колец. К ним относятся кольца с низкой дозой для местного введения эстрогена, кольца с высокой дозой как для местных, так и для системных эффектов, и кольца с более высокой дозой эстрогена, которые содержат также и прогестоген [65].

В настоящее время на рынке США имеется два кольца, высвобождающие эстроген, Estring и Femring кольца.

Кольцо Estring, изготовленное из силиконовых полимеров, содержит 2 мг Е2 и позволяет вводить 7,5 мкг Е2 в сутки. Оно имеет диаметр 55 мм, диаметр на поперечном срезе – 9 мм. Каждое кольцо используется в течение 3 месяцев. Кольцо Estring рекомендовано для лечения урогенитальных симптомов, связанных с постменопаузальной атрофией влагалища и нижних отделов мочевого тракта. Оно было показано также и для снижения pH во влагалище у женщин с рецидивирующими инфекциями мочевого тракта (ИМТ) [87].

Частота случаев возникновения ИМТ возрастает с увеличением возраста после наступления менопаузы и, по-видимому, обусловлена потерей эстрогена и последующим снижением содержания гликогена в эпителии влагалища [103]. Этот эффект приводит к изменению флоры влагалища – замещению гликогензависимых молочнокислых бактерий на грамотрицательные бациллы, что создает потенциальный резервуар для ИМТ. Поэтому снижение pH свидетельствует об увеличении молочнокислых бактерий у женщин, получающих лечение с применением кольца Estring. Это снижение pH направлено на достижение полезного эффекта снижения рецидивов ИМТ. Показано, что кольцо Estring увеличивает созревание эпителиальных клеток влагалища и мочеиспускательного канала, которые также возможно снижают вероятность рецидивов ИМТ.

Кольцо Femring является вагинальным кольцом, содержащим Е2 ацетат и которое пользователем самостоятельно вставляется во влагалище один раз в 3 месяца. Эстрадиола ацетат после высвобождения из вагинального кольца быстро гидролизуется до Е2. Кольцо Femring выпускается в двух дозировках и при равновесном состоянии вводит Е2 ацетат в дозе эквивалентной либо 0,05 мг или 0,10 мг Е2 в сутки в течение 3-месячного периода применения. Кольцо Femring изготовлено из силиконового эластомера и имеет внешний диаметр 56 мм и диаметр на поперечном срезе 7,6 мм. Обе дозы рекомендованы для лечения вазомоторных и вагинальных симптомов [88, 104]. Показано, что обе дозы статистически лучше, чем плацебо, для снятия умеренных или тяжелых вазомоторных симптомов [104]. У женщин с атрофией влагалища на основной линии обе дозы улучшали индекс созревания по сравнению с плацебо [104].

Местные эффекты вагинальных колец

Известно, что при применении тампонов и пессариев возможно повреждение вагинального эпителия. Первоначально существовала тенденция, чтобы вагинальные кольца были жесткими и содержали только прогестоген. Эти кольца иногда вызывали обеспокоенность относительно целостности влагалища в результате истончения вагинального эпителия и местного давления, оказываемого кольцами [105]. Последующие кольца становились

тоньше и более гибкими. Кольпоскопические исследования эффектов вагинальных колец на эпителий влагалища и шейки матки не выявили вредных эффектов [106, 107].

Вагинальные кольца и даже кольца, не содержащие лекарственного средства, связаны с увеличением вагинальной секреции, с приемом оральных контрацептивов или без него [108, 109]. У женщин перед наступлением менопаузы или в период менопаузы увеличение вагинальной влаги может оказаться желательным. В одном исследовании было высказано предположение, что повышенная секреция при применении колец является результатом слабого местного воспалительного эффекта [110]. Однако другие исследования не подтверждают это наблюдение и вместо этого делают предположение о том, что эстрогеновый эффект возможно является ответственным за повышение секреции [29]. Не выявлено, что применение колец изменяет флору влагалища по сравнению с основной линией или с приемом оральных контрацептивов, за исключением увеличения количества Lactobacillus species [110-112].

Приемлемость для пользователя

Для сравнения различных внутривагинальных эстрогеновых препаратов для лечения атрофии влагалища у женщин в период менопаузы Suckling et al. [113] подготовили обзор. Проанализировали данные девяти сравнительных исследований, в которых оценивалась приемлемость вагинальных эстрогеновых препаратов. Их результаты указывают на то, что женщинам нравились E2-высвобождающие вагинальные кольца за легкость их применения, удобство препарата и общее удовлетворение. При сравнении кольца с кремом существовали статистически значимые различия в приверженности лечению, приемлемости лечения, простоте применения и в отношении к системе введения, которые были в пользу кольца. При сравнении кольца с таблеткой приемлемость кольца была значимо выше.

Причинами, указанными женщинами, по которым они предпочитали кольцо пероральной комбинированной контрацепции, были следующие: эффективность, удобство и отсутствие необходимости принимать лекарственный препарат ежедневно [114]. В том же исследовании было установлено, что 62% женщинам, которые применяли NETA/EE кольцо в течение 6 месяцев, этот метод понравился намного больше, чем методы, которые они применяли ранее. 92% женщин могло рекомендовать кольцо кому-либо еще. В большом исследовании приемлемости для пользователя (n = 2322) 66% участников исследования на основной линии предпочитали оральные контрацептивы, но через три цикла применения кольца 81% предпочло кольцо НоваРинг как их контрацептивное средство выбора [99]. Общая оценка приемлемости была высокой; 96% и 97% женщин могли бы рекомендовать кольцо другим женщинам. Причины включали следующее: «отсутствие необходимости постоянно помнить что-то» (45%) и простота применения (27%).

Хотя многие женщины знают о преимуществах перорального дозирования и выражают желание иметь под рукой альтернативные схемы введения лекарственных средств, которые соответствуют их образу жизни и потребностям, неправильное представление о вагинальном способе введения может привести к нежеланию некоторых женщин применять вагинальные лекарственные препараты. Вагинальный способ является достаточно новым и не так понятен женщинам, как другие пероральные способы, например, трансдермальный. Женщины могут быть обеспокоены тем, что кольцо «там потеряется». Медицинские работники должны помочь женщинам понять анатомию влагалища и облегчить процедуру установки и извлечения вагинального кольца.

Некоторые проявляют обеспокоенность тем, что они будут чувствовать кольцо. Эти опасения могут быть преодолены, если женщинам в смотровой комнате вставить кольцо для того, чтобы они осознали, что они не чувствуют его и что его легко вставлять и вынимать. В больших клинических испытаниях кольца НоваРинг с участием более 2000 женщин, 96% и 98% женщин посчитало, что кольцо легко вставлять и легко вынимать, соответственно, включая женщин, которые прекратили участие в исследовании [85]. Некоторые женщины спрашивают, будут ли их партнеры чувствовать кольцо. Исследования продемонстрировали, что большинство мужчин не чувствуют его, а те, кто чувствовал его, не придавали этому значения [85]. Некоторые женщины обеспокоены тем, что у них во влагалище в течение продолжительного периода времени должно что-то находиться, но их можно заверить в том, что кольцо было разработано именно для такого применения. Исследования также показали, что женщины, пользовавшиеся кольцом НоваРинг, удовлетворены этим методом и могут рекомендовать его другим женщинам [9].

Выводы

Данные, представленные в обзоре, поддерживают вагинальный способ введения как допустимый и даже как предпочтительный метод для введения лекарственных средств, в особенности гормонов, а также для контрацепции или для эстрогеновой терапии в постменопаузальный период. Безопасность и эффективность вагинального введения подтверждена в проведенных исследованиях в течение длительного времени. Лекарственные средства легко и быстро всасываются через эпителий влагалища в системный кровоток, при этом отсутствует жировая ткань или другие клеточные слои с метаболическими ферментами, которые препятствуют всасыванию, как это происходит при трансдермальном или при пероральном способах. Удается избежать ЖКТ и эффекта первого прохождения через печень. Вагинальное введение позволяет осуществлять некаждодневное, низкое, непрерывное дозирование, которое приводит к созданию стабильных уровней гормонов, что в свою очередь, возможно, позволяет достичь более низкой частоты случаев побочных эффектов и улучшить приверженность пациента режиму лечения. Технология вагинальных колец позволяет сделать введение лекарственных средств легким и осторожным для пациентов, предоставляя им полный контроль над методом и его обратимостью. Клиницисты могут помочь пациентам понять эти преимущества и оказать поддержку.

Список литературы находится в редакции

Why should it necessary to take into consideration the vaginal insertion of medicaments?

Nancy J. Alexander, Ph.D., Edward Baker, M.D., Ulrich Karck, M.D., Leslie Miller, M.D.

The problems of the peculiarities of the anatomy and physiology of vagina, the advantages of vaginal insertion of medicaments and having in the present time vaginal system for insertion of medicaments are considered. Clinical physicians often use medicaments for vagina local using , this method of systemic medicament insertion is rather new. The trial with the different preparations justifies the vaginal way of insertion is very effective particularly for female health - it lets to use lower doses, create drug balanced levels and demands less insertions than peroral method. In medicament vaginal insertion the absorption has not been changed in gastro-intestinal tract and without the first passage effect via liver . The method is safe. The knowledge of anatomy, physiology, histology and immunology of vagina should allow to physicians to convince the patients in the advantage of this insertion method. The understanding and skill experience of clinical physicians should lead to the wide using and recognition of this method as the way of medicament insertion. The safety and effectiveness of vaginal method of insertion have confirmed. The vaginal method of medicament insertion is permitted and can be preferable for many medicaments insertion, particularly hormones and contraception or estrogen therapy in postmenopausal period.
Key words: vagina, anatomy, physiology, medicaments.

УДК 618.3:618-005.1

АКУШЕРСКИЕ КРОВОТЕЧЕНИЯ. ДИАГНОСТИКА, МЕТОДЫ ОПРЕДЕЛЕНИЯ КРОВОПОТЕРИ И ОСТАНОВКИ КРОВОТЕЧЕНИЯ

(Часть II)

ДИАГНОСТИКА И ОКАЗАНИЕ ПОМОЩИ ПРИ ДВС-СИНДРОМЕ

Арестова И. М., Киселева Н. И., Жукова Н. П., Дейкало Н. С., Кожар Е. Д.
УО «Витебский государственный медицинский университет»

Реферат

В лекции рассмотрены вопросы диагностики, методы определения кровопотери и остановки кровотечения при наиболее распространенных видах акушерских кровотечений – гипотоническом и коагулопатическом. Предложены этапы раннего и позднего гемостаза в зависимости от акушерской ситуации, дифференцированные показания к их применению. Представлены современные данные о возможных методах хирургического гемостаза, о применении современных кровесберегающих технологий в акушерской практике при массивных кровопотерях - рекомбинантного фактора VIIa (препарата НовоСэвен

Клиническая диагностика коагулопатического кровотечения затруднена в связи с тем, что не все сипмтомы являются специфическими. Гипокоагуляция развивается достаточно быстро, иногда без клинических проявлений гиперкоагуляции; очень разнообразна симптоматика основных заболеваний, на фоне которых развивается ДВС-синдром. Поэтому основная диагностика ДВС основана на лабораторных исследваниях.

Для острой формы ДВС-синдрома характерно:

- удлинение времени свертывания крови (более 10 минут),
- падение числа тромбоцитов (до 150х109/л) и уровня фибриногена (до 1,5 г/л и менее),
- увеличение времени рекальцификации плазмы, протромбинового и тромбинового времени (до 60 с и более),
- повышение концентрации продуктов деградации фибрина (концентрация ПДФ превышает 10 мкг/мл),

Таблица 1 Экспресс-диагностика нарушения гемостаза

Показатель	**Норма**	**1 фаза**	**2 фаза**	**3 фаза**	**4 фаза**
время свертывания	5-12 мин.	менее 5 мин.	5-12 мин.	более 12 мин.	Более 60
лизис сгустка	нет	нет	нет	быстрый	сгусток не образуется
число тромбоцитов	175-425х 10^9/л	175-425	менее 120	менее 100	менее 60

Таблица 2 Основные клинико-химико-лабораторные признаки стадий ДВС - синдрома

Стадии ДВС –синдрома	Клинико- лабораторные проявления
1-гиперкоагуляция	Кровь из матки сворачивается на 3-й минуте и быстрее
	Сворачивание венозной крови нормальное
	Хронометрическая гиперкоагуляция
	Этаноловый тест (ЭТ)(+)
	Гиперагрегация тромбоцитов
	APACHE II<20 баллов
II-гипокоагуляция	Кровь из матки сворачивается замедленно, больше, чем за 10 мин
без генерализованной	Петехиальный тип кровоточивости
активации фибринолиза	Хронометрическая гиперкоагуляция, сгусток хрупкий
	APACHE II 20-25 баллов
III - гипокоагуляция с генерализованной	Кровь из матки не сворачивается
активацией фибринолиза	Кровь из вены сворачивается достаточно медленно,
	сгусток быстро лизируется
	Смешанный тип кровоточивости
	Хронометрическая гипокоагуляция
	APACHE II 25-30 баллов
IV - полное несвертывание крови	Тотальная геморрагия
	Кровь из матки и вены не сворачивается
	Выраженная хронометрическая гипокоагуляция
	APACHE II>30 баллов

- удлинение АПТВ (активированного парциального тромбопластинового времени) до 50 с,
- удлинение АВР (активированного времени рекальцификации) до 80 с.

Таким образом, общая тенденция изменений гемокоагуляционных тестов такова: количество тромбоцитов уменьшается, время свертывания удлиняется, содержание фибриногена уменьшается, протромбиновый индекс уменьшается, продукты деградации фибриногена увеличиваются, ретракция сгустка уменьшается.

Несомненно, что диагностика ДВС-синдрома базируется на комплексе исследований, характеризующих систему гемостаза. Они должны назначаться как можно раньше, повторяться в динамике. Это связано с тем, что при ДВС-синдроме нарушаются практически все звенья гемостаза.

В связи с блокадой микроциркуляции и гипоксией органов выявляются нарушения газового состава крови, кислотно-щелочного равновесия, позднее нарастает содержание в плазме креатинина, мочевины (острая почечная недостаточность), билирубина (гемолиз, поражение печени).

ЛЕЧЕНИЕ

Лечение проводится под обязательным мониторным наблюдением за АД, ЦВД, почасовым диурезом, гематокритом, концентрацией гемоглобина и эритроцитов крови, основными показателями гемостаза, КОС, сатурацией О2.

Неотложная терапия направлена на:

- предотвращение или выведение из геморрагического шока,
- устранение причин, вызвавших нарушение коагуляции,
- комплекс противошоковой терапии,
- восстановление свертывающего потенциала крови с учетом стадии ДВС-синдрома.

Цель терапевтических мероприятий - остановка внутрисосудистого тромбообразования.

Все перечисленные мероприятия выполняются быстро и одновременно.

1. Катетеризация 2-х вен, одна из которых – центральная; катетеризация мочевого пузыря.
2. Эктренное лабораторно-клиническое обследование.
3. Лечение ДВС – пофазное применение криоплазменно-антиферментного комплекса.

4. Инфузионно-трансфузионная терапия с целью восполнения ОЦК, устранения тканевой гипоксии, нормализации КОС и газового состава крови.

Следует помнить о целесообразности использования:

- транексамовой кислоты (трансамчи) – антиплазминового препарата в дозе 500-750 мг на физиологическом растворе внутривенно болюсно с повторным введением до суммарной дозы 1500 мг (подавляет активность плазмина, стабилизирует коагуляционные факторы и фибрин, снижает проницаемость сосудов, вызывает гемостатический эффект);
- использования эфферентных методов (плазмаферез, гемофильтрация) для профилактики и лечения полиорганной недостаточности;
- предоперационной заготовки крови и ее компонентов;
- управляемой гемодилюции;
- интраоперационной реинфузии крови.

Основу акушерской тактики составляет экстренное оперативное лечение – экстирпация матки. Если нет кровотечения или других показаний к срочному оперативному вмешательству, необходимо определиться в ситуации, максимально изучить состояние гемостаза и принять все меры для его нормализации, и только потом приступить к оперативному вмешательству. Чрезвлагалищные операции (плодоразрушающая, кюретаж полости матки) допустимы только при отсутствии коагулопатических состояний. Во всех остальных случаях - лапаротомия.

Особенности оперативной помощи роженицам и родильницам с кровотечениями и ДВС-синдромом состоят в следующем:

- показана нижне-срединная лапаротомия для обеспечения хорошего доступа при выполнении большого объема оперативного вмешательства;

объем операции, как правило экстирпация матки;

- учитывая особенности механизма кровотечения при ДВС-синдроме, необходимо отдавать предпочтение лигированию сосудов без предварительного прошивания (новая рана - новый источник кровотечения);
- если имеет место гипокоагуляция, сопровождающаяся капиллярным кровотечением, и она сохраняется на момент окончания радикальной операции, то выполняется тампонада операционного поля (марлевую салфетку смочить аминокапроновой кислотой и прижать кулаком) до нормализации гемостаза и остановки кровотечения. Попытки остановить кровотечение лигированием в этой ситуации абсолютно бесплодны и только приводят к увеличению кровопотери;
- уходить из брюшной полости только после нормализации гемодинамики и гемостаза;
- обязательным является дренирование брюшной полости (не менее, чем двумя дренажами), подапоневротического пространства (это необходимо для обеспечения контроля кровоточивости, оттока, а также для введения аминокапроновой кислоты в случае кровотечения).

Применение современных кровесберегающих технологий в акушерской практике при массивных кровопотерях (бескровная хирургия)

Показания

1. Когда недоступны препараты крови.
2. У женщин, отказывающихся от гемотрансфузии по религиозным мотивам (свидетели Иеговы).
3. В случаях приобретенной гемофилии.
4. При тромбоцитопатиях.

Как правило, на современном этапе в 80% кровопотеря замещается препаратами, не содержащими факторов свертывания крови (полиглюкин, реополиглюкин, солевые растворы и др.). При этом невосполнение плазменных факторов свертывания и тромбоцитов также может служить причиной коагулопатии.

При компенсации кровопотери важно учитывать тот факт, что к потере плазмы организм более чувствителен, чем к потере эритроцитов. Потеря 30% и более начального объема плазмы нередко приводит к летальному исходу. По данным литературы, резерв эритроцитов и гемоглобина по отношению к потере плазмы в 3 раза больше.

Переливание консервированной крови чревато нарушениями в системе гемостаза, возникновением цитратной интоксикации, гиперкалиемии. Синдром «разведения» при переливании больших количеств консервированной крови приводит к лишению факторов свертывания и тромбоцитов.

Одним из современных гемостатических препаратов, который занимает определенное место в лечении массивных кровотечений в акушерстве и гинекологии, является рекомбинантный фактор коагуляции VIIa - НовоСэвен («НовоНордиск», Дания). Известно, что данный препарат был разработан для лечения спонтанных и связанных с операцией кровотечений у больных с врожденной и приобретенной гемофилией. Клинические состояния, связанные с повышенным риском развития тромбозов, включая травматические поражения с наличием ДВС-синдрома, до недавнего времени считались относительным противопоказанием для применения препарата НовоСэвен. Однако в последние годы НовоСэвен успешно применяется и у больных с различными по этиологии кровотечениями, не связанными с дефицитом факторов коагуляции VIII и IX, особенно в кардиохирургии, общей хирургии и онкологии. Механизм действия препарата основан на том, что он инициирует гемостаз в месте повреждения и формирует комплексы с тканевым фактором поврежденных тканей. Образовавшиеся комплексы являются протеолитически активными и вызывают синтез тромбина, который в свою очередь активирует весь каскад факторов свертывания и функцию тромбоцитов в месте повреждения тканей.

В последние годы в литературе появились сообщения об использовании препарата НовоСэвен при массивных акушерских кровотечениях на фоне ДВС-синдрома, что позволяет остановить кровотечения без удаления матки. Имеются сообщения об успешном применении рекомбинантного фактора VIIa при массивном кровотечении после операции кесарева сечения при HELLP-синдроме сообщили (2002, Хорватия и 2003, Израиль). В 2005 г. в Финляндии описано 12 случаев массивных послеродовых кровотечений, при лечении которых был использован НовоСэвен. У 11 женщин отмечен полный или частичный эффект после его введения, в одном случае эффекта не получено.

В России об опыте применения рекомбинантного активированного VII фактора в лечении массивных послеродовых кровотечений у 12 родильниц сообщил 3. С. Баркаган и соавт. (2005), при этом только у двух женщин произведена гистерэктомия.

Существует необходимость дальнейших исследований для уточнения показаний, доз и схем применения НовоСэвена и сочетания его с другими препаратами, выбора адекватных лабораторных тестов контроля эффективности и выявления возможных осложнений. Так, в литературе описаны случаи тромботических осложнений в виде тромбоза центрального синуса у больного с травмой, тромбоза глубоких вен ног, ДВС-синдрома, острого инфаркта миокарда при введении препарата у больных хирургического профиля, частота их составила менее 1%.

Рекомбинантный фактор VIIa (rFVIIa) (препарат НовоСэвен®, фармацевтическая фирма Ново Нордиск, Дания) - рекомендуется в случаях продолжительного или рецидивирующего кровотечения, когда стандартное лечение неэффективно. rFVIIa должен быть использован, когда кровотечение продолжается несмотря на введение:

- СЗП - 5-10 мл/кг (4-5 единиц);
- криопреципитата 1-1,5 единицы/10 кг (8-10 единиц);
- тромбомассы 1 единица/10 кг (5-8 единиц);
- эритромассы 4-6 единиц.

В случаях, когда возникает рецидив кровотечения, и в лабораторных данных имеются:

- протромбиновое время или активированное частичное тромбиновое время превышают в 1,8 и более средние значения;
- тромбоцитопения менее 50 х 109/л;
- фибриноген менее 0,6-0,8 г/л;
- гемоглобин 62 г/л.

Препарат выпускается в виде порошка для инъекций с растворителем. Один флакон содержит 1,2; 2,4 или 4,8 мг. НовоСэвен® вводится внутривенно болюсно в течение 2-5 мин. Допустимая дозировка препарата составляет 60-120 мкг/кг массы тела за одну инъекцию.

Рекомендованные дозировки rFVIIa

- 40-60 мкг/кг - в случае отсутствия клинического улучшения в течение 15-30 минут после введения, введение может быть повторено (при условии, что источник кровотечения не является крупным сосудом или placenta increta);
- более высокие дозы препарата 90-120 мкг/кг могут также вводиться, особенно в тех случаях, когда очевидно, что он применяется достаточно поздно. Количество доз зависит от клинической ситуации и может составлять максимум 4-5 доз;
- в случае кровопотери на фоне атонического кровотечения (rFVIIa может вводиться совместно с препаратами, сокращающими матку).

Авторы рекомендуют применение этого препарата перед решением вопроса о выполнении гистерэктомии. Если для гистерэктомии все же есть показания (разрыв матки, септическая матка), течение операции может быть лучше в связи со значительно меньшей кровопотерей. В этих случаях рекомендованная доза составляет 60-90 мкг/кг непосредственно перед кожным разрезом.

Рекомендуется вводить rFVIIa максимально раньше, насколько это возможно:

- до развития метаболического ацидоза;
- до развития полиорганной недостаточности, острого респираторного дистресс-синдрома.

При неэффективности вышеуказанной терапии необходимо использовать дополнительные меры: плазмаферез дискретный, который осуществляется не позднее, чем через 8–12 ч после достижения хирургического гемостаза; при развитии «шокового легкого» методом выбора является проведение гемофильтрации.

Дальнейшая разработка и внедрение современных технологий кровосбережения, усовершенствование тактики лечения послеродовых кровотечений, современных гемостатических средств в акушерскую практику будет способствовать возможности проведения органосохраняющих операций, сокращению объемов донорских компонентов крови, позволит избежать таких грозных осложнений, как синдром массивных гемотрансфузий, респираторный дистресс-синдром взрослых, острый гемолиз. Все это позволит сократить сроки пребывания больных в стационаре, уменьшить медикаментозную нагрузку, снизить частоту тяжелых послеоперационных осложнений и репродуктивных потерь от массивных кровопотерь.

ЛИТЕРАТУРА

1. Айламазян Э. К. Неотложная помощь при экстремальных состояниях в акушерской практике. – Н.Новгород, 1995. – 281 с.
2. Алтухов Н. В., Снегирев Н. В. Новый метод перевязки a. uterine par laparotomia. — М., 1986.
3. Баранов И.И. Акушерские кровотечения: гемотрансфузионные принципы профилактики и лечения. – Дис.докт. мед. наук – Омск. – 1989. – С.167-173.
4. Баркаган З. С., Мамаев А. Н., Морозова Л. И. и др. // Семинар «Новые медицинские технологии в акушерстве, гинекологии и неонатологии». — М., 2005. — С. 21—23.
5. Бейлин А. Л., Макацария А. Д. // Материалы VII Российского Форума «Мать и дитя». — М., 2005. — С. 28.
6. Воробьев А. И., Городецкий В. М., Шулутко Л. М., Васильев С. А. Острая массивная кровопотеря. — М., 2001.
7. Герасимович Г.И. Кровотечение в последовом и раннем послеродовом периодах (часть I) // Охрана материнства и детства. – №3. - Витебск, 2003. – С.51-62.
8. Дементьева И. И., Чарная М. А., Морозов Ю. А., Трекова Н. А. Использование гемостатика НовоСэвен у бальных с массивной геморрагией при крупных хирургических вмешательствах: Пособие для врачей. — М., 2004.
9. Кулаков В. И., Серов В. Н., Абубакирова А. М., Чернуха Е.А., Баранов И. И., Федорова Т.А. Анестезия и реанимация в акушерстве и гинекологии. – М., Изд-во «Триада-Х», 2000. – 384 с.
10. Курцер М. А., Панин А. В., Сущевич Л. В. // Акуш. и гин. — 2005. - № 5. - С. 12-15.
11. Лычев В.Г. Диагностика и лечение диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови. – М.: Медицина, 1993. – 160 с.
12. Макацария А. Д., Бицадзе В. В. Тромбофилии и противо-тромботическая терапия в акушерской практике. — М., 2003.
13. Репина М. А. Кровотечения в акушерской практике. — М., 1986.
14. Савельева Г. М. Акушерство. — М., 2000.
15. Серов В. Н., Макацария А. Д. Тромботические и геморрагические осложнения в акушерстве. — М., 1990.
16. Серов В. Н., Маркин А. С. Критические состояния в акушерстве: Руководство для врачей. — М., 2003.
17. Серов В. Н., Федорова Т. А., Ковалев В. Ф. н др. // Семинар «Новые медицинские технологии в акушерстве, гинекологии и неонатологии». — М., 2005. — С. 16—21.

OBSTETRIC HEMORRHAGE. DIAGNOSTICS, METHOD OF HEMORRHAGE DETERMINATION AND HEMOSTASIA

(Part II)

DIAGNOSTICS AND RENDERING FIRST HELP IN CASE OF DISSEMINATED INTRAVASCULAR SYNDROME

Arestova I.M., Kiseleva N.I., Zhukova N.P., Deykalo N.S., Kozhar E.D.
Educational institution "Vitebsk State Medical University", Vitebsk

Abstract

In this lecture are considered the problems of diagnostics, methods of hemorrhage determination and hemostasia in case of the most widespread types of obstetrical hemorrhages – hypotonic and u coagulopathic. The stages of early and late hemostasia are suggested depending of the obstetrical situation, differentiated indications for their use. Modern data on the possible methods of surgical hemostasia, on the use of modern blood-saving techniques in obstetrical practice in case of massive hemorrhage - recombinant factor VIIa (preparation NovoSeven) are presented.

УДК 618.2

ЛЕЧЕНИЕ ПЛАЦЕНТАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ – НОВЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ

С.Н. Занько
УО «Витебский государственный медицинский университет»
г. Витебск

Реферат

В патогенезе фетоплацентарной недостаточности (ФПН) важную роль играет нарушение структурно-функциональных свойств клеточных мембран. Основными факторами, способствующими нарушению целостности клеточных мембран, являются активация перекисного окисления липидов (ПОЛ), снижение антиоксидантной активности (АОА) крови и концентрации полиненасыщенных жирных кислот, сывороточных протеаз, активация фосфолипаз.

Обобщение результатов исследований, а также полученные авторами результаты позволяют рекомендовать фитопрепараты хофитол и канефрон Н к более широкому использованию при ФПН сочетанной патологии, особенно при наличии различных очагов инфекции или внутриутробном инфицировании.

Несмотря на большое число научных исследований, различных методологических подходов, использование большого арсенала медикаментозных (около 50 в Республике Беларусь) и немедикаментозных средств для профилактики и лечения плацентарной недостаточности (ПН), практическое акушерство не может считать результаты ведения и родоразрешения таких пациенток успешным. Перинатальные гипоксические состояния продолжают занимать ведущее место в структуре младенческих потерь, заболеваемости и инвалидности детей. Безусловно, ведущей причиной в этих случаях остаётся ПН различного происхождения.

В патогенезе фетоплацентарной недостаточности (ФПН) важную роль играет нарушение структурно-функциональных свойств клеточных мембран. Основными факторами, способствующими нарушению целостности клеточных мембран, являются активация перекисного окисления липидов (ПОЛ), снижение антиоксидантной активности (АОА) крови и концентрации полиненасыщенных жирных кислот, сывороточных протеаз, активация фосфолипаз. Активация ПОЛ на фоне снижения АОА сыворотки крови приводит к избыточному образованию свободных радикалов, повреждающих клеточную мембрану, и, как следствие, к угнетению тканевого дыхания, увеличению сосудистой проницаемости и внутрисосудистым расстройствам, повреждению и десквамации эндотелия сосудов плаценты. Изменения циркуляторного гомеостаза и системы гемостаза, сосудистой реактивности и микроциркуляции, сердечной деятельности и легочного газообмена в сочетании с тканевой и клеточной гипоксией вызывают функциональные и морфологические изменения в органах и системах жизнеобеспечения (мозге, печени, почках, плаценте).

Понятно, что плацента, представляющая из себя «сосудистый матрикс» или «клубок сосудов» может

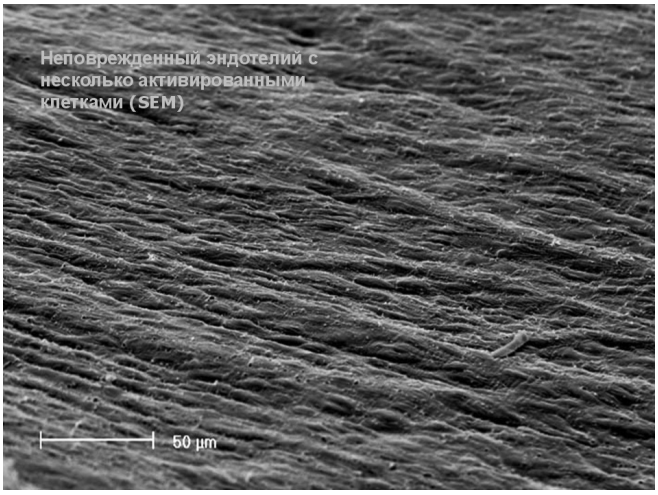

Рисунок 1 Неповреждённый эндотелий сосудов плаценты

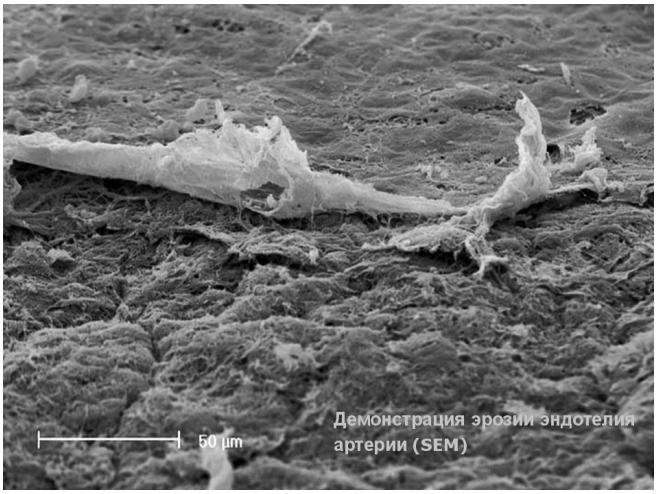

Рисунок 2 Поврежденный эндотелий плаценты при внутриутробной инфекции.

