

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 (26)

2015 г.

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 (26) 2015 г.

Приглашаем 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

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»,
журнал «Охрана материнства и детства». Редакция журнала «Охрана материнства и детства».

Адрес редакции:

210023, г Витебск, пр-т Фрунзе, 27, УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»,

Tel./Fax: +375(212) 37 21 07, 24 49 73, e-mail: akusherstvo.vgmu@rambler.ru

Электронная версия журнала доступна на: **www.simurg-mp.com**

Рецензируемое издание

Входит в Перечень научных изданий Республики Беларусь для опубликования результатов диссертационных исследований. Решение коллегии ВАК от 12.06.2009 (протокол №11/6).

Ответственность за точность приведенных фактов, цитат, собственных имен и прочие сведения, а также за разглашение закрытой информации несут авторы.

Редакция может публиковать статьи в порядке обсуждения, не разделяя точки зрения автора.

© Издательство Витебского государственного медицинского университета, 2015

Верстка, дизайн - Петкевич Т.Н.

Главный редактор:

Занько Сергей Николаевич. Заслуженный деятель науки Республики Беларусь, д.м.н., профессор, УО «Витебский государственный медицинский университет» (акушерство и гинекология).

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

Арестова Ирина Михайловна. Д.м.н., профессор УО «Витебский государственный медицинский университет», Республика Беларусь (акушерство и гинекология).

Артымук Наталья Владимировна. Д.м.н., профессор ГБОУ ВПО «Кемеровская государственная медицинская академия», Российская Федерация (акушерство и гинекология).

Богдан Елена Леонидовна. Начальник Главного управления организации медицинской помощи Министерства здравоохранения Республики Беларусь (педиатрия).

Вильчук Константин Устинович. К.м.н., доц. Директор РНПЦ «Мать и дитя», Республика Беларусь (педиатрия).

Воскресенский Сергей Львович. Д.м.н., профессор УО «Белорусская медицинская академия последипломного образования», Республика Беларусь (акушерство и гинекология).

Гагнидзе Тимур. Д.м.н., профессор, Институт репродукции, Тбилиси, Грузия (акушерство и гинекология)

Герасимович Георгий Игнатьевич. Заслуженный деятель науки Республики Беларусь, профессор, академик БелАМН УО «Белорусский государственный медицинский университет», Республика Беларусь (акушерство и гинекология).

Гутикова Людмила Витольдовна. Д.м.н., профессор УО «Гродненский государственный медицинский университет», Республика Беларусь (акушерство и гинекология).

Дивакова Татьяна Семеновна. Д.м.н., профессор УО «Витебский государственный медицинский университет», Республика Беларусь (акушерство и гинекология).

Жабченко Ирина Анатольевна. Д.м.н., профессор, Государственное учреждение «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии Национальной академии медицинских наук Украины» (ИПАГ), Украина (акушерство и гинекология).

Жукова Наталия Петровна. Д.м.н., профессор УО «Витебский государственный медицинский университет», Республика Беларусь (акушерство и гинекология).

Кира Евгений Федорович. Д.м.н., профессор, академик РАЕН, Заслуженный врач Российской Федерации, зав. кафедрой «Женских болезней и репродуктивного здоровья» ИУФ, Российская Федерация (акушерство и гинекология).

Косинец Александр Николаевич. Заслуженный деятель науки Республики Беларусь, д.м.н., профессор, (хирургия).

Легкая Людмила Анатольевна. Начальник отдела медицинской помощи матерям и детям Министерства здравоохранения Республики Беларусь (педиатрия).

Малевич Юрий Константинович. Д.м.н., профессор УО «Белорусский государственный медицинский университет», Республика Беларусь (акушерство и гинекология).

Медведь Владимир Исаакович. Д.м.н., профессор, член-корреспондент НАМН Украины, Государственное учреждение «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии Национальной академии медицинских наук Украины» (ИПАГ), Украина (педиатрия).

Михалевич Станислава Иосифовна. Д.м.н., профессор, УО «Белорусская медицинская академия последипломного образования», Республика Беларусь (акушерство и гинекология).

Можейко Людмила Федоровна. Д.м.н., профессор УО «Белорусский государственный медицинский университет», Республика Беларусь (акушерство и гинекология).

Никифоровский Николай Константинович. Д.м.н., профессор, ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия», Российская Федерация (акушерство и гинекология).

Новикова Валентина Ивановна. Д.м.н., профессор УО «Витебский государственный медицинский университет», Республика Беларусь (педиатрия).

Потапов Валентин Александрович. Д.м.н., профессор ГУ «Днепропетровская медицинская академия», Днепропетровск, Украина (специальность - акушерство и гинекология).

Радзинский Виктор Евсеевич. Д.м.н., профессор, Заслуженный деятель науки Российской Федерации, ФГАОУ «Российский университет дружбы народов», Российская Федерация (акушерство и гинекология).

Резников Александр Григорьевич. Д.м.н., профессор, член-корреспондент НАН Украины, заслуженный деятель науки и техники Украины, НИИ «Институт эндокринологии и обмена веществ имени Комисаренко АМН Украины», Украина (клиническая фармакология).

Серов Владимир Николаевич. Д.м.н., профессор, академик РАМН, ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. Академика В.И. Кулакова», Российская Федерация (акушерство и гинекология).

Сукало Александр Васильевич. Д.м.н., профессор, член-корреспондент НАН Республики Беларусь, УО «Белорусский государственный медицинский университет», Республика Беларусь (педиатрия).

Фаткуллин Ильдар Фаридович. Д.м.н., профессор, зав. кафедрой акушерства и гинекологии №2 УО «Казанский государственный медицинский университет», Российская Федерация (акушерство и гинекология).

Цецохо Александр Владимирович. К.м.н., доцент, Председатель Постоянной комиссии Палаты представителей Национального собрания Республики Беларусь по здравоохранению, физической культуре, семейной и молодежной политике, Республика Беларусь (хирургия).

Шишко Георгий Александрович. Д.м.н., профессор, УО «Белорусская медицинская академия последипломного образования», Республика Беларусь (педиатрия).

Экспертная группа:

доцент, д.м.н. **Лысенко О.В.**, доцент к.м.н. **Занько Ю.В.**, к.м.н. **Прусакова О.И.**, к.м.н. **Рождественская Т.А.**, к.м.н. **Журавлев А.Ю.**, **Ковалевская Т.Н.**

СЕГОДНЯ В НОМЕРЕ:

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

5. Новые подходы к эмболизации маточных артерий при лейомиоме матки с позиции дискриминантного анализа
Н.С. Луценко, Н.С. Олейник, И.А. Евтерева, В.Ю. Потебня, О.С. Шаповал (Украина)
9. Лечение детей с аллергическими заболеваниями в условиях детского санатория
К.А. Афанасенко, Л.Н. Журавлева, И.М. Лысенко, О.В. Матющенко, И.В. Поплавский, Н.Н. Федоришко (Республика Беларусь)
23. Прогнозирование первичной слабости родовых сил при доношенной беременности по составу цервикальной слизи
Н.В. Волчок, С.Л. Воскресенский (Республика Беларусь)
26. Оценка гормонального профиля у женщин репродуктивного возраста с синдромом хронической тазовой боли
С.И. Жук, Е.А. Ночвина, С.Б. Чечуга (Украина)
31. Маркеры функционального состояния эндотелия при повышенном артериальном давлении у беременных
Т.Д. Надирашвили (Республика Беларусь)
36. Формирование референтного интервала значений литогенных субстанций мочи в референтной популяции Беларуси
(Референтные показатели суточной экскреции с мочой оксалатов, мочевой кислоты и ионов Са, Р, Mg, К, Na, Cl)
П.Р. Горбачевский, Т.М. Юрага, Н.А. Гресь, Д.М. Ниткин, О.М. Соловей (Республика Беларусь)
40. Эффективность применения препарата «Кортексин» в терапии перинатальных поражений головного мозга новорожденных с экстремально низкой массой тела при рождении
В.Е. Потапова (Республика Беларусь)
45. Патогистологические особенности жировой ткани подкожной жировой клетчатки и сальника у лиц с метаболическим синдромом и ожирением
К.Н. Милица, И.В. Сорокина, М.С. Мирошниченко, О.Н. Плитень (Украина)

50. Клиническая характеристика состояния здоровья детей с реализовавшейся внутриутробной инфекцией или имевших риск ее реализации на первом году жизни
Е.Г. Косенкова, И.М. Лысенко, Г.К. Баркун, Л.Н. Журавлева, А.Л. Жуков (Республика Беларусь)

59. Роль цитогенетики в генезе предменструального синдрома
Л.В. Пахаренко (Украина)

КЛИНИЧЕСКИЕ ЛЕКЦИИ

62. Течение и исходы беременности при лимфомах (состояние проблемы и собственный опыт)
В.И. Медведь, Е.М. Дуда (Украина)
69. Патогенез метаболического синдрома у детей
О.Н. Мацук, Е.Г. Асирян, В.П. Лялькова, Н.Ф. Нищяева, В.Н. Ольховикова, Л.Г. Иванова, О.А. Боярина (Республика Беларусь)

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ

75. Профилактика рецидивов гиперпластических процессов эндометрия и реабилитация пациенток репродуктивного возраста, перенесших гиперпластический процесс эндометрия
О.В. Лысенко, Т.А. Рождественская (Республика Беларусь)
79. Клиническая значимость малых аномалий сердца в структуре кардиоваскулярной патологии у детей и подростков
Э.С. Домбялова, Г.К. Баркун, И.М. Лысенко, Л.Н. Журавлева, Л.Г. Иванова, Н.Ф. Нищяева (Республика Беларусь)
84. Оценка интенсивности болевого синдрома в раннем послеоперационном периоде после операции кесарева сечения по двум различным шкалам
Р.В. Кравчук, С.А. Точило, А.В. Марочков (Республика Беларусь)
89. Вниманию авторов

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Новые подходы к эмболизации маточных артерий при лейомиоме матки с позиции дискриминантного анализа

Н.С. Луценко, Н.С. Олейник, И.А. Евтерева, В.Ю. Потебня, О.С. Шаповал

ГУ «Запорожская медицинская академия последипломного образования МОЗ Украины»

Реферат

Цель. Разработка балльной системы прогнозирования проведения эмболизации маточных артерий у пациенток с лейомиомой матки путем проведения пошагового дискриминантного анализа Фишера.

Материалы и методы. Согласно плану исследования всем женщинам (47 человек) были проведены следующие обследования: сбор анамнеза, анализ жалоб и исследование маточной гемодинамики путем ультразвуковой доплерографии на аппарате Voluson E 8 (Австрия). При этом определялись размеры, локализация, количество узлов, показатели кровотока в узле (максимальная скорость кровотока и индекс резистентности в сосудах миоматозного узла), а также тип ангиоархитектоники узла. Обработка и анализ данных проводились с помощью статистического пакета «Statistica 6.0». Для всех видов анализа статистически значимыми считали различия при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты. Проведенный линейный пошаговый дискриминантный анализ Фишера позволил выбрать 3 следующих наиболее важных показателя: возраст, МССК и количество узлов. Далее, основываясь на этих данных, пошагово, с помощью дискриминантного анализа выведены классификационные уравнения, которые с большой вероятностью позволяют прогнозировать эффективность ЭМА. Согласно дополнительно проведенному анализу путем логистической регрессии получен результат сильного влияния на исход эмболизации маточных артерий и типа ангиоархитектоники миоматозного узла (смешанный).

Заключение. Таким образом, на основании полученных данных разработан новый прогностический метод, который позволит адекватно и достоверно оценивать показания для проведения эмболизации маточных артерий пациенткам с лейомиомой матки.

Ключевые слова: лейомиома матки, дискриминантный анализ, прогнозирование, эмболизация маточных артерий.

Введение

Одной из наиболее актуальных проблем современной гинекологии в настоящее время является лейомиома матки (ЛМ). Учитывая, что современные женщины все чаще откладывают репродуктивные планы на более поздний возраст, а заболеваемость лейомиомой повышается с возрастом, встает вопрос о проблеме реализации фертильной функции при наличии лейомиомы матки [1].

К сожалению, до сих пор единственным методом лечения лейомиомы матки считается хирургический, до 80–90% случаев это радикальная травматичная гистерэктомия [2]. Поэтому сохранение и восстановление репродуктивного здоровья женщины в фертильный период жизни является одной из актуальных проблем, которая требует внедрения органосохраняющих технологий.

В последние годы все большее распространение приобретает такой вид лечения лейомиомы матки, как эмболизация маточных артерий (ЭМА) [3]. Но и проведение ЭМА не во всех случаях гарантирует высокую эффективность процедуры. Согласно исследованиям современных ученых, результаты составляют только

40,1–66,3% [4]. Можно предположить, что это связано с разницей в кровоснабжении узлов и матки в каждом индивидуальном случае.

Внедрение современных ультразвуковых диагностических технологий позволяет улучшить диагностику лейомиомы матки, оптимизировать выбор метода лечения. Цветное доплеровское картирование, в отличие от ультразвукового исследования, позволяет не только визуализировать размеры, но и тип кровоснабжения опухоли, что имеет большое значение в прогнозе скорости ее роста, дальнейшего течения и эффективности выбранной терапии [5].

Остается неопределенным вопрос оптимального подхода к пациенткам с лейомиомой матки перед проведением эмболизации маточных артерий в лечении лейомиомы матки, в первую очередь индивидуализация подхода к лечению пациенток с учетом характера ангиоархитектоники матки.

В современную медицинскую практику прочно вошли системы математического моделирования течения, исходов заболеваний и лечения. Разработка таких систем для прогноза эмболизации маточных артерий не

теряет своей актуальности. Обусловлено это тем обстоятельством, что, несмотря на постоянное совершенствование хирургических малоинвазивных технологий, такие операции отличаются высокой финансовой нагрузкой на пациентов и заканчиваются не всегда ожидаемым положительным эффектом.

Перечисленные положения диктуют правильную оценку исходного состояния, прогнозирование результата и выбор оптимального метода лечения с целью достижения максимального эффекта ЭМА для дальнейшего успешного восстановления пациентов. Собственно, данные обстоятельства и послужили причиной тщательного анализа и создания математической модели прогнозирования эмболизации маточных артерий при лейомиоме матки.

Целью работы явилась разработка балльной системы прогнозирования эмболизации маточных артерий (ЭМА) у пациентов с лейомиомой матки путем балльно-математического моделирования.

Материалы и методы

Результаты настоящего исследования основаны на данных комплексного обследования и динамического наблюдения 47 пациенток с лейомиомой матки в возрасте от 25 лет до 52 года. Объем обследования включал сбор анамнеза (возраст, жалобы) и ультразвуковое исследование с эффектом доплерометрии на аппарате Voluson E 8 (Австрия), при котором определялись размеры, локализация, количество узлов, показатели кровотока в узле (максимальная скорость кровотока и индекс резистентности в сосудах миоматозного узла), а также тип ангиоархитектоники узла.

Для оценки, насколько точно выбранные факторы позволяют прогнозировать результат эмболизации маточных артерий, а также для составления алгоритма использован множественный линейный дискриминантный анализ Фишера. При проведении анализа для отбора наиболее информативных признаков была использована процедура пошагового включения переменных. В ходе проведения анализа рассчитывали значение лямбды Уилкса (Wilks' Lambda), оценивали полученную систему классификационных уравнений, анализ канонических корреляций и адекватность полученной модели [6]. Так же параллельно с дискриминантным анализом проведен логистический регрессионный анализ с выбранными

факторами с целью определения вероятности их влияния на рождение миоматозных узлов после эмболизации маточных артерий.

Обработка результатов исследования проводилась с применением статистического пакета лицензионной программы «Statistica 6.0» [7]. Для всех видов анализа статистически значимыми считали различия при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты и обсуждения

На первом этапе проведен дискриминантный анализ и определение величины лямбды Уилкса. Для проведения моделирования зависимой переменной (целевой функции модели) был определен результат лечения лейомиомы матки путем эмболизации маточных артерий. Независимыми переменными модели являлись следующие показатели:

1. возраст (годы);
2. размер миоматозного узла (мм);
3. максимальная скорость кровотока в миоматозном узле (см/с);
4. индекс резистентности;
5. индекс роста лейомиомы матки;
6. количество миоматозных узлов;
7. клиника (наличие метроррагии);
8. локализация узлов соответственно толщине матки;
9. локализация узлов соответственно стенке матки.

Как видно из таблицы 1 наибольшей дискриминанционной способностью обладают количество, размеры миоматозных узлов и максимальная систолическая скорость кровотока в миоматозном узле.

Однако, учитывая положительные результаты проведения эмболизации маточных артерий в более молодой возрастной группе, на втором этапе проведения дискриминантного анализа включен также показатель «возраст пациентов».

На втором этапе был проведен повторно дискриминантный анализ с выбранными переменными согласно предложенной балльной системе оценки оцениваемых параметров. При установлении ожидаемого эффекта эмболизации у обследуемых пациентов использовали следующую балльную систему оценки (табл. 2).

Указанные критерии, представленные в таблице 2, либо являются общепринятыми (возраст, размеры и количество узлов), либо предложены как нормальные

Таблица 1 Модель прогноза эмболизации маточных артерий

Показатель	Лямбда Уилкса	Лямбда Уилкса (частично-значимое)	F-значение	p	Толерантность
Возраст	0,556738	0,982046	0,58504	0,449948	0,734531
Размер узла	0,644337	0,848534	5,71210	0,022908	0,328529
МССК	0,637073	0,858210	5,28691	0,028162	0,752533
Индекс резистентности	0,557140	0,981337	0,60857	0,441059	0,801035
Индекс роста	0,567116	0,964074	1,19247	0,282985	0,414502
Количество узлов	0,740825	0,738018	11,35939	0,001973	0,623883
Клиника	0,563735	0,969856	0,99459	0,326105	0,686662
Локализация узлов соответственно толщине стенки	0,548308	0,997144	0,09165	0,764052	0,735321
Локализация узлов соответственно стенок матки	0,549291	0,995359	0,14919	0,701868	0,905909

Таблица 2 Критерии балльной оценки

Баллы	Размер узлов	Количество узлов	Возраст	МССК
0 баллов	До 6 мм	1 узел	До 40 лет	Более 40 мм/с
1 балл	Более 6 мм	Более 1 узла	Более 40 лет	Менее 40мм/с

референтные значения для верхней границы МССК (40 мм/с) [5].

Далее проведен дискриминантный анализ с вышеотмеченными четырьмя переменными, обладающими наибольшими дискриминантными способностями в определении эффекта эмболизации (табл. 3).

зультат от процедуры, а если $N1 < N0$, то положительного результата от ЭМА не будет.

Для наглядности, с учетом соответствующих коэффициентов, ниже приведен пример расчета прогноза проведения эмболизации маточных артерий (табл. 5).

В первом случае, при расчете по данным предложен-

Таблица 3 Статистические оценки переменных, включенных в полученную дискриминантную модель

Показатели	лямбда Уилкса	Частично-значимое лямбды Уилкса	F-значение	p	Толерантность
Возраст	0,424412	0,843812	7,77411	0,007929	0,650466
Размер узла	0,366454	0,977268	0,97693	0,328618	0,939442
МССК	0,665957	0,537759	36,10192	0,000000	0,893175
Количество узлов	0,565560	0,633221	24,32760	0,000013	0,625158

В процессе анализа из разрабатываемой модели был исключен показатель «размер узлов».

Таким образом, коррекция с отбором из общего количества используемых параметров не привела к снижению качества и значимости классификации. Выделенные 3 показателя имеют статистически значимые дискриминантные свойства в отношении прогнозирования результатов эмболизации, что свидетельствует о хорошей дискриминации и корректности предложенной классификации (Wilks' Lambda: 0,35812, значения F (4,42)=18,819, а также учитывая уровень значимости $p < 0,0000$). При этом не только проводится оценка общепринятых параметров, но и учитываются параметры гемодинамики.

На третьем этапе проведен расчет канонических коэффициентов для расчета прогноза проведения эмболизации маточных артерий (табл. 4).

Таблица 4 Канонические коэффициенты классифицирующих функций

Признаки	Эффекта нет	Положительный эффект
МССК	7,63	1,56
Количество узлов	6,68	1,18
Возраст	-0,95	2,00
Constant	-6,51	-1,54

Далее результаты проведенного дискриминантного анализа позволили получить следующую систему классификационных уравнений:

$$N1 = -0,49 \times \text{возраст} + 1,67 \times \text{узел} + 7,39 \times \text{МССК} + 6,45 \times \text{количество} - 6,85;$$

$$N0 = 2,75 \times \text{возраст} + 1,18 \times \text{МССК} + 0,81 \times \text{количество} - 2,41;$$

где: $N0$ – отсутствие эффекта,
 $N1$ – хороший эффект.

Полученные результаты следует интерпретировать путем арифметического подсчета указанного показателя. Полученное классифицированное значение будет максимальным для того уравнения, которое и описывает предполагаемый исход эмболизации маточных артерий. Т.е., если $N1 > N0$, то предполагается положительный ре-

зультат от процедуры, а если $N1 < N0$, то положительного результата от ЭМА не будет.

Для наглядности, с учетом соответствующих коэффициентов, ниже приведен пример расчета прогноза проведения эмболизации маточных артерий (табл. 5).

В первом случае, при расчете по данным предложен-

ной математической модели получены максимальные показатели в формуле с положительным эффектом прогноза ЭМА. Ретроспективно у данной пациентки через месяц после процедуры произошло рождение миоматозного узла. Во втором случае максимальные цифры получены во втором уравнении, т.е. предположительно эффекта от эмболизации не должно быть. У данной пациентки процент уменьшения доминирующего миоматозного узла составил всего лишь 10%.

Далее была проведена оценка меры удачного рас-
 деления на группы, полезность дискриминантных функций и количество функций при помощи коэффициентов канонической корреляции, лямбды Уилкса, уровня их значимости. Учитывая значение канонического коэффициента первой функции (0,8), можно сделать вывод о наличии сильной связи между оцениваемыми параметрами и ожидаемым исходом эмболизации.

Результаты верификации полученной модели показали, что чувствительность данного прогностического метода составляет 88,9 %, специфичность – 95,0 %, а общая информативность метода – 91,5 % (табл. 6).

Высокая специфичность метода (95 %), предназначенного для прогноза эмболизации маточных артерий, дает возможность его использования для выявления факторов, определяющих исход процедуры.

Учитывая, что «рождение» миоматозных узлов в настоящее время считается наиболее благоприятным эффектом после проведения эмболизации маточных артерий, параллельно с дискриминантным анализом проведен логистический регрессионный анализ с выбранными факторами с целью определения возможного влияния данных факторов на рождение миоматозных узлов после ЭМА. Согласно данным, представленным в табл. 6, наибольшее влияние на «рождение» миоматозных узлов имеет ангиоархитектоника узла, а именно смешанный тип кровоснабжения ($p = 0,003$).

Представленные данные дискриминантного и логистического регрессионного исследований в практической деятельности целесообразно учитывать в комплексе.

Таблица 5 Примеры расчета прогноза ЭМА

Пациентка К., 25 лет	Пациентка Р., 38 лет
$N0 = -0,95 \times 0 + 7,63 \times 0 + 6,68 \times 0 - 6,51 = -7$	$N0 = -0,95 \times 0 + 7,63 \times 1 + 6,68 \times 1 - 6,51 = 8$
$N1 = 2,0 \times 0 + 1,56 \times 0 + 1,18 \times 1 - 1,54 = -2$	$N1 = 2,0 \times 0 + 1,56 \times 1 + 1,18 \times 1 - 1,54 = 1$

Таблица 6 Результаты верификации полученной модели на выборке

Прогноз процедуры	%	Эффект есть	Эффекта нет
Эффект есть	95	19	1
Эффекта нет	88,9	3	24
Всего	91,5	22	25

Таблица 7 Логистический регрессионный анализ зависимости «рождения» миоматозных узлов от выбранных признаков после ЭМА

Признак	cost B0	p
Расположение узлов	-1,84	0,362
МССК	-1,59	0,86
ИР	-1,62	0,54
Тип кровотока (смешанный)	-26,7	0,003
Количество узлов	-0,21	0,01
Клиника	-2,3	0,301
Возраст	0,65	0,385
Размер узлов	-3,45	0,027

Заключение

Таким образом, на основании полученных данных разработан новый прогностический метод, который позволит адекватно и достоверно оценивать показания для проведения эмболизации маточных артерий пациенткам с лейомиомой матки.

Литература

1. Чайка, К. В. Современные представления об этиологии, патогенезе и морфогенезе лейомиомы матки/К.В. Чайка//Медико-соціальні проблеми сім'ї.-2013.-Т. 18.-№1.-С.109-111.
2. Чайка, К. В. Лейомиома матки и нарушения репродуктивной функции / К. В. Чайка // Медико-соціальні проблеми сім'ї. – 2011. – №1. – С. 108-115.
3. Татарчук, Т. Ф. Прогнозування виникнення дисфункції яєчників у пацієнок з лейомиомою матки великих розмірів після емболізації маткових артерій / Т. Ф. Татарчук, Н. В. Косей, Л. А. Васильченко // Здоровье женщины. – 2015. – № 3 (99). – С. 115-118.
4. Калиновская, О. И. Эмболизация маточных артерий как метод сохранения фертильной функции женщины / О. И. Калиновская // Медицинские аспекты здоровья женщины. – 2011. – № 8 (49). – С. 51 – 55.
5. Буланов, М. Н. Ультразвуковая гинекология: курс лекций: в 3 т. / М. Н. Буланов. – М.: Видар, 2010. – Т. 2. – 312 с.
6. Реброва, О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О. Ю. Реброва.- М. МедиаСфера, 2002. – 312 с.
7. Коркушко, О. В. Новые подходы в классификации нефропатии у больных гипертонической болезнью с позиций дискриминантного анализа / О. В. Коркушко, С. Н. Полевая, Р. Л. Кулинич // Артериальная гипертензия. – 2009. – № 6 (8). – Режим доступа : <http://www.mif-ua.com/archive/article/11054>

The application of modern statistical methods to forecast the outcome of uterine artery embolization in patients with uterine leiomyoma

N.S. Lutsenko, N.S. Oleynik, I.O. Yevterieva, V. Yu. Potebnya, O.S. Shapoval

SI «Zaporizhia medical academy of post-graduate education of Ministry of Health of Ukraine», Ukraine

Abstract

Objective. Development of point forecasting system of uterine artery embolization in patients with uterine leiomyoma through a step discriminant Fischer analysis.

Materials and methods. According to the plan of study for all women (47) were carried out following tests: anamnesis, analysis and investigation of complaints of uterine hemodynamics by Doppler ultrasound on the machine Voluson E 8 (Austria). Size, location, number of nodes, parameters of blood flow in the node (the maximum speed of blood flow and vascular resistance index myoma node) were determined, as well as the type of angioarchitectonics of the node. Data processing and analysis were performed using the statistical package «Statistica 6.0». For all types of analysis were considered statistically significant differences at a significance level of $p < 0.05$.

Results. Conducted stepwise linear discriminant Fisher analysis allowed to choose 3 of the following most important indicators: age, MSSK and the number of nodes. Further, based on this data, step by step, using discriminant analysis classification derived equations that are likely to allow to predict the effectiveness of EMA. According to additionally carried out analysis by logistic regression was obtained the result of the strong influence on the outcome of the UAE and the type of angioarchitectonics of myoma node (mixed).

Conclusion. Based on the obtained data, a new predictive method was developed, it will allow adequately and fairly assess the indications for uterine artery embolization in patients with uterine leiomyoma.

Key words: uterine leiomyoma, discriminant analysis, forecasting, uterine artery embolization.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

**Лечение детей с аллергическими заболеваниями
в условиях детского санатория**¹ К. А. Афанасенко, ¹ Л. Н. Журавлева, ¹ И. М. Лысенко, ¹ О. В. Матющенко, ² И. В. Поплавский, ² Н. Н. Федоришко¹ УО «Витебский Государственный орден Дружбы Народов Медицинский Университет»² Санаторий «Росинка», Миорский район, Витебская область**Реферат**

Работа посвящена наиболее часто встречающимся аллергическим заболеваниям у детей (атопический дерматит, бронхиальная астма, аллергический ринит), их профилактике, лечению и реабилитации. Особое место в лечении и реабилитации принадлежит индукторам интерферонов, в частности, циклоферону. Отмечена достаточно высокая эффективность этого препарата, отсутствие побочного действия в результате его применения.

Ключевые слова: дети, аллергические заболевания, профилактика, лечение, реабилитация, циклоферон.

Лечение аллергических заболеваний традиционно базируется на элиминации причинно-значимых аллергенов, применении различных лекарственных средств, способных подавлять аллергические реакции, проведении иммунокорректирующей терапии, а также разработке и реализации образовательных программ для детей и их родителей [39, 49, 50, 52].

Однако, несмотря на все многообразие методов лечения, количество пациентов с аллергическими заболеваниями ежегодно увеличивается во всем мире. Кроме того, выявляется все больше детей, имеющих иммунологические нарушения – дисиммуноглобулинемии, дисбаланс в системе цитокинов и т.д. Следовательно, коррекция нарушений в системе иммунитета у таких пациентов путем подбора наиболее оптимальных методов лечения является актуальной проблемой [3, 5, 38, 56].

Безусловно, тактика лечения зависит от стадии болезни. Если в период обострения главной терапевтической задачей является ликвидация острых аллергических реакций, то в период ремиссии – предотвращение прогрессирования и предупреждение рецидива за счет изменения общей реактивности и «усиления способности к адекватному ответу» [77, 78, 79, 89–92].

На сегодняшний день СИТ представляет собой один из наиболее перспективных методов лечения аллергических болезней, таких, например, как БА, поллиноз. СИТ позволяет добиться длительной ремиссии, уменьшения клинических симптомов заболеваний, снижения потребности в лекарственных препаратах, а также предотвращения формирования более тяжелых форм болезни [7, 16, 77, 79]. Тем не менее, несмотря на многочисленные исследования в этой области, представлено недостаточно информации о клинко-иммунологических изменениях, наблюдаемых у детей в начале лечения, то есть в первые дни или недели иммунотерапии. Это имеет чрезвычайно важное значение для разработки дальнейших схем иммунореабилитации таких пациентов. Ведь

ранние изменения иммунологической реактивности при проведении СИТ могут лежать в основе формирования будущей клинической толерантности к определенному аллергену, и, в связи с этим, определять эффективность всего лечения [27, 52, 56, 76].

Кроме того, у пациентов с аллергическими заболеваниями в настоящее время всё более актуальным становится применение немедикаментозных методов терапии и реабилитации, учитывая их хорошее сочетание со стандартными схемами лечения и практическим отсутствием побочных эффектов [8, 17, 80, 82]. Приоритетным направлением является, например, использование прерывистой ГА, аутосеротерапии. Подбор оптимальных методов лечения, способных оказывать иммуномодулирующее воздействие на иммунный ответ у детей с аллергическими заболеваниями, а также поиск комплексных путей коррекции иммунитета играют важную роль не только в аллергологии, но и во всей клинической педиатрии.

Целью работы является определение эффективности использования отдельных методов лечения аллергических заболеваний у детей для дальнейшей разработки и предложения дифференцированных алгоритмов терапии таких пациентов.

**Клинко-иммунологическая эффективность
специфической иммунотерапии у детей
с аллергическими заболеваниями**

Нами проведено изучение клинко-иммунологической эффективности СИТ у 30 пациентов с сочетанной аллергической патологией (22 ребенка имели поллиноз + БА/рецидивирующий бронхит, аллергический круглогодичный ринит, у 8 детей регистрировалась БА + аллергический сезонный ринит/поллиноз). Группы детей были сопоставимы по полу, возрасту, сенсибилизации к основным видам аллергенов по данным КСП, а также изучаемым иммунологическим показателям в сыворотке

Таблица 1. Содержание IgE, ИЛ-4, ИЛ-6 и ФНО-α в сыворотке крови детей, получавших СИТ (n = 30), и в группе пациентов без аллергической патологии (n = 20)

Исследуемый показатель	Уровень в сыворотке крови (основная группа)	Уровень в сыворотке крови (группа сравнения)	Достоверность различий (p)
IgE	446,35 ± 92,19	111 ± 73,92	p = 0,003
ИЛ-4	1,87 ± 1,29	0,40 ± 0,32	p = 0,066
ИЛ-6	62,03 ± 27,08	1,07 ± 0,66	p = 0,004
ФНО-α	19,88 ± 12,45	2,06 ± 2,04	p = 0,045

крови ($p > 0,05$). Лечение проводилось с учетом ведущей аллергической патологии.

Среди всех обследованных больных, получавших курс СИТ, было 9 девочек и 21 мальчик. Средний возраст пациентов составил $11,2 \pm 0,8$ лет. Все дети проходили лечение в состоянии клинической ремиссии аллергической патологии. Продолжительность курса СИТ в стационаре составляла $19,8 \pm 2,1$ дней. Группу сравнения сформировали 20 практически здоровых детей (12 мальчиков и 8 девочек), у которых отсутствовали аллергические заболевания. Средний возраст пациентов из группы сравнения составил $12,5 \pm 2,1$ лет.

Было выявлено, что 3 ребенка, направленных на обследование и лечение с основным диагнозом поллиноз, ранее получали курс СИТ, однако, это было однократно, другим видом аллергена и более 2 лет назад, что не дало существенных оснований исключить их из обследования.

Все дети с сочетанной аллергической патологией получали СИТ путем подкожных инъекций аллергенов в разведении. Для лечения использовались неинфекционные аллергены – пыльцевые и бытовые. Иммунотерапию пыльцевыми аллергенами получали 20 больных, бытовыми – 10 пациентов. Среди пыльцевых аллергенов наиболее часто для СИТ применялись ежа, тимopheевка, полынь и райграс, среди бытовых – аллергены клещей рода *Dermatophagoides pteronissynus* и домашняя пыль. СИТ проводилась в условиях стационара по ускоренной схеме, аллергенные экстракты в разведениях вводились один раз в день при условии их хорошей переносимости больными. В случае использования аллергенов разных видов производилось их введение в разные руки.

Определение IgE и цитокинов проводилось в основной группе как до, так и после проведенного лечения, в контрольной группе – однократно.

Для оценки достоверности различий между опытной группой и группой сравнения использовали двусторонний точный критерий Фишера [52]. Данные, отражающие исходные уровни IgE, ИЛ-4, ИЛ-6 и ФНО-α у детей с аллергическими заболеваниями, получавших СИТ, и пациентов группы сравнения представлены в таблице 1.

Дети с аллергическими заболеваниями, получавшие СИТ, имели изначально более высокие уровни общего IgE, ИЛ-6 и ФНО-α в сыворотке крови, чем пациенты из группы сравнения, о чем свидетельствуют достоверные различия по уровням исследуемых показателей.

В ходе проводимого лечения выявлено как снижение, так и увеличение уровней IgE, ИЛ-4, ИЛ-6 и ФНО-α, у ряда пациентов. В зависимости от тенденции к понижению или повышению изучаемых показателей в сыворотке крови, было сформировано 2 подгруппы детей. В первую подгруппу вошли пациенты ($n=21$), у которых в динамике наблюдалось снижение исследуемых цитокинов и IgE в сыворотке крови, а вторую подгруппу сформировали те дети ($n=9$), в результате лечения которых наблюдалось стойкое повышение исследуемых показателей при исключении инфекционной заболеваемости и/или обострения какой-либо сопутствующей патологии.

Так, в первой подгруппе ($n = 21$) нами были обследованы 15 мальчиков и 6 девочек. Средняя продолжительность курса СИТ в стационаре у них составила $19,1 \pm 2,8$ дней. В исследуемой подгруппе 14 детей имели ранее выставленный основной диагноз поллиноз, 7 пациентов – аллергическую БА. Средний возраст больных составил $11,2 \pm 1,1$ лет.

Содержание IgE общего и цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-6 и ФНО-α) до и после СИТ первой подгруппы отражены в таблице 2.

Таким образом, видно, что на этапе стационарного лечения наибольшие изменения в процессе СИТ касаются уровней ИЛ-4 и ИЛ-6 ($p < 0,05$) в сыворотке крови, а также прослеживается тенденция к изменению содержания IgE и ФНО-α ($p = 0,088$ и $p = 0,053$, соответственно).

В подгруппе детей, у которых в ходе СИТ наблюдалось повышение уровней общего IgE и исследуемых цитокинов в сыворотке крови ($n = 9$), средняя продолжительность курса СИТ в стационаре составила $21,4 \pm 3,5$ дня, что не отличалось от длительности лечения пациентов первой подгруппы ($p > 0,05$). В исследуемой подгруппе 8 детей имели ведущее заболевание поллиноз, 1 пациент – ал-

Таблица 2. Содержание IgE общего, ИЛ-4, ИЛ-6 и ФНО-α в сыворотке крови детей, получавших СИТ (первая подгруппа)

Исследуемый показатель	n	Уровень в сыворотке крови до лечения	Уровень в сыворотке крови после лечения	Достоверность различий (p)
IgE	18	456,39 ± 117,04	431,11 ± 121,54	p = 0,088
ИЛ-4	17	1,12 ± 0,95	0,30 ± 0,23	p = 0,006
ИЛ-6	17	64,87 ± 41,15	26,95 ± 21,02	p = 0,017
ФНО-α	17	13,69 ± 9,28	4,44 ± 2,94	p = 0,053

Таблица 3. Содержание IgE общего, ИЛ-6 и ФНО-α в сыворотке крови детей, получавших СИТ (вторая подгруппа)

Исследуемый показатель	n	Уровень в сыворотке крови до лечения	Уровень в сыворотке крови после лечения	Достоверность различий (p)
IgE	8	423,75 ± 188,25	503,75 ± 196,16	p = 0,059
ИЛ-6	7	85,31 ± 53,51	234,95 ± 96,30	p = 0,043
ФНО-α	6	17,16 ± 10,52	68,99 ± 59,90	p = 0,050

лергическую БА. Среди обследованных пациентов было 6 мальчиков и 3 девочки. Средний возраст больных составил 11,7 ± 1,3 года (сопоставимо с первой подгруппой).

Содержание IgE общего и цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-6 и ФНО-α) до и после СИТ пациентов второй подгруппы отражены в таблице 3.

Данные, представленные в таблице 3, показывают, что наибольшие изменения в процессе СИТ у детей второй подгруппы касаются уровней ИЛ-6 и ФНО-α (p < 0,05), в меньшей степени IgE (p = 0,059).

Во второй подгруппе детей в сыворотке крови у 2 из 9 обследованных пациентов ИЛ-4 до лечения не выявлялся, а у 1 ребенка его концентрация была выше 50 пг/мл. После курса СИТ в стационаре данный цитокин определялся у всех детей, причем, в 6 из 9 случаев его концентрация после лечения превышала первоначальную более, чем на 25 %.

Таким образом, у одних пациентов в ходе СИТ наблюдается стойкое снижение уровней сывороточных IgE, ИЛ-4, ИЛ-6 и ФНО-α, у других - их достоверное повышение. Определение динамики изучаемых показателей в ходе СИТ важно для разработки дальнейшей схемы иммунореабилитации пациентов.

После стационарного этапа СИТ ни у одного пациента не отмечалось ухудшения общего самочувствия и появления клинической симптоматики аллергической патологии. Нами учитывалась эффективность курса СИТ и через 6 месяцев. Результаты лечения оценивались по четырехбалльной шкале. Отличным результатом мы считали отсутствие проявлений поллиноза и БА и необходимости в их медикаментозной терапии. Хороший результат.

Клинический эффект лечения был достигнут у 7 из 8 пациентов с основным заболеванием БА и у 19 из 22 детей с ведущей патологией поллиноз. При этом, в группе детей с БА у 2 человек регистрировался отличный, а у 5 детей - хорошие результаты. В группе детей с поллинозом у 3 человек был достигнут отличный, у 12 пациентов - хороший, а у 4 детей - удовлетворительный результаты. Были установлены обратные корреляционные зависимости между клинической эффективностью СИТ и возрастом пациентов (n = 30; r = -0,3949; p = 0,031), а также наличием сопутствующей патологии (n = 30; r = -0,5196; p = 0,003). Вероятно, большая эффективность СИТ у паци-

ентов меньшего возраста может быть объяснена более легким течением заболевания и/или меньшей аллергенной сенсибилизацией.

Таким образом, у детей с сочетанной аллергической патологией (поллиноз + БА/рецидивирующий бронхит, аллергический круглогодичный ринит) в 68,2% случаев отмечались отличный и хороший эффекты СИТ, в 18,2% - удовлетворительный. У больных с ведущей патологией БА (из группы БА + аллергический сезонный ринит/поллиноз) подобный результат наблюдался в 75% и 12,5% случаев, соответственно. Отсутствие клинического эффекта от проводимой терапии у некоторых детей, видимо, можно связать с наличием поливалентной сенсибилизации и трудностями с элиминацией причинно-значимых аллергенов в период наблюдения [7, 16, 27].

Корреляционные взаимосвязи сывороточных показателей у пациентов, получавших курс специфической иммунотерапии

Изучены корреляционные взаимосвязи исследуемых сывороточных показателей обеих подгрупп пациентов, получавших курс СИТ.

Данные, отражающие корреляции исследуемых показателей в первой подгруппе детей (n = 21), представлены в таблице 5.

Установлены сильные корреляционные взаимосвязи между IgE ДЛ / IgE ПЛ (n = 18; r = 0,9747; p < 0,001) и ИЛ-4 ДЛ/ИЛ-4 ПЛ (r = 0,7550; p < 0,001). Средняя степень корреляции была выявлена между ИЛ-6 ДЛ / ФНО-α ДЛ (n = 17; r = 0,7051; p = 0,002) и ИЛ-4 ДЛ / ИЛ-6 ДЛ (r = 0,5107; p = 0,030).

Кроме того, учитывая данные анамнеза, клинического и лабораторного обследования детей первой подгруппы, получавших СИТ (n = 21), установлены корреляционные взаимосвязи между следующими показателями: ранее перенесенные детские инфекции и уровень ИЛ-6 в сыворотке крови (n = 16, r = -0,5876, p = 0,017), частые острые респираторные заболевания и уровень ФНО-α (n = 17, r = -0,5380, p = 0,026), возраст на момент начала симптомов заболевания и уровень ИЛ-4 (n = 14, r = 0,5333, p = 0,050), а также ИЛ-6 (n = 14, r = 0,6414, p = 0,013).

Среди пыльцевых аллергенов, сенсибилизация

Таблица 4. Клиническая эффективность курса СИТ у детей с аллергическими заболеваниями

Заболевание	Клинический эффект			
	Отличный	Хороший	Удовлетворительный	Отсутствие эффекта
Поллиноз	3	12	4	3
БА	2	5	0	1

Таблица 5. Корреляционные взаимосвязи между IgE, ИЛ-4, ИЛ-6 и ФНО-α у детей, получавших курс СИТ (первая подгруппа)

Показатель	Количество человек (n)	Коэффициент корреляции (r)	Достоверность различий (p)
IgE ДЛ / IgE ПЛ	18	0,9747	p < 0,001
ИЛ-4 ДЛ / ИЛ-4 ПЛ	17	0,7550	p < 0,001
ИЛ-4 ДЛ / ИЛ-6 ДЛ	18	0,5107	p = 0,030
ИЛ-6 ДЛ / ФНО-α ДЛ	17	0,7051	p = 0,002

ДЛ- до лечения, ПЛ- после лечения

к которым определялась методом КСП, наибольшее количество корреляционных связей с изучаемыми сывороточными показателями имели лисохвост (лисохвост и ИЛ-6: n = 12, r = 0,7725, p = 0,003; лисохвост и ФНО-α: n = 12, r = 0,6759, p = 0,016); костер (костер и ИЛ-6: n = 12, r = 0,7590, p = 0,004; костер и ФНО-α: n = 12, r = 0,7590, p = 0,004); одуванчик (одуванчик и ИЛ-4: n = 12, r = -0,7695, p = 0,003; одуванчик и ИЛ-6: n = 12, r = -0,6006, p = 0,039); ежа (ежа и ИЛ-6: n = 12, r = 0,7590, p = 0,004; ежа и ФНО-α: n = 12, r = 0,7590, p = 0,004). У 9 пациентов выявлена корреляционная взаимосвязь между сенсибилизацией к аллергенам домашней и библиотечной пыли с уровнем ФНО-α: r = -0,6979, p = 0,037 и r = -0,9045, p < 0,001, соответственно.

Во второй подгруппе детей (n = 9) нами также определялись корреляционные взаимосвязи между исследу-

емыми сывороточными показателями (пол, возраст, спектр сенсибилизации, иммунологические показатели) группы детей были сопоставимы (p > 0,05).

Клинико-иммунологическая эффективность прерывистой гипобарической адаптации у детей с аллергическими заболеваниями

Нами проведено изучение клинико-иммунологической эффективности прерывистой ГА у 15 пациентов с сочетанной аллергической патологией (9 детей имели БА + АД, у 6 пациентов регистрировались АД + БА/рецидивирующий бронхит, гиперреактивность бронхов). По

Таблица 6. Корреляционные взаимосвязи между IgE, ИЛ-4, ИЛ-6 и ФНО-α у детей, получавших курс СИТ (вторая подгруппа)

Показатель	Количество человек (n)	Коэффициент корреляции (r)	Достоверность различий (p)
IgE ДЛ / IgE ПЛ	8	0,9581	p < 0,001
ИЛ-4 ДЛ / ИЛ-4 ПЛ	9	0,9456	p < 0,001
ИЛ-6 ДЛ / ФНО-α ДЛ	9	0,9500	p < 0,001

ДЛ- до лечения, ПЛ- после лечения

емыми сывороточными показателями (табл. 6).

На основании данных, представленных в таблице 6 видно, что наиболее сильные корреляционные взаимосвязи наблюдались между IgE ДЛ / IgE ПЛ (n = 8; r = 0,9581; p < 0,001), ИЛ-4 ДЛ / ИЛ-4 ПЛ (r = 0,9456; p < 0,001), а также между ИЛ-6 ДЛ / ФНО-α ДЛ (n = 9; r = 0,9500; p < 0,001).

Учитывая данные анамнеза, клинического и лабораторного обследования детей данной подгруппы, выявлена прямая корреляционная зависимость между наличием лекарственной аллергии и уровнем ИЛ-4 в сыворотке крови (n = 9; r = 0,6957; p = 0,037) и обратная корреляционная зависимость между наличием ПА и уровнем ФНО-α (n = 9; r = -0,7246; p = 0,027).

Среди пыльцевых аллергенов наибольшее количество корреляционных связей с изучаемыми сывороточными показателями имели рожь (рожь и ИЛ-6: n = 9, r = -0,8660, p = 0,003; рожь и ФНО-α: n = 9, r = -0,8660,

основным анализируемым показателем (пол, возраст, спектр сенсибилизации, иммунологические показатели) группы детей были сопоставимы (p > 0,05).

Среди детей, проходивших ГА, было 9 мальчиков и 6 девочек. Средний возраст больных в группе составил 6,47 ± 1,37 лет. Все дети проходили лечение в состоянии клинической ремиссии основного заболевания и не получали в течение 3 последних месяцев других видов терапии. Продолжительность курса ГА составила 20 дней. Концентрации общего IgE и ИЛ-4 до и после курса прерывистой ГА отражены в таблице 7.

Таким образом, видно, что наибольшие изменения в процессе курса ГА претерпевают концентрации ИЛ-4 (p = 0,048) по сравнению с уровнями общего IgE.

До лечения в барокамере ИЛ-6 не выявлялся в сыворотке крови у 6 (40%) из 15 обследованных детей, определялся в концентрациях ниже 50 пг/мл у 8 (53,3%) паци-

Таблица 7. Содержание IgE, ИЛ-4 в сыворотке крови детей, прошедших курс гипобароадаптации

Исследуемый показатель	n	Уровень в сыворотке крови до лечения	Уровень в сыворотке крови после лечения	Достоверность различий (p)
IgE	12	325,42 ± 170,80	300,42 ± 151,41	p = 0,374
ИЛ-4	15	0,72 ± 0,71	0,10 ± 0,05	p = 0,048

Таблица 8. Корреляционные взаимосвязи между IgE, ИЛ-4, ИЛ-6 и ФНО-α у детей, прошедших курс ГА

Показатель	Количество человек (n)	Коэффициент корреляции (r)	Достоверность различий (p)
IgE ДЛ / IgE ПЛ	12	0,9580	p < 0,001
ФНО-α ДЛ / ФНО-α ПЛ	15	0,7640	p < 0,001
ИЛ-4 ДЛ / ФНО-α ДЛ	15	0,4839	p = 0,068
ИЛ-4 ПЛ / ИЛ-6 ПЛ	15	0,4887	p = 0,065

ДЛ- до лечения, ПЛ- после лечения

ентов и был выше 50 пг/мл у 1 (6,7%) ребенка. После 20 сеансов гипобаротерапии ИЛ-6 не выявлялся у 9 (60,0%) из 15 пациентов, а у остальных 6 (40,0%) детей его уровень не превышал 50 пг/мл.

В процессе ГА не наблюдалось и увеличения концентрации ФНО-α в сыворотке крови детей. Так, до лечения ФНО-α не выявлялся у 10 (66,7%) пациентов из 15, его уровень определялся ниже 50 пг/мл у 4 (26,6%) больных и только у 1 (6,7%) ребенка превысил этот предел. После курса гипобаротерапии ни у одного пациента концентрация ФНО-α не превысила 50 пг/мл. Более того, у 11 детей (73,3%) он не определялся в сыворотке крови.

Для определения степени взаимосвязи изучаемых сывороточных показателей нами был проведен корреляционный анализ (таблица 8).

В ходе нашего исследования установлено, что у детей, проходивших курс прерывистой ГА, сильная корреляция наблюдалась между уровнями IgE до и после лечения (n = 12; r = 0,9580; p < 0,001), а также ФНО-α до и после лечения (n = 15; r = 0,7640; p < 0,001).

Как и в случае с СИТ, нами также учитывалась клиническая эффективность курса ГА у детей. Результаты оценивались через 6 месяцев по четырехбалльной шкале. При оценке клинической эффективности курса гипобаротерапии учитывались отличный, хороший и удовлетворительный результаты. В том случае, когда после проведенного лечения у детей не наблюдалась положительная динамика в течении аллергических патологий и потребности в медикаментозном лечении, результат регистрировался как отрицательный. Из катамнеза нами было выявлено, что клинический эффект лечения был достигнут у всех детей, получавших лечение в барокамере. Причем, у 4 из 15 пациентов отмечался отличный результат, у 7 – хороший и у 4 – удовлетворительный.

Распределение результатов клинической эффективности курса ГА в зависимости от ведущей аллергической патологии представлено в таблице 9.

Следовательно, после курса гипобаротерапии в 11 (73,3 %) из 15 случаев дети, страдающие аллергическими заболеваниями, отмечали отличный или хороший результат лечения, что подтверждает данные, полученные

рядом авторов [4, 20, 21, 39, 44, 48].

Корреляционный анализ не выявил взаимосвязи между клинической эффективностью курса ГА и возрастом пациентов, а также наличием у них сопутствующей патологии.

Клинико-иммунологическая эффективность аутосеротерапии и традиционной медикаментозной терапии с использованием ИГКС у детей с бронхиальной астмой

Обследован 41 ребенок с аллергической БА в возрасте от 4 до 14 лет (среди них 28 мальчиков и 13 девочек). В зависимости от проводимого лечения все обследованные пациенты были разделены на 2 группы, сопоставимые по полу, возрасту, степени тяжести заболевания, наличию сопутствующей патологии.

Первую группу составили 18 детей, проходившие традиционную противовоспалительную терапию ИГКС [1, 9, 10, 22, 23, 68, 72, 73], среди которых 14 детей получали серетид, а 4 ребенка – фликсотид. Средний возраст детей в группе составил $8,7 \pm 1,7$ лет.

Серетид и Фликсотид представляют собой препараты на основе ИГКС флютиказона пропионата. Серетид является комбинированным препаратом, наряду с глюкокортикостероидом в его состав входит пролонгированный ингаляционный β2-агонист сальметерол [14, 18, 40, 41, 58, 60]. Лечение Фликсотидом проводилось по 1 дозе (50 мкг), Серетидом по 1 дозе (50/100; 25/125) 1-2 раза в день, что определялось индивидуальными особенностями каждого пациента. В среднем продолжительность курса стационарного лечения составила $12,1 \pm 1,3$ дня.

Вторую группу сформировали 23 пациента, не получавшие ИГКС, а проходившие курс иммунокорректирующей терапии с использованием аутосыворотки [7, 16, 25, 26, 79, 84]. Курс аутосеротерапии в стационаре составлял 10 дней, применяемая схема включала инъекции по 0,1–0,2–0,3 мл паравerteбрально на уровне VII шейного позвонка или в области предплечий. Средний возраст детей в группе составил $9,0 \pm 1,2$ года.

Таблица 9. Клиническая эффективность курса ГА у детей с аллергическими заболеваниями (катамнестические данные)

Заболевание	Клинический эффект			
	Отличный	Хороший	Удовлетворительный	Отсутствие эффекта
БА	1	4	3	0
АД	3	3	1	0

Таблица 10. Содержание IgA, IgM, IgG, IgE общего, ИЛ-4, ИЛ-6 и ФНО-α в сыворотке крови детей с БА до и после ИГКС

Иммуноглобулин / цитокин	n	Уровень в сыворотке крови до лечения	Уровень в сыворотке крови после лечения
IgA	18	0,99 ± 0,25	1,30 ± 0,42**
IgM	18	1,06 ± 0,25	1,12 ± 0,25
IgG	18	6,85 ± 1,95	5,81 ± 1,49
IgE	11	405,45 ± 183,20	409,55 ± 173,75
ИЛ-4	15	0,76 ± 0,59	0,68 ± 0,53
ИЛ-6	16	14,95 ± 9,29	16,38 ± 8,95
ФНО-α	18	44,46 ± 33,94	17,93 ± 13,29

** - $p < 0,05$

Нами были изучены сывороточные концентрации IgA, IgM, IgG, IgE общего, а также ИЛ-4, ИЛ-6 и ФНО-α в обеих группах детей.

Соотношение уровней исследуемых показателей в сыворотке крови больных БА до и после применения ИГКС представлено в таблице 10.