успешно реализовать функцию дыхания, обмена и т.д. при сохраненных возможностях сосудистой диффузии. На рисунке 1 приведена микрофотография картины эндотелия сосудов плаценты при нормально протекающей беременности без явлений ФПН.

При явлениях ФПН, особенно при выраженной активности повреждающего фактора (например, ВУИ – внутриутробная инфекция) картина эндотелия выглядит совершенно иначе (рисунок 2).

Приведенные материалы, на наш взгляд, наглядно демонстрируют функциональные «возможности» эндотелия и необходимость поиска новых патогенетически обоснованных методов терапии данного осложнения беременности, направленных на нормализацию структурных и функциональных свойств клеточных мембран.

Мы поставили своей задачей обобщить опыт работы коллег различных специальностей, связанный с возможностью использования различных препаратов для решения этих проблем в клинике. Конечно, наибольший опыт решения таких задач имеется в клинике внутренних болезней (4). Акушерская практика предполагает более осторожный подход к выбору препаратов, учитывая беременность, необходимость длительного применения и психологическую негативную настроенность пациенток

к приему любой медикаментозной терапии.

Одним из наиболее перспективных, апробированных и известных препаратов этого направления является растительный препарат хофитол. Хофитол обладает выраженным антиоксидантным, гепатопротекторным, дезинтоксикационным действием, гипохолестеринемическим, желчегонным, мочегонным, гипоазотемическим эффектами. Широкий спектр его применения обусловлен комплексным взаимодействием кофеоловой и хинной кислот, флавоноидов, секвитерпенлактона, цинарина, а также ряда витаминов (группы А, В, С) и микроэлементов (железо, фосфор, марганец), входящих в состав листьев артишока.

Препарат нормализует ферменты антиоксидантной защиты, внутриклеточный обмен холестерина и липидов, оказывает мембраностабилизирующее действие, активизирует дыхательные ферменты. Хофитол улучшает реологические свойства крови, клубочковую фильтрацию с восстановлением функции почек, белково-синтетическую и детоксикационную функции печени, снижает токсико-метаболические нарушения в организме. Отмеченные свойства препарата позволяют широко использовать его в комплексной профилактике и терапии плацентарной недостаточности любого происхождения. Особенно актуальным является применение этого препарата при «агрессивных» формах ФПН: инфекционного генеза (особенно с многоводием) и внутриутробной инфекции.

Хофитол, действующее начало, которого экстракт из свежих листьев артишока, является фитопрепаратом, оказывающим положительное воздействие на течение и исход беременности, состояние плода и новорожденного. Успешный опыт использования этого препарата в акушерской практике имеется как за рубежом, так и в нашей стране (3, 4, 5).

Профилактическая доза хофитола составляет 400 мг (2 табл.) 3 раза в сутки до еды в течение 14 - 21 дня, в сроки до 12 недель, в 20 - 22 и 30 - 32 недели беременности. При тяжелых или прогрессирующих формах ФПН возможно применение парантерального пути введения: 5 - 10 мл на 200 - 300 мл изотонического раствора натрия хлорида внутривенно капельно, через день или ежедневно. Всего на курс 4 - 8 раз с последующим переходом на пероральный прием по 400 мг (2 табл.) 3 раза в сутки до еды в течение 14 - 21 дня.

Указанные эффекты хофитола (диуретический, гепатопротекторный, холерический, антиоксидантный) послужили основанием для проведения нами совместно с проф. Н.И. Кисилевой исследования эффективности его применения в комплексной терапии гестоза, в частности, для коррекции фетоплацентарной дисфункции.

Для оценки степени выраженности нарушений в системе мать – плацента – плод определяли итоговый индекс фетоплацентарной недостаточности (ФПН) по методике, предложенной И. С. Сидоровой и И. О. Макаровым (6).

При проведении кардиотокографии оценивали в баллах от 0 до 2 по шкале W. Fischer и соавт. (1973) базальную частота сердцебиений плода, ее вариабельность, число акцелераций и децелераций за 30 минут. Полученные баллы суммировали, при оценке 8-10 баллов состояние плода расценивалось как удовлетворительное, 6-7 баллов – компенсированное, 5 и менее баллов – декомпенсированное.

Проведенные исследования показали более высокую эффективность комплексной терапии гестоза с использованием хофитола по сравнению с общепринятой терапией. Применение в комплексной терапии гестоза хофитола способствует улучшению метаболических процессов, снижает активность процессов свободнорадикального окисления, приближая ее к таковой у женщин с нормально протекающей беременностью, повышает антиоксидантный потенциал плазмы крови, и тем самым улучшает функциональное состояние клеточных мембран.

На фоне улучшения биохимических показателей крови происходила нормализация внутриутробного состояния плода в основной группе женщин по данным функциональных исследований.

Признаки ФПН при гестозе по данным ультразвукового исследования (изменение толщины плаценты и несоответствие ее степени зрелости гестационному возрасту, задержка внутриутробного развития плода, нарушение формы и укорочение эпизодов дыхательных движений) диагностированы до лечения у 54,2% пациенток контрольной группы и у 59,3 % пациенток основной группы. После проведенной терапии вышеперечисленные признаки определялись у 50,2% беременных с традиционной терапией гестоза и у 38,9% беременных, в комплексном лечении гестоза у которых использовали хофитол. Следовательно, в основной группе беременных на фоне проводимой терапии в 1,5 раза уменьшились патологические изменения, характерные для ФПН при ультразвуковом исследовании.

Таким образом, проведенные исследования доказывают целесообразность использования хофитола в комплексном лечении гестоза, поскольку при его применении повышается эффективность лечения, улучшаются процессы свободнорадикального окисления, антиоксидантной защиты и состояние внутриутробного плода.

Использование хофитола в комплексной терапии гестоза эффективно влияет на показатели кровотока в артерии пуповины, способствует развитию в плаценте компенсаторно-приспособительных процессов и купированию фетоплацентарной недостаточности (6).

Наиболее неблагоприятной формой фетоплацентарной недостаточности являются ситуации, при которых имеет место сочетание ФПН с различными генитальными и экстрагенитальными инфекциями или при развитии внутриутробной инфекции (ВУИ).

Самой частой патологией инфекционной природы, которая встречается у беременных, являются инфекции мочевых путей. Беременным с воспалительными заболеваниями почек показано назначение канефрона Н (по 2 драже или по 50 капель 3 раза в сутки), в качестве монопрофилактики или в составе комплексной терапии их осложнений.

Фармакологические свойства канефрона Н обусловлены суммарным действием комбинации активных веществ золототысячника, розмарина и любистока. Препарат оказывает комплексное диуретическое, спазмолитическое, противовоспалительное и антимикробное действие. Он обладает антиоксидантными свойствами, увеличивает экскрецию мочевины и устраняет протеинурию. Экспериментальные данные и клинические наблюдения свиде-

тельствуют о нефропротективном действии препарата.

Все лекарственные растения, входящие в состав канефрона Н, содержат вещества (эфирные масла, фенолкарболовые кислоты и др.), обладающие антимикробным действием. Достоинством препарата является сочетание противомикробных и противовоспалительных свойств, приобретающих особое значение при наличии хронических заболеваний мочевыводящих путей. Эфирные масла расширяют сосуды почек с улучшением кровоснабжения почечного эпителия, а также оказывают влияние на функцию эпителия почечных канальцев. Последнее проявляется, главным образом, уменьшением реабсорбции ионов Na+ и соответствующего количества воды. Диуретическое действие фенолкарбоновых кислот связано с тем, что при попадании в просвет почечных канальцев они создают высокое осмотическое давление (вещества не подвергаются обратному всасыванию), в результате чего значительно снижается реабсорбция воды и ионов Na+. Препарат оказывает также калийсберегающий эффект. Противовоспалительные свойства канефрона Н обеспечиваются рядом веществ (основным является розмариновая кислота), которые вызывают подавление синтеза медиаторов воспаления или замедление их высвобождения и активации. Флавоноидная составляющая препарата оказывает спазмолитическое и выраженное антиоксидантное действие. При этом снижается риск развития заболеваний почек. Усиление выделения мочевой кислоты при приеме канефрона Н препятствует выпадению уратных кристаллов, росту имеющихся и формированию новых камней в мочевыводящих путях. Одним из главных факторов, поддерживающих метаболическое состояние большинства солей в равновесии, является концентрация водородных ионов. Канефрон Н нормализует реакцию мочи и стабилизирует ее в пределах 6,2 - 6,8, что подавляет патологическую кристаллизацию мочи у пациентов с мочекаменной болезнью. Поэтому канефрон Н эффективен при любом виде камнеобразования (уролитиаза) (2).

Имеется опыт применения канефрона Н у беременных с высоким инфекционным риском (бессимптомной бактериурией, пиелонефритом, аномалиями развития органов мочевыводящих путей) и риском развития на этом фоне ВУИ (1). Такие состояния, как правило, сопровождаются развитием наиболее прогрессирующих и неблагоприятных форм ФПН.

При выявлении бессимптомной бактериурии проводится курс лечения канефроном Н по 2 драже 3 раза в сутки в течение 3 недель с последующим контрольным микробиологическим исследованием мочи. При отсутствии эффекта от терапии или наличии более высоких концентраций бактерий, а также при лечении гестационного или обострения хронического пиелонефрита назначают антибактериальные препараты в сочетании с канефроном Н (для потенцирования эффекта). После прекращения антибактериальной терапии необходим прием канефрона Н в течение 2 - 3 недель. В дальнейшем для профилактики осложнений необходимо принимать канефрон Н по 2 драже 3 раза в сутки в течение недели 1 раз в месяц до родоразрешения. Кроме того, учитывая положительное влияние препарата на фильтрационную функцию почек, возможен прием препарата в таком же режиме после родоразрешения в течение 6 месяцев.

Кроме того, согласно многочисленным экспериментальным и клиническим данным, подтверждена высокая безопасность этого препарата, что особенно ценно в акушерской практике.

На наш взгляд, удачное сочетание противовоспалительного, антибактериального, литолитического и нефропротекторного действия канефрона является чрезвычайно интересным и полезным при обсуждении проблемы ФПН, особенно связанной с теми или иными проявлениями инфекций у беременных и при ВУИ.

Привлекает внимание и разнообразие форм выпуска этих препаратов для перорального применения (растворы и твердые формы - таблетки или драже), что позволяет легко дозировать лекарственное вещество при различных формах и активности процесса. Достоинством этих препаратов является их доступность, безопасность,. возможность их применения длительными курсами, а также растительный характер происхождения, что позволяет психологически легче беременной проходить лечение с их использованием.

Полученные результаты позволяют рекомендовать фитопрепараты хофитол и канефрон Н к более широкому использованию при ФПН сочетанной патологии, особенно при наличии различных очагов инфекции или внутриутробном инфицировании.

ЛИТЕРАТУРА

1. Вдовиченко Ю.П., Шкоба Л.С. // Применение канефрона Н при интраамниальном инфицировании – Киев - «Здоровье женщины» № 1(9)/2002. с. 10-12.
2. Гресь А.А., Вощула В.И., Рыбина И.Л., Шлома Л.П. // Мочекаменная болезнь: опыт применения и эффективность канефрона Н - Минск- «Рецепт» № 3 (47), 2006. с.83-87.
3. Киселева Н.И., Занько С.Н. // Применение хофитола в комплексной терапии беременных с гестозом. - «Охрана материнства и детства». – 2008, 1 (12), - С. 56-59.
4. Маринчук А.Т. // Применение хофитола в клинике внутренних болезней. – Методические рекомендации. – Ростов на Дону. – 2003. – 15 с.
5. Сидоренко В.Н., Пискунова И.П., Лобанок Л.М., Буланова К.Я. // Профилактика гестозов. – Инструкция на метод Министерства здравоохранения Республики Беларусь. – 2004. – 8 с.
6. Сидорова И. С. Фетоплацентарная недостаточность (клинико-диагностические аспекты) / И. С. Сидорова, И. О. Макаров. – М: «Знание-М», 2000. – 126 с.

TREATMENT OF PLACENTAL INSUFFICIENCY – NEW POSSIBILITIES

Zanko S.N.
Educational institution «Vitebsk State Medical University»

Abstract

In the pathogenesis of feto-placental insufficiency (FPN) an important role is played by the abnormality of structural and functional properties of cell membranes. The main factors which facilitate the abnormality of integrity of cell membranes are the activation of peroxidation of lipids (POL), decrease of antioxidant activity (AOA) of blood and concentration of polyunsaturated fatty acids, serum protease, activation of phospholipase.

The summary of the research results and also the results received by the authors allow to recommend phyto-preparations Chophytol and Canephron N for a wider use in case of FPN of concurrent pathology, especially in case of presence of different niduses of infection or intrauterine infection.

ТЕЧЕНИЕ И ИСХОДЫ БЕРЕМЕННОСТИ ПРИ КОНСЕРВАТИВНОЙ И ХИРУРГИЧЕСКОЙ КОРРЕКЦИИ ИСТМИКО-ЦЕРВИКАЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

А.Ю. Журавлев
УЗ «Витебский городской клинический родильный дом №1»
г. Витебск

Реферат

С целью оценки эффективности хи-рургической и нехирургической профилакти-ки преждевременных родов при ИЦН прове-ден анализ течения и исходов одноплодных беременностей у 84 пациенток. В первую группу вошли 46 беременных, которым была выполнена хирургическая коррекция ИЦН (всем пациенткам был наложен круговой шов на шейку матки) в сроках до 22 недель гес-тации. Во вторую - 38 беременных, которым в сроках гестации до 22 недель для профи-лактики невынашивания беременности был введен акушерский разгружающий пессарий. Проведенный анализ показал, что при хирур-гическом методе коррекции ИЦН в 2 раза чаще наблюдалась угроза прерывания бере-менности и фетоплацентарная недоста-точность. Экстренное оперативное родораз-решение при применении акушер-ского раз-гружающего пессария требовалось в 2,5 раза реже, чем при хирургической коррекции ИЦН. Частота преждевременных родов при применении хирургического метода коррек-ции ИЦН составила 26,1% при применении акушерского пессария – 18,4%. Все прежде-временные роды при применении акушерского разгружающего пессария произошли в ин-тервале 34-37 недель гестации, тогда как при хирургической коррекции ИЦН 5 из 12 (41,7%) случаев преждевременных родов про-изошли до 34 недель.

Полученные нами результаты свиде-тельствуют о том, что применение акушер-ского разгружающего пессария для профи-лактики преждевременных родов при ист-мико-цервикальной недостаточности более эффективно, чем традиционный хирургиче-ский метод профилактики преждевремен-ных родов при данной патологии.

Ключевые слова: преждевременные роды, акушерский пессарий, истмико-цервикальная недостаточность

Преждевременные роды – один из самых важных вопросов охраны здоровья матери и ребенка, так как недоношенность определяет уровень перинатальной заболеваемости и смертности. На долю недоношенных детей приходиться до 70% ранней неонатальной смертности и 65-75% детской смертности. Мертворождаемость при преждевременных ро-дах в 8 – 13 раз выше, чем при родах в срок [6, 9, 10]. Огромное социальное значение приобре-тает проблема преждевременных родов, учиты-вая высокую стоимость выхаживания недоношенных детей. По данным J. Rodowski (2000 г.) ежегодная стоимость выхаживания детей низ-кой массы тела – 6 биллионов долларов США, что составляет 10% от всех затрат на детство и 35% всех затрат на новорожденных. Средняя стоимость выхаживания ребенка массой 500 гр. – более 150 000 долларов США, и только 44% из этих детей выживают. При массе ребенка 1251 – 1500 гр. стоимость выхаживания состав-ляет приблизительно 30 000 долларов США и выживаемость – 97% [9].

За последние 30 лет в мире достигнуты большие успехи в выхаживании недоношенных детей, в результате этого значительно снижена младенческая смертность, ближайшая и отда-ленная заболеваемость, но частота преждевре-менных родов в последние годы не снижается, а напротив, увеличивается, особенно в развитых странах. По данным K. Damus (2000 г.), в США за последние 10 лет частота преждевременных родов возросла с 10 до 11,5%. Это обусловлено увеличением частоты многоплодных беремен-ностей после программ ЭКО и других методов стимуляции овуляции, а так же более широким распространением вредных привычек [9].

Одной из самых частых причин спонтанных преждевременных родов является истмико-цервикальная недостаточность (ИЦН). Наблю-дающийся в настоящее время рост эндокрин-ной патологии, многоплодия, дисплазий соеди-нительной ткани и беременностей после ЭКО неизбежно приведет к увеличению частоты функциональной несостоятельности шейки матки [1, 6, 9]. Высокая частота клинической манифестации несостоятельности шейки мат-ки в сроки, превышающие оптимальные для хирургической коррекции и осложнения, ти-пичные для любого хирургического вмеша-тельства, диктуют необходимость поиска эф-фективных методов профилактики

Таблица 1. Исходы беременности в зависимости от метода коррекции ИЦН

Исход беременности	Метод коррекции ИЦН			
	2 группа (консервативная коррекция ИЦН) n - 38		1 группа (хи-рургическая кор-рекция ИЦН) n - 46	
Срочные роды	31	81,6%	34	73,9%
Преждевременные роды, из них	7	18,4%	12	26,1%
Спонтанные преждевременные роды	7	100%	12	100%
Индуцированные преждевременные роды	0	-	0	-

Таблица 2. Частота оперативного родоразрешения беременных при хирургической и консервативной коррекции ИЦН

	Хирургическая коррекция ИЦН n - 46		Консервативная коррекция ИЦН n - 38	
	абс.	%	абс.	%
Роды через естественные родовые пути	36	78,3	35	92,1
Кесарево сечение из них (все операции)	10	21,7	3	7,9
Кесарево сечение в плановом порядке	4	8,7	1	2,6
Экстренное кесарево сечение	6	13,0	2	5,2

Таблица 3. Исходы беременности для новорожденного при хирургической и консервативной коррекции ИЦН

Исходы преждевременных родов	Хирургическая коррекция ИЦН (1 группа)	Консервативная коррекция ИЦН (2 группа)
Всего родилось детей	12	7
Живорожденных	11	7
Мертворожденных	1	-
Умерли до 7 суток жизни	2	0
Умерли от 7 до 28 суток жизни	1	0

прежде-временных родов при данной патологии [2, 5].

Материалы и методы

С целью оценки эффективности хирургиче-ской и нехирургической профилактики преж-девременных родов при ИЦН проведен анализ течения и исходов одноплодных беременностей у 84 пациенток. В первую группу (1 гр.) вошли 46 беременных, которым была выполнена хи-рургическая коррекция ИЦН (всем пациенткам был наложен круговой шов на шейку матки) в сроках до 22 недель гестации. Во вторую (2 гр.) - 38 беременных, которым в сроках гестации до 22 недель для профилактики невынашивания беременности был введен акушерский разгру-жающий пессарий. Возраст женщин в обеих группах колебался от 21 до 38 лет, составляя в среднем 29±3,2 в первой и 27±4,4 года во вто-рой группе. Для 19 (41,3%) пациенток первой группы настоящая беременность была первой, во второй группе первобеременных первородящих было 18 (47,4%) женщин. У 47 беремен-ных обеих групп в анамнезе было 59 беремен-ностей, из которых только 7 (14,9%) закончи-лись срочными родами (в первой группе 4, во второй -3). Частота медицинских абортов среди пациенток с беременностями в анамнезе соста-вила 51,8% в первой до 60% во второй группах, самопроизвольно в различные сроки прерва-лось 27 беременностей (17 в первой, 10 во вто-рой группах). Пациенток, страдающих привыч-ным невынашиванием беременности, в обеих группах не было. Беременные обеих групп имели высокий уровень различной соматиче-ской патологии. Преобладали нарушения жи-рового обмена (51,8% в первой и 60% во вто-рой группах). Отягощен гинекологический анамнез был у 20 (41,7%) беременных 1-ой и 17 (44,7%) пациенток 2-ой группы. По структуре гинекологической патологии группы сущест-венно не различались. Диагноз ИЦН у всех 84 беременных выставлялся на основании клини-ческих данных и результатов УЗ исследования (аппарат Siemens Sonoline SI-250, секторальный датчиком 3,5 МГц). При УЗ исследовании оце-нивали традиционные биометрические показа-тели шейки матки [7,8]. Состояние шейки мат-ки в обеих группах до проведения коррекции ИЦН статистически не различалось. В сравни-ваемые группы не включались беременные с пролабированием плодного пузыря до уровня наружного зева шейки матки. Данные, полу-ченные в результате исследований, подверга-лись первичному и вторичному статистическо-му анализу. Для этих целей использовался па-кет прикладных программ Microsoft Excel и па-кет прикладных программ Statistica 6,0 (StatSoft – Russia,

1999), модуль Basic Statistics/tables, nonparametrics.

Результаты исследования и их обсуждение

Течение беременности при ИЦН наиболее часто осложнялось клинически выраженной угрозой прерывания беременности. До прове-дения коррекции ИЦН каждая пациентка одно-кратно была госпитализирована в стационар для терапии угрозы невынашивания беременности. После проведенной коррекции ИЦН частота госпитализаций по поводу угрозы пре-рывания беременности в сравниваемых группах была различной. При хирургической коррекции ИЦН она потребовалась для 29 из 46 беремен-ных (63,0%) во второй группе частота госпитализаций была достоверно ниже 14 – 36,8% (c2-тест, p<0,05). Чаще по сравнению с группой бе-ременных, использовавших пессарий, при хи-рургической коррекции ИЦН наблюдалось ма-ло и многоводие. В 1 группе данное осложне-ние было выявлено в 7 случаях (15,2%), во 2 группе у 3 (7,9%) беременных. Фетоплацентар-ная недостаточность развилась у 16 женщин (34,8%) при хирургической коррекции ИЦН, тогда, как во 2 группе данное осложнение име-ло место у 6 (15,8%) беременных. Одинаково часто течение беременности осложнилось раз-витием анемии (16 - 34,7% в 1 группе и 16 42,1% во второй). С высокой частотой у бере-менных регистрировались респираторные ин-фекции у 52,2% и 68,4% женщин 1 и 2 групп соответственно. Более физиологичное течение беременности при нехирургической коррекции ИЦН привело к меньшей частоте госпитализа-ций (без учета дородовой госпитализации) в группе женщин, применявших акушерский раз-гружающий пессарий. В среднем на каждую беременную после наложения кругового шва приходилось 4 случая стационарного лечения, тогда, как после нехирургической коррекции ИЦН стационарное лечение требовалось прак-тически в 2 раза реже (2,1 эпизода госпитали-заций на 1 женщину).

Исходы беременности в обеих группах представлены в таблице 1

Частота преждевременных родов в группе беременных при хирургическом методе кор-рекции ИЦН составила 26,1% (12 из 46 бере-менных) статистически (c2-тест) не отлича-лась от данного показателя в группе пациен-ток при применении акушерского разгружающего пессария 18,4% (7 из 38). Все прежде-временные роды при применении акушерского разгружающего пессария произошли в интер-вале 34-37 недель гестации, тогда как при хи-рургической коррекции ИЦН 5 из 12 (41,7%) случаев преждевременных родов произошли до 34 недель.

В большинстве случаев 36 - 78,3% и 35 – 92,1% женщины 1 и 2 групп соответственно родоразрешены через естественные родовые пути. Более чем 76,3% (28 беременных) в 1 и 82% (29 беременных) во 2 группах роды име-ли быстрое или стремительное течение. Час-тота оперативного родоразрешения была дос-товерно выше (c2-тест, p<0,05) при хирургиче-ской коррекции ИЦН, как в случаях планово-го, так и экстренного оперативного родораз-решения (табл. 2).

Недоношенными родилось 7 детей при применении акушерского пессария. Случаев мертворождения и смерти детей в первые 27 суток в группе нехирургической коррекции ИЦН не было. Исходы беременности для но-ворожденного при хирургической и нехирур-гической коррекции ИЦН представлены в таб-лице 3.

Таким образом, консервативная коррекция ИЦН позволяет продлить беременность до бо-лее благоприятных сроков гестации, чем хи-рургическая. При этом и частота, и длитель-ность стационарного лечения пациенток с хи-рургическим методом коррекции ИЦН была почти в 3 раза больше, чем при применении акушерского разгружающего пессария.

При хирургическом методе коррекции ИЦН в 2 раза чаще наблюдалась угроза прерывания беременности и фетоплацентарная недостаточ-ность.

Экстренное оперативное родоразрешение при применении акушерского разгружающего пессария потребовалось в 2,5 раза реже, чем при хирургической коррекции ИЦН.

Полученные нами результаты свидетельст-вуют о том, что применение акушерского раз-гружающего пессария для профилактики преж-девременных родов при истмико-цервикальной недостаточности более эффективно, чем тради-ционный хирургический метод профилактики преждевременных родов при данной патоло-гии.

Литература

1. Бурудули Г.М., Фролова О.Г. репродуктивные потери –Москва: «Триада-Х»,1997. –187 с. 19

2. Журавлев А.Ю. Частота истмико–цервикальной недостаточности по данным ультросонографии в сроках гестации до 20 недель. // Актуальные вопросы теоретической и практической медицины и фармации.: Тез. докл. 57 научной сессии ВГМУ–Витебск, 2002.– С.87.

3. Журавлев А.Ю., Журавлев Ю.В., Дородейко В.Г. Применение разгружающего акушерско-го пессария в лечении и профилактике невы-нашивания беременности при истмико–цервикальной недостаточности. // Охрана материнства и детства. –2000.–№1.–С.89-100.

4. Занько С.Н., Журавлев А.Ю. Предупреждение преждевременных родов с помощью акушер-ского разгружающего пессария. // Здраво-охранение. – 2004, №8 – С. 6-9.

5. Кулаков В.И. Мурашко Л.Е. Преждевремен-ные роды М.: Медицина, 2002.–172 с.

6. Ледина А.В., Абуд И.Ю. Истмико-цервикальная недостаточность // Заболева-ния шейки матки (клинические лекции). – М.: Изд-во «Медиа Сфера». – 1997. – С. 81–85.

7. Липман А.Д., Черемных А.Ю. Ультразвуко-вые критерии истмико-цервикальной недос-таточности // Акушерство и гинекология. –1996. –№4. –С. 5–7.

8. Сидельникова В.М., Антонов А.Г. Преждевременные роды. Недоношенный ребенок. – ГЭОТАР-Медиа. 2006. – 448 с. : ил.

9. Сидельникова В.М. Невынашивание беременности. – М.: Медицина,1986.– 175 с

The course and outcomes of pregnancy in conservative and surgical correction of cervico - isthmic incompetence (CII)

Zhuravlev A.Yu.

With the aim of effectiveness estimation of surgical and

–non-surgical prophylaxis of pre-term delivery in ICF the analysis of the delivery course and outcomes of singleton pregnancy in 84 patients has been conducted. 46 patients comprised the first group of pregnant women (till 22 weeks of gestation) with the surgical correction of CII (the round suture on the cervix of uterus has been performed to all patients) . The second group – 38 pregnant women (with the same term) have been inserted the obstetrical pessaries for pregnancy prophylaxis. The conducted analysis showed that in surgical method of CII correction the threatening of abortion and fetoplacental failure are observed in 2-folds more . The urgent operative delivery has been required in 2,5-folds rare in the cases of obstetrical pessary using than in surgical method of CII correction. The frequency of pre-term deliveries in using of the surgical method of CII correction made 26,1%, in using obstetrical pessary – 18,4%. All pre-term deliveries in patients used the obstetrical pessary occured in interval 34-37 weeks of gestation, in surgical correction of ICF -5 from 12 (41,7%) cases of pre-term deliveries occurred in the period till 34 weeks. The received results justify that the using of obstetrical pessary for pre-term delivery prophylaxis in cervico – isthmic incompetence more effective than traditional surgical method of prophylaxis of pre-term delivery of given pathology.

Key words: pre-term delivery, obstetrical pessary, cervico-isthmic incompetence, gestation.

УДК 618.3:616-08

ПРИМЕНЕНИЕ МИКРОНИЗИРОВАННОГО ПРОГЕСТЕРОНА В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ УГРОЗЫ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДОВ ВО ВТОРОЙ ПОЛОВИНЕ БЕРЕМЕННОСТИ

В.В. Коломиец, В.Н. Сидоренко, В.П. Скачок, Е. А. Писаренко

УЗ «6-ая городская клиническая больница» г. Минска

Реферат

Авторами разработана и внедрена в практическое акушерство методика лечения беременных с угрожающими преждевременными родами микронизированным прогестероном до 34 недель беременности.

Применение утрожестана для лечения угрозы преждевременных родов позволило уменьшить среднее количество койко-дней пребывания в стационаре, раньше переводить беременных на амбулаторный режим лечения. Преимуществами лечения микронизированным прогестероном являются: абсолютное отсутствие токсичности для плода, безвредность для матери (единственный возникающий побочный эффект, иногда наблюдаемый у матерей - сонливость), возможность широкого использования в амбулаторной практике, пероральный либо вагинальный путь введения препарата. При купировании клинических проявлений угрозы преждевременных родов с применением микронизированного прогестерона отмечалось улучшение внутриутробного состояния плода у беременных с диагностированной фетоплацентарной недостаточностью (нормализация индекса резистентности в артерии пуповины). Применение утрожестана позволило снизить дозу и длительность внутривенного введения гинипрала, соответственно риск кардиоваскулярных нарушений, индуцируемых бета-миметиками. Дополнительное лечение прогестероном укорачивает время госпитализации, уменьшая тем самым стоимость лечения.

Преждевременные роды являются одним из самых важных аспектов проблемы охраны здоровья матери и ребенка. На долю недоношенных детей приходится 60-70% ранней неонатальной смертности и 65-75% детской смертности. Мертворождаемость при преждевременных родах наблюдается в 8-13 раз чаще, чем при своевременных. Перинатальная смертность у недоношенных новорожденных значительно превышает аналогичный показатель у доношенных. Неблагоприятный исход предыдущей беременности отражается на репродуктивном здоровье женщины, на способности к последующему зачатию и вынашиванию здорового ребенка.

Невынашивание беременности (НБ) – прерывание беременности в сроках от момента зачатия до 37 недель (259 дней), считая с первого дня последней менструации.

Невынашивание беременности полиэтиологично. В Беларуси используется рабочая классификация факторов невынашивания беременности, позволяющая сформулировать диагноз и обследовать супружескую пару по оптимальному алгоритму:

1. Инфекционный фактор (до 27 % в структуре заболеваемости)
2. Гормональный фактор (15%).
3. Иммунологический фактор (АФС, тромбофилии, резус-сенсибилизация-9%)
4. Маточный фактор (пороки развития матки, гипоплазия, миома, ИЦН, внутриматочные синехии, 5%)
5. Мужской фактор.

При углубленном обследовании супружеской пары наиболее часто выявляется сочетание нескольких факторов (от 2 до 5).

Поскольку невынашивание беременности – полиэтиологическое состояние, то влияние комплекса факторов может вызвать различные варианты прерывания беременности. Одни из них ведут к прерыванию беременности, вызывая изменения со стороны плодного яйца или его гибель, другие - нарушают связь плодного яйца с материнским организмом. Иногда эти изменения происходят одновременно.

Более 70% всех прерываний происходит в 1 триместре беременности, т.к. формирующийся хорион по срав-

нению со сформировавшейся к 16-18 неделям плацентой представляет собой относительно легко преодолимый барьер для повреждающих факторов. При этом остановка развития эмбриона происходит между 6-8 неделями беременности, а экспульсия плодного яйца - между 10-12 неделями.