В результате проведенного обследования было выявлено, что при применении ИГКС в лечении БА у детей наблюдалось достоверное повышение концентрации сывороточного IgA в группах пациентов до и после лечения ($p = 0,025$). Между другими показателями в группах достоверных различий не обнаружено.

Концентрация сывороточного IgA, в некоторой степени, влияет и на состояние местного иммунитета, учитывая тот факт, что некоторые мономерные молекулы IgA способны проникать из сыворотки крови в слизистые оболочки при развитии в них воспалительного процесса. Поэтому недостаточность секреторного IgA и нарушение продукции IgA в сыворотке крови в комплексе также формируют фактор риска для возникновения атопии у детей [26, 30, 33, 47, 61, 65, 67].

Клиническая эффективность курса терапии ИГКС также определялась через 6 месяцев. При опросе пациентов было выявлено, что клинический эффект лечения был достигнут у 14 детей с БА. Причем у 1 ребенка отмечался отличный результат, у 6 – хороший и еще у 7 – удовлетворительный. Была выявлена обратная корреляционная зависимость между степенью тяжести БА и результатом лечения в последующем ($n = 18$; $r = -0,6266$; $p = 0,005$), то есть, чем легче заболевание, тем лучше результат. Наличие сопутствующей патологии не влияло на течение БА. Следовательно, преобладание среди обследованных пациентов удовлетворительных результатов лечения по данным анамнеза, а также от-

сутствие клинического эффекта лечения у 4 больных, могут быть объяснены изначально более тяжелой степенью тяжести болезни.

Соотношение уровней исследуемых показателей в сыворотке крови больных БА до и после аутосеротерапии представлено в таблице 11.

Следовательно, при использовании аутосеротерапии в лечении детей с БА отмечается достоверное повышение содержания общего IgE в группах до и после терапии ($p = 0,023$). По другим изучаемым сывороточным показателям достоверных различий в группах не отмечалось.

Достоверный рост концентрации IgE общего в сыворотке крови, вероятно, может быть связан с идиотип – антиидиотипическим ответом. Кроме того, он может объясняться запуском процесса конкуренции за рецепторы тучных клеток и базофилов с аллергенспецифическими IgE, учитывая то, что ни у одного пациента на фоне повышения содержания IgE общего не наблюдалось ухудшение общего самочувствия и отсутствовали клинические признаки болезни [11, 12, 13, 35, 42, 43, 52, 56, 64, 65, 67]. Более того, при опросе больных через 6 месяцев, 14 пациентов отметили хороший эффект аутосеротерапии, проявлявшийся у них существенным уменьшением количества эпизодов обострения БА и потребности в медикаментозной терапии. По мнению большинства пациентов, первое обострение БА у них отмечалось спустя 4 месяца после прохождения курса иммунокорректирующей терапии аутосывороткой. Однако, по своей продолжительности оно было коротким.

Корреляционные взаимосвязи у пациентов, получавших ИГКС или аутосеротерапию

В ходе исследования нами также изучались возмож-

Таблица 11. Содержание IgA, IgM, IgG, IgE общего, ИЛ-4, ИЛ-6 и ФНО-α в сыворотке крови детей с БА до и после аутосеротерапии

Иммуноглобулин	n	Уровень в сыворотке крови до лечения	Уровень в сыворотке крови после лечения
IgA	23	1,27 ± 0,32	1,27 ± 0,35
IgM	23	1,12 ± 0,23	1,10 ± 0,22
IgG	23	7,78 ± 2,30	6,17 ± 1,59
IgE	23	241,05 ± 90,55	300,53 ± 107,95**
ИЛ-4	23	2,37 ± 2,32	2,28 ± 1,88
ИЛ-6	23	26,08 ± 21,13	21,66 ± 8,83
ФНО-α	23	25,60 ± 13,42	32,42 ± 24,08

** - $p < 0,05$

Таблица 12. Корреляционные взаимосвязи между IgA, IgM, IgG, IgE, ИЛ-4, ИЛ-6 и ФНО-α у детей с БА, получавших ИГКС

Иммуноглобулин	Количество человек (n)	Коэффициент корреляции (r)	Достоверность различий (p)
IgA ДЛ / IgA ПЛ	18	+0,6501	p = 0,003
IgA ПЛ / IgM ПЛ	18	+0,5070	p = 0,032
IgM ДЛ / IgM ПЛ	18	+0,7009	p = 0,001
IgM ДЛ / IgA ПЛ	18	+0,5026	p = 0,034
IgG ДЛ / IgG ПЛ	18	+0,5336	p = 0,023
IgE ДЛ / IgE ПЛ	11	+0,7335	p = 0,010
ИЛ-4 ДЛ / ИЛ-4 ПЛ	18	+0,6613	p = 0,003
ИЛ-6 ДЛ / IgM ПЛ	18	-0,5010	p = 0,034

ДЛ - до лечения, ПЛ - после лечения

ные корреляционные взаимоотношения иммуноглобулинов и цитокинов в сыворотке крови больных БА, получавших ИГКС или аутосеротерапию (табл. 12).

Из таблицы 12 видно, что умеренная корреляция была выявлена до и после лечения ИГКС между однородными иммуноглобулинами:

IgA ($r = 0,6501$; $p = 0,003$), IgM ($r = 0,7009$; $p = 0,001$), IgG ($r = 0,5336$; $p = 0,023$), IgE ($n = 11$; $r = 0,7335$; $p = 0,010$), а также цитокинами: ИЛ-4 ($n = 18$; $r = 0,6613$; $p = 0,003$). Кроме того, была выявлена умеренная корреляционная зависимость между IgA ПЛ и IgM ПЛ ($n = 18$; $r = 0,5070$; $p = 0,032$), IgM ДЛ и IgA ПЛ ($n = 18$; $r = 0,5026$; $p = 0,034$). Обратная корреляционная зависимость наблюдалась между ИЛ-6 ДЛ и IgM ПЛ ($n = 18$; $r = -0,5010$; $p = 0,034$).

Сведения, приведенные в таблице 13 показывают, что в группе детей, получавших аутосеротерапию, высокий уровень корреляции до и после лечения определялся между IgE ($n = 19$; $r = 0,8406$; $p < 0,001$), а также ИЛ-4 ($n = 23$; $r = 0,8378$; $p < 0,001$).

Умеренная корреляционная взаимосвязь была получена между IgA ДЛ и IgA ПЛ ($r = 0,7157$; $p < 0,001$), IgM ДЛ и IgM ПЛ ($n = 22$; $r = 0,6890$; $p < 0,001$), IgG ДЛ и IgG ПЛ ($r = 0,4476$; $p = 0,032$), IgA ДЛ и IgM ДЛ ($n = 22$; $r = 0,4614$; $p = 0,031$), IgA ДЛ и IgM ПЛ ($n = 22$; $r = 0,6844$; $p < 0,001$), IgM ДЛ и IgG ПЛ ($n = 22$; $r = 0,4600$; $p = 0,031$), IgE ДЛ и ИЛ-4 ПЛ ($n = 19$; $r = 0,5549$; $p = 0,014$), IgE ПЛ и ИЛ-4 ПЛ ($n = 19$; $r = 0,5342$; $p = 0,018$), ИЛ-4 ДЛ и ФНО-α ПЛ ($r = 0,5553$;

$p = 0,006$), ИЛ-6 ДЛ и ФНО-α ДЛ ($r = 0,4537$; $p = 0,030$), ИЛ-6 ПЛ и ФНО-α ПЛ ($r = 0,4280$; $p = 0,042$). Корреляционные взаимоотношения IgE и ИЛ-4 могут объясняться их первоначальной взаимосвязью, учитывая тот факт, что в основные функции ИЛ-4 входят стимулирование пролиферации В-лимфоцитов на раннем этапе их дифференцировки и способность активации синтеза антител класса IgE [6, 28, 29, 52, 54, 55, 57, 56].

Умеренная корреляция между двумя классами цитокинов (ИЛ-6 и ФНО-α) как до, так и после проведенного лечения, включавшего аутосеротерапию, вероятно, также связана с их функциями. Так, например, одной из функций ФНО-α является инициирование секреции ИЛ-6 [4, 19, 34, 35].

Нами было также определено, что в группе детей с БА, получавших в качестве лечения ИГКС, мальчики чаще имели повышенные уровни IgE в сыворотке крови, чем девочки ($n = 11$; $r = -0,6708$; $p = 0,024$). В группе же пациентов, проходивших аутосеротерапию, подобная ситуация наблюдалась в отношении уровней ИЛ-6 ПЛ ($n = 23$; $r = -0,4232$; $p = 0,044$). Это, вероятно, может объясняться большей инициацией синтеза IgA у мальчиков на фоне проводимого лечения ИГКС и непосредственным участием в этом процессе ИЛ-6 [24, 32, 53, 63].

При изучении анамнеза обследованных пациентов с БА, получавших только ИГКС, были выявлены корреляционные взаимосвязи между концентрацией IgA в сыво-

Таблица 13. Корреляционные взаимосвязи между IgA, IgM, IgG, IgE, ИЛ-4, ИЛ-6 и ФНО-α у детей с БА, получавших аутосеротерапию

Иммуноглобулин	Количество человек (n)	Коэффициент корреляции (r)	Достоверность различий (p)
1	2	3	4
IgA ДЛ / IgA ПЛ	23	+0,7157	p < 0,001
IgA ДЛ / IgM ДЛ	22	+0,4614	p = 0,031
IgA ДЛ / IgM ПЛ	22	+0,6844	p < 0,001
IgM ДЛ / IgM ПЛ	22	+0,6890	p < 0,001
IgM ДЛ / IgG ПЛ	22	+0,4600	p = 0,031
IgG ДЛ / IgG ПЛ	23	+0,4476	p = 0,032
IgE ДЛ / IgE ПЛ	19	+0,8406	p < 0,001
IgE ДЛ / ИЛ-4 ПЛ	19	+0,5549	p = 0,014
IgE ПЛ / ИЛ-4 ПЛ	19	+0,5342	p = 0,018
ИЛ-4 ДЛ / ИЛ-4 ПЛ	23	+0,8378	p < 0,001
ИЛ-4 ДЛ / ФНО-α ПЛ	23	+0,5553	p = 0,006
ИЛ-6 ДЛ / ФНО-α ДЛ	23	+0,4537	p = 0,030
ИЛ-6 ПЛ / ФНО-α ПЛ	23	+0,4280	p = 0,042

ДЛ - до лечения, ПЛ - после лечения

ротке крови и ранее перенесенной пневмонией ($n = 18$; $r = 0,5159$; $p = 0,028$), наличием лекарственной и ПА и уровнем IgE ($n = 13$; $r = -0,6245$; $p = 0,023$ и $n = 13$; $r = -0,5863$; $p = 0,035$, соответственно). Также определено, что наличие сопутствующей патологии у данных детей коррелировало с уровнями IgM и IgE ($n = 18$; $r = 0,4835$; $p = 0,042$ и $n = 13$; $r = -0,5781$; $p = 0,038$, соответственно).

У детей, получавших аутосеротерапию, определялись корреляции между перенесенными ранее детскими инфекциями и уровнями сывороточных IgA ($n = 23$; $r = 0,6250$; $p = 0,001$), IgG ($n = 23$; $r = 0,5317$; $p = 0,009$) и ФНО- α ПЛ ($n = 23$; $r = -0,4566$; $p = 0,029$). Кроме того, корреляционные связи определялись между ранее перенесенной пневмонией и концентрацией IgE в сыворотке крови ($n = 19$; $r = -0,5446$; $p = 0,016$), ИЛ-4 ($n = 23$; $r = 0,5249$; $p = 0,010$), ИЛ-6 ПЛ ($n = 23$; $r = -0,5744$; $p = 0,004$), а также наличием ПА и уровнем ИЛ-6 ($n = 23$; $r = 0,4364$; $p = 0,037$). Наличие у детей сопутствующей патологии коррелировало с уровнями ИЛ-6 и ФНО- α ПЛ ($n = 23$; $r = -0,4199$; $p = 0,046$ и $n = 23$; $r = -0,4724$; $p = 0,023$, соответственно).

Таким образом, на концентрации изучаемых сывороточных показателей у детей обеих групп могли влиять разные факторы, включающие наличие сопутствующей патологии, ранее перенесенные инфекционные заболевания вирусной или бактериальной этиологии, наличие пищевой и лекарственной аллергии [66, 69, 70, 82, 83, 85].

Клинико-иммунологическая эффективность комбинированного лечения (ИГКС, СИТ, циклоферон) у детей с бронхиальной астмой

Комбинированную терапию, включающую применение традиционного медикаментозного лечения (ИГКС) в сочетании с аутосеротерапией, получали 26 детей с БА в возрасте от 4 до 14 лет - среди них 18 мальчиков и 8 девочек. Средний возраст пациентов в группе составил $9,0 \pm 1,3$ года. В среднем продолжительность стационарного курса лечения составила $12,0 \pm 1,2$ дня.

Кроме ИГКС и аутосеротерапии в курс лечения, а затем и в курс реабилитации у детей, страдающих аллергическими заболеваниями, пусковым механизмом в которых является инфекционный агент (БА инфекционная/рецидивирующий бронхит), включали курс циклоферона. Ранее нами было установлено, что клинико-

иммунологическая эффективность комбинированного лечения у детей с бронхиальной астмой, не зависящей от инфекционного агента, достоверно не изменяется [51, 52, 55, 56].

Мы проводили иммунореабилитацию в период обострения и ремиссии обозначенными выше традиционными средствами с применением циклоферона (метилглюкозамина акридоната) в возрастных дозировках по предложенным производителями схемам. Так, в соответствии с официальными рекомендациями метилглюкозамина акридоната не должен применяться у детей младше 4 лет, тем не менее, мы попробовали использовать в лечении «Циклоферон» у детей не только в оговоренных инструкцией возрастных группах, но и у пациентов в возрасте от 2,8- 4,2 лет с информированного согласия их родителей при высокой частоте респираторных заболеваний более 12-ти – 13-ти раз в год.

Метилглюкозамина акридоната («Циклоферон») является индуктором интерферона [52, 56].

Индукторы интерферона – это самостоятельный класс высоко- и низкомолекулярных природных и синтетических соединений, который способен «включать» систему интерферона и вызывать в клетках организма синтез собственных (эндогенных) интерферонов. Индукторы интерферонов обладают рядом положительных качеств: высоким уровнем и широким спектром специфической активности, достаточной длительностью противовирусного действия, высоким терапевтическим индексом, способностью опосредованно подавлять вирусную репродукцию. Индукция интерферона возможна различными клетками. При индукции образуется смесь интерферонов (альфа, бета, гамма), которые обладают противовирусным действием и регулируют синтез цитокинов, их преимуществом является отсутствие антигенности. Синтез эндогенного интерферона при введении индукторов сбалансирован и контролируется организмом, что приводит к отсутствию побочных действий, которые возможны при введении экзогенных интерферонов и их передозировке. Однократное введение индуктора приводит к длительной продукции интерферона в терапевтических дозах, тогда как введение экзогенных интерферонов требует многократных введений потому, что длительность их жизни измеряется минутами [36, 46, 51, 52, 55, 56, 59, 71, 72, 73].

Циклоферон полифункционален, обладает широким

Таблица 14. Содержание IgA, IgM, IgG, IgE общего, ИЛ-4, ИЛ-6 и ФНО- α в сыворотке крови у детей с БА до и после комбинированной терапии

Иммуноглобулин / цитокин	n	Уровень в сыворотке крови до лечения	Уровень в сыворотке крови после лечения
IgA	26	$1,14 \pm 0,26$	$1,45 \pm 0,34^*$
IgM	25	$1,05 \pm 0,18$	$1,08 \pm 0,20$
IgG	26	$6,02 \pm 1,26$	$5,38 \pm 1,07$
IgE	22	$315 \pm 103,47$	$349,32 \pm 104,95^*$
ИЛ-4	26	$2,27 \pm 2,05$	$2,02 \pm 1,68$
ИЛ-6	26	$23,58 \pm 19,05$	$21,76 \pm 8,97$
ФНО- α	26	$32,61 \pm 23,47$	$20,19 \pm 9,69$

* - $p < 0,05$

спектром фармакологических эффектов. Циклоферон является регулятором цитокинов, стимулятором образования дефект-интерферирующих вирусных частиц, обладает иммуностропной активностью, обладает противовирусной активностью. Для лечения детей мы использовали таблетированный препарат, покрытый кишечнорастворимой оболочкой (PN-001049/02).

Нами было изучено содержание IgA, IgM, IgG, IgE общего, а также ИЛ-4, ИЛ-6 и ФНО-α в сыворотке крови у детей этой группы до и после соответствующей комбинированной терапии (табл. 14).

В результате проведенного обследования было выявлено, что при применении лечения, включающего ИГКС, аутосеротерапию и циклоферон у детей с БА наблюдается достоверное повышение концентраций IgA ($p = 0,002$) и IgE общего ($p = 0,049$) в сыворотке крови. Следовательно, комбинированная терапия позволяет сочетать у детей с БА основные эффекты, наблюдаемые при изолированном применении ими ИГКС и прохождении курса иммунокорректирующей терапии аутосывороткой и циклофероном [10, 15, 31, 51, 55].

При опросе пациентов спустя 6 месяцев обращали внимание на количество обострений и тяжесть симптомов заболевания, потребность в медикаментозной терапии. Нами учитывались отличный, хороший и удовлетворительный результаты, а также регистрировались те пациенты, по данным которых, курс комбинированной терапии не оказал на них никакого клинического эффекта. Исходя из этого, нами было выявлено, что среди

26 детей с БА клинический эффект лечения был достигнут у 19 пациентов. Причем, у 2 детей отмечался отличный результат, у 12 – хороший и у 5 – удовлетворительный. Кроме того, была определена обратная корреляционная зависимость между степенью тяжести БА и клиническим эффектом лечения ($n = 26$; $r = -0,5771$; $p = 0,002$), что еще раз указывает на целесообразность ранней диагностики БА и своевременное начало адекватной комбинированной терапии.

Корреляционные взаимосвязи у пациентов, получавших комбинированное лечение

В ходе исследования нами также изучались возможные корреляционные взаимосвязи иммуноглобулинов и цитокинов в сыворотке крови больных БА, получавших комбинированное лечение (табл. 15).

Приведенные данные свидетельствуют, что до и после комбинированной терапии у детей с БА сильные корреляционные связи наблюдались между уровнями IgE общего ($r = +0,8689$; $p < 0,001$) и ИЛ-4 ($r = +0,8173$; $p < 0,001$). Корреляции средней силы установлены между однородными иммуноглобулинами: IgA ($r = +0,7142$; $p < 0,001$) и IgM ($r = +0,6844$; $p < 0,001$). Кроме того, определялась умеренная корреляционная взаимосвязь между IgA ДЛ и IgM ДЛ ($r = +0,4346$; $p = 0,030$), IgA ДЛ и IgG ДЛ ($r = +0,3951$; $p = 0,046$), ИЛ-4 ДЛ и ИЛ-6 ДЛ ($r = +0,5944$; $p = 0,001$), ИЛ-4 ДЛ и ФНО-α ДЛ ($r = +0,4680$; $p = 0,016$), ИЛ-6 ДЛ и ФНО-α ДЛ ($r = +0,4284$; $p = 0,029$). Наибольшее количество корреляционных связей установлено у IgA.

Экономическая эффективность применяемых методов лечения

Для обоснования экономической эффективности применяемых методов терапии мы рассчитали экономический эффект по формуле [2]:

$$CEA = \frac{DC + IC}{Ef}$$

Для этого мы взяли пять групп пациентов численностью по 10 человек каждая. Первая группа проходила курс СИТ. Вторая группа – ГА. Третья группа проходила

CEA для СИТ (пыльцевые АГ) = 1501000 руб. / 73 = 20561

CEA для СИТ (бытовые АГ) = 1512320 руб. / 73 = 20716

CEA для детей, проходивших гипобаротерапию = 283000 руб. / 73 = 3876

CEA для детей, получавших аутосеротерапию = 744000 руб. / 61 = 12196

CEA для детей, получавших ИГКС = 773, 260 руб. / 44 = 17574

CEA для детей, проходивших комбинированное лечение

(ИГКС + аутосеротерапия) = 778260 тыс. руб. / 54 = 14412

Таблица 15. Корреляционные взаимосвязи между IgA, IgM, IgG, IgE, ИЛ-4, ИЛ-6 и ФНО-α у детей с БА, получавших комбинированную терапию

Корреляция	Количество человек (n)	Коэффициент корреляции (r)	Достоверность различий (p)
IgA ДЛ / IgA ПЛ	26	+0,7142	$p < 0,001$
IgA ДЛ / IgM ДЛ	25	+0,4346	$p = 0,030$
IgA ДЛ / IgM ПЛ	25	+0,4791	$p = 0,015$
IgA ДЛ / IgG ДЛ	26	+0,3951	$p = 0,046$
IgA ДЛ / IgG ПЛ	26	+0,5093	$p = 0,008$
IgA ПЛ / IgM ПЛ	25	+0,6106	$p = 0,001$
IgA ПЛ / IgG ПЛ	26	+0,3992	$p = 0,043$
IgM ДЛ / IgM ПЛ	25	+0,6844	$p < 0,001$
IgM ДЛ / IgA ПЛ	25	+0,5879	$p = 0,002$
IgE ДЛ / IgE ПЛ	22	+0,8689	$p < 0,001$
ИЛ-4 ДЛ / ИЛ-4 ПЛ	26	+0,8173	$p < 0,001$
ИЛ-4 ДЛ / ИЛ-6 ДЛ	26	+0,5944	$p = 0,001$
ИЛ-4 ДЛ / ФНО-α ПЛ	26	+0,4680	$p = 0,016$
ИЛ-6 ДЛ / ИЛ-4 ПЛ	26	+0,4662	$p = 0,016$
ИЛ-6 ДЛ / ФНО-α ДЛ	26	+0,4284	$p = 0,029$

* - $p < 0,05$

курс аутосеротерапии. Четвертая получала традиционное медикаментозное лечение с использованием ИГКС. Пятая группа получала комбинированное лечение (ИГКС + аутосеротерапия + циклоферон).

В случае круглосуточного пребывания больных на лечении в стационаре нами были получены следующие результаты:

В случае получения больными лечения в условиях дневного стационара результаты были таковы:

СЕА для СИТ (пыльцевые АГ) = 23000 руб. /73= 315

СЕА для СИТ (бытовые АГ) = 34320 руб. /73=470

СЕА для детей, проходивших гипобаротерапию = 283000 руб. /73 = 3876

СЕА для детей, получавших аутосеротерапию = 5000 руб. /61=81,9

СЕА для детей, получавших ИГКС = 34320 руб. / 44=780

СЕА для детей, проходивших комбинированное лечение (ИГКС+аутосеротерапия+циклоферон)=78320 руб./54 = 1458

Цены указаны с учетом таковых в апреле 2011 года.

Таким образом, аутосеротерапия – универсальный метод иммунокоррекции, не требующий значительных материальных затрат. Он может быть использован у детей с аллергическими заболеваниями как отдельно, так и в комплексе с традиционным противовоспалительным медикаментозным лечением. В последнем случае наблюдается потенцирование лечебных эффектов и лучшие результаты, соответствующие определению «затраты-эффективность». С точки зрения экономической эффективности, применение аутосеротерапии у пациентов, имеющих аллергическую патологию, одинаково рационально как в случае круглосуточного пребывания больных в стационаре, так и прохождения ими лечения в амбулаторных условиях.

Однако, учитывая динамику исследуемых иммунологических показателей в сыворотке крови пациентов, а также принимая во внимание долгосрочность эффекта терапии, наиболее приемлемым для лечения детей в состоянии клинической ремиссии аллергического заболевания, при доказанной аллергенной сенсibilизации и подходящих сезонных условиях, является СИТ. Экономическая эффективность данного метода иммунной коррекции наиболее оправдана при проведении терапии в амбулаторных условиях.

Прерывистая ГА может быть успешно применена у детей с аллергическими заболеваниями, у которых отмечается нестойкая ремиссия и сохраняются повышенные уровни ИЛ-4 в сыворотке крови. Метод ГА является весьма оправданным с целью дополнительной коррекции содержания данного ИЛ и повышения общей резистентности организма в условиях пониженного атмосферного давления и, как следствие этого – пониженного парциального давления кислорода при постоянном процентном соотношении составляющих атмосферного воздуха.

Выводы

1. При применении СИТ у детей с сочетанной аллергической патологией может наблюдаться как сни-

жение, так и повышение уровней IgE общего, ИЛ-4, ИЛ-6 и ФНО-α в сыворотке крови. Так, в условиях стационара после курса СИТ у 70% детей имеет место снижение содержания ИЛ-4 и ИЛ-6 ($p < 0,05$), а также прослеживается тенденция к понижению уровней IgE общего и ФНО-α ($p = 0,088$ и $p = 0,053$, соответственно), что, возможно, свидетельствует о переключении иммунного

ответа с Th2-типа на Th-1 уже после 2 недель соответствующего лечения. Тем не менее, у 30% пациентов наблюдается повышение сывороточных уровней ИЛ-6 и ФНО-α ($p < 0,05$), отмечается тенденция к росту IgE общего ($p = 0,059$), а концентрация ИЛ-4 возрастает более, чем на 25% от исходной у 6 из 9 обследованных детей. Это указывает на необходимость отбора таких пациентов для возможной дальнейшей иммунокорректирующей терапии.

2. Высокая степень корреляционной зависимости до и после СИТ у детей первой подгруппы ($n = 21$) выявляется между IgE ДЛ / IgE ПЛ ($n = 18$; $r = 0,9747$; $p < 0,001$) и ИЛ-4 ДЛ / ИЛ-4 ПЛ ($n = 17$; $r = 0,7550$; $p < 0,001$), что указывает на непосредственное участие IgE и ИЛ-4 в патогенезе заболевания и дает основания полагать об эффективности проводимого лечения. Во второй подгруппе детей, получавших СИТ ($n = 9$), сильные корреляционные взаимосвязи в процессе лечения установлены между IgE ДЛ / IgE ПЛ, ($n = 8$; $r = 0,9581$; $p < 0,001$), ИЛ-4 ДЛ / ИЛ-4 ПЛ ($n = 9$; $r = 0,9456$; $p < 0,001$) а также ИЛ-6 ДЛ / ФНО-α ДЛ ($n = 9$; $r = 0,9500$; $p < 0,001$).

3. Определены корреляционные взаимосвязи между уровнями цитокинов и сенсibilизацией к определенным пыльцевым аллергенам. В подгруппе детей, у которых в ходе СИТ наблюдалось снижение ИЛ-4, ИЛ-6 и ФНО-α ($n = 21$), наибольшее число корреляционных взаимодействий имели следующие пыльцевые аллергены: лисохвост (лисохвост и ИЛ-6: $r = 0,7725$, $p = 0,003$; лисохвост и ФНО-α: $r = 0,6759$, $p = 0,016$); костер (костер и ИЛ-6: $r = 0,7590$, $p = 0,004$; костер и ФНО-α: $r = 0,7590$, $p = 0,004$); одуванчик (одуванчик и ИЛ-4: $r = -0,7695$, $p = 0,003$; одуванчик и ИЛ-6: $r = -0,6006$, $p = 0,039$) и ежа (ежа и ИЛ-6: $r = 0,7590$, $p = 0,004$; ежа и ФНО-α: $r = 0,7590$, $p = 0,004$). Во второй подгруппе детей ($n = 9$), у которых в ходе СИТ имело место увеличение концентраций изучаемых сывороточных показателей, наибольшее число корреляционных связей имели рожь (рожь и ИЛ-6: $r = -0,8660$, $p = 0,003$; рожь и ФНО-α: $r = -0,8660$, $p = 0,003$) и полынь (полынь и ИЛ-6: $r = -0,7794$, $p = 0,013$; полынь и ФНО-α: $r = -0,8660$, $p = 0,003$).

4. После прохождения курса ГА у детей, имеющих сочетанную аллергическую патологию ($n = 15$), наблюдалось достоверное снижение концентрации ИЛ-4 в сыворотке крови ($p = 0,048$), который является кофактором пролиферации покоящихся В-лимфоцитов и цитокином, индуцирующим синтез IgE и IgG4. Повышение уровней ИЛ-6 и ФНО-α в сыворотке крови исследуемых пациентов не отмечалось. Так, до лечения в барокамере ИЛ-6 не выявлялся в сыворотке крови у 6 детей, был

выше 50 пг/мл у 1 ребенка, а после 20 сеансов гипобаротерапии данный цитокин не определялся уже у 9 пациентов, и ни у одного ребенка его уровень не превысил 50 пг/мл. ФНО- α до лечения не выявлялся в сыворотке крови у 10 детей, у 1 ребенка был выше 50 пг/мл, а после курса гипобаротерапии он уже не определялся у 11 пациентов, у остальных детей его концентрации не превышали 50 пг/мл.

5. В ходе прохождения курса ГА у детей установлена сильная корреляционная взаимосвязь между уровнями ФНО- α до и после лечения ($r = 0,7641$; $p < 0,001$), что, вероятно, указывает на патогенетическую роль данного цитокина в индукции аллергического воспаления.

6. В ходе лечения детей с БА только ИГКС отмечалось достоверное повышение содержания сывороточного IgA ($p = 0,025$), что открывает определенные возможности для коррекции иммунного дисбаланса Th1/Th2 у этой группы пациентов при использовании данного метода терапии. Однако, нами не определялось достоверных различий в концентрациях IgM, IgG, IgE, ИЛ-4, ИЛ-6 и ФНО- α у этих пациентов на период завершения стационарного лечения.

7. У детей с аллергической БА, получавших ИГКС, установлена умеренная корреляционная взаимосвязь до и после лечения между однородными иммуноглобулинами: IgA ($r = 0,6501$; $p = 0,003$), IgM ($r = 0,7009$; $p = 0,001$), IgG ($r = 0,5336$; $p = 0,023$), IgE ($n = 11$; $r = 0,7335$; $p = 0,010$), а также ИЛ-4 ($n = 18$; $r = 0,6613$, $p = 0,003$).

8. При прохождении иммунокорректирующей терапии с использованием аутосыворотки у пациентов с БА определялся достоверный рост концентраций общего IgE ($p = 0,023$), что может объясняться идиотипоантиидиотипическим взаимодействием, либо конкуренцией за рецепторы тучных клеток и базофилов с аллерген-специфическими IgE.

9. Высокая степень корреляционной зависимости до и после аутосеротерапии регистрировалась между концентрациями IgE общего ($n = 19$; $r = 0,8406$; $p < 0,001$) и ИЛ-4 ($n = 23$; $r = 0,8378$; $p < 0,001$). ИЛ-6 и ФНО- α коррелировали между собой до и после лечения аутосывороткой, однако, в пределах собственной группы между ними получена недостоверная взаимосвязь, на что, вероятно, могла повлиять сопутствующая патология, сопровождающаяся активацией процесса воспаления у ряда пациентов с БА.

10. Комбинированная терапия (ИГКС + аутосеротерапия + циклоферон) позволяет сочетать у детей с БА основные эффекты, наблюдаемые при изолированном применении ими ИГКС и прохождении курса иммунокорректирующей терапии аутосывороткой. Так, в процессе лечения наблюдалось достоверное повышение содержания IgA ($p = 0,002$) и IgE общего ($p = 0,049$) в сыворотке крови больных. Между уровнями других определяемых иммуноглобулинов и цитокинов достоверных различий не обнаружено.

11. Высокая степень корреляционной зависимости до и после проводимого комбинированного лечения установлена между концентрациями IgE общего ($n = 22$; $r = +0,8689$; $p < 0,001$) и ИЛ-4 ($n = 26$; $r = +0,8173$; $p <$

$0,001$). Наибольшее число корреляционных взаимодействий наблюдалось у IgA.

12. СИТ является наиболее приемлемым методом лечения аллергических заболеваний у детей в состоянии клинической ремиссии, принимая во внимание долгосрочность клинко-иммунологического эффекта терапии. Наибольшая экономическая эффективность метода, учитывающая все материальные затраты и клинический эффект СИТ, отмечается при проведении лечения в амбулаторных условиях.

13. ГА адаптацию у детей с аллергическими заболеваниями целесообразно применять для дополнительной коррекции иммунологических показателей, особенно ИЛ-4.

14. Аутосеротерапия – универсальный метод иммунокоррекции, не требующий значительных материальных затрат, который успешно может быть использован у детей с аллергической патологией как отдельно, так и в комплексе с традиционной противовоспалительной медикаментозной терапией. В случае круглосуточного пребывания пациентов в стационаре, аутосеротерапия является наиболее «экономически выгодным» методом иммунокоррекции. Однако, клиническая эффективность метода выше при сочетании с противовоспалительной фармакотерапией (комбинированное лечение, комбинированное лечение + циклоферон у детей с БА).

15. Включение в схему лечения и реабилитации циклоферона у детей с инфекционной зависимостью заболевания способствует облегчению тяжести течения эпизодов заболевания и уменьшению частоты их рецидивов, приводит к более стойкой и длительной ремиссии.

Литература

1. Абатуров, А.Е. Значение модификации активности и рецепции цитокинов в медикаментозном контроле течения бронхиальной астмы / А.Е. Абатуров // Экспериментальная и клиническая медицина. – 2008. – №4. – С. 26–31.
2. Авксентьева, М.В. Экономическая оценка эффективности лекарственной терапии (фармакоэкономический анализ) / М.В. Авксентьева, П.А. Воробьев, В.Б. Герасимов // М.: Издательство Ньюдиамед. – 2000. – С. 29.
3. Алексеева, Л.Г. Новые направления в иммунотерапии аллергических заболеваний / Л.Г. Алексеева, Е.В. Смирнская // Иммунология. – 2007. – №5. – С. 310–317.
4. Аллергенспецифическая иммунотерапия детей с аллергическими заболеваниями и возможности повышения её эффективности / И.И. Балаболкин [и др.] // Педиатрия. – 2006. – №2. – С. 81–85.
5. Аллергические заболевания у детей: особенности цитокинового и иммунного статуса / Е.В. Просекова [и др.] // Иммунология. – 2007. – №3. – С. 157–161.
6. Асирян, Е.Г. Методы аллергодиагностики atopического дерматита у детей / Е.Г. Асирян // Охрана материнства и детства. – 2010. – №1 (15). – С. 16–19.
7. Асирян, Е.Г. Обоснование применения аутосеротерапии при atopическом дерматите у детей / Е.Г. Асирян, Н.Д. Титова // Рецепт. – 2011. – № 1(75). – С. 59–66.

8. Балаболкин, И.И. Детская аллергология: актуальные проблемы и перспективы развития / И.И. Балаболкин // Аллергология и иммунология в педиатрии. – 2006. – №2 – 3 (9). – С. 7 – 11.
9. Баранова, Н.И. Специфическая иммунотерапия бактериальными аллергенами больных бронхиальной астмой и ринитом / Н.И. Баранова, Б.А. Молотиллов // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2003. – №4. – С. 42 – 45.
10. Бердникова, Н.Г. Исследование концентрации цитокинов IL – 4, IL – 6, TNF – α у здоровых и больных бронхиальной астмой / Н.Г. Бердникова // 13 Национальный конгресс по болезням органов дыхания. – 2003. – С. 48.
11. Блохин, Б.М. Современное лечение обострений бронхиальной астмы у детей / Б.М. Блохин // Фарматека. – 2006. – №2. – С. 51 – 57.
12. Борукаева, И.Х. Эффективность интервальной гипоксической тренировки при бронхиальной астме у детей и подростков / И.Х. Букреева // Педиатрия. – 2007. – №4. – С. 29 – 35.
13. Ботвиньева, В.В. Аллергенспецифическая терапия при БА у детей / В.В. Ботвиньева, Е.Г. Филянская // Врач. – 2005. – №7. – С. 40 – 42.
14. Бронхиальная астма у детей: диагностика, лечение и профилактика, Научно – практическая программа. – 2004. – С. 1 – 46.
15. Волков, И.К. Перспективы использования будесонида в детской респираторной медицине. / И.К. Волков // Педиатрия. Приложение Consilium Medicum. – 2010. – №1. – С. 80 – 84.
16. Выхристенко, Л.Р. Изучение эффективности специфической аллерговакцинации и аутосеротерапии в лечении аллергических заболеваний / Л.Р. Выхристенко, О.В. Смирнова // Медицинские новости. – 2010. – №3. – С. 65 – 68.
17. Гервасиева, В.Б. Экология и аллергические заболевания у детей / В.Б. Гервасиева, Т.И. Петрова // Аллергология и иммунология. – 2000. – №1. – С. 101 – 108.
18. Глобальная стратегия лечения и профилактики бронхиальной астмы. Пересмотр 2006 года. Перевод с английского / под ред. Чучалина А.Г. // М.: Издательский дом «Атмосфера». – 2007. – 104 с.
19. Гущин, И.С. Аллерген – специфическая иммунотерапия atopических заболеваний / И.С. Гущин, О.М. Кубрачева // Пособие для врачей. – М. – 2002. – С. 1–32.
20. Денисов, Е.Н. Изменение параметров циркулирующих эритроцитов при остром дефиците кислорода в организме / Е.Н. Денисов, Н.Р. Русанова // Гипоксия: механизмы, адаптация, коррекция: тезисы 4 Российской конференции. – 2005. – С.36.
21. Доценко, Э.А. Клинико – физиологические эффекты адаптации к гипобарической гипоксии у больных бронхиальной астмой / Э.А. Доценко, Т.Ю. Крестьянинова, А.Г. Николаева // Иммунология, аллергология, инфектология. – 2004. – №2. – С. 84 – 87.
22. Доценко, Э.А. Оценка акаралогического пейзажа жилища человека для профилактики обострений бронхиальной астмы / Э.А. Доценко, И.А. Литвенкова // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2000. – №2. – С. 46 – 50.
23. Доценко, Э.А. Погодно – климатические условия и течение бронхиальной астмы / Э.А. Доценко, И.М. Прищепа, Т.Ю. Крестьянинова // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2004. – №4. – С. 86 – 91.
24. Драник, Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология / Г.Н. Драник // М.: МИА. – 2003. – 603 с.
25. Жерносок, В.Ф. Базисная терапия бронхиальной астмы у детей и подростков / В.Ф. Жерносок, Т.П. Дюбокова // Медицинские новости. – 2005. – №9. – С. 39 – 45.
26. Жерносок, В.Ф. Новая стратегия и тактика контролирующей терапии бронхиальной астмы у детей и подростков / В.Ф. Жерносок, Т.П. Дюбокова // Медицинские новости. – 2007. – №4. – С. 26 – 31.
27. Зайнетдинова, Г.М. Специфическая иммунотерапия (СИТ) у детей с аллергическим ринитом и бронхиальной астмой: эффективность и нежелательные реакции / Г.М. Зайнетдинова, О.Г. Пятёркина, В.В. Рафаилов // X Международный конгресс «Современные проблемы аллергологии, иммунологии и иммунофармакологии», сборник трудов конгресса, Казань, 22–23 мая 2009 г. / Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов. – Казань. – 2009. – С. 21.
28. Земсков, А.М. Клиническая иммунология / А.М. Земсков, В.М. Земсков, А.В. Караулов // М. – 2006. – 323 с.
29. Змушко, Е.И. Клиническая иммунология: руководство для врачей / Е.И. Змушко, Е.С. Белозеров, Ю.А. Митин // СПб: Питер. – 2001. – 576 с.
30. Значение респираторной вирусной инфекции в течении бронхиальной астмы у детей / В.А. Булгакова [и др.] // Аллергология и иммунология в педиатрии. – 2007. – №1 (10). – С. 16 – 22.
31. Изучение роли респираторных вирусов в этиологии и патогенезе бронхиальной астмы / М.Р. Хаитов [и др.] // Иммунология. – 2003. – №2. – С. 99.
32. Иммунокорректирующая терапия в комплексном лечении детей с аллергией / И.И. Балаболкин [и др.] // Лечащий врач. – 2005. – №7. – С. 40–43.
33. Иммунологические методы прогнозирования эффективности иммунотерапии atopической бронхиальной астмы у детей / В.А. Булгакова [и др.] // X Международный конгресс «Современные проблемы аллергологии, иммунологии и иммунофармакологии», сборник трудов конгресса, Казань, 22–23 мая 2009 г. / Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов. – Казань. – 2009. – С. 19.
34. Лифшиц, В.М. Лабораторные тесты у здоровых людей (референтные пределы). Справочник / В.М. Лифшиц, В.И. Сидельникова // Москва. – Триада – Х. – 2004. – С. 92.
35. Локшина, Э.Э. Маркеры аллергического воспаления у детей из группы высокого риска по развитию бронхиальной астмы / Э.Э. Локшина, О.В. Зайцева // Педиатрия. – 2006. – №4. – С. 94 – 97.
36. Манкевич, Р.Н. Влияние atopического дерматита на состояние желудочно – кишечного тракта у детей и подростков / Р.Н. Манкевич // Здоровоохранение. – 2004. – №11. – С. 53 – 56.
37. Маслова, Л.В. Специфическая иммунотерапия аллергических заболеваний / Л.В. Маслова // Рецепт. – 2005. – №6(44). – С.102 – 106.
38. Масюк, В.С. Современные вопросы эпидемиологии и патогенеза аллергии и atopии у детей и подростков / В.С. Масюк, О.Г. Хурцилава // Педиатрия. – 2008. – Том 84. – №4. – С. 112 – 115.
39. Матющенко О.В., Лысенко И.М.. Аллергические заболевания у детей: особенности диагностики и лечения // Витебск, изд-во УО «ВГМУ». – 186 с. 2012

40. Меерсон, Ф.З. Адаптация к периодической гипоксии в терапии и профилактике / Ф.З. Меерсон, В.П. Твердохлиб, В.М. Боев // М.: Наука. – 1989. – С. 1 – 70.
41. Метаболические функции легких при бронхиальной астме у детей / Т.Г. Решетова [и др.] // Педиатрия. – 2005. – №4. – С. 4 – 8.
42. Мещеряков, В.В. Мониторинг обратимости бронхиальной обструкции в диагностике и лечении бронхиальной астмы у детей / В.В. Мещеряков, Е.Л. Титова // Пульмонология. – 2009. – №4. – С. 15–19.
43. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика» // Второе издание. – М.: Издательский дом «Русский врач». – 2006. – 100 с.
44. Национальная программа «Бронхиальная астма у детей. Стратегия лечения и профилактика». 3 – е издание, исправленное и дополненное. М.: Атмосфера, 2008. – 108 с.
45. Николаева, А.Г. Прерывистая гипобарическая адаптация в клинической практике / А. Г. Николаева // Вестник ВГМУ. – 2006. – №2 (5). – С. 5 – 10.
46. Новиков, Д.К. Клиническая иммунология. / Д.К. Новиков, П.Д. Новиков // Учебное пособие. – Витебск: ВГМУ. – 2006. – 392 с.
47. Новые подходы к лечению атопического дерматита / Н.Б. Поплавская [и др.] // Рецепт. – 2007. – №2. – С.109–112.
48. Опыт использования специфической иммунотерапии при бронхиальной астме у детей/Е.В. Прохоров [и др.]// Буковинський медичний вісник.–2011.–Том.15–№4 (60).–С.197–199.
49. Опыт применения адаптации к периодической гипобарической гипоксической стимуляции у детей с бронхиальной астмой / Г.Д. Алеманова [и др.] // X Международный конгресс «Современные проблемы аллергологии, иммунологии и иммунофармакологии», сборник трудов конгресса, Казань, 22–23 мая 2009 г. / Российская ассоциация аллергологов и клинических иммунологов. – Казань, 2009. – С. 38.
50. Панкратов, В. Г. Эрадикационная терапия в комплексном лечении дерматозов, ассоциированных с хеликобактерной инфекцией / В. Г. Панкратов // Медицинские новости. – 2004. – №12. – С. 80 – 81.
51. Паттерсон, Р. Аллергические болезни: диагностика и лечение. Перевод с английского / Р. Паттерсон, Л.К. Грэммер, П.А. Гринберг // М.: ГЭОТАР – Медиа. – 2000. – 768 с.
52. Противовирусные препараты. Фармакотерапия основных социально-значимых заболеваний детского возраста// Романцов М.Г., Мельникова И.Ю., под общ. редакцией Ф.И.Ершова /Краснодар, 2013.- 411 с.
53. Реброва, О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О.Ю. Реброва // М.: МедиаСфера. – 2002. – 312 с.
54. Ревякина, В.А. Эпидемиология аллергических заболеваний у детей и организация педиатрической службы в России / В.А. Ревякина // Педиатрия. – 2003. – №4. – С. 47 – 52.
55. Ройт, А. Иммунология /А. Ройт, Дж. Бростофф, Д. Мэйл // М.: Мир. – 2000. – 592 с.
56. Романцов, М.Г. Часто болеющие дети. Современная фармакотерапия / М.Г. Романцов, Ф.И. Ершов // Руководство для врачей. – М.: ГЭОТАР – Медиа. – 2009. – 352 с.
57. Сергеев, Ю.В. Атопический дерматит: руководство для врачей / Ю. В. Сергеев // М.: Медицина для всех. – 2002. – 183 с.
58. Синтез цитокинов, индуцированный специфическими аллергенами / Л.Г. Борткевич [и др.] // Цитокины и воспаление. – 2002. – Т. 1. – №2. – С. 6.
59. Современная концепция патогенеза бронхиальной астмы у детей / И.И. Балаболкин [и др.] // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2006. – №1. – С. 26 – 35.
60. Титов, Л.П. Атопические заболевания у населения Беларуси и их прогнозирование / Л.П. Титова, О.О. Янович, О.В. Шиманец // Здоровоохранение. – 2007. – №11. – С. 54 – 57.
61. Титова Н.Д. Роль аллергических реакций различных типов в патогенезе бронхиальной астмы у детей / Н.Д. Титова // Иммунопатология, аллергология, инфектология. – 2007. – №4. – С. 47 – 57.
62. Хаитов, М.Р. Роль респираторных вирусов в патогенезе бронхиальной астмы / М.Р. Хаитов // Иммунология. – 2003. – №1. – С. 58 – 65.
63. Цитокиновый профиль как критерий оценки специфической иммунотерапии атопических, аллергических заболеваний / Ю.С. Лобкова [и др.] // Иммунология. – 1999. – №2. – С. 35 – 38.
64. Шарапова, И.Л. Глюкокортикоидные гормоны и их недостаточность при аллергическом воспалении / И.Л. Шарапова, В.И. Трофимов // Аллергология. – 2000. – №3. – С. 25 – 27.
65. Allergic rhinitis and asthma comorbidity: ARIA classification of rhinitis does not correlate with the prevalence of asthma / L. Antonicelli [et al.] // Clin. Exp. Allergy. – 2007. – №37. – P. 954–960.
66. Alvaro, M. Adhesion molecules and asthma / M. Alvaro // Allergol. Immunopathol. – 2000. – Vol. 28 (3). – P. 110 – 115.
67. Arvidsson, M.B. Allergen specific immunotherapy attenuates early and late phase reactions in airways of birch pollen asthmatic patients: a double blind placebo – controlled study / M.B. Arvidsson, O. Lowhagen, S. Rak // Allergy. – 2004. – Vol. 59. – P. 74 – 80.
68. Association between asthma and rhinitis according to atopic sensitization in a population – based study / B. Leynaert [et al.] // J. Allergy Clin. Immunol. – 2004. – Vol. 113. – P. 86–93.
69. Asthma aggravation, combustion and stagnant air / G. Norris [et al.] // Thorax. – 2000. – Vol. 55. – P. 466 – 470.
70. Atkins, D. Food Allergy: Diagnosis and Management / D. Atkins // Prim. Care. – 2008. – Vol. 35 – P. 119–140.
71. Barnes, C. The relation of fungal allergen measurements to airborne spore counts in suburban residential housing / C. Barnes // Allergy and Clin. Immunol. – 2000. – Vol. 105(1). – P. 291.
72. Calculating the prevalence of atopy in children / J. Garde [et al.] // Allergologia et Immunopathologia. – 2009. – V. 37 (3). – P. 129 – 134.
73. Can serum – specific IgE/total IgE ratio predict clinical response to allergen – specific immunotherapy in children monosensitized to house dust mite? / Gulbin Bingol Karakoc [et al.] // Journal of Allergy. – 2012. – P. 1 – 5.
74. Chedevergne, F. The role of inflammation in childhood asthma / F. Chedevergne // Arch. Dis.Child. – 2000. – Vol. 82 (2). – P. 116 – 119.
75. Circulating adhesion molecules in sera of asthmatic children / R.B. Tang [et al.] // Pediatr. Pulmonol. – 2002. – Vol. 33(4). – P. 249 – 254.
76. Comparative study of tolerance between unmodified and high doses of chemically modified allergen vaccines of Dermatophagoides pteronyssinus / M. Casanovas [et al.] //

- Int Arch. Allergy Immunol. – 2005. – Vol. 137. – P. 211 – 218.
77. Delmas, MC. Pour le groupe épidémiologie et recherche clinique de la SPLF. Asthma in France: A review of descriptive epidemiological data. / MC. Delmas, C. Fuhrman // *Revue des maladies respiratoires*. – 2010. – 27(2). – P. 151 – 159.
 78. Effect of specific immunotherapy on serum levels of tumor necrosis factor alpha in asthmatic children / J. Jerzynska [et al.] // *Allergy Asthma Proc*. 2008. – Vol. 29(3). – P. 274–279.
 79. Effects of high – dose inhaled fluticasone propionate on the hypothalamic – pituitary – adrenal axis in asthmatic patients with severely impaired lung function / D.K. Lee [et al.] // *Annals of Allergy, Asthma and Immunology* – 2004. – V.93. – № 3. – P. 253 – 258.
 80. Efficacy and safety of preseasonal – specific immunotherapy with an aluminium – absorbed six – grass pollen allergod / C.J. Corrigan [et al.] // *Al-ergy*. – 2005. – Vol. 60. – P. 801 – 807.
 81. Gruber, C. Do early childhood immunizations influence the development of atopy and do they cause allergic reactions? / C. Gruber, L. Nilsson, B. Björkstén // *Pediatric Allergy and Immunology*. – Vol. 12. – №6. – 2001. – P. 296 – 311.
 82. ICAM-1 regulates neutrophil adhesion and transcellular migration of TNF- activated vascular endothelium under flow / L. Yang [et al.] // *Blood*. – 2005. – Vol. 106. – №2. – P. 584–592.
 83. Larenas-Linnemann, D. Subcutaneous and sublingual immunotherapy in children: complete update on controversies, dosing, and efficacy / D. Larenas-Linnemann // *Curr Allergy Asthma Rep*. – 2008. – Vol. 8(6). – P. 465–474.
 84. Lockey, R.F. «ARIA»: global guidelines and new forms of allergen – immunotherapy / R.F. Lockey // *J. Allergy Clin. Immunol.* – 2001. – Vol. 108. – P.497 – 499.
 85. Maternal asthma, infant feeding and risk of asthma in childhood / W.H. Oddy [et al.] // *J. Allergy Clin Immunol.* – 2002. – Vol. 110. – P. 65 – 67.
 86. Mayer, L. Mucosal immunity / L. Mayer // *Pediatrics*. – 2003. – Vol. 111. – P. 1595 – 1600.
 87. Nelson, H.S. The importance of allergens in the development and the persistence of symptoms / H.S. Nelson // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. – 2000. Vol. 105(6). – Part 2. – P. 628 – 632.
 88. Nonspecific plasma proteins during sublingual immunotherapy / M. Reich [et al.] // *Chem. Immunol. Allergy*. – 2003. – Vol. 82. – P. 99 – 108.
 89. Randomized controlled open study of sublingual immunotherapy for respiratory allergy in real – life clinical efficacy and more / M. Marogna [et al.] // *Allergy*. – 2004. – Vol. 59. – P. 1205 – 1210.
 90. Ross, R.N. Effectiveness of specific immunotherapy in the treatment of asthma: a meta – analysis of prospective, randomized, double – blinded, placebo – controlled studies / R.N. Ross, H.S. Nelson, I. Finegold // *J. Clinical Therapeutics*. – 2000. – Vol. 22(3). – P. 329 – 341.
 91. Strait, R.T. IgG – blocking antibodies inhibit IgE – mediated anaphylaxis in vivo though both antigen interception and Fc gamma RIIB cross – linking / R.T. Strait, S.C. Morris, F.D. Finkelman // *J. Clin. Invest.* – 2006. – Vol. 116. – P. 833 – 841.
 92. The effects of grass pollen allergoid immunotherapy on clinical and immunological parameters in children with allergic rhinitis / O. Keskin [et al.] // *Pediatr Allergy Immunol.* – 2006. – Vol. 17(6). – P. 396–407.
 93. Venge, P. Monitoring the allergic inflammation / P. Venge // *J. Allergy*. – 2004. – Vol. 59. – №1. – P. 26.

The treatment of children with allergic diseases in the outpatient units

¹ I.M. Lysenko, ¹ O.V. Matsiushchenko, ¹ L.N. Zhuravleva, ¹ K.A. Afanasenko, ² N.N. Fedorishko, ² V.I. Poplavskiy

¹ Educational institution "Vitebsk State Order of People's Friendship Medical University"

² Sanatorium "Rosinka" Miory district, Vitebsk region

Abstract

This article is dedicated to wide spread allergic diseases in children (atopic dermatitis, bronchial asthma, allergic rhinitis), their prophylaxis, treatment and rehabilitation. Interferon inducers, in particular cycloferone, play the main role in the treatment and rehabilitation of patients with these allergic pathologies. We have established quite high efficiency of cycloferone and the absence of its side effect in children.

Key words: children, allergic diseases, prophylaxis, treatment, rehabilitation, cycloferone.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Прогнозирование первичной слабости родовых сил при доношенной беременности по составу цервикальной слизи

Н.В. Волчок, С.Л. Воскресенский

УЗ «ГКРД №2», ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования»

Реферат

В данной статье представлены результаты определения общих гликозаминогликанов и их фракций, а также ряда электролитов (калия, кальция, натрия, магния), глюкозы и мочевины в цервикальной слизи в динамике - в течение 14 дней до срочных спонтанных родов. Доказано, что эти изменения носят однонаправленный характер, как перед спонтанными нормальными родами, так и перед спонтанными родами, протекающими с первичной слабостью родовых сил, однако в последнем случае эти изменения менее выражены, разница носит достоверный характер.