Патогенез невынашивания в ранние сроки беременности можно представить следующим образом:

- Влияние неблагоприятных факторов внешней и внутренней среды приводит к развитию недостаточности эндокринной функции желтого тела, осуществляющего синтез прогестерона, и трофобласта, где наряду с выработкой прогестерона, секретируется хорионический гонадотропин.
- Эндокринная недостаточность нарушает процесс имплантации плодного яйца, и происходит гибель эмбриона. Недостаток выработки прогестерона обусловливает повышение сократительной активности миометрия. И все вышеизложенные изменения способствуют прерыванию беременности.

Во 2 триместре беременности причиной НБ служат, прежде всего, плацентарная недостаточность и истмико-цервикальная недостаточность (ИЦН), гиперандрогенные состояния, антифосфолипидный синдром. На долю ИЦН приходится 40% прерываний. У беременных с различными гиперандрогенными состояниями ИЦН развивается до 50% наблюдений. Недостаточность шейки матки вызывается структурными и функциональными изменениями истмического отдела матки. Механизм прерывания беременности при ИЦН, вне зависимости от ее характера, состоит в том, что в связи с укорочением и размягчением шейки матки, зиянием внутреннего зева и цервикального канала плодное яйцо не имеет опоры в нижнем сегменте матки. При повышении внутриматочного давления по мере развития беременности плодные оболочки выпячиваются в расширенный цервикальный канал, инфицируются и вскрываются. Значительная роль в прерывании беременности при ИЦН принадлежит инфекционной патологии (2, 4).

В третьем триместре прерывание беременности вызывают те же причины, что и во втором. ИЦН встречается в каждом третьем случае преждевременных родов, но основу составляют осложнения беременности. Поздний гестоз, аномалии расположения плаценты, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, многоводие и многоплодие, неправильное положение плода, разрыв плодных оболочек и хориоамнионит. Из дородовых кровотечений наибольшее значение имеют кровотечения, связанные с предлежанием и отслойкой плаценты.

Клинически угроза преждевременных родов проявляется тяжестью, болями внизу живота, учащенным мочеиспусканием, появлением слизистых выделений из половых путей. Достаточно часто угрожающие преждевременные роды при ИЦН могут протекать бессимптомно, в этом случае необходимо динамическое наблюдение за состоянием шейки матки, цервикометрия.

Известно, что прогестерон является основным гормоном беременности. Он необходим для трансформации эндометрия в децидуальную ткань и подготовки к имплантации эмбриона, способствует росту и васкуляризации эндометрия, снижает его тонус и возбудимость. Кроме того, прогестерон проявляет высокую антиэстрогенную активность, умеренный антиандрогенный и достаточно выраженный антиминералокортикостероидный эффект, а также улучшает мобильность сосудов. Эстрогены и прогестерон являются основными регуляторами морфологических изменений функционального слоя эндометрия во время менструального цикла и в периимплантационный период. Нарушение секреторной трансформации эндометрия приводит к неадекватному развитию плодного яйца и прерыванию беременности, нарушаются процессы формирования плаценты с последующим развитием фетоплацентарной недостаточности. По данным литературы, средний уровень прогестерона при неосложненном течении беременности составляет более 1100 нмоль/л. При клинически диагностированной фетоплацентарной недостаточности уровень прогестерона достоверно снижен и составляет менее 1100 нмоль/л. Снижение уровня стероидных гормонов является одним из первых признаков нарушения формирования плаценты и состояния плода и указывает на развитие хронической фетоплацентарной недостаточности.

Утрожестан - препарат натурального прогестерона в микронизированной форме для перорального и вагинального применения. Он обладает всеми свойствами природного прогестерона и не оказывает побочного действия на обменные процессы, артериальное давление и систему гемостаза, имеющиеся в той или иной степени у синтетических аналогов. Утрожестан назначают с целью сохранения беременности при угрозе ее прерывания, привычных выкидышах, программах экстракорпорального оплодотворения (1,3,5). В течении длительного времени утрожестан применялся акушерами-гинекологами только при угрозе прерывания беременности в 1 триместре гестации, однако в современной отечественной и зарубежной медицинской литературе все чаще появляются публикации о возможном применении этого препарата и в более поздние сроки беременности. Отсутствие единого мнения в этом вопросе послужило основанием для проведения нашей научно-клинической работы.

Авторами разработана и внедрена в практическое акушерство методика лечения беременных с угрожающими преждевременными родами микронизированным прогестероном до 34 недель беременности.

В отделении патологии беременности УЗ 6 ГКБ за 2009 год пролечено 907 беременных женщин с угрозой прерывания, что составило 69,3% к общему числу пролеченных в отделении больных, из них-816 беременных – с угрозой преждевременных родов. Количество преждевременных родов по отделению за 2009 год 29 случаев, что составляет 0,94% от общего числа пролеченных пациентов, из них 22 женщины были родоразрешены досрочно по показаниям со стороны матери и плода, таким образом, количество преждевременных родов составило 7 случаев.

Мы провели сравнительную оценку эффективности лечения угрозы прерывания в 27-34 недели беременности внутривенными инфузиями бета-миметиков и при сочетании с ними препаратов прогестерона.

В одной группе, состоящей из 120 беременных, для купирования маточных сокращений проводилось внутривенное капельное введение 5 мг гинипрала в 400 мл расвора хлорида натрия в течении 6-8 часов с последу-

ющим переходом на таблетированный прием препарата. 41 (34,2%) беременной потребовалась повторная инфузия раствора в последующие 1-2 суток в связи с неполной релаксацией матки. В дальнейшем прием гинипрала осуществлялся по одной таблетке (0,5 мг) шесть раз в день, с постепенным снижением дозы до 0,5-1 таблетки 4 раза в день. Препарат назначался длительно - до 36-37 недель беременности. У 12% женщин через две-три недели после стационарного лечения угроза прерывания возобновилась. Им вновь была проведена инфузионная терапия b- миметиками с положительным эффектом. Длительность пребывания в стационаре беременных первой группы наблюдения составило 13,4±1,6.

Беременным второй группы, в количестве 86 человек, одновременно с инфузией гинипрала назначался прием микронизированного прогестерона (утрожестана) по 400 мг перорально или вагинально однократно. Со следующего дня доза его снижалась до 300 мг (по одной таблетке три раза в день) и сочеталась со спазмолитическими средствами (но-шпой - перорально или внутримышечно, магне В6). Через 5-10 дней прием утрожестана продолжался по 100 мг два раза в день до 35-36 недели беременности (с постепенным снижением дозы в последнюю неделю), спазмолитические средства назначались по необходимости. Положительный эффект от проводимой терапии в первые сутки был достигнут в 95,3% случаев и только 4 больным потребовалась повторная инфузия b-миметиков. Длительность пребывания в стационаре беременных второй группы наблюдения составила 11,6±1,2 дня. В дальнейшем признаков выраженной угрозы прерывания беременности не отмечалось.

62 беременным третьей группы с целью купирования явлений угрозы преждевременных родов назначался утрожестан – по вышеуказанной схеме, в комбинации с парентеральным введением спазмолитиков. Положительный эффект от от данного варианта терапии был достигнут у 54 беременных (в 87% случаев). 8 беременным из третьей группы наблюдения потребовался дополнительный токолиз гинипралом на вторые сутки лечения. Длительность пребывания в акушерском стационаре беременными третьей группы наблюдения составила 10,8±1,4 дней.

Таким образом, полученные результаты показали, что применение утрожестана было оправдано для лечения угрозы прерывания во второй половине беременности. Сочетание его с внутривенным введением b- миметиков привело к более быстрому достижению токолитического эффекта и в 10,2 раза снизило необходимость их повторных инфузий. Кроме того, назначение поддерживающей дозы утрожестана в 200-300 мг/сут до 34 недель беременности в сочетании со спазмолитическими средствами (но-шпой, магний-В6) способствовало дальнейшему благоприятному течению беременности без терапии b-миметиками. В практику врача акушера-гинеколога также предложена схема токолиза с применением микронизированного прогестерона (утрожестана) в сочетании со спазмолитиками. Согласно этой схеме утрожестан назначался в количестве 400 мг- однократно (перорально или вагинально), затем доза его снижалась до 300 мг/сут. со второго дня терапии, с 5-6 дня доза составляла 200 мг в сутки. На поддерживающей терапии утрожестаном (200 мг/сут), иногда в сочетании со спазмолитиками, до 34-35 нед. беременные выписывались домой. Применение утрожестана для лечения угрозы преждевременных родов позволило уменьшить среднее количество койкодней пребывания в стационаре, раньше переводить беременных на амбулаторный режим лечения. Также нужно отметить следующие преимущества лечения микронизированным прогестероном: абсолютное отсутствие токсичности для плода, безвредность для матери (единственный возникающий побочный эффект, иногда наблюдаемый у матерей - сонливость), возможность широкого использования в амбулаторной практике, пероральный либо вагинальный путь введения препарата. При купировании клинических проявлений угрозы преждевременных родов с применением микронизированного прогестерона отмечалось улучшение внутриутробного состояния плода у беременных с диагностированной фетоплацентарной недостаточностью (нормализация индекса резистентности в артерии пуповины). Применение утрожестана позволило снизить дозу и длительность внутривенного введения гинипрала, соответственно риск кардиоваскулярных нарушений, индуцируемых бета-миметиками. Дополнительное лечение прогестероном укорачивает время госпитализации, уменьшая тем самым стоимость лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Пересада О.А., Дусь И.Л., Камлюк А.М. Современная концепция невынашивания беременности– Мн. – Доктор Дизайн, 2006.
2. Пересада О.А., Писаренко Е.А.// Комплексная профилактика и терапия плацентарной недостаточности в амбулаторных и стационарных условиях//Мед. новости.-2007.-№10.-С.47-50.
3. Сидельникова В.М. Привычная потеря беременности.- М.: Триада-Х, 2002.
4. Подзолкова Н.М., Скворцова М.Ю. и др. Невынашивание беременности: Уч.-метод. пособие.- М., 2004.
5. Maxson W.S., Hargrove J.T.Bioavailability of oral micronizedprogesterone. Fertil Steril 2005; 44: 622-666/

USE OF MICRONIZED PROGESTERONE IN COMPLEX TREATMENT OF PRETERM DELIVERY THREAT IN THE SECOND HALF OF PREGNANCY

Kolomiets V. V., Sidorenko V. N., Skachok V. P., Pisarenko E. A.
Health care institution “6-th city clinical hospital”, Minsk

Abstract

The authors have developed and implemented into practical obstetrics of the method of treatment of pregnant women with the threat of preterm delivery with micronized progesterone up to 34 weeks of pregnancy.

The use of Utrogestan for treatment of threat of preterm delivery has allowed to reduce the average number of patient days in hospital, to switch pregnant women earlier to ambulatory way of treatment. The advantages of treatment with micronized progesterone are: absolute absence of toxicity for the fetus, harmlessness for mother (the only arising side effect which is sometimes observed among

mothers - sleepiness), the possibility of wide use in the ambulatory practice, peroral or vaginal administration of the preparation. In case of reduction of clinical presentations of threat of preterm delivery with the use of micronized progesterone was noted the improvement of intrauterine state of fetus among women with diagnosed feto-placental insufficiency (normalization of resistance index in umbilical cord artery). The use of Utrogestan has allowed to reduce the dose and duration of intravenous introduction of gynipral, accordingly the risk of cardiovascular abnormalities evoked by beta-mimetics. Additional treatment by progesterone shortens the term of hospitalization by this reducing the cost of treatment.

УДК 618:616-07

ФОЛЛИКУЛОМЕТРИЯ В СОВРЕМЕННОЙ ПРАКТИКЕ

Е.А. Лукьянова, В.Л. Силява
УЗ «6-я городская клиническая больница» г. Минск

Реферат

Фолликулометрия - метод исследования, позволяющий не только констатировать факт произошедшей овуляции, но и оценить полноценность фаз цикла, а также предположить время овуляции. В статье описываются результаты опыта использования данной методики по разработанным схемам и протоколам.

Актуальность диагностики и лечения эндокринного бесплодия обусловлена прежде всего широкой распространенностью данной патологии, необходимостью правильной и точной диагностики отдельных нозологических единиц для назначения правильного и эффективного лечения [1,2,4].

Цель исследования: разработать и внедрить в клиническую практику методику ультразвукового мониторинга овуляции (фолликулометрии) с протоколом исследования.

Методика: Фолликулометрия – ультразвуковой мониторинг за процессами созревания фолликула в первой фазе менструального цикла, выявление признаков произошедшей овуляции и оценка эндометрия и желтого тела во второй фазе цикла [7]. Фолликулометрия проводится несколько раз в течение цикла и позволяет определить полноценность фаз менструального цикла. Ультразвуковые исследования проводятся трансвагинальным датчиком врачом ультразвуковой диагностики с последующей интерпретацией врачом акушером-гинекологом и врачом ультразвуковой диагностики.

Согласно разработанной методике первое ультразвуковое исследование в менструальном цикле осуществляется с 5 по 9 день в зависимости от продолжительности цикла. При этом проводится полная сонографическая оценка органов малого таза: положение и размеры матки, ее контуры и форма, структура миометрия; полость матки, толщина и структура эндометрия; структура и расположение яичников, наличие свободной жидкости в позадиматочном и параовариальном пространстве, наличие объемных образований. Особое внимание уделяется именно структуре яичников - определению доминантного фолликула (диаметром 15 мм и более), а также структуре и толщине эндометрия [8]. При проведении ультразвукового исследования на 3-5 день менструального цикла можно рассчитать овариальный резерв яичника, определив объем яичника (менее 5 $см^3$ – снижен) и подсчитав количество антральных фолликулов (менее 5-снижен). При планировании стимуляции овуляции первое ультразвуковое исследование проводится на 3-5 день цикла до начала приема препарата с целью исключения противопоказаний к стимуляции: наличие беременности, кист яичников и новообразований [9,10,11].

Далее УЗ-исследования проводятся через каждые 1-3 дня (в зависимости от результатов очередного исследования, следующий осмотр может быть назначен раньше или позже) до того дня, пока не будет установлен факт произошедшей овуляции либо констатирован факт ее отсутствия.

Доминантный фолликул продолжает увеличиваться в среднем на 2 – 3 мм в день и к моменту овуляции достигает 18 – 24 мм, составляя в среднем 20 мм.

Эхографическими признаками предстоящей овуляции, т.е. признаками зрелого овуляторного фолликула являются:

- размеры доминантного фолликула 18-24 мм
- выявление в доминантном фолликуле яйценосного бугорка
- двойной контур вокруг доминантного фолликула
- фрагментарное утолщение, неровность внутреннего контура доминантного фолликула [8].

Признаки произошедшей овуляции следующие:

- наличие доминантного овуляторного фолликула на предшествующих исследованиях
- наличие свободной жидкости в позадиматочном или параовариальном пространстве
- наличие желтого тела («звездчатой» структуры) на месте доминантного овуляторного фолликул [8].

В результате УЗ-мониторинга могут быть получены различные сведения о развитии фолликулов в яичниках (схема 1).

После подтверждения факта овуляции необходимо оценить полноценность второй фазы менструального цикла для исключения недостаточности лютеиновой фазы. С этой целью проводится УЗИ с оценкой толщины эндометрия и его структуры, а также желтого тела.

- тонкий (менее 9 мм) эндометрий во вторую фазу при наличии желтого тела чаще всего является признаком недостаточности желтого тела или хронического эндометрита, (реже признаками нарушенной рецепции эндометрия к стероидным гормонам, нарушенным его кровоснабжением, иммуногенетическими особенностями эндометрия (синтез факторов роста и др.) [7,8,12].
- отсутствие или слабовыраженный кровоток в режиме ЦДК в желтом теле свидетельствует о его неполноценности [3,5].

Материалы: Для решения поставленной цели в 2008-2010 годах ультразвуковой мониторинг овуляции согласно разработанной методике был проведен 23 пациенткам с бесплодием в плане обследования и 19 пациенткам в процессе индукции овуляции. Результаты полученных исследований заносились в протокол фолликулометрии (рис. 1). Возраст обследуемых был от 19 до 39 лет, средняя длительность бесплодия составила от 1 года до 7 лет. Ультразвуковые исследования проводились трансвагинальным датчиком на аппарате среднего класса SonoAce9900 компании MEDISON.

Результаты: Среди 23 женщин, проходивших ультразвуковые исследования по разработанной методике для установления причины бесплодия, в 2 (8,7%) случаях беременность наступила во время третьего цикла мониторинга овуляции, после уточнения предполагаемого дня овуляции - наиболее благоприятного времени зачатия. Полноценность фаз менструального цикла зарегистрирована в 9 случаях (39%) – эндокринный фактор как причина бесплодия был исключен. Однако у 1 пациентки была заподозрена непроходимость маточных труб (в периовуляторный период отмечалось расширение маточных труб, заполненных жидкостным содержимым), что было подтверждено при эхогистеросальпингографии. И в 1 случае выявлена синехия в матке (подтверждена при гистероскопии). Овуляторные циклы также отмечались и у 3 (13%) женщин с диагностированной недостаточностью лютеиновой фазы, после коррекции которой в 1 случае наступила беременность.

Ановуляторные циклы (все 3 цикла) были зарегистрированы у 6 (23%) пациенток: в 2 случаях – не отмечалось развития фолликулов, 1 случае - либо отсутствие доминнатного фолликула, либо его персистенции, 3 случая – развитие фолликулярной кисты либо лютеинизация неовулировавшего фолликула.

У 5 (21%) женщин, проходивших обследование, было диагностировано сочетание овуляторных и ановуляторных циклов.

Кратность проведения ультразвуковых исследований в течение одного цикла составила в среднем 4 раза (минимальное количество раз – 3, максимальное – 7 посещений при нерегулярном и продолжительном цикле).

В группе женщин, проходивших исследования во время индукции овуляции, коррекция дозировок лекарственных препаратов или схемы лечения проводилась в 100% случаев. Кратность проведения ультразвуковых исследований в течение одного цикла также составила в среднем 4 раза. Беременность наступила в 7 случаях (37%) во втором-четвертом циклах индукции.

Таким образом, разработанная методика мониторинга овуляции позволяет не только достоверно судить о наличии овуляции, но и диагностировать другие причины эндокринного бесплодия, а также некоторые другие факторы бесплодия. Особую ценность УЗ-мониторинг приобретает в индуцированных циклах, когда оценить эффективность индукторов овуляции и коррекцию дозировок лекарственных средств без его применения просто невозможно. Очень важно ежемесячное подробное отражение в протоколах данных УЗ-мониторинга, что позволяет установить определенные закономерности и избежать ряда «лишних» осмотров и анализов. Проведенные исследования позволяют сделать вывод о преимуществах разработанной методики диагностики овуляции, что имеет важное медицинское, социальное и экономическое значение.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гинекологическая эндокринология. / В.Н. Серов [и др.].– М.1994.– 36-41 с.
2. Гормонотерапия при ановуляции у женщин. / Т.В. Овсянникова [и др.] // РМЖ.– 1999.– №6.– С.23-26.
3. Допплерография в гинекологии / Под. ред. Б.И.Зыкина, М.В.Медведева.– М.: РАВУЗДПГ: Реальное время, 2000. – С. 93-106.
4. Дуда, И.В. Клиническая гинекология / И.В. Дуда, Вл.И. Дуда, В.И. Дуда. – Мн.1999. – Т.2. – 289 с.
5. Капе, С. Трансвагинальная цветовая допплерография в диагностике бесплодия / С. Капе, А. Карьяк // Medline [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://www.docguide.com/news/content.nsf/WebSearchFrameSet?OpenForm&dt=g&id=48DD. – Дата доступа:03.03.2009.
6. Клинические рекомендации: акушерство и гинекология / под редакцией В.И. Кулакова.– Выпуск 2.– М. «ГЭОТАР-МЕДИА» 2006.– С. 472-491.
7. Клиническое руководство по ультразвуковой диагностике: в 5т. / под ред. В.В. Митькова, М.В. Медведева.– М.: Издательский дом Видар-М, 2003. – Т.3.-ультразвуковое исследование яичников/ Б.И. Зыкин, О.В. Проскурякова, М.Н. Буланов.– 2003.– С. 132-174.
8. Лукьянова Е.А. Преимущества ультразвукового мониторинга овуляции / Е.А.Лукьянова, В.Л.Силява // Охрана материнства и детства.-№1.(13).-2009
9. Назаренко, Т.А. Стимуляция функции яичников/ Т.А. Назаренко.– М.: МЕДпрес-информ,2008.– С. 35-38.
10. Саидова, Р.Я. Возможность проведения гормональной терапии в репродуктивном периоде / Р.Я. Саидова // РМЖ.– 2003.– №28.– С.1591.
11. Сметник, В.П. Неоперативная гинекология / В.П. Сметник, Л.Г. Тумилович.– СПб,1995.– 95 с.
12. Тотоян, Э.С. Участие моноаминов в патогенезе некоторых форм эндокринного бесплодия / Э.С. Тотоян, Г.Г. Долян, З.А. Авакян // Проблемы эндокринологии.– 1991.– №5.– с.192-193.

FOLLICULOMETRIA IN MODERN PRACTICE

Lukyanova E. A., Silyava V.L.
Health care institution “6-th city clinical hospital”, Minsk

Abstract

Folliculometria is the method of the research allowing not only to establish the fact of the occurred ovulation but also to estimate full value of phases of a cycle, and also to assume ovulation time. In the article are described the results of experience of use of the given technique under the developed schemes and reports.

схема 1

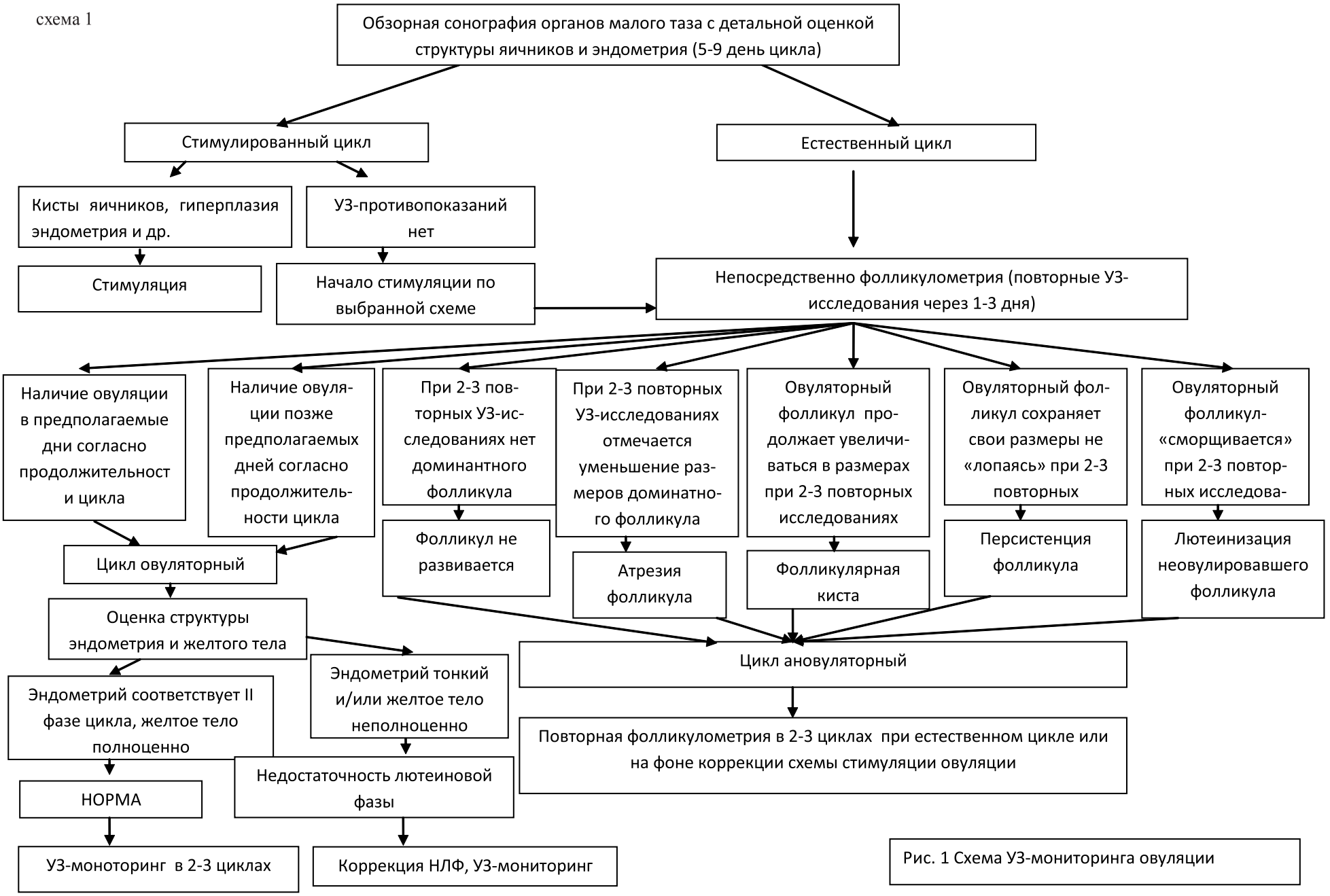

Рис. 1 Схема УЗ-мониторинга овуляции

УДК 618.17-008.8:818.2:616.39

РАДИОВОЛНОВАЯ РЕЗЕКЦИЯ ЦЕРВИКАЛЬНОГО КАНАЛА ПРИ ВЫПОЛНЕНИИ АМПУТАЦИИ МАТКИ КАК АЛЬТЕРНАТИВА ТОТАЛЬНОЙ ГИСТЕРЭКТОМИИ

О.С. Лобачевская, К.Ф. Агабеков, С,Н. Лагуто, И.В. Борис, А.И. Костишин
БГМУ, УЗ «6-я городская клиническая больница» г. Минск

Реферат

Исследование посвящено разработке и внедрению метода хирургического лечения больных миомой матки с высоким риском интра- и послеоперационных осложнений. Предложенная радиоволновая резекция цервикального канала при ампутации матки позволяет сократить длительность операции, сохраняет каркас тазового дна, а также снижает риск возникновения опухолевых заболеваний шейки матки в отдаленным послеоперационном периоде.

Ключевые слова: *миома матки, ампутация матки, радиоволновая деструкция цервикально канала*

Продолжающийся рост гинекологической заболеваемости диктует необходимость совершенствования медицинской помощи женщинам с целью улучшения репродуктивной функции как основной медицинской составляющей воспроизводства населения [3]. Миома матки – это доброкачественное узловое образование, возникающее в ее мышечном слое, поражая незрелые клетки [1,3,7]. На сегодняшний день это заболевание считается одним из самых распространенных, поскольку по статистике им страдает каждая четвертая женщина детородного возраста. Актуальность проблемы эффективного лечения миомы матки обусловлена прежде всего широкой распространённостью данной патологии, необходимостью правильного выбора объёма хирургического лечения данной патологии, зачастую учитывая такие факторы, как возраст пациенток, наличие патологических процессов в шейке матки, экстрагенитальной патологии, требующей сокращения времени операции, уменьшения интраоперационной кровопотери и травматизма [6,9,16].

Таким образом, проведение радикальных оперативных вмешательств у пациенток этой категории сопряжено с высоким риском интра- и послеоперационных осложнений. Очевидной является актуальность разработки и внедрения методов хирургического лечения, альтернативных экстирпации матки у больных с высоким риском интра- и послеоперационных осложнений.

На базе гинекологического отделения учреждения здравоохранения «6-я городская клиническая больница г. Минска» разработан и внедрен в клиническую практику метод хирургического лечения миомы матки, заключающийся в надвлагалищной ампутации матки с радиоволновой резекцией цервикального канала - новой щадящей хирургической технологии лечения патологических состояний шейки матки. Высокочастотная радиоволновая хирургия - бесконтактный метод разреза и коагуляции мягких тканей с помощью высокочастотных радиоволн (3,8-4,0 МГц). Радиосигнал, передаваемый «активным» или «хирургическим» электродом, вызывает выпаривание внутриклеточной жидкости и, вследствие этого, рассечение тканей или их коагуляцию (в зависимости от выбранной формы волны). Высокочастотные волны поглощаются внутриклеточной жидкостью, тем самым снижая риск повреждения прилегающих органов и тканей [4,5,9,13,15]. Для решения поставленной цели использовался радиоволновой хирургический генератор «Сургитрон™».

К преимуществам высокочастотной радиоволновой хирургии 3,8-4,0 МГц относятся:

1. Минимальное повреждение тканей:
- степень термического повреждения в 3 раза меньше по сравнению с традиционным электрохирургическим воздействием и в 2-3 раза меньше по сравнению с большинством лазеров; отсутствие коагуляционного струпа, обугливания тканей и глубокого некроза;
- отсутствие кровяного сгустка в ране после разреза;
- минимальный некроз в области операционной раны и прилежащих тканей 15-20μm;
- минимальный отек тканей; отсутствие лейкоцитарной инфильтрации в ране и, как следствие, снижение риска развития воспаления.
2. Ускорение процессов регенерации тканей:
- выраженная, ранняя (с 3-х суток) репарация и эпителизация тканей и их восстановление;
- отсутствие повышенного раневого отделяемого;
- раннее полное заживление тканей без образования грубого рубца;
- снижение болезненности тканей при радиоволновой дисекции за счет коагуляции нервных окончаний.
3. Стерилизующий эффект радиоволн частотой 3,8-4,0 МГц:
- снижение риска послеоперационных осложнений.
4. Работа в «сухом» операционном поле.
5. Высокий косметический эффект.

В 2009-2010 годах в гинекологическом отделении было пролечено 15 пациенток, страдающих миомой матки, которым требовалось хирургическое лечение в объёме тотальной гистерэктомии. Все пациентки имели тяжёлую экстрагенитальную патологию и высокий риск осложнений, что послужило причиной выбора альтернативного метода оперативного лечения, заключавшегося в субтотальной гистерэктомии с радиоволновой резекцией цервикального канала с последующим гистологическим исследованием резецированных фрагментов.

Как известно, выполняемая одной и той же бригадой хирургов при приблизительно одинаковых условиях работы, операция экстирпации матки занимает больше времени чем надвлагалищная ампутация матки.

Сокращение времени оперативного вмешательства несомненно важно у пациенток с сопутствующей экстрагенитальной патологией, так как автоматически сокращается время анестезиологического пособия и снижается риск развития осложнений, связанных с наркозом. Кроме того, снижается общая кровопотеря за счёт отсутствия интраоперационного кровотечения из культи влагалища во время отсечения шейки от сводов влагалища.

Запаивание сосудов, как кровеносных, так и лимфатических при проведении радиоволновых операций, а также заживление тканей без ожогов предотвращают раз-

витие лимфореи, которая вызывает у пациенток физический и психологический дискомфорт.

Сохранение шейки матки особенно важно у пациенток со сниженным иммунитетом, в частности, при различных иммунодефицитах, которые встречаются и у больных сахарным диабетом, так как швы культи влагалища, формирующейся при проведении экстирпации матки постоянно инфицируются за счёт наличия микрофлоры во влагалище, что нередко приводит к развитию перикультитов, а иногда и более распространённых воспалительных процессов малого таза.

Помимо этого, сохранение шейки матки у прооперированных пациенток способствует сохранению каркаса тазового дна. Это не сопровождается в последующем дискомфортом при половой жизни и является профилактикой опущения стенок влагалища и энтероцеле в будущем, что нередко наблюдается у женщин после тотальной гистерэктомии и требует выполнения пластических операций.

Мы изучали особенности акушерско–гинекологического анамнеза, частоту и структуру экстрагенитальной патологии, особенность хирургического лечения, в частности, длительность операции (учитывая размеры матки, наличие спаечного процесса в малом тазу и, как следствие, технические сложности), интраоперационную кровопотерю, течение послеоперационного периода, длительность стационарного лечения и наличие послеоперационных осложнений.