Ключевые слова: беременность, цервикальная слизь, электролиты, нормальные роды, первичная слабость родовых сил.

Введение

Первичная слабость родовых сил является причиной гипоксии плода и асфиксии новорожденного, травматизма плода при длительном течении родов, его внутриутробного инфицирования при длительном безводном промежутке, а также травматизма, септических осложнений и маточных кровотечений у матери [2, с. 219]. Поэтому прогнозирование и профилактика первичной слабости является актуальной проблемой современно-го акушерства.

Гликозаминогликаны – высокомолекулярные углеводно-белковые соединения, которые образуют основную субстанцию межклеточного матрикса соединительной ткани. В настоящее время расшифрована структура шести основных классов гликозаминогликанов – гиалуроновая кислота, хондроитин-4-сульфат, хондроитин-6-сульфат, дерматансульфат, кератансульфат, гепаринсульфат и гепарин. Установлено, что перед родами в цервикальной слизи увеличивается их содержание. Научных работ по определению уровня гликозаминогликанов с целью прогнозирования первичной слабости родовых сил в доступной литературе найдено не было.

Исследований по определению уровней глюкозы, мочевины, а также электролитов в цервикальной слизи с целью прогнозирования первичной слабости родовых сил в доступной литературе также найдено не было.

Цель данного исследования – определить возможность прогнозирования первичной слабости родовых сил по уровню глюкозы, мочевины, кальция, калия, натрия, магния, а также общих гликозаминогликанов и их фракций в цервикальной слизи при доношенной беременности.

Материалы и методы

В исследование были включены 33 женщины с доношенной беременностью, у которых спонтанные роды протекали без аномалий родовой деятельности (1 группа), и 30 женщин с доношенной беременностью, у которых спонтанные роды протекали с первичной слабостью родовых сил (2 группа).

В каждой группе у женщин в цервикальной слизи определялось содержание глюкозы, мочевины, кальция, калия, натрия, магния, а также общих гликозаминогликанов и их фракций (I фракции – хондроитинсульфата С, II – хондроитинсульфата А+В, III – кератансульфата, гепарансульфата, гепарина) за 6–14, 2–5 дней до родов и за сутки до родов.

Уровень общих гликозаминогликанов определялся с помощью отфильтрованного водного экстракта из делягила, разделение на фракции проводилось в растворах поваренной соли. Каждый раствор подвергался фотометрии при длине волны 540 нм, после чего на основании полученных данных производился расчет содержания в цервикальной слизи трех фракций гликозаминогликанов.

Уровень электролитов, мочевины и глюкозы в цервикальной слизи определялся с помощью автоматического биохимического анализатора.

Весь полученный материал был подвергнут статистической обработке с помощью программы STATISTICA 6.0 (StatSoft, USA). Для значений, распределение которых не подчинялось закону нормального распределения, были вычислены медиана (Me) и 25/75 квартили (LQ/UQ). Критическим уровнем значимости при проверке статистических гипотез был принят уровень $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Возраст беременных в 1 группе составил 25 лет (23/27), во 2 – также 25 лет (23/28, $p > 0,05$). Средний срок родов 1 группы составил 282 дня, во 2 группе – 280 дней.

По мере приближения к сроку родов менялся состав слизи, а именно содержание в ней общих гликозаминогликанов, их фракций (I – хондроитинсульфата С, II – хондроитинсульфата А+В, III – кератансульфата, гепарансульфата, гепарина), а также глюкозы, мочевины, электролитов (калия, кальция, натрия, магния).

При доношенной беременности в течение двух недель до спонтанных родов содержание как общих гликозаминогликанов, так и их фракций в цервикальной слизи увеличивалось независимо от характера течения родов.

В 1 группе за 6–14 дней до родов уровень общих гликозаминогликанов в цервикальной слизи составил 15,6 (13,2/16,6) мкг ГАГ/мг, за 2–5 дней до родов – 22,5 (17,9/25,9) мкг ГАГ/мг, за сутки до родов – 29,9 (26,3/31,2) мкг ГАГ/мг. Во 2 группе за 6–14 дней до родов уровень общих гликозаминогликанов в цервикальной слизи составил 11,5 (11,2/12,2) мкг ГАГ/мг, за 2–5 дней до родов – 14,6 (13,7/15,3) мкг ГАГ/мг, за сутки до родов – 19,5 (19,2/20,2) мкг ГАГ/мг (разница с 1 группой $p < 0,001$).

В 1 группе за 6–14 дней до родов уровень хондроитинсульфата С (I фракция) в цервикальной слизи составил 5,1 (3,9/5,9) мкг ГАГ/мг, за 2–5 дней до родов – 6,3 (5,9/6,9) мкг ГАГ/мг, за сутки до родов – 8,9 (8,4/9,2) мкг ГАГ/мг. Во 2 группе за 6–14 дней до родов уровень хондроитинсульфата С (I фракция) в цервикальной слизи составил 4,5 (3,9/4,6) мкг ГАГ/мг, за 2–5 дней до родов – 4,5 (4,1/5,1) мкг ГАГ/мг, за сутки до родов – 5,9 (5,4/6,1) мкг ГАГ/мг (разница с 1 группой $p < 0,001$).

В 1 группе за 6–14 дней до родов уровень хондроитинсульфата А+В (II фракция) в цервикальной слизи составил 5,9 (5,1/6,2) мкг ГАГ/мг, за 2–5 дней до родов – 10,1 (7,6/10,9) мкг ГАГ/мг, за сутки до родов – 12,8 (11,1/13,6) мкг ГАГ/мг. Во 2 группе за 6–14 дней до родов уровень хондроитинсульфата А+В (II фракция) в цервикальной слизи составил 5,1 (4,8/5,3) мкг ГАГ/мг, за 2–5 дней до родов – 6,2 (6,1/6,3) мкг ГАГ/мг, за сутки до родов – 10,4 (8,8/11) мкг ГАГ/мг (разница с 1 группой $p < 0,001$).

В 1 группе за 6–14 дней до родов уровень кератансульфата, гепарансульфата, гепарина в цервикальной слизи составил 4,3 (4,1/7,8) мкг ГАГ/мг, за 2–5 дней до родов – 6,2 (4,5/7,7) мкг ГАГ/мг, за сутки до родов – 8,1 (7,1/8,8) мкг ГАГ/мг. Во 2 группе за 6–14 дней до родов уровень кератансульфата, гепарансульфата, гепарина в цервикальной слизи составил 2,2 (1,6/2,7) мкг ГАГ/мг, за 2–5 дней до родов – 4,0 (3,1/4,4) мкг ГАГ/мг, за сутки до родов – 4,2 (3,1/4,6) мкг ГАГ/мг (разница с 1 группой $p < 0,001$).

Установлено, что созревание шейки матки сочетается с двумя факторами: снижением содержания коллагена или перегруппировкой коллагеновых волокон и перестройкой относительных количеств гликозаминогликанов. Частичное рассасывание коллагеновых волокон, изменение концентрации гликопротеина, гликозаминогликанов начинается во влажной части шейки

матки, распространяясь постепенно от наружного зева к внутреннему зеву. С этими структурно-биохимическими сдвигами можно связать появление клинических признаков «зрелости» шейки матки в виде разрыхления, укорочения, возрастания проходимости канала. Подобные процессы происходят, как видно по результатам исследования, перед спонтанными родами независимо от характера их течения. Однако при развитии первичной слабости родовых сил уровень как общих гликозаминогликанов, так и их фракций в течение 14 дней до родов увеличивается в меньшей степени, чем перед родами, протекающими с нормальной родовой деятельностью, разница между группами достоверна.

При доношенной беременности в течение двух недель до спонтанных родов содержание глюкозы, мочевины, калия и магния в цервикальной слизи увеличивалось независимо от характера течения родов.

В 1 группе за 6–14 дней до родов уровень глюкозы в цервикальной слизи составил 0,9 (0,8/1,3) ммоль/л, за 2–5 дней до родов с нормальной родовой деятельностью – 1,6 (1,4/1,8) ммоль/л, за сутки до родов с нормальной родовой деятельностью – 3,2 (2,2/3,6) ммоль/л. Во 2 группе за 6–14 дней до родов уровень глюкозы в цервикальной слизи составил 0,52 (0,49/0,58) ммоль/л, за 2–5 дней до родов – 0,83 (0,78/0,89) ммоль/л, за сутки до родов – 1,15 (1,10/1,16) ммоль/л (разница с 1 группой $p < 0,001$).

В 1 группе и за 6–14 дней до родов уровень мочевины в цервикальной слизи составил 0,14 (0,12/0,15) ммоль/л, за 2–5 дней до родов с нормальной родовой деятельностью – 0,20 (0,19/0,23) ммоль/л, за сутки до родов с нормальной родовой деятельностью – 0,44 (0,39/0,67) ммоль/л. Во 2 группе за 6–14 дней до родов уровень мочевины в цервикальной слизи составил 0,09 (0,08/0,09) ммоль/л, за 2–5 дней до родов – 0,15 (0,13/0,15) ммоль/л, за сутки до родов – 0,21 (0,20/0,23) ммоль/л (разница с 1 группой $p < 0,001$).

В 1 группе за 6–14 дней до родов уровень калия в цервикальной слизи составил 1,12 (1,10/1,20) ммоль/л, за 2–5 дней до родов – 1,34 (1,32/1,45) ммоль/л, за сутки до родов с нормальной родовой деятельностью – 2,37 (2,15/2,55) ммоль/л. Во 2 группе за 6–14 дней до родов уровень калия в цервикальной слизи составил 0,86 (0,76/0,89) ммоль/л, за 2–5 дней до родов – 1,11 (1,10/1,20) ммоль/л, за сутки до родов – 1,39 (1,23/1,60) ммоль/л (разница с 1 группой $p < 0,001$).

В 1 группе за 6–14 дней до родов уровень магния в цервикальной слизи составил 0,12 (0,11/0,16) ммоль/л, за 2–5 дней до родов – 0,19 (0,18/0,23) ммоль/л, за сутки до родов – 0,35 (0,32/0,37) ммоль/л. Во 2 группе за 6–14 дней до родов уровень магния в цервикальной слизи составил 0,07 (0,06/0,09) ммоль/л, за 2–5 дней до родов – 0,12 (0,11/0,16) ммоль/л, за сутки до родов – 0,22 (0,21/0,24) ммоль/л (разница с 1 группой $p < 0,001$).

В отличие от глюкозы, мочевины, калия и магния, содержание которых в цервикальной слизи в течение 14 дней до родов неуклонно увеличивалось, уровень кальция и натрия падал.

В 1 группе за 6–14 дней до родов уровень кальция в цервикальной слизи составил 0,45 (0,43/0,48) ммоль/л, за 2–5 дней до родов с нормальной родовой деятельностью – 0,35 (0,33/0,39) ммоль/л, за сутки

до родов с нормальной родовой деятельностью – 0,24 (0,22/0,27) ммоль/л. Во 2 группе за 6–14 дней до родов уровень кальция в цервикальной слизи составил 0,52 (0,50/0,56) ммоль/л, за 2–5 дней до родов – 0,46 (0,42/0,47) ммоль/л, за сутки до родов – 0,39 (0,38/0,42) ммоль/л (разница с 1 группой $p < 0,001$).

В 1 группе за 6–14 дней до родов уровень натрия в цервикальной слизи составил 19,6 (19,1/23,2) ммоль/л, за 2–5 дней до родов с нормальной родовой деятельностью – 15,3 (14,9/16,9) ммоль/л, за сутки до родов с нормальной родовой деятельностью – 12,0 (11,2/12,8) ммоль/л. Во 2 группе за 6–14 дней до родов уровень натрия в цервикальной слизи составил 18,6 (18,2/18,6) ммоль/л, за 2–5 дней до родов – 17,2 (17,1/17,6) ммоль/л, за сутки до родов – 15,3 (14,1/15,7) ммоль/л (разница с 1 группой $p < 0,001$).

Подобные изменения можно попытаться объяснить следующим фактом. Установлено, что созревание шейки матки – воспалительный процесс. За 2 суток до родов в цервикальной слизи увеличивается число всех лейкоцитов, их составляющих гранулоцитов, агранулоцитов, в том числе лимфоцитов, а также изменяется соотношение макрофагов и лимфоцитов. Соотношение меняется в течение суток, предшествующих родам, что указывает на активацию процессов, инициирующих роды до начала появления регулярных схваток. Повышение количества лейкоцитов, нейтрофилов в цервикальной слизи является одним из элементов преобразования шейки матки перед родами [1]. Воспаление характеризуется трансмембранным дисбалансом ионов, в частности, увеличением внутриклеточного содержания ионов натрия и кальция и внеклеточного содержания калия, магния, а также глюкозы и мочевины.

Изменения в содержании глюкозы, мочевины, калия, магния, натрия и кальция и перед спонтанными родами с нормальной родовой деятельностью, и перед родами с первичной слабостью родовых сил носят однонаправленный характер, однако эти изменения во втором случае менее выражены, разница между группами достоверна.

Выводы

1. В течение 14 дней до спонтанных родов при доношенной беременности уровень общих гликозаминогликанов и их фракций в цервикальной слизи увеличивается независимо от характера течения родов, однако их содержание было достоверно меньше в группе с первичной слабостью родовых сил. Таким образом, при доношенной беременности по уровню общих гликозаминогликанов и их фракций в цервикальной слизи можно прогнозировать развитие первичной слабости родовых сил.

2. В течение 14 дней до спонтанных родов при доношенной беременности содержание глюкозы, мочевины, калия и магния в цервикальной слизи увеличивается независимо от характера течения родов, однако их содержание было достоверно меньше в группе с первичной слабостью родовых сил. В отличие от глюкозы, мочевины, калия и магния, уровень кальция и натрия падал независимо от характера течения родов, однако их содержание было достоверно больше в группе с первичной слабостью родовых сил. Таким образом, при доношенной беременности по уровню глюкозы, мочевины, калия, магния, кальция и натрия в цервикальной слизи можно прогнозировать развитие первичной слабости родовых сил.

Литература

1. Федорков А.Ч. Прогностические критерии готовности беременной к родам при доношенной беременности / А.Ч. Федорков // Автор. диссертации на соискание ученой степени к.м.н., специальность 14.01.01. – М., 2014. – 23 с.
2. Чернуха Е.А. Родовой блок / Е.А. Чернуха // Руководство для врачей. 3-е издание переработанное, исправленное и дополненное. – М., «Триада-Х», 2003. – 712 с.

Predicting primary uterine inertia in case of full-term pregnancy based on cervical mucus content

N.V. Volchok, S.L. Voskresensky

Health care institution "City clinical maternity hospital №2"

State Educational Institution "Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education"

Abstract

This article provides the results of the determination of common glycosaminoglycans and their fractions, as well as a number of electrolytes (potassium, calcium, sodium, magnesium), glucose and urea in the cervical mucus in the dynamics - within 14 days before the term spontaneous labor. It is proved that these changes are unidirectional, before both normal spontaneous delivery, and spontaneous births occurring with the primary weakness of labor forces, but in the latter case, these changes are less pronounced, the difference is reliable.

Key words: pregnancy, cervical mucus, electrolytes, normal delivery, primary labour weakness.

Оценка гормонального профиля у женщин репродуктивного возраста с синдромом хронической тазовой боли

С. И. Жук, ¹Е.А. Ночвина, С.Б. Чечуга

Национальная академия последипломного образования, г. Киев

¹Винницкий национальный медицинский университет им. Н.И. Пирогова

Реферат

Приведены данные о гормональном балансе 350 женщин репродуктивного возраста с синдромом хронической тазовой боли, которые для сравнительной характеристики были разделены на подгруппы в соответствии с наличием структурных изменений со стороны внутренних половых органов. Исследованы концентрации основных стероидных и половых гормонов (ФСГ, ЛГ, ТТГ, пролактин, тестостерон, ДГЭАС, кортизол, эстрадиол, прогестерон) на протяжении менструального цикла. Установленное снижение содержания ЛГ в фолликулиновой и перiovуляторной фазах цикла, эстрадиола и прогестерона на протяжении всего цикла на фоне повышения концентрации ФСГ, пролактина и кортизола в фолликулиновой фазе цикла у женщин с синдромом хронической тазовой боли свидетельствует о наличии гипофизарно-яичникового дисбаланса в виде недостаточной гормонопродуцирующей функции яичников, что может быть фоном для нарушения регуляции деятельности репродуктивной системы женщин.

Ключевые слова: синдром хронической тазовой боли, гормональный баланс, гормонпродуцирующая функция яичников.

Введение

Проблема хронической тазовой боли – одна из актуальных в гинекологии и акушерстве, так как боль в нижних отделах живота у женщин – это, как правило, самый частый симптом, с которым встречается в своей ежедневной практике врач акушер-гинеколог. Более 60 % женщин, которые ежегодно обращаются за помощью, жалуются на боль. Приблизительно 39 % таких пациенток болевые ощущения беспокоят периодически, 12 % женщин боль беспокоит на протяжении как минимум 5 дней ежемесячно, а еще 12 % страдают от постоянных тазовых болей. Тазовая боль служит показанием до 12 % всех гистерэктомий. Большинство исследователей этой проблемы отмечают, что хроническая тазовая боль чаще является симптомом гинекологических заболеваний (73,1 %), чем экстрагенитальных (21,9 %). Однако наличие рутинной гинекологической патологии не всегда может объяснить развитие болевого синдрома в нижних отделах живота.

Соответственно современным представлениям о генезе патологической боли вообще и тазовой боли в частности ведущую роль в данном процессе играет тканевая гипоксия, нарушения в иннервационном аппарате органа и нарушения гормонального гомеостаза, а именно гиперэстрадиолемию. Боль является сложным мультифакторным феноменом, который представлен глубокими морфофункциональными, патофизиологическими процессами на системном и тканевом уровне, а также особенностями психоэмоционального состояния женщины, которые влия-

ют на восприятие боли, толерантность к ней и формирование болевого поведения. Именно комплексный подход к изучению данного патологического состояния с учетом всех звеньев патогенеза обеспечивает эффективность лечения хронического болевого синдрома с позиции ликвидации и облегчения болевой симптоматики.

Цель исследования

Изучить гормональный статус женщин с синдромом хронической тазовой боли путем исследования концентрации основных стероидных и половых гормонов (ФСГ, ЛГ, ТТГ, пролактин, тестостерон, ДГЭАС, кортизол, эстрадиол, прогестерон) на протяжении менструального цикла.

Материалы и методы

Для решения поставленной цели нами было проспективно обследовано 350 женщин репродуктивного возраста (18–45 лет) с хроническим болевым синдромом в нижней части живота. Критерием включения женщин в основную группу было наличие боли в области ниже пупка, выше и медиальнее паховых связок, за лоном и в пояснично-крестцовой области на протяжении 6 месяцев. Для проведения сравнительного анализа все женщины основной группы были разделены на подгруппы: I подгруппа 223 женщины с хронической тазовой болью без органической гинекологической патологии, II подгруппа – 127 женщин с хронической тазовой болью

и органической гинекологической патологией. Из исследования были исключены пациентки с экстрагенитальной патологией (заболевания мочевого пузыря, прямой кишки, опорно-двигательного аппарата), варикозным расширением вен малого таза, миомой матки более 8 недель, кистами яичников, эндометриозом, сактосальпинксами, воспалительными заболеваниями органов малого таза. Контрольная группа включала 100 женщин репродуктивного возраста без дисгормональных расстройств, органической и воспалительной патологии репродуктивной системы.

Характеристику гормонального статуса женщин исследуемых групп изучали путем определения уровня в сыворотке крови основных гонадотропных и половых гормонов в разные фазы менструального цикла. Исследования проводили при помощи иммунохимической системы ACCESS, которая базируется на методике конкурентного связывания иммуноферментного анализа с использованием наборов реагентов фирмы Beckman Coulter (США).

Результаты и их обсуждение

Средний возраст обследуемых женщин как основной, так и контрольной группы был приблизительно одинаковым – $31,2 \pm 3,6$ лет и $27,1 \pm 3,1$ лет соответственно.

Гормональный профиль ранней фолликулиновой фазы (2–4 день) анализировали путем изучения концентрации фолликулостимулирующего, лютеинизирующего гормона, пролактина, дегидроэпиандростерона, тестостерона, кортизола, эстрадиола и прогестерона. Функцию щитовидной железы исследовали при помощи определения содержания тиреотропного гормона.

Так, концентрация ФСГ у женщин с хронической тазовой болью как с органической гинекологической патологией, так и без структурных изменений со стороны гениталий достоверно превышало норму – $9,6 \pm 2,64$ мМО/мл и $8,9 \pm 1,82$ мМО/мл соответственно, у здоровых женщин содержание ФСГ было $5,25 \pm 2,16$ мМО/мл. Уровень ЛГ в сыворотке крови женщин I и II подгрупп основной группы и контрольной группы находился в пределах нормальных показателей – $3,86 \pm 0,29$ мМО/мл, $4,37 \pm 0,3$ мМО/мл, $3,89 \pm 1,04$ мМО/мл соответственно. Обращали на себя

внимание показатели концентрации пролактина у женщин обследуемых групп. Так, у пациенток с хронической тазовой болью без структурных изменений органов малого таза этот показатель соответствовал $26,7 \pm 0,8$ нг/мл, что было достоверно выше, чем у пациенток с органической патологией матки и придатков – $19,1 \pm 1,9$ нг/мл, у здоровых женщин – $13,0 \pm 3,2$ нг/мл. По уровню кортизола женщины основной группы также имели статистически вероятную разницу показателей в сравнении с женщинами контрольной группы. Так, у пациенток с хронической тазовой болью без органической гинекологической патологии уровень гормона составил $16,38 \pm 1,68$ нмоль/л, у пациенток со структурными изменениями со стороны гениталий – $12,38 \pm 1,09$ нмоль/л и у здоровых женщин – $7,18 \pm 1,02$ нмоль/л. Содержание тиротропного гормона у обследованных женщин было в пределах нормы: в I подгруппе основной группы – $1,9 \pm 0,35$ мкМЕ/мл, во II подгруппе основной группы – $2,1 \pm 0,42$ мкМЕ/мл, в контрольной группе – $2,0 \pm 0,93$ мкМЕ/мл. Что касается концентрации ДГЭА у женщин обследуемых групп, то она не имела достоверной разницы и также соответствовала нормальным показателям: $289,63 \pm 51,2$ мкг/дл, $230,91 \pm 96,4$ мкг/дл, $264,72 \pm 38,7$ мкг/дл соответственно по группам. Уровень тестостерона у женщин I подгруппы основной группы был равен $0,49 \pm 0,03$ нг/мл, во II подгруппе основной группы $0,41 \pm 0,09$ нг/мл и в контрольной группе – $0,46 \pm 0,02$ нг/мл, что соответствовало нормальным показателям. Содержание эстрадиола у женщин с хронической тазовой болью в обеих подгруппах основной группы было достоверно ниже в сравнении с показателями у здоровых женщин, а именно во II подгруппе основной группы концентрация гормона составляла $40,12 \pm 3,41$ пг/мл, в I подгруппе основной группы – $51,87 \pm 5,34$ пг/мл и в контрольной группе – $71,8 \pm 8,2$ пг/мл. Уровень прогестерона в сыворотке крови у пациенток с хронической тазовой болью составлял $1,53 \pm 1,19$ нг/мл та $1,51 \pm 0,21$ нг/мл соответственно I и II подгруппам основной группы, что было статистически вероятно меньше, чем у женщин контрольной группы $3,41 \pm 0,68$ нг/мл (табл.1).

Характеристику гормонального статуса перiovуляторной (14–16 день) и лютеиновой фаз (21–22

Таблица 1 Гормональный профиль женщин обследуемых групп в раннюю фолликулиновую фазу менструального цикла

Показатели	Группы женщин		Контрольная группа (n=100)
	Основная группа (n=350)		
	I подгруппа (n= 223)	II подгруппа (n=127)	
ФСГ, мМО/мл	8,9 ± 1,82*	9,6 ± 2,64	5,25 ± 2,16
ЛГ, мМО/мл	3,86 ± 0,29 ^a	4,37 ± 0,03	3,89 ± 1,04
Пролактин, нг/мл	26,7 ± 0,8*	19,1 ± 1,9	13,0 ± 3,2
ДГЕА-сульфат, мкг/дл	230,91 ± 96,4 ^a	289,63 ± 51,2	264,72 ± 38,7
Кортизол, нмоль/л	16,38 ± 1,68*	12,38 ± 1,09	7,18 ± 1,02
Тестостерон, нг/мл	0,49 ± 0,03 ^a	0,41 ± 0,09	0,46 ± 0,02
ТТГ, мкМЕ/мл	1,9 ± 0,35 ^a	2,1 ± 0,42	2,0 ± 0,93
Эстрадиол, пг/мл	51,87 ± 5,34*	40,12 ± 3,41	71,8 ± 8,2
Прогестерон, нг/мл	1,53 ± 1,19*	1,51 ± 0,21	3,41 ± 0,68

* - I подгруппа основной группы/ II подгруппа основной группы/контрольная группа ($p < 0,05$)

^a - I подгруппа основной группы /II подгруппа основной группы/контрольная группа ($p > 0,05$)

день) менструального цикла проводили путем определения концентрации основных гонадотропных и половых гормонов. Так, анализируя концентрацию ФСГ и ЛГ на 14–16 день менструального цикла у женщин с хронической тазовой болью и органической патологией внутренних половых органов, установлено достоверное снижение показателей ($12,03 \pm 0,34$ мМО/мл и $9,41 \pm 2,18$ мМО/мл соответственно) в сравнении с пациентками без структурных изменений гениталий ($15,87 \pm 0,98$ мМО/мл та $15,41 \pm 3,01$ мМО/мл) и здоровых женщин ($18,3 \pm 1,04$ мМО/мл та $19,37 \pm 1,87$ мМО/мл). Что касается эстрадиола, то у женщин как I подгруппы основной группы так II подгруппы в перiovуляторную фазу менструального цикла имело место низкое содержание гормона, а именно $76,4 \pm 5,82$ пг/мл та $81,2 \pm 3,12$ пг/мл соответственно, в то время как у женщин контрольной группы концентрация эстрадиола составляла $167,04 \pm 3,9$ пг/мл, что соответствовало нормальным показателям. Уровень прогестерона у женщин с хронической тазовой болью составлял $5,44 \pm 0,72$ нг/мл в I подгруппе основной группы и $6,19 \pm 4,32$ нг/мл во II подгруппе основной группы, что было достоверно ниже, чем у здоровых женщин – $18,25 \pm 5,3$ нг/мл (табл. 2).

При исследовании гормонального баланса на 21–22 день менструального цикла установлено, что у женщин

которых содержание гормона соответствовало норме. Концентрация эстрадиола и прогестерона у женщин с хронической тазовой болью и структурными изменениями со стороны гениталий составляла $37,32 \pm 3,21$ пг/мл и $5,28 \pm 2,36$ нг/мл соответственно, у пациенток основной группы без органической патологии внутренних половых органов – $38,33 \pm 3,91$ пг/мл и $5,93 \pm 2,17$ нг/мл соответственно, что статистически отличалось от показателей в контрольной группе – $57,63 \pm 3,1$ пг/мл и $16,29 \pm 2,64$ нг/мл (табл. 3).