Изученные группы были схожими по возрасту пациенток, частоте и структуре экстрагенитальной патологии. Возраст пациенток варьировал от 40 до 54 лет.

У 76,9% больных была выявлена экстрагенитальная патология. Из них артериальная гипертензия - у 3 (25,3%), хронический гломерулонефрит, нефротическая форма - 1 (7,6%), хронический тонзиллит - 1 (7,6%), хронический гастрит - 1 (7,6%), остеохондроз позвоночника - 1 (7,6%), варикозное расширение вен нижних конечностей -1 (7,6%), вторичная анемия - 2 (15,3%), СД 2 типа - 1 (7,6%).

Для сравнения результатов лечения была выбрана контрольная группа из 20 пациенток, которым была выполнена экстирпация матки.

Общая продолжительность операции у женщин основной группы снизилась и составила 60.8±8 минут, а у пациенток контрольной - 82±9 минут, при этом операции выполнялись одними и теми же бригадами хирургов.

Кровопотеря во время операции не превысила 500 мл и составила 350±50 мл в основной группе, в то время как в контрольной группе этот показатель составил 520±50 мл.

Интраоперационных осложнений не было ни у одной пациентки основной группы.

Ранний послеоперационный период у всех пациенток основной группы протекал без особенностей, требовавших назначение дополнительных антибактериальных, обезболивающих препаратов, а также инфузионных сред.

Срок послеоперационного пребывания в стационаре у больных основной группы снизился до 7,0±0 суток в сравнении с пациентками контрольной группы - 7,5±0,5.

Проведенные исследования позволяют сделать вывод о преимуществах метода хирургического лечения миомы матки с использованием радиоволновой резекции цервикального канала при выполнении ампутации матки, что имеет большое медицинское, социальное и экономическое значение: снижение длительности операции и уменьшение объёма кровопотери, сокращение длительности пребывания больных в стационаре, повышение экономической эффективности лечения.

Выполнение радиоволновой резекции цервикального канала при ампутации матки сохраняет каркас тазового дна, что является профилактикой опущения стенок влагалища, а также снижает риск возникновения опухолевых заболеваний шейки матки в отдаленном послеоперационном периоде.

Предложенный нами метод особенно показан пациенткам с выраженной экстрагенитальной патологией, требующей сокращения длительности операции и создания условий для лучшего восстановления организма.

ЛИТЕРАТУРА

1. Сидорова И.С. Миома матки. – М.: МИА, 2003. – 256 с.
2. Бургхардт Э., Пикель Г., Жирарди Ф. Кольпоскопия. Атлас и руководство. – М.: Мед. Литература, 2008 – 199 с.
3. Гинекология: руководство для врачей. / Под ред. В.Н.Серова, Е.Ф.Кира. – М., 2008 – 840 с.
4. Дамиров М.М. Лазерные, криогенные и радиоволновые технологии в гинекологии. – М:, «БИНОМ», 2004 – 172 с.
5. Карелов А.К. Физиохирургические методы лечения заболеваний шейки матки. /Глава в монографии В.Н.Прилепской «Патология шейки матки и генитальные инфекции». – М.: МЕДпресс-информ, 2008 – с.115 –118.
6. Ковалев М.И. Низкоинтенсивное и высокоэнергетическое лазерное излучение в акушерстве и гинекологии. – М., 2000 – 173 с.
7. Клиническая онкогинекология: Руководство для врачей. /Под ред. В.П.Козаченко – М.: Медицина, 2005 – 376 с.
8. Кудинов С.В., Крылов Г.Г. Новые технологии в радиохирургии патологии шейки матки.// матер. Междун. конгресса «Радиоволновая хирургия на современном этапе». – М., 2004 – с. 111 – 112.
9. Легков В.А. Радиохирургическое лечение доброкачественных заболеваний шейки матки. Автореф. дисс. канд. мед. наук. – М., 2000 – 19 с.
10. Майстренко Н.Л., Юшкин А.С., Кольц А.В., Калашников С.А. Преимущества радиоволновой диссекции тканей. //матер. Междун. конгресса «Радиоволновая хирургия на современном этапе». – М., 2004 –с.16.
11. Роговская С.И., Прилепская В.Н. Новые технологии в профилактике рака шейки матки // Гинекология – 2008 – № 1, Т.10 – С. 3 – 6.
12. Русакевич П.С. Заболевания шейки матки. – Мн., 2000 – 368 с.
13. Сахаутдинова И.В., Гаибова Н.Т. Радиоволновая хирургия в гинекологической практике/ Глава в монографии В.Н.Прилепской «Патология шейки матки и генитальные инфекции». – М.: МЕДпресс- информ, 2008 – сс. 119 – 124.
14. Шабалова И.П., Полонская Н.Ю. Основы цитологической диагностики. – М.: ГОЭТАР-Медиа, 2009 – 136 с.

15. Massad L.S., Collins Y.C., Meyer P.M. Biopsy correlates of abnormal cervical cytology classified using the Bethesda system // Gynecol. Oncol. – 2001 – Vol. 82 – pp. 516 – 522.
16. Yost N.P., Santoso J.T., McIntire D.D. Postpartum regression rates of antepartum cervical intraepithelial neoplasia II and III lesions. // Obstet. Gynecol. – 1999 – Vol. 93 – pp. 359 – 362.

RADIO-WAVE RESECTION OF CERVICAL CANAL DURING THE CARRYING OUT OF UTERUS AMPUTATION AS AN ALTERNATIVE TO TOTAL HYSTERECTOMY

Lobachevskaya O.S., Agabekov K.F., Laguto S.N., Boris I.V., Kostishin A.I.
Belarusian State Medical University, 6-th city clinical hospital, Minsk

Abstract

The research is dedicated to the development and implementation of method of surgical treatment of patients with hysteromyoma with the high risk of intra- and postsurgical complications. The suggested radio-wave resection of cervical canal during uterus amputation allows to reduce the duration of operation, preserves the frame of the pelvic floor, and also reduces the risk of occurrence of tumor diseases of cervix uteri in the remote postsurgical period.

Key words: hysteromyoma, uterus amputation, radio-wave destruction of cervical canal

УДК 616-058.86 (476)

ПЕРВИЧНАЯ ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ ДЕТЕЙ В РЕСПУБЛИКЕ БЕЛАРУСЬ – ОСНОВНЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ И ТЕНДЕНЦИИ

Т.В. Маханькова
УО «Витебский государственный медицинский университет», г. Витебск

Реферат

Проведен анализ первичной заболеваемости детей 0-14 лет в Республике Беларусь за последние 10 лет, выявлены основные тенденции в развитии/снижении заболеваемости за исследуемый период, определен удельный вес патологий в разрезе возрастных категорий, особенности, характерные для каждого региона страны.

***Ключевые слова**: первичная заболеваемость, дети, прирост, тенденция, нозология.*

Заболеваемость - важнейший показатель состояния общественного здоровья, характеризующий распространенность, структуру и динамику зарегистрированных врачами болезней среди населения в целом или в отдельных его группах (возрастных, половых, территориальных, профессиональных и др.) и служащий одним из критериев оценки работы врача, медицинского учреждения, органа здравоохранения [1].

Наиболее важным критерием здоровья детского населения в социально-гигиеническом аспекте является уровень детской заболеваемости. Показатель заболеваемости позволяет судить о состоянии устойчивости детского организма к неблагоприятным факторам окружающей среды, функциональном состоянии организма ребенка в разные возрастные периоды, качестве медицинского обслуживания. Исследование этого уровня, а также структура, динамика и районные особенности заболеваемости детей являются основой для разработки и проведения эффективных мер по укреплению здоровья.

Цель исследования – оценить заболеваемость детей в возрасте 0-14 лет за период 2000-2009гг. в разрезе областей РБ, возрастных групп и по отдельным нозологиям.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для расчетов использовались данные Республиканского центра гигиены, эпидемиологии и общественного здоровья, Национального статистического комитета Республики Беларусь о численности детского населения соответствующих возрастов, анализ и оценка общей и первичной заболеваемости проводились на основании статистической отчетной формы «1-Дети». Методы обработки и отражения данных – аналитический, графический.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЯ

В структуре населения Беларуси процент детского населения составляет 14,6 % на 2009г. В 2000г. эта цифра составляла 18,9% [2]. Учитывая рост показателя рождаемости за 2000-2009 гг. на 23,4%, снижение удельного веса детей в структуре населения говорит о так называемых

признаках демографической старости в республике (в структуре населения более 12% перешагнули шестидесятилетний рубеж).

Первичная заболеваемость детей 0-14 лет по всем классам заболеваний за последние 10 лет выросла и в 2009г. составила 191003,8 случаев на 100 тысяч детского населения, что превышает показатели заболеваемости детей в 2000 г. на 40,84%. (Рис. 1)

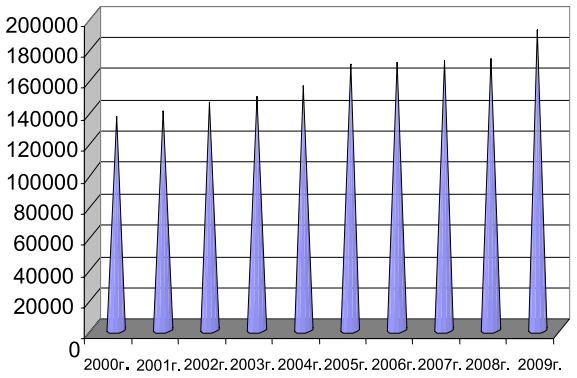

Рисунок 1 Заболеваемость детского населения Республики Беларусь (0-14 лет) с впервые в жизни установленным диагнозом за 2000-2009 гг. (на 100 тысяч населения).

Исходя из данных, приведенных в табл.1, наибольший удельный вес по республике в структуре заболеваемости среди детей имеют болезни органов дыхания (71,86%), на втором месте стоят болезни нервной системы и органов чувств (6,38%), на третьем – инфекционные и паразитарные болезни (4,96%). Четвертое, пятое, шестое места распределены следующим образом: травмы и отравления (4,75%), болезни кожи и подкожной клетчатки (3,8%), болезни органов пищеварения (2,94%).

Наибольший темп прироста, или скорость роста первичной заболеваемости в год, был в следующих классах нозологий: новообразования (6,95%), симптомы, признаки и отклонения от нормы, выявленные при клинических и лабораторных исследованиях, НКД (6,83%), врожденные аномалии (6,08%), болезни органов дыхания (4,53%) (рис. 2).

Ряд нозологий продемонстрировал тенденцию к снижению первичной заболеваемости за анализируемый период. Скорость снижения заболеваемости в год составляла: 3,52% - болезни системы кровообращения, 3,2% инфекционные и паразитарные заболевания, 3,13% - болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ (рис. 3).

Эти данные отражают ситуацию по стране в целом, но каждая область по показателям первичной заболеваемости детей, тенденциям и прогнозам имеет свои территориальные особенности [3].

По темпам прироста первичной заболеваемости детского населения за 2000-2009 гг. из областей Республики Беларусь на первое место вышла Гродненская область (4,19), затем идут Гомельская область (3,87) и г. Минск (3,85). Показатели темпа прироста на данных территориях превышают средний показатель по республике, который составляет 3,57 (табл. 2).

Ранжирование первичной заболеваемости по среднегодовому темпу прироста в разрезе областей и нозологий приведено в таблице 3. Данные отражают вклад областей в структуру первичной заболеваемости детей по Беларуси, а также тенденцию к увеличению/снижению числа случаев впервые в жизни установленных диагнозов в регионах. Наиболее интересной является информация, позволяющая представить общую ситуацию в конкретной области: какие нозологии в регионе дали наибольший прирост первичной заболеваемости за 10 лет, какое

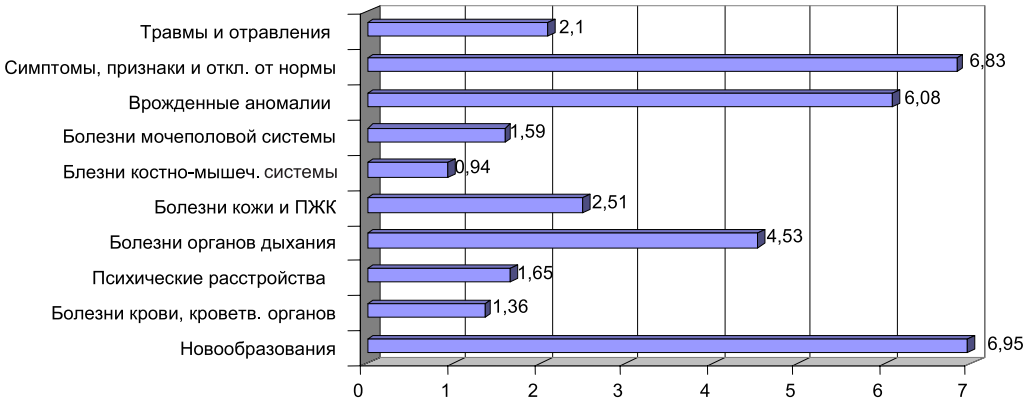

Рисунок 2 Среднегодовые темпы прироста первичной заболеваемости детей 0-14 лет Республики Беларусь за 2000-2009 гг. (в %).

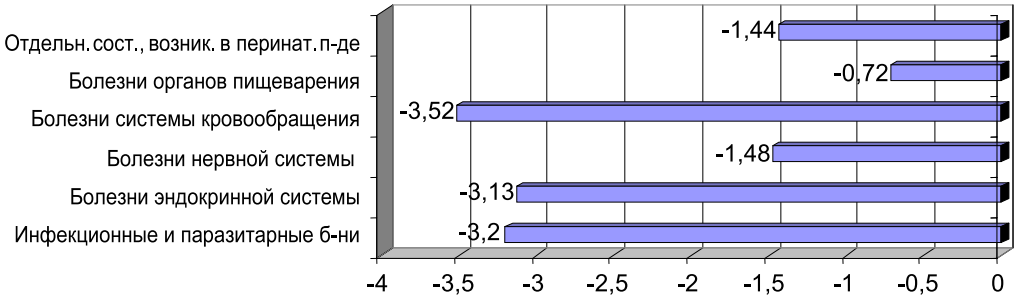

Рисунок 3 Среднегодовые темпы снижения первичной заболеваемости детей 0-14 лет Республики Беларусь за 2000-2009 гг. (в %).

Таблица 1 Ранги среднегодовых показателей (Срг.) и темпов прироста (Тпр.), структура заболеваемости с впервые в жизни установленным диагнозом детей 0-14 лет Республики Беларусь за 2000-2009 г.

Нозологии	Дети 0-14 лет					
	Срг.	Ранг	Тпр.	Ранг	Уд.вес	Ранг
Некоторые инфекционные и паразитарные болезни	7924,5	3	-3,2	15	4,96	3
Новообразования	225,7	16	6,95	1	0,14	16
Болезни крови, кроветворных органов и отдельные нарушения, вовлекающие иммунный механизм	1076,4	12	1,36	9	0,67	12
Болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ	698,0	13	-3,13	14	0,44	13
Психические расстройства и расстройства поведения	1289,9	10	1,65	7	0,81	10
Болезни нервной системы и органов чувств	10202,4	2	-1,48	13	6,38	2
Болезни системы кровообращения	599,1	14	-3,52	16	0,37	14
Болезни органов дыхания	114875,0	1	4,53	4	71,86	1
Болезни органов пищеварения	4695,0	6	-0,72	11	2,94	6
Болезни кожи и ПЖК	6082,0	5	2,51	5	3,8	5
Блезни костно-мышечной и соединительной ткани	1310,3	9	0,94	10	0,82	9
Болезни мочеполовой системы	1413,4	8	1,59	8	0,88	8
Отдельные состояния, возникающие в перинатальном периоде	1105,7	11	-1,44	12	0,69	11
Врожденные аномалии (пороки развития), деформации и хромосомные нарушения	556,9	15	6,08	3	0,35	15
Симптомы, признаки и отклонения от нормы, выявленные при клинических и лабораторных исследованиях, не классифицированные в других рубриках	1428,7	7	6,83	2	0,89	7
Травмы и отравления	7600,4	4	2,1	6	4,75	4

Таблица 2. Заболеваемость детского населения Республики Беларусь (0-14 лет) с впервые в жизни установленным диагнозом за 2000-2009 гг. (на 100 тысяч населения).

Годы	Брестская область	Витебская область	Гомельская область	Гродненская область	г.Минск	Минская область	Могилевская область	РБ
2000 г.	110245,7	120792,4	133486,4	115837,2	188863,1	142225,1	130955,7	135615,7
2001 г.	110947,9	124292,5	137216,8	121760,5	197218,5	141716,3	136981,8	139376,4
2002 г.	107493,6	130809,8	137793,9	126502,9	212626,6	147403	148377,1	144945,7
2003 г.	112374,9	131528	146765,4	126974,8	221651,5	147979,3	147590,3	148735,6
2004 г.	113487,6	131837,5	151992,5	132294,6	231052,8	160070,4	162047,9	155516,3
2005 г.	127336,4	143837,6	167458,7	140683,8	245680,7	173325,9	175089,3	168758,4
2006 г.	127338,2	148626,4	169071,7	143706,5	246247,3	175228,8	176418,7	170652,6
2007 г.	133951,1	143060,5	169968	150493,2	251719,4	170082,1	171615,4	171816,7
2008 г.	124734,1	147470	171999,4	150763,5	257737,8	173688,9	164840,8	172234,2
2009 г.	144401	167449,4	191286,7	180074,5	274291,1	191642,8	170351,6	191003,8
Тпр.	2,97	3,08	3,87	4,19	3,85	3,27	2,93	3,57
Срг.	121231,1	138970,4	157704	138909,2	232728,9	162336,3	158426,9	159865,5

ранговое место в республике занимает конкретная область в зависимости от имеющихся темпов прироста, по каким классам удалось достигнуть результатов в снижении заболеваемости за исследуемый период.

Брестская область. Наибольшие темпы прироста (Тпр.%) у детей по области имеют новообразования (8,27%), травмы и отравления (4,98% - 1 ранговое место в нозологической группе), болезни органов дыхания (3,81%). Последний показатель, несмотря на свое значение в пределах региона, является самым низким по сравнению с аналогичными показателями других областей. Отчетливое снижение темпов первичной заболеваемости

Таблица 4. Первичная заболеваемость детей 0-14 лет в 2009гг. (на 100000 тыс. детей соответствующего возраста).

Нозологии	2009г.							
	до года	%	1-4 лет	%	5-9 лет	%	10-14 лет	%
Всего:	164089,5		264583,9		182778,6		146880,9	
Инфекционные и паразитарные болезни	4294,6	2,6	9879,4	3,7	7891,3	4,3	3359,4	2,3
Новообразования	1203,0	0,7	226,5	0,1	132,4	0,1	172,5	0,1
Болезни крови	6890,3	4,2	1411,2	0,5	299,8	0,2	157,7	0,1
Болезни эндокринной системы	1353,7	0,8	159,8	0,1	486,1	0,3	910,7	0,6
Психические расстройства	65,1	0,04	1059,6	0,4	1948,6	1,1	1108,2	0,8
Болезни нервной системы	2331,5	1,4	523,0	0,2	684,2	0,4	1232,2	0,8
Болезни глаза и придаточ ап-та	5686,4	3,5	5136,3	1,9	4526,5	2,5	4581,6	3,1
Болезни уха и сосцевидного отростка	2925,1	1,8	7744,8	2,9	4431,9	2,4	2176,6	1,5
Болезни системы кровообращения	245,6	0,1	264,7	0,1	401,5	0,2	707,7	0,5
Болезни органов дыхания	101246,7	61,7	214675,4	81,1	140701,6	77,0	107032,4	72,9
Болезни органов пищеварения	5287,3	3,2	4795,5	1,8	3880,5	2,1	4227,8	2,9
Болезни кожи и подкожной клетчатки	6679,1	4,1	7843,7	3,0	5808,6	3,2	4940,0	3,4
Болезни костно-мышечной системы	572,2	0,3	543,7	0,2	1137,3	0,6	2265,6	1,5
Болезни мочеполовой системы	1583,5	1,0	2068,3	0,8	1332,3	0,7	1019,6	0,7
Отд.состояния, возн.в перинат. периоде	13195,5	8,0						
Врожденные аномалии	4799,8	2,9	726,8	0,3	286,3	0,2	193,0	0,1
Сим-мы, признаки и отклон-ия от нормы	3635,0	2,2	1136,2	0,4	1567,9	0,9	1205,9	0,8
Травмы и отравления	2095,2	1,3	6389,0	2,4	7261,9	4,0	11583,8	7,9

отмечено среди болезней крови и кроветворных органов (-8,11%), болезней эндокринной системы (-10,96%) – это лучшие показатели среди всех областей РБ

В Витебской области значительно увеличилась частота врожденных аномалий, новообразований и болезней органов дыхания (темпы прироста 5,91%, 5,1%, 4,08% соответственно). Среднегодовой показатель болезней органов пищеварения (2805,5) – самый низкий в республике, но по темпу прироста за последнее десятилетие (3,3%) область вышла на 1 ранговое место. Значительных результатов область достигла в снижении заболеваемости по группам: болезни системы кровообращения (-1,67%) и психические расстройства и расстройства поведения (-9,38%). Среди областей это лучшие показатели в разрезе вышеуказанных нозологий и одни из лучших показателей в стране по снижению заболеваемости в целом.

Гомельская область по темпу прироста врожденных аномалий занимает первое место в республике (10,25%), а также имеет самые высокие показатели по темпу прироста болезней системы кровообращения (4,74%) и болезням мочеполовой системы (4,12%). Внутри по области значительно приросли новообразования (6,73%) и симптомы, признаки и отклонения от нормы (6,2%). Сравнивая среднегодовые показатели первичной заболеваемости по болезням эндокринной системы (918,5), органов пищеварения (6176,2), кожи подкожной клетчатки (8402,2), Гомельская область демонстрирует самые высокие цифры среди регионов и занимает 1 ранговое место. В снижении темпов прироста заболеваемости за последние годы достигнуты частичные успехи, которые относятся к таким классам нозологий, как отдельные состояния, возникающие в перинатальном периоде (-4,97%), инфекционные и паразитарные болезни (-2,58%), болезни костно-мышечной системы (-0,14%).

По Гродненской области наиболее высокие темпы прироста продемонстрировали болезни органов дыхания (6,08%), болезни крови и кроветворных органов (6,25%) и новообразования (3,7%). По Тпр% в первых двух группах Гродненская область имеет самые высокие показатели в стране по соответствующим нозологиям и занимает 1 ранговое место. Новообразования при этом, хотя и входят в число лидеров прироста внутри области, имеют самый низкий прирост по республике. Также болезни крови и кроветворных органов имеют наибольший среднегодовой показатель первичной заболеваемости в РБ. В отношении снижения частоты впервые возникшей патологии лучшие результаты среди областей Гродненская область продемонстрировала по болезням органов пищеварения (-4,14%) и болезням костно-мышечной системы и соединительной ткани (-1,81%). По классу заболеваний «симптомы, признаки и отклонения от нормы» среднегодовые темпы снижения первичной заболеваемости составляют -20,85%. Это один из лучших «отрицательных» показателей по всем нозологиям, при том, что в целом вышеуказанная рубрика показала прирост заболеваемости второй по значению после новообразований.

В Минске по приросту среди нозологий лидируют симптомы, признаки и отклонения от нормы (13,55%), болезни нервной системы (9,38%) и психические расстройства (7,98%). Самое большое количество первых ранговых мест в республике по среднегодовому показателю первичной заболеваемости обусловлено, вероятно, наибольшим количеством населения, в том числе дет-

Таблица 3 Ранжирование территории по вкладу различных патологий в состояние здоровья детей 0-14 лет с впервые в жизни установленным диагнозом.

Территории Город/ Область		Инфекционные и паразитарные болезни	Новообразования	Бол-и крови и кровет. орг.и отд.наруш. вов-щие иммун. мех-м	Б-ни эндокрин.с-мы, р-ва пит и наруш обмена в-в	Психические р-ва и р-ва поведения	Б-ни нервн.с-мы и орг. чувств	БСК	Б-ни орг.дыхания
Брестская обл.	Тпр%	-2,06	8,27	-8,11	-10,96	2,8	2,95	-6,21	3,81
	Ранг	3	3	7	7	3	5	4	7
	Срг.	6388,1	109,3	894,1	803,1	1167,3	6590,7	374,4	89751,8
	Ранг	7	5	4	3	3	6	4	7
Витебская обл.	Тпр%	-5,02	5,1	2,67	0,33	-9,38	3,06	-11,67	4,08
	Ранг	6	5	3	4	7	4	7	4
	Срг.	8229,8	98,9	598,9	464	730,8	7232,4	346,7	106504,2
	Ранг	3	6	7	7	7	5	6	5
Гомельская обл.	Тпр%	-2,58	6,73	4,39	1,78	0,86	5,3	4,74	4,84
	Ранг	4	4	2	3	5	2	1	2
	Срг.	8199,8	179,1	1300,1	918,5	1089,5	9132,5	523,3	108752,8
	Ранг	4	3	2	1	5	3	3	4
Гроднен ская обл.	Тпр%	-4,8	3,7	6,25	-9,7	-4,17	-0,66	0,27	6,08
	Ранг	5	7	1	6	6	6	3	1
	Срг.	7633,1	91,1	2039	843,5	887,1	6400,1	352,3	101483,4
	Ранг	5	7	1	2	6	7	5	6
г.Минск	Тпр%	-0,74	4,88	0,15	1,96	7,98	9,38	0,34	4,65
	Ранг	1	6	5	2	1	1	2	3
	Срг.	9140,2	658,3	748,9	650,6	2273,7	14954,1	1130,6	163981
	Ранг	2	1	6	4	1	1	1	1
Минская обл.	Тпр%	-1,09	10,87	0,19	-6,18	2,01	3,95	-9,54	3,92
	Ранг	2	1	4	5	4	3	6	6
	Срг.	6865,1	226	1262,1	610,7	1150,3	8191,4	1010,2	118388,2
	Ранг	6	2	3	5	4	4	2	2
Могилев ская обл.	Тпр%	-7,03	10,43	0,12	4,71	3,84	-21,32	-7,98	3,97
	Ранг	7	2	6	1	2	7	5	5
	Срг.	9348,3	138,8	768,8	537	1315,7	14902,3	281	109677,5
	Ранг	1	4	5	6	2	2	7	3

ского, проживающим на территории столицы. Поэтому наиболее показательными являются именно темпы прироста за истекший период. А это – первые ранговые места вышеперечисленных классов заболеваний, а также болезни кожи и ПЖК (4,87%), костно-мышечной системы и соединительной ткани (2,77%). Снижение заболеваемости отмечается только в двух группах нозологий: инфекционные и паразитарные заболевания (-0,74% - самый низкий показатель снижения заболеваемости по республике) и отдельные состояния, возникающие в перинатальном периоде (-7,92% - самый высокий показатель снижения заболеваемости по республике).

Минская область отмечена наиболее значительным приростом новообразований (10,87%) – 1 ранговое место. Также в области отмечается большое количество выявленных врожденных аномалий (Тпр%-10,2) и симптомов, признаков и отклонений от нормы (6,23%). За анализируемый период снизилось количество болезней мочеполовой системы (-1,6% - лучший показатель среди областей), костно-мышечной системы и соединительной ткани (-1,8%).

Могилевская область имеет высокие темпы прироста болезней эндокринной системы (4,71%), отдельных состояний, возникающих в перинатальный период (8,12%) – первые ранговые места по Тпр% и Срг. Возросло количество новообразований (10,43%) и отклонений от норм (8,44%), среднегодовая первичная заболеваемость, по которым также первая в республике. В снижении заболеваемости патологий нервной системы Могилевская область достигла лучшего показателя по областям (-21,32%). Это также самое значительное снижение темпов прироста заболеваемости среди всех нозологий. Также в регионе заметно снизилось количество впервые выявленных болезней системы кровообращения (-7,98%) и инфекционных и паразитарных болезней (-7,3% - лучший региональный показатель), хотя в последнем случае, несмотря на значительные достижения, среднегодовой показатель первичной заболеваемости соответствует первому ранговому месту по республике.

Анализируя первичную заболеваемость детей 0-14 лет в разрезе возрастных групп за последний год (табл. 4), можно увидеть, что чаще заболевают дети в возрасте 1-4 лет. Во всех возрастных группах безусловное лидерство принадлежит болезням органов дыхания (61,7-81,1% от всей первичной заболеваемости). Частота встречаемости патологий значительно варьирует в зависимости от возраста. Так, у детей в возрасте до года, значительный процент впервые выявленной патологии приходится на отдельные состояния, возникающие в перинатальном периоде (8,0%) и болезни крови и кроветворных органов (4,2%). Затем идут болезни глаза и придаточного аппарата (3,5%) и болезни органов пищеварения (3,2%). В возрасте 1-4 лет практически одинаковые доли занимают инфекционные и паразитарные болезни (3,7%) и болезни кожи и ПЖК (3,0%). Более актуальными становятся болезни уха и сосцевидного отростка (2,9%), травмы и отравления (2,4%). В возрасте 5-9 лет у детей увеличивается удельный вес инфекционных и паразитарных болезней (4,3%). Доля травматизма и отравлений в общей структуре первичной заболеваемости растет (4,0%) и опережает патологию кожи и ПЖК, хотя удельный вес этой нозологии в данной возрастной группе увеличился по сравнению с предыдущим периодом. Детский возраст 10-14 лет характеризуется высоким уровнем травматизма (7,9%). Болезни кожи и ПЖК, при уменьшении абсолютных показателей первичной заболеваемости, занимают ещё больший удельный вес в структуре патологий (3,4%). Более актуальной становится проблема заболеваний органов зрения (3,1%), что, вероятно, связано с периодом интенсивных нагрузок обучающего процесса в школах, а также увеличение заболеваний органов пищеварения (2,9%).

ВЫВОДЫ

Первичная заболеваемость детей 0-14 лет в Республике Беларусь увеличилась более, чем на 40% за последние 10 лет. Значительно возросло количество новообразований и врожденных патологий, что частично может отражать экологически неблагоприятную ситуацию в стране. Заболевания органов дыхания остаются лидирующими среди нозологий у детей во всех возрастных группах, и тенденция к росту сохраняется. Удельный вес патологий различается в зависимости от возраста детей. На территории РБ имеются значительные региональные различия в темпах прироста и снижения первичной заболеваемости в разрезе нозологических групп. Каждая из областей имеет первые ранговые места по отношению к темпам прироста различных патологических состояний, но по результатам прошедшего периода в наиболее критическом состоянии находятся Гродненская, Гомельская области и г. Минск. Также продолжается рост социально значимых нозологий, требующих особого внимания в отношении фармакотерапии, случаи нерационального использования которой могут лежать в основе хронизации патологических процессов. Это особенно принципиально для заболеваний, в терапии которых важны стандарты фармакотерапии. Поэтому, при разработке программ, направленных на улучшение показателей здоровья детского населения, наряду с профилактическими мероприятиями также необходимо делать упор на разработку методов адекватной оценки и оказания качественной медицинской помощи, включая рациональную фармакотерапию.

ЛИТЕРАТУРА

1. Красавина, Н.А. Состояние здоровья детей и пути совершенствования амбулаторно-поликлинической помощи на региональном уровне: автореферат дисс… д.м.н./Н.А.Красавина. – Пермь, 2006г. – С.46.
2. Здравоохранение в Республике Беларусь: Официальный статистический сборник за 2008г.//Мн: ГУ РНМБ., 209. – С.316.
3. Заболеваемость детей первого года жизни по группам болезней//Национальный статистический комитет Республики Беларусь. – Режим доступа: www://belstat.gov.by/homep/ru/publications/zdor/tables.php.

Primary disease of children in byelorussia – the basic characteristics and tendencies

Mahankova T. V.
Educational institution «Vitebsk State Medical University»

The analysis of primary disease of 0-14 years children in Belarus over the last 10 years is carried out, the basic tendencies in disease development/decrease for the investigated period are revealed, relative density of pathologies in a cut of age categories, features, the characteristic for each region is defined.

Keywords: primary disease, children, gain, tendency, nosology.

УДК 618.2

МЕСТО АГОНИСТОВ ГОНАДОЛИБЕРИНА В ПРАКТИКЕ АКУШЕРА-ГИНЕКОЛОГА

О.В. Лысенко, И.В. Смирнова, Ю.В. Занько

Реферат

Длительное и непрерывное введение агонистов ГнРГ вызывает кратковременное повышение уровня гонадотропинов гипоталамусом, а затем происходит снижение синтеза ФСГ и ЛГ. Данный парадоксальный эффект используется в лечении многих гинекологических заболеваний.

В течение последних десятилетий бесплодный брак остается актуальной медицинской и социальной проблемой. По литературным данным, бесплодные брачные пары как в Республике Беларусь, так и в Российской Федерации составляют 10-15,0%, а это только видимая часть проблемы [9].

Не менее актуальной в современной гинекологии на настоящий период времени остается проблема разработки эффективных методов терапии женского бесплодия, что обусловлено, с одной стороны высокой его частотой, с другой – многофакторностью этиологии. Необходимо отметить, что среди причин женского бесплодия эндометриоз встречается в 35-65% случаев, миома матки – у 30% пациенток [9]. В 13,3-27,0% случаев миома матки наблюдается в репродуктивном возрасте. А миома матки в сочетании с другой гинекологической патологией – одно из наиболее распространенных заболеваний у женщин репродуктивного возраста [10, 15]. На рубеже последних десятилетий вызывают оправданные дискуссии вопросы лечения миомы матки и эндометриоза, поскольку стоит вопрос о сохранении репродуктивной функции пациенток. Как сказано выше, миома матки является наиболее часто встречающейся опухолью репродуктивной системы и определяет наибольшее число оперативных вмешательств у женщин репродуктивного возраста [4]. Первичное и вторичное бесплодие может сопутствовать данному заболеванию. Учитывая, что контингент больных с миомой матки постоянно омолаживается, эта проблема приобретает все большую актуальность в связи поздним планированием женщинами беременности, когда значительно повышается риск возникновения миомы, эндометриоза и воспалительных заболеваний органов малого таза как основных причин неудач в реализации репродуктивной функции [15]. До настоящего времени остаются неизвестными триггерные механизмы, вызывающие процессы роста миоматозных узлов. Исследования по изучению механизмов воздействия препаратов группы агонистов гонадотропин-рилизинг-гормона (а-ГнРГ), которые применяются при консервативной терапии больных с миомой матки, дополнили представления о роли стероидных гормонов и их рецепторов в генезе данного патологического состояния [4].

Несмотря на достаточно успешное применение консервативных методов лечения миомы матки, количество радикальных операций остается высоким, несмотря на то, что метод хирургического лечения имеет много отрицательных сторон [10]:

- осложнения во время оперативного вмешательства,
- потеря или еще большее снижение репродуктивной функции,
- снижение качества жизни.

Поэтому, тенденция последнего десятилетия в лечении миомы матки – разработка комплексного лечения больных с миомой матки, включающего малоинвазивные, органосохраняющие операции, эмболизацию маточных артерий, гормональную терапию.

Еще одной из наиболее актуальных проблем современной гинекологии остается проблема лечения эндометриоза. Это заболевание ведет к нарушению менструальной и репродуктивной функций, снижает качество жизни [3]. Необходимо отметить, что в структуре гинекологической патологии эндометриоз занимает 3-е место после воспалительных заболеваний придатков матки и миомы, однако его патогенез остается до сих пор до конца не изученным [12]. По данным разных авторов, частота этого заболевания колеблется от 7 до 50% у пациенток репродуктивного возраста [32]. Бесплодие у пациенток с эндометриозом наблюдается в 30-50% случаев [8]. При наружном генитальном эндометриозе первичное и вторичное бесплодие встречается одинаково часто, а при аденомиозе вторичное бесплодие отмечается в четыре раза чаще, чем первичное. Коэффициент фертильности (отношение числа рождений к численности женщин репродуктивного возраста) при эндометриозе составляет 0,02-0,10, тогда как у здоровых женщин он равен 0,15-0,20. Вместе с тем это заболевание нельзя относить к абсолютным причинам бесплодия [8]. Ряд авторов в качестве причины бесплодия при эндометриозе рассматривает нарушения в гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системе, следствием которых являются ановуляция, недостаточность функции желтого тела, синдром неовулировавшего фолликула, нарушение соотношения эстрогенных фракций в сторону повышения экскреции эстрона и эстрадиола [8, 6]. Эти данные свидетельствуют о том, что, несмотря на регулярный менструальный цикл, истинная овуляция у женщин с бесплодием и наружным генитальным эндометриозом наблюдается не во всех менструальных циклах. Бесплодие при эндометриозе также связывают с существенными изменениями в концентрации цитокинов, факторов роста, интерлейкинов и простагландинов в перитонеальной жидкости и секрете внутри маточной трубы [24]. Изменения, описанные выше, в местном иммунном гомеостазе могут оказать неблагоприятное влияние на подвижность и оплодотворяющую способность сперматозоидов. Локальные иммунологические нарушения в эндометрии также могут быть отнесены к причинам, препятствующим нормальной имплантации эмбрионов [8, 24]. В последние годы были получены доказательства негативного влияния эндометриоза на оогенез [8, 26, 28]. Было показано, что степень неблагоприятного воздействия на оогенез зависит от тяжести заболевания [8, 26]. Одной из очевидных причин бесплодия при эндометриозе является «механический фактор», обусловленный развитием спаечно-рубцового процесса в области малого таза, что приводит к нарушению нормальных анатомо-функциональных взаимоотношений между яичником и маточной трубой, вызывает нарушение транспортной

функции и проходимости маточных труб [8, 24]. Можно объединить функциональные и анатомические патогенетические факторы бесплодия при эндометриозе в следующие группы [8]:

- вызывающие нарушение транспорта сперматозоидов;
- вызывающие нарушение оплодотворения;
- вызывающие нарушение развития преэмбриона;
- вызывающие нарушение имплантации и развития беременности.

Не вызывает сомнения, что в патогенезе бесплодия при эндометриозе ведущая роль принадлежит сочетанию нескольких из перечисленных выше факторов [8].

Выбор адекватной терапии эндометриоза затруднен из-за отсутствия установившихся взглядов на этиологию и патогенез заболевания, а также частое его сочетание с гиперпластическими процессами в эндо- и миометрии [3, 13]. На основе исследований в области этиологии, патогенеза и клиники эндометриоза, разрабатывается концепция лечения заболевания, включающего хирургический метод и медикаментозную терапию [3, 2, 13, 5]. Основным компонентом консервативной медикаментозной терапии является гормонмодулирующее лечение, направленное на прекращение поступления жизнеспособных клеток эндометрия в брюшную полость или погашение функции эктопических очагов при неполном удалении во время операции [3, 2, 7].

Эндометриоз чаще всего развивается на фоне относительной и абсолютной гиперэстрогении, при дефиците прогестерона [1, 12]. Поэтому патогенетической основой гормональной терапии является временное угнетение функции яичников, т.е. уменьшение секреции эстрадиола, приводящее к регрессу очагов эндометриоза [3, 2, 13].

С начала 80-х годов XX века для лечения эндометриоза используются агонисты гонадотропин-рилизинг-гормонов (а-ГнРГ) [3, 2]. На сегодняшний день они признаны препаратами первой линии при лечении тазовых болей, обусловленных эндометриозом. Препараты данной группы отличаются выраженной молекулярной специфичностью и взаимодействуют с соответствующими рецепторами передней доли гипофиза. Высокая активность синтетических аналогов делает образующиеся комплексы очень прочными, вследствие чего передняя доля гипофиза становится нечувствительной к эндогенному гонадолиберину, наступает десенситизация гипофиза и, как результат, появляется клиника «медикаментозной кастрации». Данная фармакологическая группа представлена широким спектром препаратов, различных по способу введения:

- эндоназальная форма - нафарелин, бусерелин, синарел, супрефакт;
- депо-формы: золадекс, декапептил-депо, диферелин.

Побочные эффекты эстрогендефицитного состояния, особенно снижение минеральной плотности костной ткани, нивелируются фитоэстрогенами, гомеопатическими средствами, заместительной гормональной терапией (климадинон, клиогест, эстрогены, прогестагены), а также ливиалом и др. В качестве профилактики гипоэстрогении рекомендуются различные схемы и препараты [3, 2]

В основе терапевтического действия агонистов ГнРГ лежит связывание с рецепторами ГнРГ в гипофизе с последующей блокадой секреции гонадотропинов (ГТ) и соответственно половых стероидов, которые являются основными факторами роста миомы матки. В результате обратимого подавления продукции ФСГ и ЛГ снижается концентрация в крови эстрадиола, в последующем вероятный механизм действия а-ГнРГ на яичники состоит в их прямом ингибирующем влиянии и уменьшении чувствительности к ГТ. Это состояние сохраняется в течение всего периода лечения, сопровождается аменореей и приводит к торможению роста и обратному развитию гормонально-зависимых опухолей (миома матки, рак предстательной железы). После прекращения лечения физиологическая секреция гормонов восстанавливается. «Идеальная» конечная цель терапии — полная регрессия опухоли, которая при применении только а-ГнРГ не достигается. Таким образом, препараты данной группы целесообразно применять либо в качестве долгосрочной терапии, либо как этап комбинированного метода лечения [3, 6, 7].

В настоящее время для медикаментозного лечения миомы матки небольших размеров широко применяются синтетические аналоги гонадолиберина. Имеющиеся публикации в большей степени посвящены использованию следующих препаратов: золадекс, бусерелин, декапептил депо [3, 14, 1].

Установлено, что хирургическое лечение эндометриоза улучшает прогноз в ЭКО особенно у женщин моложе 35 лет [8, 25]. В отношении необходимости гормональной терапии после хирургического вмешательства, мнения расходятся. По мнению K. Lin и соавт. [8, 20], гормональная терапия после хирургического лечения не улучшает прогноз в отношении наступления беременности, а, значит, нет необходимости ее проводить, если целью лечения является преодоление бесплодия. В тоже время при отсутствии хирургического вмешательства гормональное лечение перед проведением ВРТ авторы рассматривают, как наилучшую альтернативу. В других исследованиях показано, что применение а-ГнРГ перед проведением ЭКО/ИКСИ увеличивает частоту наступления беременности и родов [8, 30,16, 22, 19]. Авторы отмечают, что применение а-ГнРГ перед проведением ВРТ не ухудшает ответ яичников на индукцию суперовуляции, не приводит к увеличению дозы гонадотропинов [8, 27]. Корсак В.С. и соавт. было проведено исследование, направленное на выяснение влияния терапии препаратами а-ГнРГ на исходы ЭКО/ИКСИ у пациенток с эндометриозом. Анализ полученных результатов показал, что при использовании супердлинного протокола (золадекс 3,6 мг в течение 3 мес) частота наступления беременности увеличивается в 2,2 раза по сравнению с результатами применения длинного протокола (золадекс 3,6 мг или трипторелин 0,05 мг с 21-го дня менструального цикла) [8, 11]. Во многих исследованиях, было показано, что применение а-ГнРГ перед проведением ВРТ снижает уровень сывороточных PF и цитокинов, увеличивает количество маркеров восприимчивости эндометрия, уменьшает концентрацию интерлейкина - 1 (IL-1), снижает активность натуральных киллеров, повышает экспрессию интегрина. Указанные изменения, очевидно, и являются факторами, обеспечивавшими повышение частоты имплантации в ЭКО [8, 20, 27].

Далее мы приводим два клинических примера успешного использования нами препарата Золадекс при ведении пациенток с бесплодием на фоне миомы матки и эндометриоза.

Пример 1

Пациентка А., 34 года. Диагноз: Первичное бесплодие. Миома матки.

Длительность бесплодия 8 лет. Пациентка обследована клинически и лабораторно. Концентрации следующих гормонов в сыворотке крови: ТТГ, Т3, Т4, антитела к ТГ, антитела к ТПО, ФСГ, ЛГ, пролактин, кортизол, тестостерон, 17-ОН-прогестерон, ДГЭАС, эстрадиол, прогестерон – в пределах нормативных значений. Зарегистрированы овуляторные менструальные циклы (двухфазная ректальная температура, овуляция подтверждена также при произведении фолликулометрии). Обследование на инфекции передающиеся половым путем (хламидии, мико-, уреоплазмы) методом ПЦР – результат отрицательный. При проведении метросальпингографии – маточные трубы проходимы. Анализ эякулята – патологии не обнаружено. При проведении кольпоскопии патологии не обнаружено. Произведено УЗИ щитовидной и молочных желез – патологии не обнаружено. При УЗИ органов малого таза трансвагинальным датчиком по передней стенке матки визуализируется 2 интерстициальных миоматозных узла. Один узел диаметром 3,8 см, второй – 2,9 см. Перед направлением пациентки на ЭКО, решено провести курс лечения Золадексом 3,6 мг, три инъекции 1 раз в 28 дней в течение 3 месяцев. Через 3 месяца произведено УЗИ органов малого таза трансвагинальным датчиком. Обнаружено уменьшение размеров обоих миоматозных узлов. Первый интерстициальный миоматозный узел уменьшился до 1,8 см, второй – до 1,6 см. Женщина направлена для проведения ЭКО, на настоящий момент беременность 25 недель, протекает без осложнений.

Пример 2

Пациентка Б., 32 года. Диагноз: Первичное бесплодие. Наружный генитальный эндометриоз.

Длительность бесплодия 12 лет. Пациентка обследована клинически и лабораторно. Концентрации следующих гормонов в сыворотке крови: ТТГ, Т3, Т4, антитела к ТГ, антитела к ТПО, ФСГ, ЛГ, пролактин, кортизол, тестостерон, 17-ОН-прогестерон, ДГЭАС, эстрадиол, прогестерон – в пределах нормативных значений. Наружный генитальный эндометриоз выставлен после проведения лапароскопии. Произведена операция: Лапароскопия, коагуляция яичников и эндометриоидных гетеротопий. При введении метиленовой синьки в матку, синька свободно поступила в брюшную полость через обе маточные трубы. Зарегистрированы овуляторные менструальные циклы (двухфазная ректальная температура, овуляция подтверждена также при произведении фолликулометрии). Обследование на инфекции передающиеся половым путем (хламидии, мико-, уреоплазмы) методом ПЦР – результат отрицательный. Анализ эякулята – патологии не обнаружено. При проведении кольпоскопии патологии не обнаружено. Произведено УЗИ щитовидной и молочных желез – патологии не обнаружено. При проведении УЗИ органов малого таза патологии не обнаружено. Перед направлением пациентки для проведения ЭКО, решено провести курс лечения Золадексом 3,6 мг, три инъекции 1 раз в 28 дней в течение 3 месяцев. На настоящий момент беременность 34 недели, двойня.

Положительный эффект в лечении гиперпластических процессов эндометрия (ГПЭ) подтвержден исследованиями различных авторов.

Агонисты ГнРГ могут воздействовать на пролиферацию клеток эндометрия как непрямым путем – блокируя гормональное влияние и вызывая гипоэстрогению, так и прямым – влияя in situ на рецепторы к ГнРГ. T. Agorastos и соавт. решили изучить, можно ли использовать агонисты ГнРГ в качестве нового средства лечения ГПЭ. Они также изучали гистологические и ДНК-цитометрические параметры ядер эндометриальных клеток для выявления возможной корреляции между ними и для оценки пролиферативного статуса на фоне терапии [29].

В этом исследовании все женщины окончили 6-месячный курс лечения агонистами ГнРГ, и прошло как минимум 12 месяцев после лечения (за исключением двух пациенток, которым была произведена гистерэктомия из-за рецидива ГПЭ).

Продемонстрировано также прямое влияние агонистов ГнРГ, возможно, оказываемое за счет высокоаффинных специфических рецепторов к ГнРГ. В 1992 г. Kullander предположил, что терапия агонистами ГнРГ может также применяться при аденоматозной гиперплазии эндометрия у молодых женщин, не осуществивших репродуктивную функцию. Кроме того, очевидна необходимость контрольного периода обследования и гистологического мониторинга при консервативном лечении ГПЭ.

Большинство публикаций о лечебном применении агонистов ГнРГ при ГПЭ в настоящее время приходит из Италии и Испании, где несколько рабочих групп изучали консервативное лечение простой ГПЭ без атипии, так называемой формой низкого риска развития рака тела матки. Ткань эндометрия для исследования получали при помощи диагностического выскабливания под контролем гистероскопии, депо-формы агонистов использовали в течение 4-6 мес. Все авторы пришли к заключению, что использование агонистов ГнРГ в таких случаях оказывает благоприятный эффект на консервативное ведение этих нарушений. Но основным недостатком этих исследований является недостаточное время контрольного периода наблюдений после окончания лечения – только 1 мес. в одном исследовании, 3 мес. в трех, 6 мес. еще в трех исследованиях, 12 мес. только в одном исследовании. Таким образом, обнадеживающие результаты этих исследований должны быть критически пересмотрены, и как минимум 7 из 8 исследований должны рассматриваться только как предварительные [17, 23, 21].

T. Agorastos и соавт. считают, что из-за возможной множественной локализации или одновременного существования разных типов ГПЭ, оптимальным методом забора материала эндометрия является раздельное диагностическое выскабливание матки и цервикального канала, хотя на этот счет существуют разные мнения, предлагающие альтернативные методики забора материала для гистологического исследования [29]. По данным

исследования, чем дольше период наблюдения, тем более репрезентативна окончательная оценка эффективности консервативного лечения ГПЭ. Как показали авторы, из 42 пациенток только у одной случился рецидив ГПЭ к концу лечения агонистами ГнРГ, у 2-х – через 6 мес. после окончания лечения, у 7-ми – более чем через 19,2 месяцев. Самый поздний срок рецидива – 16,5 месяцев после прекращения лечения. Результаты такого длительного периода наблюдения очень отличаются от таковых при более коротком периоде. Кроме того, клинический период наблюдения за пациентками (без гистологической верификации, анализ данных менструального цикла, клинического и ультразвукового исследования), который продолжался в данном исследовании в среднем 2,5 года (максимально 45 мес.) также продемонстрировал возможность непрямой оценки состояния эндометрия у пациенток, ранее леченных агонистами ГнРГ. На основании этого, авторы решили не осуществлять последующих гистологических исследований эндометрия после среднего периода гистологического наблюдения 19,2 месяцев, поскольку дальнейшее клиническое наблюдение у всех 34 пациенток (за исключением 7 с рецидивом ГПЭ и одной с ДМК, которым пришлось сделать гистерэктомию), в основном показывало состояние перименопаузы (76,5%) или нормального менструального цикла без дисфункциональных кровотечений (23,5%), что позволило им сделать заключение об отсутствии рецидива ГПЭ у этих пациенток [29].

Также интересен факт, что ни у одной пациентки с исходным диагнозом сложной ГПЭ не было рецидива во время контрольного периода наблюдения после окончания лечения, все случаи рецидивирования встречались в группе пациенток с исходным диагнозом простой гиперплазии. Кроме того, интересно, что во всех этих случаях исходно простая ГПЭ рецидивировала в форме сложной ГПЭ. Однако факт того, что все рецидивы возникли в группе простой, а не сложной гиперплазии, может служить доказательством того, что агонисты ГнРГ по-разному влияют на простую и сложную ГПЭ.

Другие исследователи предположили, что может существовать два патогенетических пути канцерогенеза в эндометрии. Первый путь – развивающийся на фоне гиперэстрогении, имеет более благоприятный прогноз. Второй путь – обычно случается без клинических признаков гиперэстрогении и имеет более агрессивное течение. Ни одной из пациенток ранее не проводили терапию эстрогенами. Рассматривая ИМТ как косвенный индикатор гиперэстрогении, авторы обнаружили, что у женщин с исходным диагнозом сложной ГПЭ был достоверно более высокий ИМТ, чем у женщин с простой ГПЭ. Этот факт можно интерпретировать как непрямое указание на большую частоту ожирения и более высокий уровень эстрогенов в группе женщин со сложной гиперплазией по сравнению с группой с простой гиперплазией. Антипролиферативный эффект агонистов ГнРГ в отношении эндометрия был подтвержден гистологически во время лечения и через 6 мес. после лечения. Из 42 пациенток с исходной ГПЭ первое раздельное диагностическое выскабливание матки и цервикального канала выявило атрофию у 70%, функциональный эндометрий у 27% и рецидивирование ГПЭ только у 1-ой пациентки. Однако, в первые 6 месяцев после прекращения терапии происходит возвращение эндометрия в функционирующее состояние и статистически достоверно. Во время дальнейшего контрольного времени после прекращения лечения значимых изменений этого состояния не наблюдалось (за исключением случаев с рецидивированием ГПЭ). Значит, можно заключить, что значительное антипролиферативное действие все-таки оказывают именно агонисты ГнРГ.

Данные исследования демонстрируют, что агонисты ГнРГ оказывают основной эффект в течение первых трех месяцев лечения, этот эффект усиливается при продлении лечения еще на 3 мес., но не в такой степени. В течение контрольного периода наблюдения – 1,5 года после окончания лечения – ДНК-параметры ядер клеток эндометрия остаются неизменными, в состоянии, характерном для времени непосредственного окончания терапии, тогда как морфометрические параметры ядер несколько возвращаются, но не достигают состояния до лечения.

Sukhikh G.T. и соавт., 2005, показали, что аденоматозная гиперплазия эндометрия связана с уменьшением продукции mRNA PCNA ($p < 0,05$) и IGF-I ($p < 0,05$) и увеличением продукции mRNA Fas ($p < 0,01$), а терапия аденоматозной гиперплазии эндометрия Золадексом приводит к нормализации экспрессии генов рецепторов Fas, PCNA и IGF-I и уменьшению продукцию mRNA TGF-β2 ($p < 0,05$) и IL-1β ($p < 0,01$) [18].

Обзоры литературы очень редки относительно морфометрического исследования ядер клеток эндометрия при гиперплазии и карциноме. Объем ядер считается оптимальным параметром для отграничения атипической ГПЭ от высокодифференцированной аденокарциномы эндометрия, а минимальный поперечный размер ядра в сочетании с плоидностью и степенью инвазии в миометрий используется как серьезный прогностический индикатор карциномы эндометрия. На основании результатов ядерной морфометрии, нельзя сформулировать какое-либо прогностическое или диагностическое сочетание параметров. Вариации средних значений морфометрических параметров при простой и сложной ГПЭ оказываются незначительными до, в начале и после лечения. Эти колебания менее значимы, чем снижения средних значений параметров ДНК в течение первых трех месяцев лечения, но показывают достоверные изменения в течение первых 6 мес. после окончания лечения, в то время как параметры ДНК достоверно в этот период не меняются. Это может рассматриваться как признак того, что морфометрия ядер изолированно достаточно чувствительна для регистрации процессов дифференцировки, происходящих в ядерном геноме, как минимум для различения атрофического и функционального состояний эндометрия.

Наконец, на основании сходных патогенетических механизмов можно предположить возможность применения агонистов ГнРГ в качестве возможной гормональной терапии не только фоновых и предраковых, но и злокачественных состояний эндометрия, как это уже применяется при других злокачественных состояниях.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абдуллаева, У.А. Актуальные вопросы лечения наружного генитального эндометриоза с хроническими тазовыми болями / У.А. Абдуллаева, А.И. Ищенко, Д. Озген // Российский вестник акушера-гинеколога [Электронный ресурс]. – 2004. – № 1. – Режим доступа: http://www.mediasphera.ru/journals/akuvest/detail/52/527/. – Дата доступа: 16.08.10.
2. Адамян, Л.В. Эндометриозы: Руководство для врачей / Л.В. Адамян, В.И. Кулаков. – М., 1998. – С. 8-32, 216-310.
3. Адамян, Л.В. Эволюция гормональной терапии эндометриоза (обзор литературы) / Л.В. Адамян, А.А. Осипова, М.М. Сонова // Проблемы репродукции [Электронный ресурс]. – 2006. – №5. – Режим доступа: http://www.mediasphera.ru/journals/reproduction/detail/286/4331/. – Дата доступа: 16.08.10.
4. Бурлев, В.А. Воздействие медикаментозной терапии на процессы пролиферации и апоптоза у больных с миомой матки (обзор литературы) / В.А. Бурлев, С. В. Павлович // Проблемы репродукции [Электронный ресурс]. – 2004. – № 1. – Режим доступа: http://www.mediasphera.ru/journals/reproduction/detail/272/4125/. – Дата доступа: 16.08.10.
5. Вихляева, Е.М. Руководство по эндокринной гинекологии / Е.М. Вихляева. – М., 1998. – С. 8-32, 216-310.
6. Волков, Н.И. Патогенез бесплодия при наружном генитальном эндометриозе / Н.И. Волков // Проблемы репродукции. – 1999. – № 2. – С. 56-58.
7. Кондриков, Н.И. Структурно-функциональные изменения эндометрия под воздействием стероидных гормонов. Гинекологическая патология / Н.И. Кондриков. – М., 2000. – С. 102-107.
8. Корсак, В.С. Эндометриоз и ВРТ (обзор литературы) / В.С. Корсак, О.Е. Васильева, Э.В. Исакова // Проблемы репродукции [Электронный ресурс]. – 2006. – № 3. – Режим доступа: http://www.mediasphera.ru/journals/reproduction/detail/184/2718/. – Дата доступа: 16.08.10.
9. Крутова, В.А. Комплексное лечение женщин, страдающих бесплодием, ассоциированным с генитальным эндометриозом / В.А. Крутова, С.А. Галустян, Н.В. Белкина // Российский вестник акушера-гинеколога [Электронный ресурс]. – 2008. – № 2. – Режим доступа: http://www.mediasphera.ru/journals/akuvest/detail/429/6431/. – Дата доступа: 16.08.10.
10. Озолиня, Л.А. Люкрин депо и его клиническое применение в комплексном лечении больных с миомой матки / Л.А. Озолиня, О.Ю. Игнатченко, И.А. Лапина // Российский вестник акушера-гинеколога [Электронный ресурс]. – 2008. – № 2. – Режим доступа: http://www.mediasphera.ru/journals/akuvest/detail/429/6434/. – Дата доступа: 16.08.10.
11. Преодоление бесплодия у больных эндометриозом с помощью ВРТ (супердлинный и длинный протоколы индукции суперовуляции) / В.С. Корсак [и др.] // Проблемы репродукции. – 2003. – № 4. – С. 53–55.
12. Самойлова, Т.Е. Антигестаген в комплексном лечении наружного генитального эндометриоза / Т.Е. Самойлова, М.А. Шорохова, В.А. Бурлев // Российский вестник акушера-гинеколога [Электронный ресурс]. – 2008. – № 4. – Режим доступа: http://www.mediasphera.ru/journals/akuvest/detail/479/7253/. – Дата доступа: 16.08.10.
13. Сметник, В.П. Неоперативная гинекология / В.П. Сметник, Л.Г. Тумилович. – М.: Мед-информ, 2000. – С. 408-432.
14. Соломатина, А.А. Принципы терапии эндометриоза яичников / А.А. Соломатина, А.В. Пашкова // Российский вестник акушера-гинеколога [Электронный ресурс]. – 2004. – № 3. – Режим доступа: http://www.mediasphera.ru/journals/akuvest/detail/83/762/. – Дата доступа: 16.08.10.
15. Хирургическая коррекция репродуктивной функции при миоме матки / В.И Краснопольский [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога [Электронный ресурс]. – 2005. – № 2. – Режим доступа: http://www.mediasphera.ru/journals/akuvest/detail/87/845/. – Дата доступа: 16.08.10.
16. A pilot study of the use of low dose human menopausal gonadotropin in ovulation induction / S.Y. Ku [e.a.] // Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. – 2003. – Vol. 109, № 1. – P. 55-59.
17. Direct effects of GnRH agonists in human hormone-sensitive endometrial cells / G. Sica [et al.] // Molecular and Cellular Endocrinology. – 2001. – Vol. 176, № 1-2. – P. 121-128.
18. Disorders in cytokine gene expression in endometrial hyperplasia and effect of hormone therapy / G.T. Sukhikh [et al.] // Bull Exp Biol Med. – 2005. – Vol. 139, №2. – P. 235-237.
19. Effect of prolonged gonadotropin-releasing hormone agonist therapy on the outcome of in vitro fertilization-embryo transfer in patients with endometriosis / E.S. Surrey [e.a.] // Fertil Steril. – 2002. – Vol. 78, № 4. – P. 699-704.
20. Effectiveness of postoperative adjuvant therapy in improving reproductive outcome of endometriosis-associated infertility / K.C. Lin [e.a.] // J Formos Med Ass. – 2001. – Vol. 100, № 7. – P. 466-470.
21. Histopathologic behavior of endometrial hyperplasia during tamoxifen therapy for breast cancer / G. Garuti [et al.] // Gynecologic Oncology. – 2006. – Vol. 101, № 2. – P. 269-273.
22. Increased pregnancy rates after ultralong postoperative therapy with gonadotropin-releasing hormone analogs in patients with endometriosis / D. Rickes [e.a.] // Fertil Steril. – 2002. – Vol. 78, № 4. – P. 757-762.
23. Jadoul, P. Conservative treatment may be beneficial for young women with atypical endometrial hyperplasia or endometrial adenocarcinoma / P. Jadoul, J. Donnez // Fertility and Sterility. – 2003. – Vol. 80, № 6. – P. 1315-1324.
24. Ledger, W.L. Endometriosis and infertility: an integrated approach / W.L. Ledger // Int J Gynecol Obstet. – 1999. – Vol. 64, №1. – P. 33-40.
25. Olivennes, F. Results of IVF in women with endometriosis / F. Olivennes // J Gynecol Obstet Biol Reprod. – 2003. – Vol. 32, №8. – P. 45-47.
26. Saito, H. Endometriosis and oocyte quality / H. Saito [e.a.] // Gynecol Obstet Invest. – 2002. – Vol. 53, №1. – P. 46-51.

27. Sallam, H. GnRH agonists before IVF in endometriosis: a meta analysis / H. Sallam, J.A. Garcia-Velasco, A. Arici // Hum Reprod. – 2005. – Vol. 20, № 1. – P. 169.
28. Shu-Huei, K. Oxidative Damage and Mitochondrial DNA Mutations with Endometriosis / K. Shu-Huei // Ann NY Acad Sci. – 2005. – Vol. 1042. – P. 186-194.
29. Treatment of endometrial hyperplasias with gonadotropin-releasing hormone agonists: pathological, clinical, morphometric, and DNA-cytometric data / T. Agorastos [et al.] // Gynecologic Oncology. – 1997. – Vol. 65, №1. – P. 102-114.
30. Zikopoulos, K. Ovarian stimulation for in vitro fertilization in patients with endometriosis / K. Zikopoulos, E.M. Kolibianakis, P. Devroey // Acta Obstet Gynecol Scand. – 2004. – Vol. 83, № 7. – P. 651-655.

PLACE OF AGONISTS OF GONADOLIBERIN IN THE PRACTICE OF OBSTETRICIAN-GYNECOLOGIST

O.V. Lysenko, I.V. Smirnova, Y.V. Zanko
Educational institution «Vitebsk State Medical University»

Abstract

Long and continuous introduction of GnRH agonists causes short-term increase of level of gonadotropins by hypothalamus, and then there is a decrease in synthesis FSH and LH. The given paradoxical effect is used in treatment of many gynecologic diseases.

УДК 618.177:616-08

ВСПОМОГАТЕЛЬНЫЕ РЕПРОДУКТИВНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ В ЛЕЧЕНИИ БЕСПЛОДИЯ

Ю.А. Лызикова
УО «Гомельский государственный медицинский университет»

Реферат

В последние годы в лечении женского бесплодия все чаще стали применятся новые технологии искусственного оплодотворения, что привело к увеличению числа многоплодных беременностей, перинатальных осложнений. Статья посвящена актуальным вопросам снижения осложнений беременности, наступивших после ЭКО и повышению эффективности вспомогательных репродуктивных технологий.