Таким образом, анализируя содержание гонадотропных и половых гормонов на протяжении менструального цикла, у женщин с хронической тазовой болью как без структурных изменений внутренних половых органов, так и с органической гинекологической патологией имеет место статистически значимое снижение ЛГ, эстрадиола и прогестерона. Именно в зависимости от концентрации последних формируется тот или иной тип поражения, в основе которых лежат разные морфологические изменения в яичниках. Так, гипозестрогения на этапе селекции доминантного фолликула приводит к снижению овуляторного пика ЛГ, замедлению темпов развития преовуляторного фолликула, преждевременной индукции мейоза, внутрифолликулярного перезревания и дегенерации ооцита. На фоне неполноценной

Таблица 2 Гормональный профиль женщин обследуемых групп в перiovуляторную фазу менструального цикла

Показатели	Группы женщин		Контрольная группа (n=100)
	Основная группа (n=350)		
	I подгруппа (n=223)	II подгруппа (n=127)	
ФСГ, мМО/мл	$15,87 \pm 0,98^a$	$12,03 \pm 0,34^*$	$18,3 \pm 1,04$
ЛГ, мМО/мл	$15,41 \pm 3,01^a$	$9,41 \pm 2,18^*$	$19,37 \pm 1,87$
Эстрадиол, пг/мл	$81,2 \pm 3,12^*$	$76,4 \pm 5,82^*$	$167,04 \pm 3,9$
Прогестерон, нг/мл	$6,19 \pm 4,32^*$	$5,44 \pm 0,72^*$	$18,25 \pm 5,3$

* - I подгруппа основной группы/ II подгруппа основной группы/контрольная группа ($p < 0,05$);

^a - I подгруппа основной группы /контрольная группа ($p > 0,05$)

I и II подгрупп основной группы и контрольной группы содержание ФСГ соответствовало нормальным показателям – $4,37 \pm 1,86$ мМО/мл, $5,09 \pm 1,93$ мМО/мл и $4,83 \pm 1,47$ мМО/мл соответственно. Концентрация ЛГ у женщин с хронической тазовой болью была достоверно меньше – $6,98 \pm 2,34$ мМО/мл во II подгруппе основной группы и $7,32 \pm 2,69$ мМО/мл в I подгруппе основной группы, чем у здоровых женщин ($13,02 \pm 1,79$ мМО/мл), у

овуляции формируется неполноценное желтое тело с недостаточной продукцией прогестерона, что приводит к укорочению или недостаточности лютеиновой фазы менструального цикла. Недостаточный пик ЛГ в перiovуляторный период может также приводить к возникновению ановуляции с последующей атрезией или персистенцией фолликула.

Кроме того, для оценки гормонального баланса было проведено определение соотношения концентрации ос-

Таблица 3 Гормональный профиль женщин исследуемых групп в лютеиновую фазу менструального цикла

Показатели	Группы женщин		Контрольная группа (n=100)
	Основная группа (n=350)		
	I подгруппа (n=127)	II подгруппа (n=223)	
ФСГ, мМО/мл	$4,37 \pm 1,86$	$5,09 \pm 1,93$	$4,83 \pm 1,47$
ЛГ, мМО/мл	$7,32 \pm 2,69^*$	$6,98 \pm 2,34^*$	$13,02 \pm 1,79$
Эстрадиол, пг/мл	$38,33 \pm 3,91^*$	$37,32 \pm 3,21^*$	$57,63 \pm 3,1$
Прогестерон, нг/мл	$5,93 \pm 2,17^*$	$5,28 \pm 2,36^*$	$16,29 \pm 2,64$

* - I подгруппа основной группы/ II подгруппа основной группы/ контрольная группа ($p < 0,05$)

новых половых гормонов – эстрадиола и прогестерона в сыворотке крови у женщин исследуемых групп на протяжении менструального цикла. Так, у пациенток с хронической тазовой болью соотношение E_2/P на протяжении всего цикла было больше чем у здоровых женщин, а именно: в фолликулиновую фазу у женщин I подгруппы основной группы этот показатель соответствовал 0,33, во II подгруппе основной группы – 0,27, в то время как у женщин контрольной группы – 0,21. В лютеиновой фазе цикла имело место существенное отличие соотношения E_2/P у женщин исследуемых групп. Так, у пациенток с хронической тазовой болью без структурных изменений со стороны гениталий показатель соответствовал 0,64, у женщин с хронической тазовой болью и органическими изменениями внутренних половых органов – 0,7, в то время как у здоровых женщин соотношение E_2/P составило 0,35 (табл. 4).

Таким образом, в лютеиновой фазе менструального цикла у женщин обеих подгрупп основной группы

ния эстрадиола ($40,12 \pm 3,41$ пг/мл, $76,4 \pm 5,82$ пг/мл, $37,32 \pm 3,21$ пг/мл) и прогестерона ($1,51 \pm 0,21$ нг/мл, $5,44 \pm 0,72$ нг/мл, $5,28 \pm 2,36$ нг/мл) на протяжении всего менструального цикла, что является предпосылкой для формирования того или иного типа поражения, в основе которых лежат разные морфологические изменения в яичниках.

3. На фоне снижения базального уровня эстрадиола на протяжении всего менструального цикла у женщин с синдромом хронической тазовой боли имеет место относительная гиперэстрадиолемия в лютеиновую фазу цикла за счет снижения концентрации прогестерона в эту же фазу, что установлено соотношением E_2/P .

Литература

1. Белова А. Н. Хроническая тазовая боль : руководство для врачей / А. Н. Белова, В. Н. Крупин ; под ред. А. Н. Беловой, В. Н. Крупина. - Москва, 2007. - 571 с.

Таблица 4 Соотношение концентрации половых гормонов в разные фазы менструального цикла у женщин обследуемых групп

Фазы цикла	Группы женщин		
	Основная группа (n=350)		Контрольная группа (n=100)
	I подгруппа (n=223)	II подгруппа (n=127)	
Фолликулиновая фаза	0,33	0,26	0,21
Периовуляторная фаза	0,13	0,14	0,09
Лютеиновая фаза	0,64	0,7	0,35

установлено относительное увеличение концентрации эстрадиола, о чем свидетельствует показатель соотношения E_2/P . Увеличение соотношения основных половых гормонов происходит за счет снижения уровня прогестерона с параллельным относительным увеличением уровня эстрадиола на фоне недостаточной функции желтого тела при овуляторном цикле, а также увеличения базальной концентрации эстрадиола на фоне персистенции или отсутствия доминантного фолликула, преждевременной его лютеинизации с возникновением гиперэстрадиолемии при ановуляторном цикле.

Выводы

1. У женщин с синдромом хронической тазовой боли имеет место снижение содержания лютеинизирующего гормона сыворотки крови в периовуляторную ($9,41 \pm 2,18$ мМО/мл) и лютеиновую фазу менструального цикла ($6,98 \pm 2,34$ мМО/мл) на фоне повышения концентрации ФСГ ($9,6 \pm 2,64$ мМО/мл), уровня пролактина ($26,7 \pm 0,8$ нг/мл) и кортизола ($16,38 \pm 1,68$ нмоль/л) в фолликулиновую фазу цикла, что свидетельствует о гипоталамико-яичниковом дисбалансе и может быть фоном для нарушения регуляции репродуктивной системы женщины.

2. У пациенток основной группы диагностировано статистически значимое снижение содержа-

2. Вихляева Е. М. Руководство по эндокринной гинекологии / Вихляева Е. М. М. : МИА, 1998. – 258 с.
3. Жук С. И. Невоспалительная болезнь внутренних половых органов – новые взгляды на проблему / С. И. Жук, Н. П. Дзись // Здоровье женщины. - 2007. - № 4(32). - С. 122-126.
4. Йен С. С. К. Репродуктивная Эндокринология / С. С. К. Йен, Р. Б. Джаффе. – М. : Медицина, 1998. – Т. 1. – 701 с.
5. Каминский В.В. К вопросу обеспечения мониторинга гормонального статуса женщин / В. В. Каминский, С. И. Жук, Н. А. Синенко [и др.] // Репродуктивное здоровье женщины. - 2008. - №2 (36). - С. 49-52.
6. Кеттайл В. М. Патифизиология эндокринной системы / В. М. Кеттайл, Р. А. Арки. – СПб. – М. : Невский диалект БИ-НОМ, 2001. – 336 с.
7. Кулаков В. И. Руководство по охране репродуктивного здоровья / В. И. Кулаков, В. Н. Серов. – М. : Триада-Х, 2001. – 586 с.
8. Лахно И. В. Хроническая тазовая боль в практике гинеколога (Обзор) / И. В. Лахно // Медицина неотложных состояний. – 2006. - №1 (2). - С. 43-46.

Evaluation of hormonal profile in women of reproductive age with the syndrome of chronic pelvic pain

S.I. ZHUK, E.A. NOCHVINA, S.B. CHECHUHA

Kiev National Medical Academy of Postgraduate Education
Vinnitsa National Medical University named after N.I. Pirogov

Abstract

We are giving the data of the hormonal balance of 350 women of reproductive age with chronic pelvic pain syndrome, which are divided into subgroups according to the presence of structural changes of the internal reproductive organs for comparative characteristics. Concentrations of basic steroid hormones were investigated (FSH, LH, TSH, prolactin, testosterone, DHEA, cortisol, estradiol, progesterone) during the menstrual cycle. The determined reduction of LH in the follicular and periovulatory phases of the menstrual cycle, reduction of estradiol and progesterone during the menstrual cycle against a background of increasing concentrations of FSH, prolactin and cortisol in the follicular phases of the menstrual cycle in women with the syndrome of chronic pelvic pain indicate the presence of the hypothalamic-pituitary dysfunction in the form of insufficient production of hormonal function of ovaries, which may be background for dysregulation of female reproductive system.

Key words: chronic pelvic pain syndrome, hormonal balance, hormone-producing ovarian function.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Маркеры функционального состояния эндотелия при повышенном артериальном давлении у беременных

Т.Д. Надирашвили

УО «Витебский Государственный ордена Дружбы Народов Медицинский Университет»

Реферат

Показано, что на фоне активации перекисного окисления липидов у беременных с легкой артериальной гипертензией имеет место нарастание конечных продуктов с оксидантной активностью (рост величины малонового диальдегида на 17,6% относительно исходного уровня, $p=0,009$) и снижение общей антиоксидантной активности сыворотки крови ($p=0,02$). При развитии гестоза и/или плацентарной недостаточности у беременных с артериальной гипертензией в третьем триместре беременности отмечается рост величины микроальбуминурии в 2 раза ($p=0,02$). В первом триместре в подгруппе пациенток с легкой артериальной гипертензией, у которых течение беременности осложнилось развитием гестоза, обнаружена обратная корреляционная связь между уровнем малонового диальдегида сыворотки крови, величиной микроальбуминурии (МАУ) и весом новорожденных (и соответственно; $p<0,05$).

Ключевые слова: беременность, малоновый диальдегид, гестоз, артериальная гипертензия, микроальбумин.

Введение

Согласно современным представлениям, эндотелий представляет собой монослой клеток, выстилающий внутреннюю поверхность сосудов. Эндотелий является органом, выполняющим множество функций: аутокринную, паракринную, эндокринную, участвует в регуляции сосудистого тонуса, гемостаза, иммунного ответа, миграции клеток крови в сосудистую стенку, синтеза факторов воспаления и их ингибиторов, осуществляет барьерные функции. Внимание исследователей привлекает изучение роли сосудистого эндотелия в патогенезе развития гестоза, плацентарной недостаточности, синдрома задержки роста плода (СЗРП). Повреждающее действие на сосудистый эндотелий оказывают самые разнообразные субстанции. Одним из главных механизмов повреждения эндотелия при формировании вышеуказанных осложнений гестации считается усиление процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ), приводящее к образованию перекисей липидов и свободных радикалов, дефициту клеточных антиоксидантных ферментов, нарушению баланса между оксидантами и антиоксидантами в пользу первых и к развитию в итоге оксидативного стресса.

Изучение данного вопроса очень важно для понимания патогенеза присоединения гестоза к предшествующей артериальной гипертензии (АГ), формирования нарушения кровообращения в системе мать-плацента-плод у пациенток с повышенным АД. Изучение данного направления представляется актуальным, т.к. беременные с АГ имеют изначально ту или иную степень нарушения функции эндотелия, и особенно актуальным является поиск ранних маркеров формирования плацентарной

недостаточности, СЗРП, присоединения гестоза к предшествующей АГ на доклинической стадии развития вышеуказанных осложнений гестации.

Материал и методы

Нами было обследовано 109 беременных женщин. Все обследованные беременные были разделены на две группы: основную – 62 женщины с АГ и группу контрольную – 47 практически здоровых беременных без АГ. Среди пациенток основной группы у 52 (83,9%) диагностирована АГ I степени тяжести, в 10 случаях (16,1%) имела место АГ II степени тяжести. У всех пациенток основной группы по уровню повышения артериального давления (АД) АГ беременных относилась к легкой.

В настоящей работе использована классификация степени тяжести АГ согласно рекомендациям Белорусского научного общества кардиологов [4], Европейского общества по гипертонии и Европейского общества кардиологов [5], клинических протоколов диагностики и лечения заболеваний системы кровообращения [6]. По уровню повышения АД выделяли легкую (140-159/90-109 мм рт. ст.) и тяжелую ($>160/110$ мм рт. ст.) АГ беременных [7].

Нами исследованы показатели интенсивности ПОЛ: величина диеновых конъюгатов (ДК), малонового диальдегида (МДА) и общей антиоксидантной активности (АОА) – $tg2$ сыворотки крови у пациенток с легкой АГ для оценки функционального состояния эндотелия на доклинической стадии развития гестоза и/или ФПН, а также в финале гестационного процесса. Исследование со-

Таблица 1. Уровень МДА в сыворотке крови у пациенток основной и контрольной группы, нмоль/г белка

Срок наблюдения	Группа контроля		Основная группа	
	n	Me (Pr ₂₅ ; Pr ₇₅)	n	Me (Pr ₂₅ ; Pr ₇₅)
I триместр	47	80,3 (48,8; 100,2)	47	101,9 (42,2; 108,6)
II триместр	47	84,9 (52,5; 101,4)	50	101,2 (58,8; 129,0)
III триместр	44	105,3 (55,1; 123,7)	48	119,8 (67,4; 140,4)*

* – $p=0,009$ в сравнении с основными сроками наблюдения в группе (F-критерий Фридмана)

держания ДК, МДА, общей АОА в сыворотке крови, величины МАУ у пациенток обследованных групп проводили ретроспективно, после завершения беременности.

Величину МДА определяли по методу И.Д. Стальной, Т.Г. Гаришвили (1977) [1] в модификации Л.И. Андреевой с соавт. (1988) [2]. Определение ДК в плазме крови осуществляли методом В.Б. Гаврилова с соавт. (1988) [3]. Измерение МАУ проводили на биохимическом анализаторе ScreenMaster (фирма производитель HospitexDiagnostics, Италия). Концентрацию МАУ в утренней порции мочи определяли по наборной методике Albumin (Microalbuminuria) фирмы Biosystems, Испания при длине волны $\lambda=540$ нм.

Диагноз фетоплацентарной недостаточности (ФПН) выставлялся на основании критериев [8, 9] по данным ультразвуковой фетометрии и плацентометрии, доплерометрии сосудов системы «мать-плацента-плод», оценки биофизического профиля плода, кардиотокографии.

Данные приводили в виде Me (Pr₂₅-Pr₇₅), где Me – медиана, (Pr₂₅-Pr₇₅) – верхний и нижний квартили. Данные по долям представляли в процентах. Статистическая обработка полученного материала проводилась с применением пакета STATISTICA v8,0. При этом уровень значимости диагностического критерия во всех случаях ($p<0,05$) был установлен для ошибки первого рода менее 5 % и мощности метода анализа не менее 80 %. Анализ качественных показателей проводился по критерию χ^2 . Для анализа зависимостей использовали коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Для анализа повторных измерений рассчитывали критерий Фридмана.

Результаты и обсуждение

Результаты исследования оксидантного статуса (уровня промежуточных (ДК) и конечных (МДА) продуктов ПОЛ в сыворотке крови) у пациенток с легкой АГ и практически здоровых беременных без АГ в динамике беременности представлены в таблицах 1 и 2.

Как видно из представленных в таблице 1 данных, у пациенток с легкой АГ имеет место статистически зна-

чимое повышение концентрации конечных продуктов ПОЛ (МДА) на 17,6 % в сыворотке крови (119,8 (67,4; 140,4) нмоль/г белка и 101,9 (42,2; 108,6) нмоль/г белка соответственно, $p=0,009$) в динамике беременности (в третьем триместре беременности относительно первого триместра) по сравнению с пациентками без АГ, оксидантный статус которых характеризуется стабильностью на всем протяжении гестационного процесса.

Концентрация промежуточных продуктов ПОЛ (ДК) в сыворотке крови в группе беременных с легкой АГ, равно как и у пациенток контрольной группы по мере роста срока гестации находилась в пределах колебаний, не достигающих порога значимости ($p>0,05$).

Медианные значения данного показателя в начале и конце беременности составили 101,9 (42,2; 108,6) и 119,8 (67,4; 140,4) нмоль/г липидов в основной группе, 80,3 (48,8; 100,2) и 105,3 (55,1; 123,7) нмоль/г липидов в группе практически здоровых беременных без АГ.

Таким образом, на протяжении беременности уровень ДК в сыворотке крови у пациенток исследуемых групп менялся мало, однако на фоне отсутствия существенных сдвигов в уровне ДК, у пациенток с легкой АГ концентрация конечных продуктов ПОЛ нарастала к третьему триместру беременности.

Таким образом у пациенток с легкой АГ имеет место накопление липоперекисей, альдегидов, кетонов, оксикислот, свободных радикалов жирных кислот (конечных продуктов ПОЛ) по мере прогрессирования беременности ($p=0,009$).

В группе пациенток без АГ процесс ПОЛ протекает на достаточно низком уровне, что исключает накопление его конечных продуктов окисления и неблагоприятное воздействие на сосудистый эндотелий.

Показатели антиоксидантного статуса у пациенток с легкой АГ и практически здоровых беременных без АГ сведены в таблицу 3.

Как видно из данных, представленных в таблице 3, у пациенток контрольной группы во втором триместре беременности общая АОА сыворотки крови незначительно снижается (на 2,8 % относительно исходного значе-

Таблица 2. Уровень ДК в сыворотке крови у пациенток основной и контрольной группы, нмоль/г липидов

Срок наблюдения	Группа контроля		Основная группа	
	n	Me (Pr ₂₅ ; Pr ₇₅)	n	Me (Pr ₂₅ ; Pr ₇₅)
I триместр	47	147,5 (43,0; 203,5)	47	142,9 (72,2; 171,9)
II триместр	47	149,9 (58,0; 210,6)	50	161,8 (68,4; 214,9)
III триместр	44	123,0 (38,0; 185,0)	48	137,4 (56,5; 202,9)

Таблица 3. Общая АОА сыворотки крови у пациенток основной и контрольной группы

Срок наблюдения	Группа контроля		Основная группа	
	n	Me (Pr ₂₅ ; Pr ₇₅)	n	Me (Pr ₂₅ ; Pr ₇₅)
I триместр	47	0,316 (0,283; 0,348)	47	0,319 (0,283; 0,362)
II триместр	47	0,325 (0,306; 0,348)	50	0,315 (0,283; 0,348)
III триместр	44	0,317 (0,285; 0,348)	48	0,327 (0,287; 0,366)*

* – $p=0,02$ в сравнении с исходным значением в группе (F-критерий Фридмана)

ния), однако в третьем триместре медианные значения изучаемого показателя приходят к исходному уровню 0,317 (0,285; 0,348), при этом порога значимости выявленные изменения не достигали ($p>0,05$). В противоположность полученным данным пациенток контрольной группы, у беременных с легкой АГ в середине беременности имеет место статистически не значимое повышение общей АОА, тогда как в финале гестационного процесса АОА сыворотки крови снижается на 2,5%, при этом выявленные различия носят достоверный характер ($p=0,02$) в сравнении с началом анализируемого периода.

Полученные данные свидетельствуют о том, что в группе женщин без АГ процессы ПОЛ и АОА протекают на стабильном уровне на протяжении всего периода гестации, тогда как в группе беременных с легкой АГ имеют место признаки активации процессов ПОЛ (накопления конечных токсических продуктов с прооксидантной способностью) на фоне выраженной антиоксидантной недостаточности в третьем триместре беременности, что свидетельствует о срыве адаптационной реакции организма беременной.

Развитие протеинурии во время беременности воспринимается как плохой прогностический признак, т.к. протеинурия ассоциирована с увеличением уровня материнской и перинатальной заболеваемости и смертности. Появление МАУ происходит заблаговременно до появления значительной протеинурии и, следовательно, является маркером развития гестоза. Более того, МАУ является составной частью раннего периода дисфункции почек, когда привычные и широко применяемые в практике тесты (уровень креатинина в сыворотке крови, скорость клубочковой фильтрации, уровень протеинурии и др.) практически не изменены и не позволяют судить о выраженности почечной патологии. Одним из первых в конечной моче при различных нарушениях почечных структур появляется альбумин, а его концентрация прямо пропорциональна степени поражения почек.

Также известно, что МАУ начинает регистрироваться практически одновременно с выявлением ДЭ, являясь предиктором усугубления сердечно-сосудистой патоло-

гии и, как уже было указано выше, предиктором развития преэклампсии. Таким образом, ценность определения МАУ в комплексной оценке течения АГ у беременных является весьма высокой.

Результаты обследования пациенток с легкой АГ и практически здоровых беременных без АГ относительно величины МАУ в течение беременности сведены в таблицу 4.

Анализируя данные, приведенные в таблице 4, необходимо отметить, что у пациенток с легкой АГ медианные значения МАУ в динамике гестационного процесса не отличаются от таковых в сравнении с аналогичным показателем в группе практически здоровых беременных без АГ ($p>0,05$).

Далее нами был проведен дополнительный анализ полученных данных с целью определения роли и прогноза выявляемой МАУ у беременных с повышенным АД и детальная оценка любого вклада МАУ в повышенный риск развития плацентарной недостаточности, СЗРП и гестоза у пациенток с данной патологией.

Для достижения поставленной цели все беременные с легкой АГ были разделены на подгруппы по дихотомическому критерию: гестоз и/или ФПН есть, и вышеуказанные осложнения гестации отсутствуют. Результаты приведены в таблице 5.

Анализируя данные, приведенные в таблице 5, обращает на себя внимание следующая негативная тенденция: в подгруппе беременных с легкой АГ, у которых имело место развитие гестоза и/или формирование ФПН, по мере роста срока гестации отмечается статистически значимый рост в 2 раза величины МАУ (3,5 (1,5; 6,3) мг/л в первом триместре беременности против 6,1 (2,7 12,9) мг/л в третьем триместре) в динамике беременности ($p=0,02$). Тогда как в подгруппе беременных с АГ, у которых беременность имела благоприятный исход, величина МАУ находилась на одном уровне в течение всего периода беременности с диапазоном колебаний $\pm 0,3$ мг/л.

Полученные нами данные позволяют предположить, что величина МАУ, уровень ПОЛ, АОА сыворотки

Таблица 4. Результаты обследования пациенток с легкой АГ и практически здоровых беременных без АГ относительно величины МАУ в течение беременности

Срок наблюдения	Группа контроля		Основная группа	
	n	Me (Pr ₂₅ ; Pr ₇₅)	n	Me (Pr ₂₅ ; Pr ₇₅)
I триместр	47	5,6 (2,4; 5,7)	47	5,0 (2,2; 6,1)
II триместр	47	6,1 (1,7; 6,2)	50	6,9 (2,3; 8,3)
III триместр	44	6,3 (2,1; 7,2)	48	7,7 (2,3; 12,1)

Таблица 5. Величина МАУ у пациенток основной группы в зависимости от наличия осложнений гестации, мг/л

Срок наблюдения	Группа контроля		Основная группа	
	n	Me (Pr ₂₅ ; Pr ₇₅)	n	Me (Pr ₂₅ ; Pr ₇₅)
I триместр	47	5,6 (2,4; 5,7)	47	5,0 (2,2; 6,1)
II триместр	47	6,1 (1,7; 6,2)	50	6,9 (2,3; 8,3)
III триместр	44	6,3 (2,1; 7,2)	48	7,7 (2,3; 12,1)

* – $p=0,02$ в сравнении с исходным значением в группе (F-критерий Фридмана)

крови предшествуют клиническим проявлениям гестоза, плацентарной недостаточности и СЗРП у беременных с легкой АГ. Для поиска причинно-следственных связей между изучаемыми показателями был проведен корреляционный анализ.

Проведенный корреляционный анализ выявил сильную отрицательную корреляционную взаимосвязь между уровнем МАУ и интенсивностью процессов ПОЛ (накопления конечных токсических продуктов с прооксидантной способностью) в первом триместре беременности в подгруппе пациенток с легкой АГ, у которых течение беременности осложнилось развитием гестоза с одной стороны, и весом новорожденных с другой ($r=-0,85$ и $r=-0,95$ соответственно; $p<0,05$).

Также нами была обнаружена отрицательная корреляционная взаимосвязь между интенсивностью процессов ПОЛ (величиной МДА) в первом триместре беременности в подгруппе пациенток с легкой АГ, у которых течение беременности осложнилось формированием плацентарной недостаточности с одной стороны, и весом новорожденных с другой ($r=-0,66$; $p<0,05$).

Выводы

1. На фоне активации ПОЛ у беременных с легкой АГ имеет место статистически значимое нарастание конечных продуктов с оксидантной активностью (рост МДА в сыворотке крови составил 17,6% относительно исходного уровня, $p=0,009$).

2. По мере прогрессирования беременности у пациенток основной группы отмечается снижение общей АОА сыворотки крови ниже уровня, свойственного практике о здоровым беременным без АГ, что свидетельствует о развитии антиоксидантной недостаточности у беременных с АГ ($p=0,02$).

3. У беременных с легкой АГ, у которых имело место развитие гестоза и/или формирование ФПН, по мере роста срока гестации в финале гестационного процесса отмечается статистически значимый рост величины МАУ в 2 раза ($p=0,02$).

4. Между прогнозом беременности у женщин с АГ и показателями ПОЛ сыворотки крови, величиной МАУ имеет место корреляционная связь: для уровня МАУ и величины МДА в первом триместре беременности в подгруппе пациенток с легкой АГ, у которых течение беременности осложнилось развитием гестоза, весом новорожденных ($r=-0,85$ и $r=-0,95$ соответственно; $p<0,05$). Обнаружена отрицательная корреляционная взаимос-

вязь между величиной МДА в первом триместре беременности в подгруппе пациенток с легкой АГ, у которых течение беременности осложнилось формированием ФПН, и весом новорожденных ($r=-0,66$; $p<0,05$).