Бесплодный брак является одной из актуальных социальных, общегосударственных проблем. Частота его составляет 15-25 % и не имеет тенденции к снижению, что стимулировало развитие экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) [2, 20]. В настоящее время на основе метода ЭКО разработан целый ряд подходов, которые объединены общим термином – «вспомогательные репродуктивные технологии». К ним относятся: ЭКО, перенос женских и мужских гамет в маточные трубы, перенос зигот, ЭКО с использованием замороженных эмбрионов, а также ЭКО с применением интрацитоплазматической инъекции сперматозоида (ИКСИ). Во всех этих случаях речь идет не об одноэтапном лечении, а о последовательной реализации отдельных этапов, принято говорить не о методе, а о программе ЭКО. Первоначально метод рассматривался как способ лечения абсолютного трубного бесплодия, однако на сегодняшний день ВРТ считается универсальным, эффективным способом лечения всех видов бесплодия, включая мужское и идиопатическое. Сведения об эффективности программы ЭКО разноречивы по данным разных авторов и составляют от 18 до 40% [2, 3, 21]. Однако, если учесть, что до появления данного метода многие бесплодные семьи не могли рассчитывать на рождение детей, эти показатели являются удовлетворительными. Решение проблемы повышения эффективности программы ЭКО осложняется высокой частотой гинекологических и экстрагенитальных заболеваний, возрастом пациентов [20]. При этом отклонения в функциональном состоянии репродуктивной системы в бесплодном браке характерны как для женщин, так и для мужчин, исходя из этого, проблема бесплодия должна рассматриваться применительно к супружеской паре. Кроме этого, за последние годы возросла инфицированность населения. Оценив инфекционный статус пациентов, готовящихся к ЭКО, В.И. Кулаков определил у 60% инфицированность заболеваниями, входящих в TORCH-комплекс [8]. Следует отметить, что при реализации программы ЭКО имеется двойной риск активации указанных заболеваний – при стимуляции суперовуляции и во время беременности. Абдулмеджижова А.Г. и соавторы в своих исследованиях определили снижение частоты имплантации в 2 раза у пациенток с вирусом простого герпеса в фолликулярной жидкости [4]. По данным других авторов бессимптомно протекающая инфекция эндометрия может приводить к нарушению процесса имплантации после ЭКО [22]. Исходя из этого, к реализации программы ЭКО следует приступать только после лечения инфекционной патологии, при отсутствии активной формы заболевания. По данным некоторых авторов, после проведения эндокринной коррекции и лечения сопутствующей патологии, эффективность программы ЭКО может возрастать до 95% [3,8].

Первые попытки ЭКО проводились в естественных циклах, однако это существенно осложняло процесс и снижало частоту наступления беременности. Введение в практику ВРТ агонистов ГнРГ позволило сделать индукцию суперовуляции действительно контролируемой благодаря полному подавлению спонтанной секреции гонадотропинов, однако остается актуальной проблема подбора схемы стимуляции суперовуляции. По данным В.И. Кулакова, наилучшие результаты получены при применении трипторелина (декапептил и декапептил-депо)

[8]. Применение агонистов рилизинг – гормона гонадотропинов (аРГ-ГН) позволяет предотвратить появление спонтанного пика ЛГ, однако, указанные препараты способны влиять и на другие тропные функции гипофиза, что необходимо учитывать при стимуляции овуляции у женщин с экстрагенитальной патологией. Под воздействием стимуляции суперовуляции не только во много раз возрастает активность фолликулогенеза в яичниках, но и изменяется ряд других эндокринных параметров. Основной риск связан с развитием синдрома гиперстимуляции яичников, который сопровождается резким возрастанием в крови онкомаркера СА – 125 [11]. Неоднозначным остается вопрос о целесообразности включения в программу ЭКО оральных контрацептивов. Некоторые авторы подтвердили способность оральных контрацептивов также– предотвращать спонтанный пик ЛГ [7]. Rombauts L. и соавторы использовали оральные контрацептивы до применения аналогов рилизинг-гормонов и отметили увеличение частоты наступления беременности у этих женщин в 1,2 раза. Подобные результаты были получены и другими авторами [22]. В то же время, Kolibianakis E. показал, что прием оральных контрацептивов не влияет на частоту наступления беременности, однако сопровождается более высоким уровнем потерь беременности. Bellever J. не получили различий ни в частоте наступления беременности, ни в вероятности ее прерывания у женщин, получавших и не получавших оральные контрацептивы [10]. Некоторые исследователи считают целесообразным использовать оральные контрацептивы у женщин с чрезмерным ответом яичников, в том числе и с синдромом поликистозных яичников, начиная применение агонистов гонадотропинов в последние 5 дней их приема. Положительный эффект авторы связывают с изменением соотношения ФСГ/ЛГ и уменьшением концентрации андрогенов в сыворотке крови. Неоднозначные данные получены исследователями при изучении эффективности применения оральных контрацептивов у пациенток с «бедным» ответом яичников [11]. Однако ряд исследователей сходятся во мнении об эффективности комбинированных оральных контрацептивов в предотвращении функциональных кист яичника. Кроме этого, следует дифференцировать схемы стимуляции овуляции у женщин с различными гинекологическими заболеваниями. Например, пациенткам с синдромом поликистозных яичников необходимо применять индивидуальный подбор схем лечения. При преимущественно центральной форме заболевания разница между препаратами практически отсутствует, поэтому при этой форме целесообразно использовать менее дорогостоящую схему, при надпочечниковой форме эффективность ее намного ниже, в этом случае необходимо принимать агонисты гонадотропин-рилизинг гормона. При этом необходимо отметить, что различия в эффективности применения рекомбинантным ФСГ и ЧМГ отсутствуют. При яичниковой форме заболевания эффективно применять схему с агонистами РГ-Гн и рекомбинантным ФСГ [11]. С целью повышения эффективности и безопасности программ ВРТ у пациенток с ожирением целесообразно проводить стимуляцию овуляции на фоне сенситайзеров исулина [12]. Актуальны дальнейшие исследования, направленные на улучшение эффективности программы у пациенток со сниженным ответом на суперовуляцию. Причиной такой патологии можно считать снижение овариального резерва, что, в свою очередь, снижает эффективность схем стимуляции суперовуляции [10]. Таким образом, уже на первом этапе выбора оптимальной схемы лечения бесплодия методом ЭКО возможно избежать применения дорогостоящих схем стимуляции овуляции, а также и заведомо неэффективных схем; индивидуальный подбор адекватной схемы стимуляции может улучшить результаты проведения программы ЭКО.

Следует отметить, что около 40% случаев бесплодия обусловлены мужским фактором и связаны с количественным и качественным нарушением сперматогенеза. Поэтому существенным достижением в лечении данной патологии является разработка метода ИКСИ в ооцит в программе ЭКО. Благодаря этому оплодотворение стало возможным при наличии единичных сперматозоидов и появился шанс иметь генетически родное потомство у мужчин с тяжелыми формами бесплодия. Наиболее высокая эффективность отмечена у супружеских пар с обструктивной азооспермией, в то время как пациенты с необструктивной формой имеют менее благоприятный прогноз.

Успешное лечение бесплодия методами вспомогательных репродуктивных технологий привело к появлению новой проблемы - получению здорового потомства. Необходимым этапом в лечении бесплодия должно стать медико-генетическое консультирование, на основании которого врач получает информацию о необходимости проведения генетических исследований у супружеской пары. В литературных данных есть указания на возможность исследования отделяемого цервикального канала цитологичесим, иммуногистохимическим методами. По данным различных авторов, выявляемость клеток трофобласта в отделяемом из цервикального канала колеблется от 40 до 90% [6]. Отмечена зависимость между сроком беременности и определением клеток трофобласта – в 7 – 8 недель она максимальна, что открывает новые перспективы в области неинвазивной и минимально инвазивной пренатальной диагностики. В настоящее время разработаны технологии, позволяющие подтвердить фетальное происхождение клеток в различном биологическом материале. В литературных источниках описан случай выявления хромосомной транслокации у одного плода из двойни при анализе отделяемого из цервикального канала помощью указанного метода [6].

Следует особое внимание уделять рациональной врачебной тактике при ведении беременности, полученной после программы ЭКО [19]. Нередким осложнением у этой группы пациентов считаются гестозы, что объясняется неполноценной инвазией трофобласта. По-видимому, этапы нидации, имплантации плодного яйца является наиболее уязвимыми, поэтому рациональная врачебная тактика повышает шансы пролонгирования беременности. Особую актуальность приобрела проблема сохранения беременности, так как частота успешной попытки ЭКО редко превышает 40%, при этом до рождения жизнеспособных детей донашивается только в 60% случаев [9,18]. Частота спонтанных абортов у пациенток после ЭКО составляет 18-45% [19]. Специфика течения беременности у пациенток после ЭКО связана с массивной гормонотерапией. Использование больших доз гормонов для стимуляции фолликулогенеза

и для поддержания функции желтого тела может вызвать нарушение защитно-приспособительных механизмов гомеостаза и обуславливать тромбофилические нарушения, и как следствие, приводить к отслойке хориона и образованию ретрохориальных гематом [19]. Возможности оценки течения беременности немногочисленны, определение гормонов фето-плацентарного комплекса малоинформативно на фоне гормональной поддержки беременности, особенно при многоплодии. Залогом успеха в профилактике невынашивания беременности является обследование и оздоровление супружеской пары до начала стимуляции овуляции в программе ЭКО.

Успешная имплантация требует наличия нормального эндометрия с выраженным рецепторным аппаратом, что требует дальнейшего исследования в этой области. Различные патологические изменения слизистой матки могут привести к нарушениям и дефектам прикрепления зародыша как в естественных циклах, так и в циклах ВРТ. Алиева К.У. в своих исследованиях использовала донатор оксида азота и переменное магнитное поле низкой частоты с целью улучшения маточной гемодинамики и подготовки эндометрия к имплантации [17]. Авторами получены неоднозначные результаты в группах женщин с различной патологией, что указывает на необходимость индивидуального подхода к данной проблеме с учетом клинико-анамнестических данных. Благодаря широкому внедрению вспомогательных репродуктивных технологий возрастает число многоплодных беременностей, при увеличении числа плодов в геометрической прогрессии возрастает перинатальная заболеваемость, увеличивается число осложнений беременности. Известно, что сама многоплодная беременность определяет высокий риск перинатальной патологии, однако он существенно возрастает в случае ЭКО [3, 9]. Маслянюк Н.А. изучила состояние детей от многоплодной беременности после экстракорпорального оплодотворения и отметила, что каждому второму недоношенному ребенку присвоена 3-4 группа здоровья, а нормализация речи, двигательной активности у большинства происходит только к 3 году жизни. Результаты исследований Манзенюк Н.А. подтверждают, что многоплодная беременность после ЭКО представляет собой высокий риск для ребенка. Следует отметить, что в отечественных литературных источниках на сегодняшний день отсутствуют данные о состоянии здоровья детей, родившихся после применения вспомогательных репродуктивных технологий.

Повышение эффективности программ ВРТ не представляется возможным без изучения молекулярных процессов нормально и патологически протекающих процес сов. Инвазия трофобласта представляет собой процесс, сходный со злокачественным ростом, когда клетки атакуют неповрежденные ткани, инвазионная способность проявляется благодаря протеолитическим ферментам [5,14,16]. В исследованиях последних лет есть указания на роль фактора ингибирования лейкемии в процессе развития эмбриона [14]. Авторами было убедительно показано, что у женщин с бесплодием и привычным невынашиванием существуют значительные нарушения продукции указанного фактора. В литературных источниках содержатся факты, свидетельствующие о важной роли локальных факторов (внутриматочной и плацентарной) в развитии невынашивания [15]. При изучении данной проблемы следует особо обратить внимание, что одним из абортогенных факторов у человека является стресс. Считается, что в этом случае медиатором является нейропептид субстанция Р (SP), который выделяется нервными окончаниями и вызывает увеличение продукции TNF иммунокомпетентными клетками маточно-плацентарного комплекса. На основе указанных данных можно предположить, что для отторжения плода необходимы два типа сигналов: триггерные (стресс) и примирующие (цитокины). Регуляция процессов имплантации и плацентации является тончайшим механизмом работы огромного числа регуляторных единиц. Неизученными остаются эти механизмы у пациенток с ВРТ, можно предположить, что оплодотворение in vitro сопровождается изменением регуляции имплантации и плацентации, что и приводит к большому числу неудачных попыток ЭКО. Сидельникова В.М. в своих исследованиях установила повышение лимфокинактивированных CD 56, 16 после ЭКО, что ведет к нарушению баланса между регуляторными и провоспалительными цитокинами в сторону преобладания последних, что приводит к прерыванию беременности [15]. Маркина Л.А. и соавторы доказали, что высокие уровни γ- интерферона и фактора некроза опухоли, а также низкие показатели ИЛ-6 в фолликулярной жидкости являются неблагоприятными признаками для течения беременности [2]. Однако предложенная ими методика требует применения дополнительных средств, кроме того, результат становится известным на этапе культивирования эмбриона и не оставляет времени для медикаментозной коррекции. Следует отметить, что на сегодняшний день в литературных источниках не отражена полная картина, отражающая изменения цитокинов в сыворотке крови и их возможную роль в исходе программы ЭКО. При применении дорогостоящих методик экстракорпорального оплодотворения важно определить наиболее информативные и значимые методы раннего прогноза результативности лечения бесплодия с помощью программ ЭКО. Зарубежными авторами были изучены концентрации ингибинов А и В, лептина, лактоферрина, гомоцистеина, кортизола, однако ими не получено однозначных биохимических индикаторов прогноза оплодотворения ооцитов и развития эмбрионов [21]. Поэтому актуальными являются исследования, которые помогут изучить регуляторные взаимодействия у пациенток программы ЭКО, что позволит найти новые подходы к решению актуальной проблемы повышения эффективности ВРТ.

Таким образом, литературные материалы свидетельствуют о том, что подготовка к зачатию перед проведением программы ЭКО требует тщательного подхода. Несмотря на многочисленные исследования, многие стороны актуальной проблемы повышения эффективности программы ЭКО требуют дальнейшего изучения.

Литература

1. Барабанов, В.С. Новое в пренатальной диагностике и в профилактике наследственных и врожденных болезней у плода человека / В.С. Баранов // Акушерство и гинекология. – 2007. - №5. – С. 45-50.
2. Белки, цитокины и анитенспецифические иммунокомплексы фолликулярной жидкости и сыворотки крови у женщин при экстракорпоральном оплодотворении / Л.А. Маркина [и др.] // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатало-

гии. – 2008. – Том 7, №5. – С. 29-32.
3. Буравченко, Н.Б. Оптитмизация условий имплантации эмбрионов при лечении бесплодия с помощью ВРТ / Н.Б. Буравченко, В.М. Здановский // Проблемы репродукции. – 2009. - №3. – С.49-53.
4. Влияние бессимптомной формы герпес-вирусной инфекции на эффективность лечения бесплодия методами вспомогательных репродуктивных технологий / А.Г. Абдулмеджидова [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2009. - №1. – С. 45-48.
5. Гнипова, В.В. Особенности ведения беременности, наступившей после ЭКО и осложнившейся кровотечением в 1 триместре / Гнипова, В.В., Сидельникова, В.М. // Проблемы репродукции. – 2008. - №4. – С. 39- 43.
6. Значение эмбриональных клеток, выделенных из цервикального канала, в ранней неинвазивной пренатальной диагностике / Н.И. Федорова [и др] //Акушерство и гинекология. – 2010. - № 1. – С.28 – 30.
7. Калинина, Е.А., Дюжева, Е.В. Применение пероральных контрацептивов в программе экстракорпорального оплодотворения / Е.А. Калинина, Е.В. Дюжева // Акушерство и гинекология. – 2009. - №2. – с.11-13.
8. Кулаков, В.И. Спорные и нерешенные вопросы вспомогательной репродукции у гинекологических больных / В.И. Кулаков // Акушерство и гинекология. Приложение. – 2006. – с.4-8.
9. Маслянюк, Н.А. Многоплодная беременность после экстракорпорального оплодотворения как фактор риска недоношенности и задержки внутриутробного развития / Маслянюк, Н.А. // Журнал акушерства и женских болезней. – 2010. – Том LIX, выпуск 1. – С. 116- 121
10. Милютина, М.А. Экстракорпоральное оплодотворение у пациенток со сниженным ответом яичников на стимуляцию суперовуляции / М.А. Милютина // Акушерство и гинекология. – 2007. - №3. – С.26- 28.
11. Особенности ведения пациенток с синдромом гиперстимуляции яичников / И.С. Морозова, М.С. Добровольский, С.Н. Гайдуков // Журнал акушерства и женских болезней. – 2009. – Том LVIII, выпуск 5. – С.139-140.
12. Особенности ВРТ у пациенток с ожирением (обзор литературы) / Подзолкова, Н.М., Аншина, М.Б., Колода Ю.А. // Проблемы репродукции. – 2008. - №4. – С. 44- 49.
13. Преимплантационная генетическая диагностика моногенных заболеваний: собственные результаты / П.А. Базанов [и соавт.] // Проблемы репродукции. - 2009. - №2. – С. 48-53.
14. Роль матриксных белков, цитокинов и факторов ангиогенеза маточно-плацентарного комплекса в регуляции имплантации и плацентации / Л.А. Никитина [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2007. - №3. – С. 5- 10.
15. Сельков, С.А. Роль маточно-плацентарных макрофагов в репродуктивной патологии / С.А. Сельков, О.В. Павлов // Журнал акушерства и женских болезней. – 2010. – Том LIX, выпуск 1. – С. 122- 127.
16. Сидельникова, В.М. Невынашивание беременности – современный взгляд на проблему / В.М. Сидельникова // Акушерство и гинекология. – 2007. - №5. – С. 24-27.
17. Современные подходы к подготовке эндометрия у пациенток с ранее безуспешными исходами программы экстракорпорального оплодотворения / К.У. Алиева [и соавт] // Акушерство и гинекология. – 2008. - №5. – с.39-43.
18. Фолликулярная жидкость как среда, определяющая качество ооцита и исход программ ВРТ (обзор литературы) / А.А. Ильина [и др.] // Проблемы репродукции. – 2008. - №4. – С.27-38. Характер изменений андрогенсекретирующей функции яичников после хирургического лечения синдрома поликистозных яичников и его влияние на эффективность последующего экстракорпорального оплодотворения / К.В. Краснопольская, Е.С. Булычева, С.Л. Горский // Акушерство и гинекология. – 2009. - №1. – С.49-52.
19. Цитогенетическое обследование супружеских пар в программе ЭКО / О.В. Барцева [и соавт.] // Проблемы репродукции. – 1998.- №4. – С. 37-38.
20. Endometritis does not predict reproductive morbidity after pelvic inflammatory disease / C. L. Haggerty [et al.] // American Journal of Obstetrics & Gynecology [Electronic resource] — 2003. — Vol.188, №1. — Mode of access: http://www.elsevier.com. — Date of access: 16.11.09.
21. Expression and regulation of interleukin-8 in human fallopian tubal cells / N. Mulayim [et al.] // American Journal of Obstetrics & Gynecology [Electronic resource] — 2003. — Vol.188, №3. — Mode of access: http://www.sciencedirect.com. — Date of access: 04.05.10.
22. Falcone, T. Future directions and development in reproductive surgery / T. Falcone // International Congress Series [Electronic resource] — 2004. — Vol.1266. — Mode of access: http://www.sciencedirect.com. — Date of access: 05.04.06.
23. Infertility: Testing of helpseeking model / L. White [et al.] // Social Science & Medicine [Electronic resource] — 2006. — Vol.162, № 4. — Mode of access: http://www.sciencedirect.com. — Date of access: 15.04.10.

TECHNOLOGIES OF ARTIFICIAL INSEMINATION FOR INFERTILITY TREATMENT

Lyzikova Y.A.
Educational institution «Gomel State Medical University»

New technologies of artificial insemination for the female infertility treatment are being used in progress during the last years, that resulted in an increase of frequency of poly-carpic pregnancies and perinatal complications cases. The article is dedicated to the actual questions of decreasing of pregnancy complications resulting from extra-corporeal fertilization and increasing of effectiveness of supporting reproductive technologies.

УДК 618:578.825.11

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ РУФЕРОНА ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ С ГЕНИТАЛЬНОГО ГЕРПЕСА

(о проведении ограниченных клинических испытаний лекарственного средства Руферон-Рн (III фаза)

С.Н. Занько, В.А. Матвеев, В.В. Шевцова, И.В. Смирнова, И.П. Виталева, О.Л. Платонова
УО «Витебский государственный медицинский университет»
УЗ «ВГКБСМП» г. Витебск

ВВЕДЕНИЕ

В соответствии с решением Фармакологического комитета (протокол №2 от 25.02.2010) о назначении ограниченных клинических испытаний лекарственного средства «Руферон-Рн» и Приказа Министерства Здравоохранения Республики Беларусь от 17.03.2010 № 01-03-09/2900 «О проведении ограниченных клинических испытаний лекарственных средств» и решением комитета по этике (протокол №2) при УЗ «ВГКБСМП» от 30 апреля 2010 г., в ЛПУ «ВГКБСМП» в июне 2010 года было начато проведение клинического исследования лекарственного средства «Руферон-Рн» (далее «Руферон») суппозитории ректальные, содержащие ИФН человеческий рекомбинантный альфа-2b активностью 1000000 МЕ) производства ООО «Рубикон», Республика Беларусь.

ИФН альфа-2b – высокоочищенный белок, полученный посредством рекомбинантной ДНК. Биологическая активность реализуется посредством связывания со специфическими мембранными рецепторами клеток. В результате ускоряется дифференцировка, повышается активность естественных киллеров и Т-лимфоцитов. Интерфероны стимулируют фагоцитоз, регулируют взаимоотношения между звеньями клеточного и гуморального иммунитета, продукцию медиаторов воспаления, нормализуя динамику воспалительного процесса.

Противовирусное действие ИФН альфа-2b связано с прямым тормозящим влиянием на основные этапы вирусной репликации, повышением эффективности иммунного лизиса инфицированных клеток.

Исследование фармакокинетики рекомбинантных альфа-2 ИФН показало, что их ректальное введение способствует более длительной циркуляции препаратов в сыворотке крови, чем внутривенное или внутримышечное.

Применяется в комплексной терапии урогенитальной инфекции, в том числе у беременных (хламидиоз, генитальный герпес, цитомегаловирусная инфекция, бактериальный вагиноз, рецидивирующаий влагалищный кандидоз, микоплазмоз).

Цель: Оценка клинической эффективности и безопасности лекарственного средства «Руферон», суппозитории ректальные 1000000 МЕ (ООО «Рубикон», Республика Беларусь) при применении у пациенток с генитальным герпесом.

Задачи:

1. Оценить эффективность лекарственного средства «Руферон», суппозитории ректальные 1000000 МЕ (ООО «Рубикон», Республика Беларусь) при применении у пациенток с генитальным герпесом в качестве средства адъювантной терапии.
2. Определить безопасность лекарственного средства «Руферон», суппозитории ректальные 1000000 МЕ (ООО «Рубикон», Республика Беларусь) при применении у пациенток с генитальным герпесом в качестве средства адъювантной терапии.

Исследование выполнено по протоколу открытого рандомизированного сравнительного исследования в параллельных группах больных с активным контролем (стандартная терапия генитального герпеса).

Испытания проведены на 30 больных женского пола в возрасте от 18 лет до 45 лет с клинически и лабораторно верифицированным диагнозом генитального герпеса (первичного либо в фазе обострения) в режиме амбулаторных посещений.

Продолжительность периода лечения испытуемым лекарственным средством составляет 10 дней.

Программой исследования были определены следующие первичные и вторичные параметры эффективности:

- первичные - исчезновение ДНК вируса герпеса I-II;
- вторичные - продолжительность существования каждого из клинических проявлений заболевания, оценка выраженности каждого из клинических проявлений заболевания, общая продолжительность течения рецидива заболевания.

Оценка безопасности препарата проводилась по шкале UKU. Максимальная продолжительность участия испытуемых в исследовании составила 22 дня.

Больные опытной группы помимо основного лечения согласно протоколу получали фармакотерапию ЛС

Таблица 1 Терапия генитального герпеса (первичного или в фазе обострения) в сравниваемых группах

Опытная группа	Контрольная группа
Лечение согласно Приказу МЗ РБ Ацикловир внутрь 0,2 г* 5 раз/сут – 5 дней. Местно: 5 % мазь (крем) ацикловира наносили на пораженные участки кожи и слизистых оболочек аногенитальной области в течение 7 дней. Дополнительно: «Руферон» по 1 суппозиторию ректально 1 раз в сутки (каждые 24 часа) в течение 10 суток (только в опытной группе).	Лечение согласно Приказу МЗ РБ Ацикловир внутрь 0,2 г* 5 раз/сут – 5 дней. Местно: 5 % мазь (крем) ацикловира наносили на пораженные участки кожи и слизистых оболочек аногенитальной области в течение 7 дней.

«Руферон». Пациентки контрольной группы получали основное лечение генитального герпеса согласно протоколу. Лечение осуществлялось консервативным путем с применением стандартных процедур терапии, представленных в табл. 1 согласно Приказу МЗ РБ от 29.10.2009 №1020 «Клиническая практика диагностики и лечения пациентов с инфекциями, передаваемыми половым путем».

В соответствии с рекомендациями, представленными в утвержденной «Программе и методике клинических испытаний ЛС «Руферон» (далее «Программой испытаний»), статистическую обработку проводили с использованием следующих методов: критерия Стьюдента, точного метода Фишера, метода углового преобразования Фишера, критерия Вилкоксона.

В статистический анализ включались данные пациентов, полностью выполнивших программу испытаний. Различия считались достоверными при вероятности $p<0,05$.

Анализ результатов проводился с использованием программ для статистической обработки данных STATISTICA for WINDOWS 6.0.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследовании приняли участие 30 взрослых добровольцев, которые соответствовали критериям подбора пациентов для исследования препарата «Руферон» и подписали информированное согласие. Общее число пациентов в исследовании было определено в соответствии с «Программой испытаний». Все включенные в анализ пациентки совершили 4 запланированных визита и прошли полный цикл необходимых обследований. Кроме того, 2 пациентки контрольной группы совершили еще 1 визит на 21 день от начала лечения соотвественно в связи с сохранением в половых путях ДНК ВПГ I-II при 4 визите. Незапланированных визитов больных по медицинским показаниям в ходе исследования не было.

Средний возраст пациенток составил: в основной группе - 27, 4±5,2 года, в контрольной группе – 31,1±5,4 года ($P>0,05$). Клиническая характеристика пациентов опытной и контрольной групп представлена в табл. 2.

Как видно из табл. 2, существенных различий между сравниваемыми группами ни по характеру процесса (первичный генитальный герпес, рецидив), ни по тяжести заболевания отмечено не было.

При микроскопическом исследование влагалищного содержимого у всех (100%) пациенток опытной и контрольной групп перед началом лечения было зафиксировано повышение количества лейкоцитов >15 в поле зрения с наличием большого количества эпителиальных клеток. Данные показатели соответствуют 3 степени чистоты влагалища.

Всем включенным в исследование пациенткам с целью уточнения распространенности герпетического процесса кроме стандартного осмотра осуществлялась кольпоскопия. При этом у 8 женщин опытной и 11 контрольной группы были диагностированы хронические воспалительные процессы шейки матки (хронический цервицит, эндоцервицит, эрозия), рассматриваемые нами как сопутствующие заболевания. В дальнейшем данным пациенткам было рекомендовано лечение патологии шейки матки другими специальными методами.

Таким образом, представленные данные свидетельствуют о том, что по основным клинико-лабораторным параметрам опытная и контрольная группы были сравнимыми.

ПЕРВИЧНЫЕ ПАРАМЕТРЫ ЭФФЕКТИВНОСТИ

Представление результатов исследования осуществлялось в виде процентной доли достигнутых в ходе лечения эффектов от всей популяции пациентов, леченных ЛС «Руферон» (15 пациентов), и сравнивались с аналогичными данными 15 пациентов контрольной группы, получавших лечение генитального герпеса согласно Приказу МЗ РБ.

При исследовании материала слизистой влагалища, шейки матки и участков кожных проявлений при первом визите ВПГ I-II методом ПЦР обнаруживался у 100% пациенток в обеих группах (это являлось критерием включения женщин в исследование). В дальнейшем нами констатированы следующие результаты лечения (табл. 3).

Как видно из табл. 3, в обеих группах пациентов на фоне проводимого лечения наблюдалась положительная динамика процесса в виде исчезновения ДНК ВПГ I-II из половых путей. При этом на фоне применения препарата «Руферон» элиминация происходила существенно быстрее, чем в случае стандартного режима терапии ($p<0,05$). В контрольной группе у двух женщин ДНК ВПГ

Таблица 2 Клиническая характеристика пациентов основной и контрольной групп

Группы обследованных	Первичный генитальный герпес Абс (%)	Рецидив генитального герпеса Абс (%)	Легкая форма, Абс (%)	Среднетяжелая форма, Абс (%)
Основная n=15	4 (27%)	11 (73%)	7 (47%)	8 (53%)
Контрольная n=15	6 (40%)	9 (60%)	8 (53%)	7 (47%)
Достоверность различий	p>0,05	p>0,05	p>0,05	p>0,05

Примечание: форму и степень тяжести процесса устанавливали на основании клинических данных.

Таблица 3 Динамика исчезновения ДНК ВПГ I-II в группах сравнения

Показатель	Основная группа n=15 Абс/(%)			Контрольная группа n=15 Абс/(%)				p
	1) 1 сутки	2) 6-8 сутки	3) 11-12 сутки	4) 1 сутки	5) 6-8 сутки	6)11-12 сутки	7) 21-22 сутки	
Наличие ДНК вируса герпеса I-II	15 (100)	0	0	15 (100)	8 (53,3)	2 (13,3)	0	$P_{2-5}<0,05$ $P_{3-6}>0,05$

I-II продолжала обнаруживаться в ходе 4 визита, и элиминация возбудителя произошла только к 21-22 дню от начала терапии. В опытной группе тест на ДНК ВПГ I-II у всех больных стал отрицательным уже во время третьего визита на 6-8 день лечения.

Наряду с элиминацией ДНК ВПГ I-II в сравниваемых группах оценивалась динамика объективных симптомов генитального герпеса.

Продолжительность существования таких симптомов заболевания, как гиперемия и отечность, в основной и контрольной группе достоверно не отличалась. В то же время отмечена достоверно меньшая ($p<0,05-<0,01$) длительность герпетических высыпаний, выделений и паховой лимфаденопатии у пациентов, получавших лечение ЛС «Руферон». В целом продолжительность основных симптомов заболевания у больных, получавших ЛС «Руферон» также оказалась ниже, чем в контроле ($p<0,05$).

У женщин, получавших ЛС «Руферон» положительная динамика основных клинических проявлений заболевания была более быстрой, чем на фоне стандартной терапии ($p<0,01-0,001$ для таких симптомов, как выделения и гиперемия на 3-4, $p<0,03-0,001$ – гиперемия, выделения и высыпания на 6-8 день от начала лечения). После окончания курса терапии (4 визит - 11-12 день от начала лечения) явное клиническое улучшение было зафиксировано в обеих сравниваемых группах, однако в контрольной у 2 женщин сохранялась паховая лимфаденопатия, а у 5 ($P<0,03$ в сравнении с опытной группой) остатки высыпаний. Наблюдение за этими пациентками вне рамок данного исследования (не предусмотрено «Программой испытаний») показало полное исчезновение указанных симптомов в течение недели.

В основной и контрольной группах наблюдалась сходная положительная динамика анализировавшихся субъективных симптомов заболевания. В то же время, такой признак, как зуд в случае приема препарата «Руферон» исчезал достоверно быстрее, чем при использовании стандартной терапии генитального герпеса: у 66,7% и только 26,7% больных к 6-8 дню лечения соответственно ($P<0,03$). За счет этого итоговые данные динамики всей совокупности патологических симптомов у больных, получавших «Руферон», также были несколько более предпочтительны.

Анализ данных подтверждает принципиальную сопоставимость сравниваемых групп по изначальной степени выраженности симптомов заболевания: ни по одному из анализировавшихся параметров больные, получавшие, как только стандартную терапию генитального герпеса, так и ее сочетание с ЛС «Руферон» значимо между собой не различались ($P>0,05$).

Общая продолжительность заболевания в сравниваемых группах, оцениваемая по времени исчезновения всех патологических клинических проявлений, представлена в табл. 4. Как видно из табл. 4, продолжительность как местных кожно-слизистых изменений, так и общая продолжительность заболевания в опытной группе больных, получавших наряду со стандартной терапией ЛС «Руферон», была достоверно меньше ($p<0,05$), чем в контроле.

При анкетировании пациенток по шкале UKU были проанализированы только те разделы, в рамках которых пациентки опытной или контрольной группы отметили те или иные изменения состояния. Хотя ни в одном случае врачи-исследователи не зафиксировали причинно-следственной связи последних с приемом использовавшихся для лечения генитального герпеса ЛС, для увеличения степени объективности нами были учтены все зарегистрированные потенциальные нежелательные эффекты.

По числу потенциальных нежелательных эффектов терапии пациенты основной и контрольной групп значимо не различались ($P>0,05$). При этом в опытной группе 4 из 7 выявленных симптомов существовали уже до начала терапии. Кроме того, на фоне продолжающегося лечения ЛС «Руферон» отмеченные изменения у всех пациентов исчезли. Следует также принять во внимание, что все зафиксированные нежелательные эффекты относились к «сомнительным или легкой степени», не требующим коррекции лечения или отмены ЛС. Отсутствие существенных различий сохранялось и при суммации всех потенциальных нежелательных эффектов в основной и контрольной группах на 3-4, 6-8 и 11-12 дни от начала терапии ($P>0,05$).

Для итоговой оценки сравнительной эффективности терапии генитального герпеса с использованием и без использования ЛС «Руферон» использовали следующие понятия:

- Выздоровление – уменьшение всех объективных и субъективных клинических симптомов заболевания до выраженности < 1 балла и исчезновение ДНК ВПГ I-II при исследовании материалов со слизистой влагалища, шейки матки и участков кожных поражений;
- Улучшение:

а) достижение указанного выше клинического эффекта при сохранении ДНК ВПГ I-II в исследуемых материалах;

либо

б) недостаточный клинический эффект (выраженность хотя бы одного из клинических симптомов >1 балла) при исчезновении в исследуемых материалах ДНК ВПГ I-II;

- Отсутствие эффекта – отсутствие необходимого клинического эффекта и сохранение в материалах ДНК

Таблица 4 Общая продолжительность течения заболевания в группах сравнения

Показатель	Основная группа (n=15)	Контрольная группа (n=15)	Достоверность различий
Продолжительность существования местных кожно-слизистых изменений	2,4±0,8	7,7±2,3	p<0,05
Общая длительность клинических проявлений заболевания	4,2±1,5	10.9±2,7	p<0,05

Таблица 5 Сравнительные результаты лечения генитального герпеса с использованием ЛС

Результаты	Опытная группа, n=15	Контрольная группа, n=15	Достоверность различий
Выздоровление	15 (100%)	8 (53,4%)	p<0,01
Улучшение	0	7 (46,6%)	p<0,01
Отсутствие эффекта	0	0	
Ухудшение	0	0	

ВПГ I-II;

- Ухудшение – усугубление клинических проявлений заболевания и сохранение в исследуемых материалах ДНК ВПГ I-II ;

Итоговые результаты лечения больных генитальным герпесом (11-12 день от начала терапии) с использованием ЛС «Руферон» и при применении стандартного режима терапии представлены в табл. 5.

Как видно из табл. 5, эффективность терапии генитального герпеса с использованием ЛС «Руферон» была выше, чем стандартного режима лечения (p<0,01).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты клинического исследования ЛС отечественного производства «Руферон» показали, что препарат обладает высокой эффективностью в лечении больных с первичным и рецидивирующим генитальным герпесом, существенно улучшающим результаты стандартной терапии указанной патологии. При этом он положительно влияет как на сроки элиминации ВПГ из половых путей, так и на динамку основных клинических симптомов заболевания. Терапия с включением ЛС «Руферон» уменьшает продолжительность местных кожно-слизистых изменений и общую длительность заболевания.

Препарат «Руферон» имеет хорошую переносимость и по параметрам безопасности существенно не отличается от стандартной схемы.

Препарат может быть рекомендован для клинического применения.

УДК 618.16:616.9

ЛИВАРОЛ В ЛЕЧЕНИИ ХРОНИЧЕСКОГО ВУЛЬВОВАГИНАЛЬНОГО КАНДИДОЗА

Т.С. Дивакова, Л.Д. Ржеусская
УО «Витебский государственный медицинский университет»
г. Витебск

Реферат

Представлена эффективность лечения женщин с хроническим вульвовагинальным кандидозом вагинальными суппозиториями «Ливарол», содержащими 400 мг кетоконазола, по двум схемам. Сроки наблюдения составили 3 дня – 10 месяцев. В I группе (22 пациентки) лечение ливаролом оказалось более эффективным (90,9%) при назначении 4 курсов, тогда как во II группе (10 пациенток) – менее эффективным (60,0%) при назначении 1 курса.

Ключевые слова: хронический вульвовагинальный кандидоз, вагинальные суппозитории с кетоконазолом, эффективность лечения.

Хронический (рецидивирующий) вульвовагинальный кандидоз – форма грибкового поражения слизистой оболочки влагалища и вульвы, встречающаяся у каждой 6 женщины, перенесший острый кандидоз, на протяжении репродуктивного и перименопаузального возраста. Критерием хронического вульвовагинального кандидоза является его клинические проявления 4 и более раз у одной женщины в течение 1 года. Значимость проблемы обусловлена снижением качества жизни пациентки, формированием неврозоподобного состояния, низкая эффективность медикаментозного лечения. Наиболее часто (82-94%) воспаление слизистых вызывают дрожжеподобные грибы Candida albicans, реже (3-10%) другие виды грибов не-albicans Candida [2, 3, 6]. К развитию хронического вульвовагинального кандидоза предрасполагают ряд факторов: длительное и бесконтрольное применение антибиотиков, длительное применение оральных контрацептивов, заместительной гормональной терапии, частое использование спермицидов (более 4 раз в месяц), сахарный диабет I и II типа, гипотиреоз, дисбиоз слизистой влагалища при наличии одновременно у женщины нескольких половых партнеров, бактериальные, вирусные и протозойные инфекции генитального тракта. Кроме перечисленных факторов риска хронический вульвовагинальный кандидоз может быть обусловлен лишь нарушением местного иммунитета. Продолжаются исследования по выявлению наиболее значимых локальных патогенетических звеньев рецидивирования

инфекции и возможности их устранения фармпрепаратами для получения стойкого эффекта [1, 4, 5].

Для лечения рецидивирующего вульвовагинального кандидоза чаще используют антимикотические препараты группы азолов системного или местного действия. К местным препаратам для интравагинального использования относится «Ливарол», содержащий антимикотик кетоконазол в высокой концентрации на полиэтиленоксидной основе, обеспечивающей благоприятный контакт кетоконазола со слизистой влагалища и вульвы. Ливарол обладает фунгистатическим и фунгицидным действием в отношении широкого спектра патогенных грибов, а также антибактериальной активностью в отношении грамположительных стрептококков и стафилококков. Полиеновые антимикотики в виде монотерапии хронического вульвовагинального кандидоза используют редко в виду очень низкой эффективности и формирования резистентности грибковой флоры.

Целью исследования явилась сравнительная оценка эффективности местного использования кетоконазола («Ливарол») по двум схемам для лечения женщин с хроническим вульвовагинальным кандидозом.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Основную группу (I) составили 22 женщины с хроническим вульвовагинальным кандидозом, которым назначали лечение в период клинических проявлений болезни в виде ливарола в суппозиториях вагинальных на ночь в течение 10 дней, затем 3 менструальных цикла в той же дозировке 5 дней за 7-10 дней до начала менструации. В группу сравнения (II) вошли 10 женщин с идентичной патологией, которым назначали лечение лишь в период клинических проявлений болезни в виде ливарола в суппозиториях вагинальных на ночь в течение 10 дней 1 курсом. В каждой суппозитории содержание кетоконазола составило 400 мг. Все пациентки лечение получали амбулаторно.

Пациентки из двух групп больных были сопоставимы ($p>0,05$) по возрасту и генеративной функции. Так в основной группе средний возраст составил 31,7+2,5 года, в группе сравнения – 29,4+2,7 года.

Из исследования были исключены женщины с индивидуальной непереносимостью компонентов препаратов, беременные, женщины с острым кандидозом, наличием урогенитальных инфекций, передающихся половым путем, сифилиса, ВИЧ-инфекции.

Диагноз рецидивирующего вульвовагинального кандидоза основывался на клинико-лабораторном обследовании. Женщины предъявляли жалобы на зуд, жжение, боль в области наружных половых органов, творожистые выделения из влагалища, дизурию, диспареунию. Количество обострений кандидоза у каждой пациентки в течение 1 года составила 4 - 8 раз. Длительность заболевания варьировала от 1,4 до 3,9 года. Каждая из женщин проходила медикаментозное лечение кандидоза. Однако неоднократное использование нистатина, леворина, пимафуцина, клотримазола, эпизодически дифлюкана было неэффективным при лечении очередного обострения хронического вульвовагинального кандидоза. Все пациентки отмечали ранее перенесенные инфекции генитального тракта, по поводу которых принимали комплексное медикаментозное лечение с контролем излеченности. Из факторов риска хронизации кандидоза в 59-40% случаев имели место также прием оральных контрацептивов, частое использование спермицидных средств, неоднократный прием антибактериальных средств по поводу хронического тонзиллита, бронхита, пиелонефрита, цистита. При объективном исследовании имели место гиперемия и отек слизистой влагалища и вульвы, умеренное отделяемое из влагалища и вульвы в виде творожистых масс, по данным кольпоскопии – явления экзо- и эндоцервицита. При микроскопии мазков содержимого влагалища констатировали наличие мицелий грибов в незначительном или большом количестве, нормальное или высокое количество лейкоцитов, эпителиальных клеток. Кроме дрожжеподобных грибов в мазках визуализировали палочки Дедерлейна и кокковую флору. При бактериологическом исследовании содержимого влагалища установлен рост грибов рода Candida. Во всех случаях аминный тест был отрицательным.

Оценку эффективности проводили на основании исчезновения кли- нических симптомов и жалоб (зуд, жжение, боль, творожистые выделения из влагалища), отсутствия положительных лабораторных исследований на наличие грибковой и патогенной флоры через 3, 6, 12 дней и 1-10 месяцев после начала лечения.

Статистическую обработку результатов выполняли с помощью программы «Statistica 5,0».

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При анализе результатов лечения через 3 дня после начала лечения выявлено, что исчезновение жалоб (зуд, боль, творожистые выделения из влагалища) констатировано у 15 (68,2%) пациенток I группы и 7 (70,0 %) II группы. При микроскопии мазков из цервикального канала единичные нити мицелия обнаружены лишь у 7 (31,8%) и 2 (20,0%) пациенток соответственно. Через 7 дней от начала лечения исчезновение клинических симптомов, отрицательные бактериоскопическое и культуральное исследование на грибковую флору отмечено у 20 (90,9%) женщин из I группы и 9 (90,0%) из II группы. Через 12 и 30 дней после начала лечения полное исчезновение жалоб, нормализация обьективного статуса, кольпоскопической картины, количества лейкоцитов, эпителиальных клеток, флоры в мазках из цервикального канала и уретры имело место в 19 (86,4%) случаях в I группе и 9 (90,0%) во II группе. Через 2-8 месяцев отсутствие признаков рецидива вульвовагинального кандидоза отмечено у 20 (90,9%) пациенток из I группы и 6 (60,0%) из II группы. У этих пациенток наряду с использованием антимикотика ливарола были устранены факторы риска хронизации вульвовагинального кандидоза (прием оральных контрацептивов, использование спермицидных средств, неоднократный прием антибактериальных средств).

Реакция на введение ливарола во влагалище в виде жжения отмечена лишь у 2 женщин из I группы.

Таким образом, использование ливарола в лечении рецидивирующего вульвовагинального кандидоза у женщин является высокоэффективным (90,9%), предусматривающим на первом этапе устранение обострения хронического кандидоза путем 10-дневного назначения

вагинальных суппозиториев, содержащих кетоконазол, на втором этапе - 3-кратного противорецидивного лечения по 5 дней через 1 месяц. Однократный курс местного лечения ливаролом в течение 10 дней хронического вульвовагинального кандидоза является менее эффективным с более высокой (P<0,05) частотой возврата болезни. Преимущества локального использования кетоконазола заключаются в быстром купировании проявлений вульвовагинального кандидоза, высокой концентрации антимикотика на слизистой, минимальной частотой побочных эффектов, быстрой нормализации биоценоза влагалища и устранения явлений экзо- и эндоцервицитов за счет не только антимикотического, но и антимикробного действия.

ЛИТЕРАТУРА

1. Долго-Сабурова Ю.В. Клинико-лабораторные особенности хронического рецидивирующего кандидоза гениталий у женщин: автореферат диссертации на соискание ученой степени к.м.н.- Санкт-Петербург.- 2006.- 22 с.
2. Мирзабалаева А.К. Кандидоз гениталий у женщин в практике акушера-гинеколога/учебное пособие.- Санкт-Петербург.- 2009.- 52 с.
3. Прилепская В.Н., Байрамова Г.Р. Вульвовагинальный кандидоз – современные пути решения проблемы. Трудный пациент.- 2006.- Т.4, № 9.- с. 1-4.
4. Bingham J.S. What to do with the patient with recurrent vulvovaginal candidiasis.- Sex. Transm. Inf.- 1999.- vol. 75.- p. 7.
5. Factors associated with recurrent vulvovaginal candidiasis dietary intake, cloting, sexual activities, personal hygiene, antibiotic use and allergies. Jilek P. et al.// 3 Trends in Medical Mycology.- Turin.- 2007.- p. 99.
6. Stamm W.E. Evaluating Guidelines/ Clinical Infectious Diseases.- 2007.- vol. 44.- p. 775-776.

LIVAROL IN THE TREATMENT OF CHRONIC VULVOVAGINAL CANDIDIASIS

Divakova T.S., Rzheusskaya L.D.
Educational institution «Vitebsk State Medical University»

Abstract

The efficiency of treatment of women with chronic vulvovaginal candidiasis with vaginal suppositories "Livarol" which contain 400 mg of ketoconazole, according to two schemes was presented. Observation time was 3 days – 10 months. In the I group (22 patients) the treatment with Livarol was found to be more effective (90,9%) in case of prescription of 4 courses, while in the II group (10 patients) – less effective (60,0%) in case of prescription of 1 course.

Key words: chronic vulvovaginal candidiasis, vaginal suppositories with ketoconazole, efficiency of treatment.

УДК 618.21.2616.36-002-036.12

ГЕПТРАЛ В ТЕРАПИИ ХРОНИЧЕСКОГО ГЕПАТИТА И ХОЛЕСТАТИЧЕСКОГО ГЕПАТОЗА БЕРЕМЕННЫХ.

А.К. Семенюк
УО «Витебский государственный медицинский университет»
г. Витебск

Реферат

В статье представлены литературные данные о высокой клинической эффективности адеметионина (Гептрала) в качестве средства пато-генетического лечения холестатического гепатоза беременных и хронического гепатита. Установлена высокая степень безопасности адеметионина (Гептрала), что позволяет рекомендовать данный препарат для терапии внутрипеченочного холестаза различного генеза всем пациентам.

В связи с наблюдающимся в последние годы ростом заболеваемости острыми и хроническими вирусными гепатитами с преобладанием среди пациентов лиц молодого возраста увеличивается и число беременных женщин с данной патологией. Заболевания печени встречаются у беременных с частотой 1 на 1000 (Сидорова И.С., Макаров И.О., Матвиенко Н.А., 2006).

Хронический гепатит – это полиэтиологическое заболевание, наиболее частой причиной которого являются вирусы с первичной гепатотропностью: B (HBV), C (HCV), D (HDV) и другие, роль которых изучается (G, TTV, SEN). Другие хронические гепатиты (аутоиммунный, лекарственный, алкогольный и неалкогольный гепатит, первичный билиарный цирроз печени, склерозирующий холангит, болезнь Вильсона-Коновалова и прочие) встречаются у беременных редко (Ахмедова М.Д., Змызгова А.В., Каримова М.Т., 1995). По сравнению с нормальной популяцией только острый гепатит Е связан у беременных с отчетливо более плохим прогнозом, смертность 25% (Сидорова И.С., Макаров И.О., Матвиенко Н.А., 2006).

Хронические вирусные гепатиты, обусловленные HBV, HCV, HDV, в большинстве случаев протекают с минимальной активностию. Нормально протекающая беременность не оказывает влияния на течение хронического вирусного гепатита и не представляет риска для жизни женщины. Возможные обострения хронического вирусного гепатита на фоне беременности редки и могут проявляться слабым повышением активности АлАТ в первой половине беременности или после родов. Во второй половине беременности возможно снижение активности воспалительного процесса в печени за счет гиперкортицизма на фоне преимущественно иммуноопосредованного характера ее повреждения вирусами. В

случаях высокоактивного хронического вирусного гепатита, а также при наличии у женщины признаков холестаза или цирроза печени, особенно с признаками портальной гипертензии, либо другого неблагоприятного фона, беременность может послужить фактором, отягощающим данную патологию, провоцирующим как выраженные обострения хронического гепатита, так и развитие печеной декомпенсации (Ахмедова М.Д. и др., 1995; Игнатова Т.М., 2000). Наличие у беременной хронического вирусного гепатита высокой степени активности и/или холестаза и, особенно, цирроза печени в фазе декомпенсации способствуют развитию гестоза, экстреторного гепатоза, невынашиванию беременности и жизненно опасных осложнений в родах (Безнощенко Г.Б., Сафонов А.Д., Ярков А.Н., 2004; Кузьмина В.Н., 2001).

Холестатический гепатоз беременных (внутрипеченочный холестаз беременных, доброкачественная желтуха беременных) представляет собой проявление экскреторного дефекта вследствие действия на нормальную печень высокого содержания женских половых гормонов в период гестации и может возникать в любой срок беременности, но чаще во втором и особенно третьем триместре. Частота этой патологии до 2,5% от общего числа родов (Фарбер Н.А., 1982).

Большинство этиологических факторов внутрипеченочного холестаза приводят к угнетению активности S-аденозилметил-синтетазы и к снижению продукции S-адеметионина, что сопровождается нарушением биохимических процессов в гепатоцитах - трансметилирования и транссульфидирования.

Избыточное количество компонентов желчи приводит к некрозу гепатоцитов и канальцев и к печеночно-клеточной недостаточности, а при длительном холестазе развивается цирроз с развитием асцита, отеков и печеночной энцефалопатии. В связи с этим беременные с установленным диагнозом хронического вирусного гепатита и холестаза требуют пристального внимания инфекциониста и акушера-гинеколога.

Для холестаза беременных характерно начало во втором и третьем триместрах беременности, рецидивирующий характер при следующих беременностях, отсутствие увеличения печени и селезенки, нормальные показатели активности трансаминаз у большинства больных и исчезновение симптомов через 1 – 3 недели после родов (Закиров И.З., Закирова Ф.И., 1987).

Клинические проявления холестаза: избыточное поступление элементов желчи в кровь; уменьшение количества или отсутствие желчи в кишечнике; воздействие компонентов желчи на печеночные клетки и канальцы. Регургитация желчи в кровь индуцирует мучительный кожный зуд, желтуху, ксантомы, ксантелазмы, потемнение мочи и системные поражения (острая почечная недостаточность, появление язв, эрозий и кровотечений в желудке, повышается риск эндотоксемии и септических осложнений). Кожный зуд возникает иногда за несколько недель до появления желтухи. Могут быть тошноты, рвота, невыраженные боли в верхней части живота, чаще в правом подреберье.

С клинической точки зрения целесообразно также различать следующие варианты холестаза:

- острый и хронический;
- с желтухой и без нее;
- с повреждением и без повреждения гепатоцитов;
- врожденный и приобретенный.

Часто холестаз протекает бессимптомно, и его единственное проявление - результаты биохимических проб печени.

При холестазе беременных в сыворотке крови выявляется гипербилирубинемия за счет прямого билирубина, гамма-глутамилтрансферазы и 5-нуклеотидазы, холестерина, а активность аминотрансфераз не изменена, содержание желчных кислот (холевая, хенодезоксихолевая) повышено в 100-110 раз. Повышение уровня ЩФ в сыворотке крови является характерным признаком холестаза. В редких случаях при наличии признаков холестаза уровень ЩФ может быть нормальным или даже низким. Это связано с несколькими причинами: врожденной гипофосфатемией, дефицитом магния и цинка, необходимых для активации фермента, перниционозной анемией, гипотиреозом, кахексией, лечением антикоагулянтами. Гиперхолестеринемия является частым, но непостоянным признаком холестаза. При выраженных паренхиматозных поражениях печени, особенно при развитии цирроза, содержание холестерина в крови падает. Низкий уровень холестерина при холестатических поражениях печени является неблагоприятным прогностическим признаком. При внутрипеченочном, так же как и при внепеченочном холестазе, отмечается гиперлипидемия за счет липопротеидов низкой плотности и особых Х-липопротеидов. Уровень сывороточных аминотрансфераз при внутрипеченочном холестазе остается нормальным, или его повышение не превышает нормальные показатели в 2,0-2,5 раза. Активность этих ферментов зависит главным образом от патологического процесса в печени, лежащего в основе холестаза.

У здоровых беременных женщин иногда обнаруживаются признаки свойственные печеночной патологии. Например, эритема ладоней и сосудистые звездочки сами по себе не обязательно указывают на заболевание печени, могут встречаться и при нормальной беременности. Желтуха, увеличение печени, болезненность при пальпации, спленомегалия, симптом Мерфи и расчесы на коже – это патологические симптомы.

Дифференциальную диагностику внутрипеченочного холестаза беременных следует проводить с острым и хроническим гепатитом, лекарственным холестазом, с холелитиазом, с обструкционной желтухой и первичным билиарным циррозом печени. Острый вирусный гепатит может развиваться на протяжении всего периода беременности и для него характерно увеличение печени и нередко, селезенки, выражено повышение активности трансаминаз. Холелитиаз и обтурационная желтуха у беременных распознаются на основании известных клинических признаков, а также данных УЗИ желчновыделительной системы.

До сих пор нет средств, специфически действующих на холестаз. Основными направлениями в лечении внутрипеченочного холестаза признаны воздействие на причинный фактор, восстановление нарушенных механизмов транспорта желчи от базолатеральной мембраны гепатоцита до кишечника и купирование клинических симптомов заболевания (Smith D.J., Gordon E.R., 1987). Этиологическое воздействие на холестаз проблематично,

и большинству больных назначают патогенетическое и симптоматическое лечение. Последнее включает препараты, связывающие избыток желчных кислот в крови. Назначаются холестирамин на 1-2 недели, антациды из группы невсасывающихся (маалокс, альмагель, фосфалюгель) на 2-3 недели. Показаны слепые дюбажи с ксилитом, сорбитом, желчегонные из группы холецистокинетиков. Единственным препаратом из группы рекобинантных-ИФН, официально разрешенным к применению у беременных с 28-й недели, является виферон, выпускаемых в суппозиториях. Наличие признаков холестаза (кожный зуд, повышенные уровни щелочной фосфатазы и глюамилтранспептидазы), нередко нарастающих во 2-й половине беременности и повышающих риск ее невынашивания и патологии плода, может явиться показанием к назначению препаратов урсодезоксихолевой кислоты (урсосан) во II-III триместре.

По показаниям проводится превентивная терапия, включающая гепатопротекторы, антиоксиданты, антигипоксанты, витамины. Гепатопротекторы - это лекарственные средства, которые повышают функциональную способность клеток печени к синтезу, детоксикации и выведению различных биологических соединений, поддерживают устойчивость гепатоцитов к различным патогенным соединениям (Шульпекова Ю.О., 2004). При многообразии лекарственных средств на фармацевтическом рынке подтвержденный гепатопротекторный эффект констатирован у немногих. Из лекарственных средств, воздействующих на определенные звенья патогенеза холестаза, в настоящее время используются два: адеметионин (Гептрал) и урсодеоксихолевая кислота (Catalino F, Scarponi S, Cesa f, et al., l992; De Caestecker I.S., Jazrawi R.P., et al., 1993). Гептрал представляет собой биологически активное соединение, аналогичное натуральному внутриклеточному адеметионину.

Адеметионин является универсальным донором метильных групп и участвует в реакциях метилирования. Доказательная база применения адеметионина при гестационном холестазе и холестатических формах желтухи (например, при первичном билиарном циррозе) обширна (Моисеев С.И., 2005; Никитин И.Г, Сторожаков Г.И; Буеверов А.О., и т.д.). Гептрал участвует в восстановлении разрушенных клеточных оболочек, препятствует окислению жира, стимулирует синтез белка в печени. На уровне печени действие адеметионина проявляется в антиоксидантном, антихолестатическом и холеретическом эффектах, профилактике холелитиаза, детоксикации и защите клеток печени от гибели, профилактике фиброзирования, регенерации печени (Ильяшенко Л.Ю., Винницкая Е.В., 2002).

Гептрал является препаратом выбора в большинстве случаев при следующих механизмах и причинах холестаза:

- Снижение текучести (проницаемости) базолатеральной и/или каналикулярной мембраны гепатоцитов при беременности.
- Ингибирование Na+K+-АТФазы и других мембранных белков-переносчиков при лекарственном и/или бактериальном поражении печени.
- Разрушение цитоскелета гепатоцитов, нарушение везикулярного транспорта при вирусных, алкогольных и лекарственных гепатитах, циррозах, эндотоксемии, сепсисе, доброкачественном возвратном холестазе.
- Нарушение целостности канальцев (мембран, микрофиламентов, клеточных соединений) под действием лекарств, пероральных контрацептивов, бактериальных инфекций, болезни Бейлера.

Относительная безвредность гептрала позволила оценить его влияние на жизненные показатели здоровых людей. Так, частота сердечных сокращений и концентрация адреналина в плазме здоровых испытуемых умеренно снижались на фоне ежедневного введения 400 мг гептрала в течение недели. Гептрал назначают по 10 мл (800 мг) внутривенно или внутримышечно в течение 10—15 дней, а затем по 400 мг (1 таблетка) 2 раза в сутки. Продолжительность курса лечения составляет в среднем 2 месяца (Manzillo G, Piccmino F, Surrenti C, et al., 1992). Эффект парентерального применения становится клинически очевидным через одну-две недели, а пероральный прием оптимален с поддерживающей целью в течение одного-двух месяцев и более. С учетом того, что Гептрал обладает антидепрессивным и тонизирующим эффектом, его рекомендуется принимать в первой половине дня. Транспорт гептрала через ворсинки препаратов человеческой плаценты происходил довольно медленно, подобно пассивной диффузии L-глюкозы, и сопровождался неферментативным превращением до метаболита неустановленной структуры (Горьков В.А., Раюшкин В.А., Олейчик и др., 2000). Экзогенный адеметионин не имеет мутагенной активности.

Применение высоких доз препарата у женщин в последнем триместре беременности не было сопряжено с какими-либо побочными эффектами (Ertinger S.,1996; Kaplan M.M., 1996; Lee Y.M., Kaplan M.M., 1995; Nathanson M.N., Boyer J.L., 1991). Во всех исследованиях адеметионин (Гептрал) продемонстрировал очень хороший профиль безопасности. Средняя частота возникновения побочных эффектов (поверхностный флебит, преходящая бессонница, тошнота и потливость) при внутривенном и внутримышечном введении составила 2,7% и 5,6% соответственно, а пероральный прием адеметионина вызывал побочные эффекты (тошноту, преходящую бессонницу, изжогу, диарею и головную боль) у 13,8% больных (Manzillo G, Piccmino F, Surrenti C, et al.,1992). Вместе с тем в первом триместре большинство экспертов рекомендуют назначать адеметитонин только при наличии абсолютных показаний. Гептрал противопоказан в период лактации. Реакций гиперчувствительности на введение или прием адеметионина не зарегистрировано. Взаимодействий гептрала с другими лекарственными средствами не наблюдали, и клинических случаев передозировки не отмечено (Горьков В.А., Раюшкин В.А., Олейчик И.В., 2000).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Внутрипеченочная холестатическая желтуха у большинства беременных протекает доброкачественно, прерывание беременности не показано.
2. Высокая клинически доказанная эффективность адеметионина (Гептрала) в качестве средства патогенетического лечения холестаза сочетается с высокой степенью безопасности, что позволяет рекомендовать

данный препарат для терапии внутрипеченочного холестаза различного генеза всем пациентам.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ахмедова М.Д., Змызгова А.В., Каримова М.Т. Интерфероновый статус и клеточный иммунитет у беременных женщин, больных острым вирусным гепатитом. //Терап. Архив – 1995.-№11. с.7-10.
2. Безнощенко Г.Б., Сафонов А.Д., Ярков А.Н. Желтухи у беременных. М: медицинская книга, Н.Новгород: Изд-во НГМА, 2004.- с.74.
3. Внутриутробные инфекции: Учебное пособие /И.С.Сидорова, И.О.Макаров, Н.А.Матвиенко.М.: ООО «Медицинское информационное агенство», 2006. – 176 с.
4. Горьков В.А., Раюшкин В.А., Олейчик И.В., Чурилин Ю.Ю.Феномен гептрала: Депрессии, абстинентный синдром, холестаз, артралгии: взгляд фармаколога. Media Medica, 2000. т.2 №6.
5. Закиров И.З., Закирова Ф.И. Ведение беременности и родов у больных вирусными гепатитами //Акуш. И гинек.- 1987, №8.- с.72-73.
6. Игнатова Т.М. Хронические заболевания печени вирусной и невирусной этиологии у беременных: тактика ведения, лечения. //Вирусные гепатиты. Достижения и перспективы.-2000.-№1 (14).- с.3-11.
7. Ильяшенко Л.Ю., Винницкая Е.В. Пути метаболизма и применение гептрала при хронических заболеваниях печени //Эксп. Клин. Гастроэнторол. – 2002. – №. 2. – с. 62-64. Росс.ассоц.акуш.-гинек.-2001.№1.-с.25-28.
8. Кузьмина В.Н. Акушерская тактика у беременных с вирусным гепатитом В. //Вест
9. Моисеев С.И. Лекарственная гепатотоксичность // Клин, фармакол. тер. -2005.- №1. – с. 1-4.
10. Никитин И.Г, Сторожаков Г.И; Буеверов АО, Лекарственные поражения печени //Болезни печени и желчевыводящих путей/ Под ред. В.Т. Ивашкина. - «М-Вес-т 1».-М., 2005. с. 217-223.
11. Фарбер Н.А., Мартынов К.А., Гуртовой Б.Л. Вирусные гепатиты у беременных. М. «Медицина».-1990.-с. 29-32.
12. Шульпекова Ю.О. Флавоноиды расторопши пятнистой в лечении заболеваний печени //РМЖ. – 2004. – т. 12, № 5. – с. 248-250.
13. Methionine therapy in the management of intrahepatic cholestasis of pregnancy. Drug Invest l992,4(Suppl. 4)78-82.
14. De Caestecker IS, Jazrawi RP, et al Ursodeoxycholic acid in chronic liver disease Cut 1991, 32, 1061-65.
15. Frezza M, Terpm M. The use ofs-adenosyl -L - methionine in the treatment of cholestasis disorders A meta - analysis of clinical trials Drug Invest 1992;4(Suppl. 4) 101-08
16. Reichen J Pharmacologic Treatment of cholestasis. In seminars in liver disease. Thieme Med Publishers Inc New York. 1993,13(3). 302-15.
17. Smith DJ, Gordon ER. Membrane fluidity and cholestasis. J Hepatology 1987,5. 362-68

HEPTRAL IN THE THERAPY OF CHRONIC HEPATITIS AND CHOLESTATIC HEPATOSIS OF PREGNANT WOMEN

Semenyuk A.K.
Educational institution «Vitebsk State Medical University»

In the article are presented the data from the literature about the high clinical efficiency of ademetionine (Heptral) as a means of pathogenetic treatment of cholestatic hepatosis of pregnant women and chronic hepatitis. Was determined high degree of safety of ademetionine (Heptral) that allows to recommend this preparation for intrahepatic cholestasis therapy of different genesis to all patients.