Литература

1. Стальной, Д.М. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты / Д.М. Стальной, Т.Г. Гаришвили // Современные методы в биохимии / под ред. В.Н. Ореховича. – М.: Медицина, 1977. – С. 66-68.
2. Модификация метода определения перекисей липидов в тесте с тиобарбитуровой кислотой / Л.И. Андреева [и др.] // Лабораторное дело. – 1988. – №11. – С. 41-43.
3. Изменение диеновых конъюгатов в плазме по ультрафиолетовому поглощению гептановых и изопропиловых экстрактов / В.Б. Гаврилов [и др.] // Лабораторное дело. – 1988. – №2. – С. 60-64.
4. Мрочек, А.Г. Диагностика, лечение и профилактика артериальной гипертензии. Национальные рекомендации / А.Г. Мрочек [и др.]. – Минск, 2010. – С. 39-40.
5. 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) / G. Mancia [et al.] // Eur. Heart. J. – 2013. – Vol. 34, № 28. – P. 1281-1319.
6. Современные технологии ведения и лечения беременных с различными формами артериальной гипертензии №164-1105: утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 26.06.2006 / А. Г. Мрочек [и др.]; разработчик Белорусская медицинская академия последипломного образования, 1-я ГКБ г. Минска. – Минск: БелМАПО, 2006. – 42 с.
7. Клинические протоколы диагностики и лечения заболеваний системы кровообращения / Постановление Министерства здравоохранения Республики Беларусь 30.12.2014 г. № 117, А.Г. Мрочек [и др.]. – Минск, 2014. – 38 с.
8. Фетоплацентарная недостаточность (патогенез, диагностика, лечение, профилактика): учеб.-метод. пособие / С.Н. Занько [и др.]. – Витебск, 2011. – С. 35-37.
9. Дворянский, С.А. Фетоплацентарная недостаточность. Клиника, диагностика, лечение, исход / С.А. Дворянский, Э.М. Иутинский. – Киров: Кировская ГМА, 2009. – С. 35-36.

Markers of functional state of endothelium in case of increased blood pressure in pregnant women

T.D. Nadirashvili

Educational institution "Vitebsk State Order of People's Friendship Medical University"

Abstract

The present study involved 109 pregnant women. The main group consisted of 62 women with mild hypertension (MH), control group consisted of 47 healthy pregnant women without hypertension. Activation of lipid peroxidation in patients with MH was accompanied by the increase of malondialdehyde concentration (plus 17,6% to initial level, $p=0,009$), and by the decrease of serum antioxidant activity ($p=0,02$). In case of preeclampsia or/and placental insufficiency there was a twofold increase of the level of microalbuminuria ($p=0,02$). There were strong inverted correlation links: between serum malondialdehyde concentration and the weight of newborn ($r=-0,85$), between microalbuminuria's level and the weight of newborn ($r=-0,95$), $p<0,05$ in 1st trimester in group with MH and subsequent preeclampsia.

Key words: pregnancy, malondialdehyde, gestosis, arterial hypertension, microalbumin.

Формирование референтного интервала значений литогенных субстанций мочи в референтной популяции Беларуси (Референтные показатели суточной экскреции с мочой оксалатов, мочевого кислоты и ионов Са, Р, Mg, К, Na, Cl)

¹ П.Р. Горбачевский, ² Т.М. Юрага, ² Н.А. Гресь, ² Д.М. Ниткин, ² О.М. Соловей

¹ УО «Гродненский государственный медицинский университет»

² ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования», г. Минск

Реферат

В возникновении мочекаменной болезни (МКБ) одной из основных причин являются метаболические нарушения в организме. Представлены методы диагностики анализов (оксалаты, мочевая кислота, ионы Са, Р, Mg, К, Na, Cl), способствующих камнеобразованию, в моче. Сформированы референтные показатели их суточной экскреции с мочой по данным обследования 700 лиц референтной популяции Беларуси в возрасте 1–17 лет.

Ключевые слова: оксалаты, мочевая кислота, ионы Са, Р, Mg, К, Na, Cl, моча, суточная экскреция, референс, уролиты.

Введение

Мочекаменная болезнь, увеличение распространенности которой, в том числе и среди детского населения, констатируется в мире, характеризуется множеством вариантов метаболических нарушений, приводящих к формированию различных типов почечных камней. «Запуск» процесса литогенеза определяется так называемыми «движущими силами кристаллизации», которые приводят к перенасыщению мочи камнеобразующими субстанциями с последующей агрегацией первичных кристаллов и формированием почечных камней [1, 2, 3, 4, 5]. В качестве основных модуляторов этого процесса условно рассматриваются следующие биохимические факторы:

- Гиперкальциурия, обусловленная повышенным выделением Са с мочой, является наиболее значимым гетерогенным метаболическим нарушением, приводящим к литогенезу в 70–90%.

- Гипероксалурия относится к одному из важнейших обменных нарушений, определяющему синтез оксалатных кальциевых камней в 85–90% случаев.

- Гиперфосфатурия, как правило, сопутствует гиперкальциурии в силу единых регуляторных механизмов распределения в тканях фосфора соответственно обмену кальция.

- Гиперурикозурия является следствием дисфункции почечного уратного фермента, ответственного за абсорбцию мочевой кислоты в проксимальных почечных канальцах.

- Концентрация иона магния определяет стабильность мочи в отношении оксалатов кальция, снижая

абсорбцию и экскрецию оксалата с мочой путем формирования комплексов с оксалатом.

- Ионы калия, натрия и хлора рассматриваются в качестве вспомогательных субстанций, оказывающих влияние на процесс камнеобразования.

В диагностическом процессе определяющим является соотношение содержания в моче данных литогенных субстанций с соответствующими нормативными значениями. Разработка референтных интервалов этих показателей в моче выполнена нами соответственно основным положениям инструктивных рекомендаций ГОСТа Р 53022.3-2008 [6] у практически здоровых лиц 1–17 лет. Выбор данного возрастного периода обусловлен, во-первых, тем, что формирование в популяции патологии, характеризующейся камнеобразованием в мочевыводящей системе, возможно начиная с первых лет жизни человека. Во-вторых, согласно данным литературы, нормативные показатели изучаемых биохимических параметров имеют возрастные различия лишь на этапе 1–14 лет, сохраняя в дальнейшем стабильно одинаковый уровень [7, 8, 9, 10, 11, 12]. Приведенная в работе возрастная периодизация обследованных (до года, 1–3; 4–6; 7–10; 11–14 и 15–17 лет) соответствовала показателям индивидуального развития и основывалась на нормативах, изложенных в соответствующих руководствах [13, 14].

Цель

Определить референтные значения суточной экскреции с мочой оксалатов, мочевого кислоты и ионов кальция, магния, фосфора, калия, натрия, хлора для формирования региональных нормативов и их использования в диагностике метаболических типов уролитиаза.

Материалы и методы

На базе отделения плановой хирургии и урологии УЗ «Гродненская областная детская клиническая больница» и ЦНИЛ БелМАПО г. Минска было обследовано 700 детей I-II групп здоровья в возрасте 1–17 лет из различных регионов Беларуси. Соотношение мальчики: девочки как 1.4:1. Всем детям выполнялись общеклинические анализы крови и мочи для исключения острой воспалительной патологии, а также биохимический анализ мочи с определением как основных (кальций, фосфор, оксалаты, ураты), так и вспомогательных (магний, калий, натрий, хлор) литогенных субстанций с использованием общепринятых методов лабораторной диагностики [12, 15, 16, 17]. Содержание кальция (Ca) исследовали колориметрическим методом с о-крезолфталейнкомплексом. Наиболее специфичным и точным методом определения концентрации мочевой кислоты (UA) в моче является ферментативный метод с применением уриказы, расщепляющей мочевую кислоту. Оксалаты (Ox) изучали способом окислительно-восстановительного титрования, базирующимся на предварительном их восстановлении в кислой среде с последующим титрованием образующихся продуктов с использованием раствора перманганата калия в качестве окислителя. Определение неорганического фосфора (P) выполнено колориметрическим методом, основанным на образовании фосфорно-молибдатного комплекса. Уровень магния (Mg) определяли неферментативным спектрофотометрическим методом. Исследование уровня калия (K) выполнено турбидиметрическим методом без депротеинизации. Концентрацию в моче хлорид-иона (Cl) определяли с помощью колориметрического метода, основанного на образовании тиоцианат-ионного окрашенного комплекса. При анализе натрия (Na) использовали энзиматический колориметрический метод.

Результаты и обсуждение

Согласно инструктивным рекомендациям ГОСТа Р 53022.3-2008 [6], для выявления патологических отклонений содержания аналитов от значений, свойственных состоянию здоровья, сформирован референтный интервал, то есть дисперсия значений аналитов, определенных

в группе здоровых референтных индивидуумов и отобранных по специальным критериям.

При расчете референтных интервалов показателей экскреции с мочой основных литогенных субстанций у лиц представленной выборки учитывались: подобие референтной популяции по этническим, возрастным, половым признакам; стандартизованные условия подготовки обследуемых лиц к проведению лабораторных тестов; единый аналитический метод исследований, обладающий необходимой чувствительностью, специфичностью, стабильностью; применение сертифицированных реагентов, метрологически поверенных измерительных приборов и систематическое проведение контроля качества.

Для определения референтного интервала литогенных субстанций нами использованы значения от 10 до 90 процентиля. Исходные статистические показатели (без учета пола и возраста) в анализируемой выборке ($n=700$), примененные, согласно положениям ГОСТа, при формировании референтных пределов содержания в суточной моче аналитов, определяющих процесс литогенеза в мочевой системе (Ox, UA, Ca, P, Mg, K, Na, Cl), представлены в таблице 1.

В итоге, с учетом использования при определении референтного интервала значений литогенных субстанций в диапазоне 10х90 процентиля, референтную группу составили 580 здоровых лиц в возрасте 1–17 лет. Однако в созданной референтной группе отдельные данные оказались в стороне от основной массы числовых значений: результаты, «выпадающие из ряда» («outliers»). Для проверки, действительно ли данное значение выпадает из ряда, нами применен критерий: «самое большое или самое маленькое значение может быть отброшено, если расстояние между ним и ближайшим в ряду значением превышает 1/3 всего ряда значений» [6]. Использование данного положения при формировании референса касается экскреции с мочой оксалатов, показатели которых в 1,03% случаев «выпали из ряда» остальных значений, превышая их. Это отклонение подтверждено такими статистическими характеристиками, как «асимметрия» (положительная/отрицательная) и «эксцесс»: распределение производных процесса при нормальном его типе симметрично и имеет нулевой эксцесс. Рост количества обследованных с повышенным уровнем оксалатов выражается в повышении величины положительной «асимметрии», показатель которой в анализируемой выборке для Ox является наибольшим, составив 3,89 при диапазоне

Таблица 1 Статистические показатели, характеризующие содержание Ox, UA и ионов Ca, P, Mg, K, Na, Cl в суточной моче (ммоль/сутки) по данным обследования лиц I-II группы здоровья в возрасте 1-17 лет, проживающих на территории Беларуси ($n=700$)

Показатель	$\bar{X} \pm S_x$	Me	q 25- q 75	min-max
Ca	2,04±0,05	1,71	1,07-2,68	0,12-7,63
P	21,28±0,61	16,64	9,31-29,40	1,89-85,05
Ox	0,39±0,01	0,31	0,20-0,48	0,04-3,12
UA	1,66±0,04	1,38	0,83-2,27	0,00-6,60
Mg	3,24±0,07	2,88	1,83-4,42	0,09-9,74
K	25,11±0,58	21,59	14,06-33,35	3,77-121,83
Na	79,30±2,18	65,66	39,90-104,88	3,60-320,10
Cl	75,80±1,92	63,80	40,18-103,04	4,00-347,20

0,25–0,66 для остальных аналитов. «Экссесс», нормальные значения которого равны нулю или близки к нему, определяет, насколько отдалены от среднего анализируемые показатели. Высокие положительные значения «экссесса» отражают наличие «всплеска» в результате высокой чувствительности к внешним воздействиям. Значение экссесса для оксалатов составило в настоящей выборке 25,22 при его колебаниях у других аналитов от 0,30 до 1,74.

Отсутствие достоверной разницы в зависимости от принадлежности к полу (табл. 2) позволило в последующем анализировать и группировать имеющуюся информацию только в возрастном аспекте.

Таблица 2. Среднее значение ($\bar{X} \pm S_x$) содержания в суточной моче Ca, P, Oх, UA, Mg, K, Na, Cl (ммоль/л) у лиц референтной популяции в зависимости от пола (n=580)

Показатель	М	Ж
Кальций	1,90±0,05	1,87±0,06
Фосфор	19,80±0,62	18,98±0,80
Оксалат	0,33±0,01	0,35±0,01
Мочевая кислота	1,55±0,04	1,49±0,06
Магний	3,29±0,07	2,81±0,09
Калий	23,19±0,59	23,64±0,54
Натрий	74,65±2,67	76,50±2,31
Хлор	69,81±1,83	70,95±2,08

Согласно биологической периодизации возраста, референтная популяция представлена в виде шести возрастных групп: до года; 1–3; 4–6; 7–10; 11–14 и 15–17 лет. Средние значения суточной экскреции всех исследуемых аналитов статистически значимо ($p < 0,001$) увеличиваются с возрастом (табл. 3).

Из таблицы 3 видно, что наименьшие показатели констатированы у детей первого года жизни с близкими к ним по величине данными в 1–3 года. В 11–17 лет по сравнению с возрастным периодом от 4 до 10 лет их величина возрастает наиболее существенно. Наименьшая выраженность различий при сохранении достоверности констатирована между группами обследованных в возрасте 11–14 и 15–17 лет.

Диапазон референтных значений суточной экскреции аналитов в этих же возрастных группах, характерный для каждого биологического периода жизни, представлен в таблице 4.

Таблица 3 Средние значения суточной экскреции с мочой Ca, P, Oх, UA, Mg, K, Na, Cl (ммоль/сутки) у лиц референтной популяции в зависимости от возраста (n=580)

ХЭ	До года	1 - 3 года	4 - 6 лет	7 - 10 лет	11 - 14 лет	15 - 17 лет
Oх	0,12±0,01*	0,19±0,006*	0,25±0,008*	0,34±0,02*	0,45±0,10*	0,63±0,03*
Ca	0,67±0,03*	0,96±0,03*	1,48±0,03*	1,99±0,06*	2,51±0,35*	4,13±0,11*
P	4,39±0,26*	8,82±0,42*	14,28±0,56*	19,56±0,81*	26,92±0,73*	43,57±1,58*
UA	0,33±0,03*	0,88±0,04*	1,22±0,04*	1,51±0,07*	2,03±0,31*	3,12±0,11*
Mg	1,12±0,07*	1,54±0,05*	2,45±0,05*	3,39±0,07*	4,13±0,32*	5,68±0,20*
K	7,78±0,34*	14,75±0,51*	18,24±0,46*	24,03±0,76*	32,72±4,32*	43,16±1,45*
Na	12,06±0,57*	35,44±1,60*	56,26±1,57*	69,58±2,09*	98,69±3,27*	160,24 ±5,45*
Cl	12,21±0,85*	37,24±1,54*	54,67±1,52*	70,01±2,62*	97,37±13,09*	144,46±4,66*

* достоверность различий показателей в группах в зависимости от возраста, $p < 0,001$

Выводы

В итоге, при использовании референтных показателей для выявления в популяции групп риска формирования нарушений метаболизма, приводящих к процессу образования камней в мочевыводящей системе с последующей возможностью развития МКБ, необходимо руководствоваться следующим:

1. Нормальные показатели общего и биохимического анализа мочи на момент обследования не позволяют окончательно исключить возможность развития рассматриваемой патологии: при сохранении предпосылок к тем или иным обменным нарушениям отсутствие отклонений может быть обусловлено правильной диетой и режимом жизни в данный период.

2. Повышение экскреции солей по данным биохимического исследования мочи при нормальных общих анализах мочи и отсутствии изменений данных УЗИ почек на начальном этапе диагностики позволяет констатировать наличие «гипероксалурии», «гиперуриурии» и т.д. с отнесением этих обследованных к группе риска по формированию дисметаболической нефропатии или мочекаменной болезни.

Литература

1. Механизмы формирования кристаллов при оксалатном нефролитиазе / А.Ю. Жариков [и др.] // Нефрология. – 2009. – № 4. – С. 37–50.
2. Игнатова, М.С. Актуальные проблемы нефрологии детского возраста в начале 21 века / М.С. Игнатова // Педиатрия, – 2007. – №6. – С. 6 – 14.
3. Bone mineral density measurement in patients with recurrent normocalciuric calcium stone disease / V. Tugcu [et al.] // Urol. Res. – 2007. – Vol. 35. № 1. – P. 29–34.
4. All, S.H. Rifat, U.N. Etiological and clinical patterns of childhood urolithiasis in Iraq / S.H. All, U.N. Rifat // Pediatr. Nephrol. – 2005. №20(10) : 1453–1457.
5. Lande, M.B. Role of urinary supersaturation in the evaluation of children with urolithiasis / M.B. Lande, V. Varade, F. Erkan // Pediatr. Nephrol. – 2005. №20 (4): 491–494.
6. Технологии лабораторные клинические. Требования к качеству клинических лабораторных исследований: ГОСТ Р 53022.3-2008.
7. Альбицкий, В.Ю. Руководство по амбулаторно-поликли-

Таблица 4 Референтные пределы показателей суточной экскреции с мочой Ох, Са, Р, UА, Mg, К, Na, Cl (ммоль/сутки) у лиц референтной популяции РБ, рекомендуемые для использования в лабораторно-клинической практике (n=580)

Аналит	Возрастные группы	Референтный интервал, ммоль/сутки	Аналит	Возрастные группы	Референтный интервал, ммоль/сутки
Оксалат	до года	0,05-0,31	Магний	до года	0,39-1,73
	1-3	0,09-0,34		1-3	0,31-2,84
	4-6	0,15-0,43		4-6	0,95-3,48
	7-10	0,18-0,63		7-10	2,23-4,95
	11-14	0,25-0,86		11-14	2,24-5,83
	15-17	0,36-0,88		15-17	2,82-8,66
Кальций	до года	0,29-1,02	Калий	до года	4,4-12,30
	1-3	0,29-1,64		1-3	5,7-25,60
	4-6	0,87-2,38		4-6	11,5-31,90
	7-10	1,41-3,27		7-10	14,50-39,20
	11-14	1,29-4,59		11-14	17,70-48,30
	15-17	2,27-5,98		15-17	25,10-68,50
Фосфор	до года	2,49-10,66	Натрий	до года	7,56-15,36
	1-3	2,75-17,15		1-3	15,20-71,80
	4-6	6,22-28,61		4-6	33,20-98,50
	7-10	10,73-37,83		7-10	43,70-104,20
	11-14	13,52-47,5		11-14	60,02-165,13
	15-17	22,94-60,9		15-17	98,30-264,24
Мочевая кислота	до года	0,16-0,63	Хлор	до года	6,10-22,40
	1-3	0,24-1,69		1-3	15,80-71,80
	4-6	0,63-2,18		4-6	33,10-78,10
	7-10	0,78-2,95		7-10	36,40-107,90
	11-14	0,98-3,15		11-14	58,80-153,12
	15-17	1,74-4,98		15-17	82,20-219,60

нической педиатрии / В.Ю. Альбицкий. – ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 583 с.

8. Курек, В.В. Анестезия и интенсивная терапия у детей: практическое пособие / В.В. Курек. – М: Медицинская литература, 2006. – 240 с.
9. Назаренко, Г.И. Клиническая оценка результатов лабораторных исследований / Г.И. Назаренко, А. Кишкун. – М.: Медицина, 2000. – 199 с.
10. Fischbach, F.T. A Manual of Laboratory and Diagnostic Tests / F.T. Fischbach, M.B. Dunning // Lippincott Williams & Wilkins, 2008. – 1344 p.

11. Wilson, D. Manual of Laboratory and Diagnostic Tests / D. Wilson, McGraw-Hill // Normal: Illinois, 2007. 454 p.

12. Тиц, Н. Клиническое руководство по лабораторным тестам / Н. Тиц // Минск: 2003. – 941 с.
13. Мазурин, А.В. Пропедевтика детских болезней / А.В. Мазурин, И.М. Воронцов // С.-Пб.: Фолиант, 2008. – 928 с.
14. Кучма, В.Р. Гигиена детей и подростков / В.Р. Кучма // С.-Пб.: Фолиант, 2007. – 480 с.

Formation of reference range of values of lithogenic substances in urine in Belarusian population (The reference range indices of daily excretion of oxalate, uric acid and ions of Ca, P, Mg, K, Na, and Cl)

¹ P.R. Gorbachevski, ²T.M. Juraha, ²N. A. Gres, ²D.M. Nitkin, ²O.M. Solovej

¹Grodno State Medical University, Grodno, Belarus

²Belarusian Medical Academy of Post-Graduate Education, Minsk, Belarus

Abstract

Metabolic disorders play an important role in kidney stones formation. The methods of diagnostics of substances, which predispose to stone formation in urine (oxalate, uric acid, Ca, P, Mg, K, Na, Cl) are shown. Reference range indices of lithogenic substances daily excretion in 700 Belarusian healthy children aged 1-17 years were formed.

Key words: uric acid, oxalates, Ca, P, Mg, K, Na, Cl ions, urine, daily excretion, reference range, lithogenic substances.

Эффективность применения препарата «Кортексин» в терапии перинатальных поражений головного мозга новорожденных с экстремально низкой массой тела при рождении

В.Е. Потапова

УО «Витебский Государственный ордена Дружбы Народов Медицинский Университет»

Реферат

Целью нашего исследования явилось изучение заболеваемости недоношенных детей с экстремально низкой массой тела при рождении и разработка оптимальных схем терапии этих пациентов с применением препарата «Кортексин» под контролем нейросонографии с доплерометрией мозгового кровотока. Для достижения поставленной цели нами было обследовано и пролечено 38 недоношенных детей. Изучены риски перинатального поражения головного мозга у этих пациентов. Установлено, что 100 % новорожденных с весом при рождении менее 1000 грамм имеют повреждения мозга, из них у 46 % возможен неблагоприятный неврологический исход. В лечении обследованных детей применяли препарат «Кортексин». Оценка эффективности проводили по динамике неврологического статуса и изменению нейросонографических и доплерометрических данных. В результате исследования можно сделать вывод, что «Кортексин» является эффективным и безопасным препаратом для лечения перинатального поражения головного мозга у недоношенных новорожденных с экстремально низкой массой тела при рождении.

Ключевые слова: недоношенный ребенок, нейросонография, неврологический статус, доплерометрия мозгового кровотока.

Введение

В Республике Беларусь в настоящее время сложилась ситуация, характерная для всех развитых стран мира – в структуре младенческой смертности стала преобладать неонатальная. На фоне возникших социально-экономических проблем и снижения рождаемости, старения населения и преобладания смертности над рождаемостью возникла проблема воспроизводства здорового населения. Одной из основных задач, решаемых при этом, является не только снижение неонатальной смертности, но и снижение инвалидизации детей. По данным литературы, в структуре детской инвалидности поражения центральной нервной системы составляют около 50 %, при этом в 70–80 % случаев они обусловлены перинатальными факторами [1, 3].

В соответствии с рекомендациями ВОЗ, термин «экстремально низкая масса тела при рождении» (ЭНМТ) предполагает массу тела менее 1000 грамм. Согласно международной статистике, преждевременные роды в развитых странах составляют 5–12 % от общего числа родов. При этом 80 % из них составляют роды в гестационном сроке от 32 до 37 недель, 11 % – от 29 до 31 недель, 9 % – от 28 недель и менее. Отмечается четкая тенденция снижения частоты случаев преждевременных родов [2, 5, 7].

Достижения неонатальной медицины, стремительно развивающейся в последние десятилетия в нашей стра-

не и за рубежом, привели к значительному повышению выживаемости недоношенных детей с экстремально низкой массой тела при рождении. Однако, статистика свидетельствует о высокой вероятности развития неврологических нарушений и хронических заболеваний в отдаленных периодах. Наблюдение за детьми, рожденными с экстремально низкой массой, показало высокую распространенность инвалидности среди этой группы детей, основными причинами которой становятся церебральный паралич, слепота, глухота и когнитивные нарушения [3, 4, 6].

Дети с экстремально низкой массой имеют анатомо-физиологические особенности, объясняющие возникновение у них поражения нервной системы. Перинатальные повреждающие факторы и срыв адаптации новорожденного к внеутробной жизни могут нарушить даже генетически детерминированное нормальное развитие и дифференцировку нейронов. Головной мозг новорожденных принципиально отличается от мозга взрослых, как по активности реакций на гипоксию, так и по потенциалу компенсаторных возможностей. Это связывают с незрелостью его структур и меньшей зависимостью от потребляющего энергию ионного насоса. Согласно экспериментальным исследованиям, мозг в ответ на повреждение способен образовывать новые нейроны и осуществлять трансплантацию незрелых нейронов. Более того, денервированные нейроны способны к реинервации структуры мозга. Причем, чем раньше начи-

нается процесс реинервации, тем больше шансов для сохранения дендритного дерева, повышения его метаболической активности и синтеза белка, т.е. тех основных факторов, которые определяют сам процесс репарации нервной ткани [2, 7, 10].

В настоящее время генеральной стратегией улучшения качества медицинской помощи населению является разработка стандартов диагностики, профилактики и лечения заболеваний. Расширение спектра зарегистрированных и разрешенных к применению в Республике Беларусь препаратов для лечения острых и хронических заболеваний головного мозга, влияющих на репаративные процессы, открывает новые, перспективные возможности для реабилитации больных детей с церебральным дефицитом. Назначая новорожденному лекарственное средство, врач должен учитывать его возможные ближайшие и отдаленные последствия, владеть оптимальными схемами лечения с позиций доказательной медицины. К числу таких препаратов относится «Кортексин» [8, 9].

«Кортексин» – это препарат, представляющий собой комплекс полипептидов, состоящих из L-аминокислот с молекулярной массой от 1 до 10 кДа, выделенных из коры головного мозга телят или поросят. Стабилизатором препарата выбран глицин (стандартный флакон содержит 10 мг кортексина и 12 мг глицина). Препарат обладает тканеспецифическим действием на кору головного мозга, оказывает церебропротекторное, ноотропное и противосудорожное действие, снижает токсические эффекты нейротропных веществ, улучшает процессы обучения и памяти, стимулирует репаративные процессы в головном мозге, ускоряет восстановление функций головного мозга после стрессовых воздействий, обладает высокой биодоступностью, что выгодно отличает данный препарат от аналогов.

Механизм действия препарата связан с его метаболической активностью: регулирует соотношение тормозных и возбуждающих аминокислот, уровень серотонина и дофамина, оказывает ГАМК-эргическое влияние, обладает антиоксидантной активностью и способностью восстанавливать биоэлектрическую активность головного мозга.

Целью нашего исследования явилось изучение состояния здоровья недоношенных детей с ЭНМТ при рождении и оптимизация схем терапии этих пациентов.

Материалы и методы

Для достижения поставленной цели в исследование было включено 38 недоношенных детей с массой тела при рождении менее 1000 г и в сроке гестации до 31 недели, находившихся на лечении в отделении для недоношенных детей УЗ ВДОКБ в 2012–2015 гг. Для всех детей было проведено полное клиническое, лабораторное и инструментальное обследование, пациенты исследуемой группы были осмотрены узкими специалистами (окулист, ЛОР, ортопед, кардиолог, невролог, генетик). Все исследования детям проводились по показаниям и согласно клиническим протоколам МЗ РБ.