ГИПОГЛИКЕМИИ НОВОРОЖДЕННЫХ

ТРУДНОСТИ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ

Н.Н. Петрова, Л.Ю. Курякова, И.М. Лысенко
УЗ «Витебская детская областная клиническая больница», УО «Витебский государственный медицинский университет»

Реферат

Статья посвящена достаточно редко встречающемуся заболеванию у новорожденных – гипогликемии, трудностям диагностики, особенностям обследования и ведения этих пациентов.

Ключевые слова: новорожденные, гипогликемия, неотложные состояния.

Гипогликемия – это снижение концентрации глюкозы в крови до уровня <2,2 ммоль/л в сыворотке (или плазме <2,5 ммоль/л). Гипогликемия – одна из самых частых причин смерти новорожденных и тяжелых нарушений ЦНС у детей. Это неотложное состояние, требующее своевременной диагностики и активного лечения. Распространённость гипогликемии: 1,5 – 3 на 1000 новорожденных. В группах высокого риска распространенность во много раз выше. К группам высокого риска относят недоношенных, маловесных детей с тяжелыми заболеваниями и от матерей с диабетом. Гипогликемии по длительности могут быть преходящими и стойкими. Преходящая гипогликемия отмечается у 2-х из 3-х недоношенных маловесных новорожденных. Основная причина – дефицит источников глюкозы (гликогена, белков и жиров) в сочетании с дефектами ферментов глюконеогенеза в печени. Преходящая гипогликемия наблюдается также у 80-90% детей, родившихся от матерей, больных инсулинозависимым сахарным диабетом или перенесших диабет беременных. У 10-20% детей из групп высокого риска развивается стойкая тяжелая гипогликемия. Наиболее вероятные причины стойкой гипогликемии у новорожденных – гиперинсулинемия или дефицит контринсулярных гормонов (кортизола, СТГ, глюкогона) либо врожденные нарушения глюконеогенеза или синтеза гликогена. Наиболее частые причины гиперинсулинемии у новорожденных – гиперплазия бета-клеток поджелудочной железы, инсулинома или незидио-бластоз. У некоторых детей одновременно наблюдаются все 3 типа дисплазии бета-клеток. Тип дисплазии может быть установлен только гистологическим исследованием ткани поджелудочной железы (биопсия во время панкреатэктомии или аутопсия). Гиперинсулинемия и гипогликемия отмечаются примерно у 50% детей с синдромом Беквита-Видемана (макросомия, макрогласия, грыжа пупочного канатика, спланхномегалия, увеличение почек, поджелудочной и половых желез, расщепленная мочка уха, макроцефалия, геми - гипертрофия). Если диагноз гиперинсулинемии установлен, консервативное лечение аналогами соматостатина, подавляющего секрецию инсулина, или диазоксидом безуспешно, а гипогликемия сохраняется, необходима субтотальная панкреатэктомия (удаление 80-95% ткани поджелудочной железы). Если причина гиперинсулинемии не устранена, у больных развиваются тяжелые неврологические нарушения. На примере клинического случая рассмотрим трудности дифференциальной диагностики гипогликемии.

Ребенок М. (муж.), дата рождения 11.11.08, переведен из родильного дома на восьмые сутки в УЗ «ВДОКБ» в тяжелом состоянии с резко сниженным мышечным тонусом и двигательной активностью, с отсутствием физиологических рефлексов, со склонностью к брадикардии (ЧСС 120 в одну минуту).

История жизни и заболевания. Ребенок от 2-й беременности (1-ая беременность – дочь, 6 лет, здорова) на фоне ОРВИ во 2-м и 3-м триместре, без повышения температуры, в 36 недель анемия. Роды в сроке 40 недель гестации (ПИОВ). Чрезмер¬ная прибавка массы тела. Вес при рождении 3900, длина 55 см, окружность головы 36 см, окружность груди 34 см.

Оценка по шкале Апгар 8-9 баллов. В первые сутки жизни у ребенка зарегистрирован приступ апноэ с цианозом, через несколько часов приступ повторился. Ребенок взят на ИВЛ. При обследовании обнаружено снижение глюкозы крови. В дальнейшем - ребенок переведен в РАО ВДОКБ для уточнения диагноза, где находился с 19 по 25.11.08.

Результаты обследования

21.11.08 Rtg –графия органов грудной клетки - инфильтративных теней в легких не выявлено, тень сердца в поперечнике не расширена.

УЗИ сердца 24.11. Функционирующее овальное окно.

УЗИ органов брюшной полости 24.11 заключение: патологии не выявлено.

УЗИ головного мозга от 24.11 - желудочковая система головного мозга не расширена. Рисунок борозд и извилин не изменен. Положение структур мозга правильное. Субарахноидальное пространство не расширено. В теле сосудистого сплетения правого бокового желудочка киста d=3 мм.

ЭКГ от 20.11:ритм синусовый, 115 в минуту, отклонение ЭОС вправо, признаки перегрузки и гипертрофии правого желудочка.

Окулист 24.11.08 Гл. дно, диски зрительных нервов серые с четкими контурами. Сосуды обычные. Взята кровь на гормоны натощак 21.11.08 (Ответ пришел после перевода). Т4своб. – 18,67 нмоль/л (11,6 – 23); ТТГ – 13,47 мМЕ/л (10 сут до 9); кортизол – 386,04 нмоль/л (160-720); С-пептид – 929,41 пмоль/л (160-1100).

Лечение: титрование глюкозы 4-8 мг/кг/мин (по показателям уровня гликемии), гидрокортизон 20 мг/сут (8 мг/кг/сут), кормление через зонд по 70 мл смеси через 3 часа. После проведенной коррекции гипогликемии состояние ребенка стабилизировалось, но сохранялась тенденция к гипогликемии на фоне постоянной инфузии высококонцентрированной глюкозы. В РАО осмотрен консилиумом врачей и кафедрой педиатрии ВГМУ.

Выставлен д-з: Незидиобластома (аденома клеток островков Лангерганса)? Энцефалопатия новорожденного, острый период, с-м угнетения ЦНС. Неонатальная желтуха. Функционирующее овальное окно.

Для дальнейшего обследования переводится в РНПЦ «Мать и дитя».

Таблица 1 Общий анализ крови и мочи без особенностей

Биох. ан. кр.	Глюк.	Мочевина	Билируб	К	Na	Cl	ЛДГ	Общ.бел.	Трансамин АлТ/АСТ	СРВ
19.11	6,32	2,72	204 ОБЩ.	4,01	134	104				<6
20.11	1,28			4,17	134	106	903,9	56,2	32,8/28,4	

Гликемический профиль

	18:00	21:00	24:00				
19.11	6,6	5,5	3,05				
	6:00	12:00	14:30	18:00	20:00	24:00	
20.11	2,93	1,92	1,73	4,71	4,68	1,97	
	2:00	5:00	8:30	12:00	15:00	18:00	20:00
21.11	2,4	2,19	1,72	3,09	2,15	2,5	6,74
	2:00	8:00	12:00	18:00	24:00		
22.11	3,21	3,18	2,8	2,78	3,02		
	6:00	12:00	18:00	24:00			
23.11	Э,88	5,2	4,95	3,2			
	6:00	12:00	18:00	24:00	6:00		
24.11- 25.11.	2,08	2,65	4.65	3.38	2.44		

	pH	PCO2	p02	HCO3	BE	SatO2
20.11	7.37	5,0	53	29	2.7	86.8
24.11	7,38	4,7	55	27	1,9	88,6

За время пребывания в РАО РНПЦ без существенной динамики. Уровень сахара в крови поддерживался в пределах нормы титрованием глюкозы с подачей 6-7мг/кг/мин. Из дополнительных исследований – кровь на гормоны 9.12.2008 АКТГ 0.8 ед/мл (0-50), кортизол 95.7 нмоль/л (160-720), инсулин 124.4 нмоль/л(17-170), С-пептид 764.3 пмоль/л (160-1100) (после еды). Сделано МРТ головного мозга (5.12.08): гипофиз обычных размеров 10х4х5 мм и формы. Воронка, хиазма не изменены. Дополнительных образований не выявлено. Выполнено КТ органов брюшной полости (28.11.08): поджелудочная железа увеличена в размерах: головка 13 мм, тело 12 мм, хвост 11 мм. При в/в контрастном усилении — в области головки определяется зона накопления контраста до 6 мм с плотностью 89-90Е (инсулинома?).

С диагнозом: гипогликемия неуточненного генеза ребенок переведен в УЗ «2-я городская детская клиническая больница г. Минска», где у ребенка также отмечались низкие показатели гликемии на фоне титрования глюкозы.

Кровь на гормоны 12.12.2008 ТТГ – 1,3 мМЕ/л; Т4своб. - 16,6 нмоль/л; ИФР-1 – 15,0 нг/мл (76-499); кортизол – 85,0 нмоль/л (160-720); АКТГ – 8 (0-50) ед/мл; С-пептид – 1663 пмоль/л (160-1100) на фоне инфузии глюкозы.

Кровь на гормоны 16.12.2008 ИРИ – 195,4 нг/мл (17-170); С-пептид – 2448 пмоль/л (160-1100) на фоне инфузии глюкозы.

Кровь на гормоны 2.01.2009 ИФР – 105,6 нмоль/л; ИРИ – 84,9 нг/мл (17-170); ТТГ 5,3 мМЕ/л; Т4 своб. – 22,3 нмоль/л; С-пептид – 3302 пмоль/л. Кровь взята после еды.

У ребенка предположен диагноз: Множественная врожденная идиопатическая гипофизарная недостаточность (вторичный гипокортицизм, дефицит гормона роста). Энцефалопатия новорожденного смешанного генеза. Задержка моторного развития. Функционирующее овальное окно. Начато пробное медикаментозное лечение стойкой гипогликемии. Помимо титрования 40%-ной глюкозы с 15.12.08 подключен гидрокортизон 40 мг/сут (7 мг/кг/сут). Дальнейшее лечение ребенок проходит

Таблица 2 Гпюкозный профиль (выборочно)

Показат. / Дата пронед.	2 ммоль/л	4 ммоль/л	6 ммоль/л	8 ммоль/л	10 ммоль/л	12 ммоль/л	14 ммоль/л	16 ммоль/л	18 ммоль/л	20 ммоль/л	22 ммоль/л	24 ммоль/л
12.12.08	1,97		5,6		0,9		2,4		4,6		4	
14.12.08	1,74		6,4		2,3		1,5		3,1		2	
16.12.08	2,4		5		1,6		3,1		6,2		2,7	
17.12.08	4,9		2,2		1,3		2,1		4,6		2,1	
19.12.08	5,5		1,2		1,9		2,8		5,5		2	
25.12.08	3,6		0,52	1,9	0,7		4,9		4,2		2,2	
28.12.08	2,5		2,3		0,76		1,92		9,5		2,99	
03.01.09	1,1	2,2	1,8	2,8	3,1	3,8	2,4	3,8		10,6	1,2	

Таблица 3 Гликемический профиль

7.01	4.20-5,15	7.00-4,84	10.00-2,32	14.00-3,06	18.00-4,99	20.30-2,41	22.10-3,43	
8.01	3.00-6,74	5.30-3,44	13.00-2,42	15.00-3,6	17.30-3,45	21.00 — 4,06	23.30-5,51	
9.01	3.00-6,07	5.30-5,33	9.50-1,65	11.00-3,08	15.00— 5,49	17.30-5,83	21.00-3,3	23.30-6,29
10.01	3.00-6,88	5.30-4,74	9.00-2,37	11.30-4,82	15.00-5,93	17.30-5,29	21.00-1,41	22.30-5,58
11.01	3.00-6,28	5.30-3,58	8.00-0,46	9.00-2,42	11.30-4,89	15.00-8,87	17.30-5,08	21.00-2,46
12.01	3.00-5,89	5.30-4,02	8.00-0,46	9.15-2,08	15.00-6,69	17.30-4,62	21.00-2,86	23.30-7,3
13.01	3.00-6,82	5.30-4,35	9.00-2,85	11.30-4,3	15.00-6,3	17.30-5,0	21.00-4,76	23.30-6,64
14.01	3.00-5,74	5.30-2,3	9.00-2,95	11.30-7,60	15.00-5,69	17.30-4,42	21.004,15	23.30-5,37
15.01	3.00-6,62	5.30-4,38	9.00-3,52	11.30-4,32	15.00-3,82	17.30-4,46	21.00-4,07	23.30-6,77
16.01	3.00-7,87	5.30-5,1	9.00-3,82	12.00-6,96	14.30-2,76	17.30-2,72	21.00-7,46	23.00-9,42
17.01	з.00-6,4	5.30-4,42	9.00-3,73	11.30-7,12	15.00-6,33	17.30-4,55	21.00-4,83	23.30-6,91
18.01	3.00-4,99	5.30-2,38	9.00-3,63	11.30-5,54	15.00-3,77	17.30-2,94	21.00-5,59	23.30-7,16
19.01	з.00-8,21	5.30-2,49	8.45-2,71	11.30-6,12	15.00-2,2	17.30-4,79	21.00-4,8	23.30-10,86
20.01	2.30-5,62	5.30-2,04	9.00-3,39	11.30-7,01	15.00-2,83	17.30-2,83	21.00-4,21	23.00-7,63
21.01	3.00-1,82	5.30-3,82	9.00-2,26	11.00-2,94	15.00-3,66	17.30-2,08	21.00-5,91	23.00-6,16
22.01	3.00-7,54	5.30-5,98	9.00-4,78	11.30-4,85	15.00-3,42	17.30-5,86	21.00-5,65	23.30-6,2
23.01	3.00-6,88	5.30-5,8 '	9.00-5,44	11.30-5,50	15.00-5,19	17.30-3,19	21.00-6,76	23.30-7,92
24.01	3.00-7,67	5.30-6,39	9.00-6,20	11.30-5,64	15.00-3,02	17.30-2,7	21.00-3,89	23.30-7,96
25.01	3.00-6,45	5.30-6,41	9.001-8,31	11.30-6,64	15.00-5,62	17.30-3,23	21.003,78	23.30-6,9

с 6.01.09 по 28.01.09 в УЗ ВДОКБ. С 5.02.09 к терапии подключен гормон роста Нордитропин-Нордилет 13 мг/сут (по рекомендации г. Минска). С 10.02.09 доза гидрокартизона 25 мг/сут, учитывая тенденцию к гипергликемии. Кровь на гормоны натощак 12.01.09 Т4своб. – 16,91 нмоль/л; ТТГ – 5,3 мМЕ/л; кортизол – 67,09 нмоль/л; С-пептид – 2712,86 пмоль/л (сахар крови 0,46 ммоль/л).

Кровь на гормоны натощак 4.02.09 С-пептид – 2198,12 пмоль/л; Т4своб.- 17,35 нмоль/л; ТТГ – 15,17 мМЕ/л.

Ребенок находится на дробном питании смесью с повышенной калорийностью (каждые 2 часа). Сахара 2,86 – 7,96 , при нарушении режима кормления – эпизоды гипогликемии.

Генетик: 15.01.09 – Заключение: врожденные особенности развития в пределах физиологической вариабельности. Синдром Бэквита-Видемана исключен. НБО? (Гликогеноз?) Селективный скрининг на НБО – норма, MASS-спектрометрия – норма (исследование содержания аминокислот и ацилкарнитина).

Для углубленного молекулярно-генетического исследования и уточнения топического диагноза по настоянию матери ребенок направлен в эндокринологический научный центр НИИ Детской эндокринологии г. Москвы с предварительным диагнозом: Гиперинсулинизм неуточнённый.

Гормональный профиль (25.02.09) (на фоне гипогликемии 2,4 ммоль/л): Инсулин 34,8 Е/л (N: 2,3-26,4), С-пептид 7,5 нг/мл (1,1-4,4), ИФР-1 396,8 нг/мл (27-170)

CGMS (24.02-27.02): колебания гликемии в пределах 3,9 – 13,3 ммоль/л. Стойких гипогликемий не зафиксировано.

На основании анамнестических данных (персистирующие гипокетотические гипогликемии с первых дней жизни, потребность в высокой дозе в/в инфузии р-ра глюкозы , манифестация заболевания с первых дней жизни), лабораторной картины (высокие уровни Инсулина и С-пептида на фоне гипогликемии), высокие уровни ИФР-1 на фоне лечения гормоном роста, выраженный синдром Кушинга на фоне терапии глюкокортикоидами, пациенту установлен диагноз Врожденный гиперинсулинизм. В настоящий момент данных в пользу врожденного гипопитуитаризма нет.

С 25.02.09 начато снижение доз Гидрокортизона, отменен Гормон роста. С 25.02.09 ребенок получает терапию аналогами Соматостатина (Сандостатин), подавляющего секрецию инсулина. В настоящий момент доза составляет 0,4мг/сут, на фоне чего гипогликемии не фиксируются.

Регулярно наблюдается эндокринологом УЗ «ВДОКБ». При динамическом контроле биохимического профиля - без патологии, на УЗИ брюшной полости – нормальная картина, данных о формировании конкрементов в желчном пузыре не выявлено.

В возрасте 6 месяцев - впервые эпизод судорог (прижимал головку, закатывал глаза). Приступ купировался самостоятельно. Подобные эпизоды повторялись несколько раз в неделю, в момент приступа гликемия всегда в пределах нормы. Обследован невропатологом по месту жительства. По данным ЭЭГ: умеренные изменения с преобладанием процессов возбуждения, эпилептиформная активность стволовых структур. Выставлен диагноз: Эписиндром, протекающий с синдромом Уэста. Начата терапия депакином (2 мг х 3 раза в сутки), в последующем присоединен Клонозепам (0,125 мг/сут). На фоне данного лечения приступы сохранялись, прекратились – при смене противосудорожной терапии.

При следующей госпитализации в ЭНЦ с 14.07.09 по 16.07.09 проведено снижение дозы Сандостатина до 0,325 мг/сут, учитывая стабильную нормогликемию с тенденцией к гипергликемии (4,7-6,8 ммоль/л).

Гормональный профиль (14.07.09): ИФР-1 92,6 нг/мл (27-170), кортизол 363,5 нмоль/л (123-626), С-пептид 1,8 нг/мл (1,1-4,4), Инсулин 3,7 Ед/л (2,3-26,4), ТТГ 4,02 мМЕ/л (0,64-5,76), свТ4 11,7 пмоль/л (11,5-20,4).

Консультация в ЭНЦ в год 5.11.09. Рост – 81 см (скорость – 26 см/год), вес – 12,7 кг, ИМТ = 19,4; SDS ИМТ 1,65.

Гормональный профиль (05.11.09): Инсулин 1,4 Е/л (N: 2,3-26,4), С-пептид 0,6 яг/мл (1,1-4,4), ИФР-1 25,6 нг/мл (27-170), 10,8 мМЕ/л (0,98-5,63), свТ4 10,3 пмоль/л (11,4- 19,5), свТ3 4,7 пмоль/л (4,3-7,8).

HbA1C (05/11/09): 5,2% (норма до 6%).

Выявлено повышение уровня ТТГ до 10,8 мМЕ/л, умеренное снижение уровня свТ4 до 10,3 пмоль/л. Клинических признаков гипотиреоза не отмечено. Данные лаборатории: картина может быть следствием длительного применения высоких доз Сандостатина. Учитывая снижение уровня свТ4, рекомендована терапия Л-тироксином в начальной дозе 12,5 мкг/сут под контролем ЧСС, гормонального профиля. В биохимическом анализе крови выявлено повышение уровня щелочной фосфатазы до 1127 Е/л, что может быть косвенным маркером развития ЖКБ (побочный эффект терапии Сандостатином). Рекомендовано динамическое проведение УЗИ брюшной полости, контроль б/х анализа крова (АСТ, АЛТ, щелочная фосфатаза, билирубин, холестерин) 1 раз в 3 мес. Учитывая высокий риск развития ЖКБ на фоне приема Сандостатина, а также лабораторные показатели, свидетельствующие о подавлении секреции гормона роста, рекомендована замена Сандостатиина на прогликем (Диазоксид) в начальной дозе 10 мг/кг/сут в рег os в 4 приема (каждые 6 часов), под контролем гликемии.

Консультация в ЭНЦ 23.06.10 Диагноз: врожденный гиперинсулинизм подтвержден молекулярно-гинетически: выявлена гетерозиготная мутация R74L (de novo) в гене ABCC8.

Рост – 83,5 см. Скорость 10 см/год.

Вес – 15 кг. ИМТ = 21,5. SDS ИМТ 2,87.

Гормональный профиль (23.06.10): Инсулин 2,0 Е/л (N: 2,3-26,4), С-пептид 0,7 нг/мл ;(1,1-4,4), ИФР-1 32,7 нг/мп (27-170), ТТГ 10,67 мМЕ/л (0,98-5,63), свТ4 11,8 пмоль/л (11,4- 19,5'), кортизол 395,5 нмоль/л (77-630).

В настоящий момент по основному заболеванию компенсирован (гликемия 4,5 - 5,5 ммоль/л). После подбора противосудорожной терапии отмечается прогресс в психомоторном развитии. Регулярно наблюдается невролог в НЦЗД РАМН.

Учитывая высокий риск развитий ЖКБ на фоне приема Сандостатина, а также клинико-лабораториые показатели, свидетельствующие о подавлении секреции гормона роста (низкий уровень ИФР 1, снижение темпов роста), рекомендована замена Сандостатина на Прогликен (Диазоксид) в начальной дозе 10 мг/кг/сут в per os 4 Приема (каждые 6 часов), под контролем гликемии. Сохраняется высокий уровень ТТГ при нормальных показателях свТ4, рекомендовано увеличить дозу Л-тироксина (до 25 мг/сут).

ВЫВОДЫ

Диагностика данного заболевания затруднена в связи с тяжелыми гипогликемиями и трудностями забора крови натощак. Дважды удалось получить высокие цифры С-пептида на фоне тяжелой гипогликемии (0,46) с немедленным введением смеси через установленный заранее назогастральный зонд и внутривенным введением глюкозы. Система круглосуточного мониторинга глюкозы позволяет фиксировать бессимптомные гипогликемии, проводить коррекцию терапии. Диагноз подтвержден на молекулярно-генетическом уровне. Проблема гликемии у новорожденных актуальна, т.к. это неотложное состояние, одна из причин тяжелых нарушений ЦНС.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гипогликемия у детей / М. Шерлинг / Эндокринология / под ред. Н. Лавина, пер. с англ. – М., 1999. – стр. 661-679
2. Диагностика и лечение эндокринных заболеваний у детей и подростков / под ред. Н.П. Шабалова. – М., 2003. – стр. 135-157
3. Руководство по неотложным состояниям у детей / В.В. Курек, А.Е. Кулагин. – М., 2008. – стр. 199-206

Hypoglycaemia among newborns

Difficulties of differential diagnostics

Petrova N.N. Kuryakova L.Y. Lysenko I.M.
Health care institution “Vitebsk children’s regional clinical hospital”

Educational institution «Vitebsk State Medical University»

Abstract

The article is dedicated to the rather rare disease of newborns – hypoglycaemia, difficulties of diagnostics, peculiarities of examination and management of these patients.
Key words: newborns, hypoglycaemia, medical emergency.

Журнал «Охрана материнства и детства» включён в Перечень научных изданий Республики Беларусь и России для опубликования результатов диссертационных исследований по медицинской отрасли науки.

Журнал публикует:

Оригинальные исследования

Лекции

Обзоры

Опыт применения

Случаи из практики

Объём научной статьи должен составлять не менее 0,35 авторского листа (14 000 печатных знаков, включая пробелы между словами, знаки препинания, цифры и другие), что соответствует 8-и страницам текста, напечатанного через 2 интервала между строками. Краткие сообщения – 3 страницы, обзор литературы – 15 страниц.

В редакцию направляются два экземпляра рукописи. Размеры полей: сверху – 2,5 см; снизу – 2,5 см; слева – 2 см; справа – 2 см. Текст статьи и графических файлов иллюстраций необходимо представить на электронном носителе (CD - DVD диске, или выслать на электронный адрес редакции). При подготовке текста статьи на компьютере необходимо использовать программы Microsoft Word или OpenOffice. При этом запрещается использование жирного шрифта и курсива. Рукопись статей представляются на русском языке (для иностранных авторов возможно изложение материала на английском языке).

Каждая статья должна включать следующие элементы: реферат (аннотацию); сведения об авторах; введение; основную часть, включающую разделы «Материал и методы», «Результаты и обсуждение», «Выводы»; список использованной литературы .

Сведения об авторах: полное название статьи; фамилии и инициалы авторов, их место работы и должности, а также почтовый, электронный адреса и телефоны того автора, с кем следует вести редакционную переписку и кому следует отсылать корректуру; сокращённый вариант названия статьи (не более 40 знаков); ключевые слова (не более 6) для составления указателя. Отдельно необходимо указать контактную информацию (почтовый, электронный адреса и номера телефонов), которую авторы разрешают опубликовать вместе со статьей в разделе «Адрес для корреспонденции».

Переписка с авторами осуществляется только по электронной почте.

Название статьи должно отражать основную идею выполненного исследования, быть, по возможности, кратким, содержать ключевые слова, позволяющие индексировать данную статью.

Структурированная аннотация, включающая разделы «Цель», «Материалы и методы», «Результаты», «Заключение», на русском и английском языках (100-150 слов) должна ясно излагать содержание статьи и быть пригодной для опубликования в аннотациях к журналам отдельно от статьи. В аннотации на английском языке обязательно указываются фамилии и инициалы авторов на английском языке.

В разделе «Введение» должен быть дан краткий обзор литературы по данной проблеме, указаны не решённые ранее вопросы, сформулирована и обоснована цель работы и, если необходимо, указана её связь с важными научными и практическими направлениями. Во введении следует избегать специфических понятий и терминов. Анализ источников, использованных при подготовке научной статьи, должен свидетельствовать о знании автором (авторами) статьи научных достижений в соответствующей области. Обязательными являются ссылки на работы других авторов. При этом должны присутствовать ссылки на публикации последних лет, включая зарубежные публикации в данной области.

Основная часть статьи должна содержать описание методики, аппаратуры, объектов исследования и подробно освещать содержание исследований, проведённых автором (авторами). Полученные результаты должны быть обсуждены с точки зрения их научной новизны и сопоставлены с соответствующими известными данными.

Основная часть статьи может делиться на подразделы (с разъяснительными заголовками) и содержать анализ последних публикаций, посвящённых решению вопросов, относящихся к данным подразделам.

Иллюстрации, формулы, уравнения и сноски, встречающиеся в статье, должны быть пронумерованы в соответствии с порядком цитирования в тексте. На обороте каждой иллюстрации следует указать «верх», номер рисунка, а также фамилию первого автора. Толщина линий на рисунках должна быть такой, чтобы после уменьшения она составила 0,2 мм. Размеры рисунков не должны превышать 24х40 см, однако полезно помнить, что для простых графиков конечный горизонтальный размер составляет 6 – 8 см. К каждому экземпляру статьи следует приложить по одному экземпляру иллюстраций. Копии рисунков и фотографий для второго и третьего экземпляров статьи должны содержать все необходимые буквенные и цифровые надписи. Подписи к рисункам печатаются через два интервала на отдельном листе бумаги. Листы с подписями не скрепляются с самими рисунками. Формат рисунка может быть TIFF, JPEG, CDR; разрешение не менее 300 dpi.

Каждая таблица должна быть отпечатана на отдельном листе бумаги через два интервала, иметь название и подстрочные примечания (если необходимо). Место, где в тексте должна быть помещена таблица, отмечается квадратом на левом поле, в котором ставится номер таблицы. В названиях таблиц и рисунков не должно быть сокращений.

В разделе «Выводы» должны быть в сжатом виде сформулированы основные полученные результаты с указанием их новизны, преимуществ и возможностей применения и чётко сформулированы выводы. При необходимости должны быть также указаны границы применимости полученных результатов.

Все страницы, начиная с титульной, должны быть последовательно пронумерованы.

Размерность величин должна быть выражена в единицах Международной Системы (СИ), однако при необходимости в скобках после единиц измерения СИ может быть указана размерность в других системах.

Список использованной литературы оформляется в соответствии с ГОСТом – 7.1-2003. Список располагается в конце текста, ссылки нумеруются согласно порядку цитирования в тексте. Порядковые номера ссылок должны быть написаны внутри квадратных скобок (например: [1], [2]).

Список включает работы отечественных и зарубежных авторов. В оригинальных статьях желательно цитировать не более 15-и источников, в обзорах литературы – не более 50. В статье не допускаются ссылки на авторефераты диссертационных работ или сами диссертации, т.к. они являются рукописями.

Статья должна быть тщательно отредактирована и выверена автором.

Нежелательно использовать необщепринятые сокращения.

Направление в редакцию ранее опубликованных или принятых к печати в других изданиях работ не допускается. Статьи принимаются редакцией при наличии направления учреждения, визы руководителя и обязательно при наличии экспертного заключения (выписки из протокола заседания коллектива, где проводилось исследование) о возможности опубликования материалов в печати и других средствах массовой информации. При направлении статей, в которых содержатся результаты диссертационных исследований, редакция обязательно должна быть информирована об этом.

К статье обязательно прикладывают ксерокопии авторских свидетельств, патентов, удостоверений на рацпредложение. На новые методы лечения, новые лечебные препараты и аппаратуру (диагностическую и лечебную) должны быть представлены ксерокопии разрешения Министерства здравоохранения Республики Беларусь (Министерств здравоохранения стран СНГ).

Научные статьи аспирантов последнего года обучения (включая статьи, подготовленные ими в соавторстве), при условии их полного соответствия требованиям, предъявляемым редакцией, публикуются вне очереди.

Рукописи статей рецензируются независимыми экспертами. Специалисты, осуществляющие рецензирование, назначаются редакционной коллегией журнала. В случае отказа в публикации статьи редакция направляет автору мотивированный отказ. По запросам экспертных советов редакция предоставляет копии рецензий в ВАК.

Редакция оставляет за собой право сокращения публикуемых материалов и адаптации их к рубрикам журнала.

Авторские материалы не обязательно отражают точку зрения редколлегии.

Ответственность за качество публикации и её содержание несёт автор.

Редакция не взимает плату за опубликование научных статей, в том числе и при внеочередной публикации рукописей аспирантов, докторантов, соискателей.

Рецензируемый научно-практический медицинский журнал «ОХРАНА МАТЕРИНСТВА И ДЕТСТВА» № 2 (16)
Зарегистрирован в Госкомпечати 25.03.2009 г., № 119
Подписано в печать _____. Формат 60x84⅛.
Бумага типографская № 2, компьютерный набор
Усл.печатных листов _____
Тираж _____ экз.
Заказ № _____
Издательство Витебского государственного медицинского университета
210602, г.Витебск, пр-т Фрунзе, 27
Лицензия ЛВ № 232 от 30.04.04
Витебский государственный медицинский университет, 2010 г.