Клинико-анамнестическое обследование проводили

по общепринятым правилам. Особое внимание уделяли анализу состояния здоровья матери до и во время беременности. Анализ развития новорожденного включал определение антропометрических показателей при рождении, оценку по шкале Апгар на первой и пятой минутах жизни новорожденного, оценку состояния недоношенных по шкале Сильвермана, проводимую кислородотерапию (вспомогательная вентиляция легких, сроки интубации трахеи и искусственной вентиляции легких, длительность ИВЛ, введение препаратов сурфактанта), определение КОС, состояние ребенка при рождении, течение периода адаптации новорожденного. Клиническое наблюдение за новорожденным включало оценку неврологического и соматического статусов.

Все дети осматривались окулистом с целью исследования состояния глазного дна при поступлении в стационар. Дети с ангиоспазмом, застойными явлениями на глазном дне и атрофией дисков зрительных нервов осматривались окулистом в динамике не реже одного раза в 7 дней.

Эхографическое обследование новорожденным проводилось с помощью ультразвукового прибора Sonoline Versa Plus фирмы "Siemens". Для нейросонографии использовали конвексный датчик 5 МГц. Сканирование осуществляли в стандартных плоскостях: коронарной, сагитальной, парасагитальной и аксиальной. Анализ эхограмм включал в себя оценку состояния паренхимы головного мозга, желудочковой системы, цистерн и субарахноидального пространства, рисунка извилин и борозд, пульсации мозговых сосудов и наличие очаговых патологических образований. Всем пациентам осуществлена цветная доплерография сосудов бассейна внутренней сонной артерии (передней и средней мозговых артерий), а также вены Галена. Для артериальных сосудов учитывали индекс резистентности. Для венозных сосудов диагностически значимой считалась скорость кровотока в исследуемом сосуде. Все ультразвуковые обследования проводили в одно и то же время – через 1 час после кормления детей в состоянии покоя. Исследование проводилось до назначения специфической терапии и после курса лечения.

Результаты и обсуждения

Исследование показало, что 28 матерей (90,3 % случаев) имели соматические заболевания (анемия, гипертоническая болезнь, атеросклероз сосудов и перенесли кардит, хронический активный гепатит, эндемический зоб, вегетососудистая дистония, хронический гастрит), наличие урогенитальных инфекций отмечено в 27,1 % случаев, и перенесенные во время беременности ОРВИ, отягощенный акушерский анамнез выявлен у всех женщин. Течение беременности, создающее риск гипоксии плода, установлено в 75,7 % случаев. Такая частота патологии беременности, по-видимому, обусловила наступление преждевременных родов в связи с расстройствами иммунно-эндокринного статуса и нарушений иммунно-биологических отношений матери и плода в условиях хронической гипоксии. Эти данные согласуются с ми-

ровой литературой, в которой большое значение в возникновении повреждений перивентрикулярного белого вещества отводится системной воспалительной реакции, формирующейся в ответ на внутриутробно активированный синтез цитокинов у матерей с инфекционными осложнениями течения беременности. Интранатальный период в 88,6 % случаев протекал с осложнениями, создающими риск гипоксии плода (частичная отслойка плаценты, многоплодные роды, стремительные роды, длительный безводный период) [2, 7].

Все дети родились в состоянии асфиксии средней степени тяжести или тяжелой с оценкой по шкале Апгар 1–4 балла на первой минуте жизни. 73,68 % детей исследуемой группы в течение первых пяти минут жизни были переведены на ИВЛ.

Анализируя структуру заболеваемости наблюдаемых новорожденных, выявлено, что отмечены гематологические нарушения в виде анемии недоношенных средней и тяжелой степени у 51,4 % новорожденных, замедление роста и развития - у 29,4 %, респираторные нарушения у 47 % пациентов.

Более половины детей получали кислород в высоких концентрациях на этапе родильного дома (FiO_2 50 % и более), 85 % пациентов находились на ИВЛ, длительность которой составляла $14 \pm 2,1$ дней.

При анализе поражения головного мозга выявлено, что перинатальное поражение ЦНС было у всех новорожденных (100 %). Из них, поражение головного мозга, связанное с ВЖК II и более степеней выявлены у 26 % пациентов, кистозная форма ПВЛ II и более степени диагностирована у 20 %.

Таким образом, 45,7 % недоношенных имеют риск по неблагоприятному неврологическому исходу в будущем. Данные согласуются с литературой, в которой описываемая частота неблагоприятного неврологического исхода при тяжелых геморрагиях и ПВЛ у выживших детей составляет от 38 % до 74 % [1, 5, 8].

Ретинопатия недоношенных диагностирована у 33 детей, что составило 86,84 %. Значимой для прогноза является ретинопатия недоношенных 3, 4 и 5 степеней. Диагностировано 8 случаев ретинопатии 3–5 степени – 21,05 % среди всех больных.

При прогнозировании структуры инвалидности на 1-м году жизни ведущими патологическими состояниями явились поражения нервной системы и органа зрения и дыхательной системы в 63 % случаях, как их сочетания, так и изолированное поражение.

Таблица 1. Динамика показателей неврологического статуса на фоне применения препарата «Кортексин»

	Всего (n=38)	Срок гестации 29 – 31 неделя (n=28)
Мышечный тонус:		
Повышение	38	28
Снижение	0	0
Двигательная активность	38	28
Физиологические рефлексы:		
сегментарные	34	28
Позотонические	26	23
Неонатальные судороги:		
Готовность	13	10
Тонические	2	0
Клонические	1	1
тонико-клонические	4	4
эквиваленты	4	3

Заключительным этапом нашего исследования стала разработка программы реабилитации новорожденных с перинатальным поражением нервной системы. Для достижения поставленной задачи нами был выбран препарат «Кортексин». Реабилитация происходила под контролем нейросонографии и доплерометрии мозгового кровотока. При применении этого препарата клинически наблюдалась положительная динамика в неврологическом статусе пациентов, проявляющаяся нормализацией двигательной активности и мышечного тонуса, появлением у пациентов физиологических рефлексов новорожденных (табл. 1, 2).

Необходимо отметить, что на фоне применения препарата не происходило усугубления неонатальных судорог, не было необходимости в усилении противосудорожной терапии.

Полученные клинические данные подтверждались ультразвуковым исследованием головного мозга. Исходом ПИВК I и II степеней у детей исследуемой группы стали сформировавшиеся псевдокисты в 60 % случаев, в 40 % - кровоизлияния разрешились без остаточных явлений. У детей с ПИВК III и IV степеней преобразование кровоизлияний происходило в несколько этапов: формирование компенсированных форм гидроцефального синдрома с последующим его купированием и формированием псевдокист и перивентрикулярной лейкомаляции – 36 % пациентов, у оставшихся 62 % - выставлялся диагноз гипертензионно-гидроцефальный синдром с последующей его коррекцией хирургическими методами.

При контрольной доплерометрии мозгового кровотока нормализация показателей выявлялась у 95 %

Таблица 2. Сроки изменения показателей неврологического статуса на фоне применения препарата «Кортексин»

	1-3 день		4-6 день		7-10 день	
	Срок гестации 26 – 28 недель (n=10)	Срок гестации 29 – 31 неделя (n=28)	Срок гестации 26 – 28 недель (n=10)	Срок гестации 29 – 31 неделя (n=28)	Срок гестации 26 – 28 недель (n=10)	Срок гестации 29 – 31 неделя (n=28)
Повышение мышечного тонуса	-	-	-	7	10	21
Двигательная активность	-	8	2	12	8	8
Физиологические рефлексы:						
сегментарные	1	4	3	14	2	10
позотонические	-	-	-	11	3	12

Таблица 3. Сроки нормализации показателей цветной доплерометрии на фоне применения препарата «Кортексин»

	1-3 день		4-6 день		7-10 день		Норма
	Срок гестации 26 – 28 недель (n=10)	Срок гестации 29 – 31 неделя (n=28)	Срок гестации 26 – 28 недель (n=10)	Срок гестации 29 – 31 неделя (n=28)	Срок гестации 26 – 28 недель (n=10)	Срок гестации 29 – 31 неделя (n=28)	
ИР ПМА	0,89± 0,11	0,92± 0,14	0,81± 0,08	0,79± 0,12	0,74± 0,06	0,72± 0,05	0,73± 0,08
ИР СМА	0,88± 0,1	0,87± 0,09	0,79± 0,11	0,76± 0,08	0,73± 0,07	0,72± 0,04	0,73± 0,08
Вена Галена (скорость кровотока)	25,6± 4,1	23,3± 3,5	18,3± 3,1	17,4± 2,9	11,6± 2,8	13,1± 2,9	7,6± 1,7

пациентов исследуемой группы, при этом при исходном высоком уровне индексов резистентности передней и средней мозговых артерий (чаще всего при наличии перивентрикулярной лейкомаляции) происходило их снижение до нормативных показателей в пределах $0,73 \pm 0,08$, а при исходном низком уровне (чаще при наличии перинатальных кровоизлияний) – их повышение до тех же нормативов (табл. 3).

При применении препарата «Кортексин» длительность лечения острого периода энцефалопатии новорожденного составляла $26 \pm 2,8$ дней. Дальнейшее пребывание пациентов в стационаре было обусловлено сопутствующей патологией. Побочных эффектов при применении препарата «Кортексин» не выявлено.

Таким образом, приведенные выше данные доказывают возможность применения препарата «Кортексин» в лечении недоношенных новорожденных с экстремально низкой массой тела при рождении и низким гестационным сроком. Следствием использования этого лекарственного средства в схеме терапии перинатального поражения ЦНС является улучшение состояния здоровья детей, рожденных на ранних сроках беременности, а также снижение риска выхода их на инвалидность.

Выводы

1. Причиной перинатального поражения головного мозга у детей с ЭНМТ при рождении является высокий риск гипоксии плода во время беременности (до 75,7%), а также интранатальные осложнения (до 88,6%). При этом выживаемость новорожденных в большей степени зависит от гестационного срока, чем от других факторов, в том числе массы тела при рождении.

2. Наиболее частыми состояниями, определяющими длительность лечения пациентов, явились ранняя анемия недоношенных различных степеней (51,4%), респираторные нарушения (47%), замедление роста и развития (до 30%). При этом на выздоровление и отдаленные последствия непосредственно влияют не только основная патология новорожденного, но и множественная сопутствующая, а также их терапия.

3. 100% детей с ЭНМТ при рождении имеют перинатальные поражения головного мозга, из них тяжелые формы встречаются у 46% новорожденных. Они и определяют неблагоприятный неврологический исход в будущем.

4. Начинимой проблемой у детей с ЭНМТ при рождении является ретинопатия новорожденного. Являясь

сопутствующей патологией, она в сочетании с перинатальным поражением нервной системы и бронхолегочными проблемами в 63% случаев влияет на инвалидность у данного контингента пациентов.

5. Применение препарата «Кортексин» в терапии перинатальных поражений головного мозга является эффективным у детей с ЭНМТ при рождении, что подтверждается высоким уровнем восстановления неврологического статуса у исследуемых детей: до 100% нормализации мышечного тонуса и двигательной активности, до 70–90% – физиологических рефлексов. Препарат может назначаться при наличии неонатальных судорог.

6. Препарат «Кортексин» обладает выраженным вазоактивным эффектом, что подтверждает исследование индексов резистентности сосудов в бассейне внутренней сонной артерии и скорости кровотока в вене Галена. На фоне применения препарата произошла стабилизация кровотока в вене Галена, нормализация индексов резистентности передней и средней мозговых артерий.

7. При применении препарата «Кортексин» у детей с ЭНМТ не было зарегистрировано побочных реакций, в связи с чем его можно считать безопасным для использования в лечении глубоко недоношенных детей.

Литература

1. Шишко, Г.А. Стабилизация младенческой смертности и снижение инвалидизации – стратегические направления работы неонатальной службы в обеспечение демографической безопасности / Г.А. Шишко, Ю.А. Устинович, М.В. Артюшевская, С.П. Горетая, А.В. Сапотницкий // - Управление здравоохранением и обеспечение демографической безопасности Республики Беларусь: материалы респ. научн.-практ. конф. (Минск, 28 июня 2007 г.) / редколл.: В.И. Жарко [и др.]. Минск: БелМАПО, 2007. – С.258-261.
2. Устинович, Ю.А. Прогностические критерии тяжести полиорганной дисфункции и развития бронхолегочной дисплазии и церебральных кровоизлияний у недоношенных детей / Ю.А. Устинович, И.С. Прудывус // Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. - 2014.- № 5 (35).- С. 126-138.
3. Шанько, Г.Г. Клинические аспекты здоровья и болезни у новорожденных / Г.Г. Шанько, В.Ф. Шанько // Рецепт. – Минск. – 2008. – Спецвыпуск. – С. 359–361.

4. Шанько, Г.Г. Вопросы классификации и диагностики церебральных нарушений у новорожденных / Г.Г. Шанько, Е.А. Улезко // Материалы съезда неврологов и нейрохирургов Республики Беларусь, 15–16 января 2003. – Минск: ГУ РНМБ, 2003. – С. 188–190.
5. Пальчик, А.Б. Неврология недоношенных детей / А.Б.Пальчик, Л.А.Федорова, А.Е.Понятишин. // 2-е изд., доп. – М.: МЕДпресс-информ, 2011. – 352 с.
6. Федорова, Л. А. Неврологические исходы критических состояний раннего неонатального периода у недоношенных детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении. // Автореф. дисс. к.м.н. – СПб. – 2003. – 21 с.
7. Федорова, Л.А. Перинатальные повреждения головного мозга у детей с экстремально низкой массой тела при рождении / Л.А. Федорова, О. А. Власова // Материалы конференции «Перинатальная анестезиология и интенсивная терапия матери, плода и новорожденного», - Екатеринбург, 1999. – С. 381-383.
8. Володин, Н.Н. Современные подходы к комплексной терапии перинатальных поражений ЦНС у новорожденных / Н.Н. Володин, С.О. Рогаткин // Фарматека. 2004. № 1. С. 72-83.
9. Кулаков, В.И. Проблемы и перспективы выхаживания детей с экстремально низкой массой тела на современном этапе / В.И. Кулаков, А.Г. Антонов, Е.Н. Байбарина // Российский вестник перинатологии и педиатрии. - 2006. - №4. - С. 8-11.
10. Hack, M. Neurodevelopment and predictors of outcomes of children with birth weights of less than 1000 grammes / M. Hack // Archive Pediatr. Adolesc. Med. - 2000. - Vol. 154. - P. 725 - 731.

The effectiveness of Cortexin in treatment of perinatal brain damage in extremely low body weight neonates

V.E. Potapova

Educational institution "Vitebsk State Order of People's Friendship Medical University"

Abstract

The purpose of our research was to study the morbidity of prematurely born children with extremely low body weight at the birth. We would like to develop optimal schemes of therapy of these patients under the control of neurosonography and Doppler velocimetry of cerebral blood flow. For the achievement of this aim we have examined and treated 38 prematurely born children. We have studied the risks of perinatal brain damage in these patients. We have established that 100% of newborns with birth weight less than 1000 grams have brain damage. Half of these children have the possibility of adverse neurological outcome. We have used "Cortexin" drug in these children. As a result of our research work we have concluded that "Cortexin" is an effective and safe drug for treatment of perinatal brain damage in prematurely born newborns with extremely low birth weight.

Key words: premature infant, neurosonography, neurologic state, cerebral blood flow Doppler velocimetry.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Патогистологические особенности жировой ткани подкожной жировой клетчатки и сальника у лиц с метаболическим синдромом и ожирением¹ К.Н. Милица, ² И.В. Сорокина, ² М.С. Мирошниченко, ² О.Н. Плитень¹ ГУ «Запорожская медицинская академия последипломного образования МЗ Украины»² Харьковский национальный медицинский университет, Украина**Реферат**

Цель – выявить патогистологические особенности жировой ткани подкожной жировой клетчатки и сальника у лиц с метаболическим синдромом и ожирением.

Материал и методы. Материалом данного исследования явился секционный и операционный материал – жировая ткань подкожной жировой клетчатки и сальника. Фрагменты жировой ткани окрашивали гематоксилином и эозином, пикрофуксином по ван Гизону, по Маллори, суданом III. Проводилось морфометрическое исследование жировой ткани.

Результаты. В жировой ткани сальника и подкожной жировой клетчатки у больных с ожирением и метаболическим синдромом отмечено наличие лимфоидно-макрофагальной инфильтрации, признаков нарушения кровообращения в сосудах микроциркуляторного русла и склеротических изменений, максимально выраженных в сальнике и нарастающих по мере увеличения индекса массы тела больного. Также у больных с ожирением и метаболическим синдромом в жировой ткани сальника и подкожной жировой клетчатки отмечено изменение формы адипоцитов и уменьшение их количества с возрастанием индекса массы тела больного, что свидетельствует о гипертрофическом варианте ожирения. Выявлено большее содержание жира в адипоцитах сальника по сравнению с адипоцитами подкожной жировой клетчатки.

Заключение. Выявленные патогистологические особенности жировой ткани сальника и подкожной жировой клетчатки у больных с метаболическим синдромом и ожирением могут найти применение при ведении и выборе тактики лечения данного контингента больных.

Ключевые слова: патогистология, жировая ткань, метаболический синдром, ожирение.

Введение

Ожирение является одной из мировых проблем XXI века [1]. Современная медицина рассматривает ожирение как самостоятельное многофакторное хроническое рецидивирующее заболевание, требующее серьезного лечения с позиций доказательной медицины. По данным Всемирной организации здравоохранения, около 12 % взрослого населения земного шара страдает от ожирения. Особую настороженность вызывает факт «омоложения» данного заболевания [2].

Ожирение – это не эстетическая проблема, а самостоятельная и очень серьезная хроническая патология, которая закономерно приводит к развитию многочисленных заболеваний и осложнений со стороны сердечно-сосудистой и пищеварительной систем, органов дыхания, эндокринных желез и других органов и систем [1]. Ожирение является одним из основных составляющих метаболического синдрома (МС). По определению Международной федерации диабета МС представляет собой сочетание ожирения, артериальной гипертензии, дислипидемии, инсулинорезистентности, гиперинсулинемии, изменений в системе гомеостаза и ранних нарушений углеводного обмена [3].

Для усовершенствования известных методов лечения ожирения у больных с МС и появления новых консервативных и оперативных врачебных мероприятий необходимо изучение структурных особенностей жировой ткани у данных больных. Проведенный нами анализ данных литературы позволил выявить единичные исследования зарубежных ученых [4, 5], в которых описаны некоторые гистологические особенности жировой ткани у лиц с ожирением и МС, при этом не учитывалась степень ожирения. Кроме того, вообще отсутствуют исследования, в которых изучались бы морфометрические особенности жировой ткани у данных больных.

Цель – выявить патогистологические особенности жировой ткани подкожной жировой клетчатки (ПЖК) и сальника у лиц с МС и ожирением.

Материал и методы

Материалом данного исследования явился секционный и операционный материал – жировая ткань ПЖК и сальника. Секционный материал (n=12) набирали во время проведения вскрытий лиц, индекс массы тела (ИМТ) которых соответствовал норме (был в пределах 18,5–24,99), произведенных через 5–6 часов после

смерти на базе патологоанатомического отделения КУОЗ «Областная клиническая больница – Центр экстренной медицинской помощи и медицины катастроф» (г. Харьков). Во всех случаях вскрытий основным заболеванием выступали различные гистологические варианты доброкачественных либо злокачественных опухолей головного мозга, а причиной смерти явилась дислокация ствола головного мозга. Операционный материал был получен в ходе оперативных вмешательств от 36 больных с различной степенью ожирения (ИМТ был в пределах 30,0 и более) и МС, произведенных на базе кафедры хирургии и проктологии ГУ «Запорожская медицинская академия последипломного образования Министерства здравоохранения Украины», КУ «Запорожская многопрофильная городская клиническая больница №9».

В ходе исследования весь материал был разделен на четыре группы:

группа I – группа сравнения – 12 случаев вскрытия лиц, ИМТ которых соответствовал норме (был в пределах 18,5–24,99);

группа II – исследуемая группа – операционный материал от 12 больных с ожирением I степени (ИМТ в пределах 30,0–35,0);

группа III – исследуемая группа – операционный материал от 12 больных с ожирением II степени (ИМТ в пределах 35,0–40,0);

группа IV – исследуемая группа – операционный материал от 12 больных с ожирением III степени (ИМТ в пределах 40,0 и более).

В каждом случае вырезали по два фрагмента жировой ткани из сальника и ПЖК. Материал фиксировали в 10 % растворе формалина. Уплотнение тканей, фиксированных в формалине, достигалось проводкой через спирты увеличивающейся концентрации, жидкость Никифорова (96 % спирт и диэтиловый эфир в соотношении 1:1), хлороформ и заливкой в парафин. Из приготовленных блоков готовили серийные срезы толщиной $4-5 \times 10^{-6}$ м, которые окрашивали гематоксилином и эозином, пикрофуксином по ван Гизону, по Маллори, суданом III. Микропрепараты изучали на микроскопе «Olympus BX- 41» с последующей обработкой программой «Olympus DP-soft version 3.1», с помощью которой проводили морфометрическое исследование. Полученные цифровые данные обрабатывали методами математической статистики с использованием вариационного и альтернативного анализов.

Результаты

При обзорной микроскопии ПЖК и сальника в группах I–IV определялось строение белой жировой ткани, которая состояла из паренхимы, представленной жировыми клетками – адипоцитами, либо липоцитами, и стромального компонента.

Жировые клетки как в ПЖК, так и в сальнике всех групп довольно близко прилегали друг к другу. В группе I адипоциты имели округлую, местами округло-овальную форму. В группах II–IV адипоциты помимо округлой и округло-овальной форм с увеличением ИМТ прини-

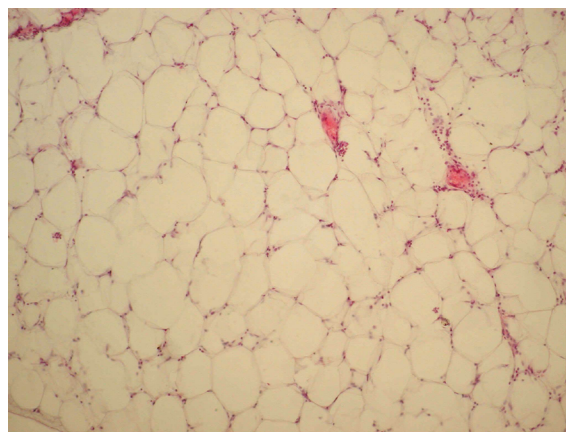


Рисунок 1 Группа III. Сальник. Увеличенные адипоциты местами округло-овальной, местами неправильной формы. Полнокровие сосудов микроциркуляторного русла. Очаговая лимфоидно-макрофагальная инфильтрация вокруг увеличенных адипоцитов и сосудов. Окраска гематоксилином и эозином, $\times 100$

мали местами неправильную форму, а кое-где – форму многоугольника (рис. 1).

В группах I–IV размеры адипоцитов были различны. В группах II–IV отмечено увеличение размеров адипоцитов с возрастанием у больных ИМТ. В сальнике и ПЖК в группах III и IV кое-где отмечалось истончение межклеточных перегородок и уменьшение межклеточных пространств. Также у больных групп III и IV в части полей зрения в ПЖК и особенно в сальнике были отмечены адипоциты больших размеров, которые сливались между собой с образованием жировых кист.

Анализируя количество адипоцитов в поле зрения $2,5 \times 10^{-3} \text{ м}^2$ в группе I отмечено достоверное преобладание среднего значения количества адипоцитов в сальнике по сравнению с ПЖК; в группах II–IV отсутствовала достоверная разница между соответствующими показателями в ПЖК и сальнике (табл. 1). Сравнивая средние значения количества адипоцитов в ПЖК и сальнике группы I с соответствующими показателями групп II–IV, отмечено достоверное снижение данных показателей. В исследуемых группах II–IV с возрастанием ИМТ отсутствовала достоверная разница в показателе среднего значения количества адипоцитов.

При окраске гематоксилином и эозином адипоциты выглядели оптически пустыми с узким эозинофильным цитоплазматическим ободком под цитолеммой, в утолщенной части цитоплазматического ободка определялось смещенное к краю клетки уплотненное ядро. При окраске микропрепаратов суданом III отмечено, что адипоциты сальника и ПЖК содержали одну крупную жировую вакуоль красно-оранжевого цвета, причем интенсивность окрашивания была различной в ПЖК и сальнике, а также в исследуемых группах, что подтверждается при измерении оптической плотности жира в препаратах, окрашенных суданом III (табл. 2).

В препаратах, окрашенных суданом III, в группах I–IV отмечено достоверное преобладание среднего значения оптической плотности жира в сальнике по сравнению

Таблица 1 Средние значения количества адипоцитов в ПЖК и сальнике

Номер группы	Количество адипоцитов в ПЖК	Количество адипоцитов в сальнике
I	83,25±0,37	87,50±0,90, $p_3 < 0,001$
II	41,42±0,58, $p_1 < 0,001$, $p_2 > 0,05$	40,08±0,36, $p_1 < 0,001$, $p_2 > 0,05$, $p_3 > 0,05$
III	40,50±0,40, $p_1 < 0,001$, $p_2 > 0,05$	40,33±0,56, $p_1 < 0,001$, $p_2 > 0,05$, $p_3 > 0,05$
IV	40,00±0,39, $p_1 < 0,001$, $p_2 > 0,05$	39,75±0,39, $p_1 < 0,001$, $p_2 > 0,05$, $p_3 > 0,05$

p^1 – по сравнению с группой I;

p^2 – по сравнению с предыдущей группой;

p^3 – по сравнению с количеством адипоцитов в ПЖК.

Таблица 2 Средние значения оптической плотности жира в препаратах, окрашенных суданом III, в ПЖК и сальнике

Номер группы	ПЖК	Сальник
I	0,034±0,00061	0,041±0,00039, $p_3 < 0,001$
II	0,052±0,00054, $p_1 < 0,001$, $p_2 < 0,001$	0,057±0,00041, $p_1 < 0,001$, $p_2 < 0,001$, $p_3 < 0,001$
III	0,058±0,00030, $p_1 < 0,001$, $p_2 < 0,001$	0,064±0,00035, $p_1 < 0,001$, $p_2 < 0,001$, $p_3 < 0,001$
IV	0,061±0,00040, $p_1 < 0,001$, $p_2 < 0,001$	0,070±0,00044, $p_1 < 0,001$, $p_2 < 0,001$, $p_3 < 0,001$

p^1 – по сравнению с группой I;

p^2 – по сравнению с предыдущей группой;

p^3 – по сравнению с ПЖК.

с ПЖК. Также выявлены достоверно большие показатели средних значений оптической плотности жира в сальнике и ПЖК в группах II–IV по сравнению с группой I. У больных групп II–IV в ПЖК и сальнике отмечено достоверное увеличение средних значений оптической плотности жира с возрастанием ИМТ.

В строме жировой ткани сальника и ПЖК определялись сосуды микроциркуляторного русла, лимфатические капилляры и нервные волокна. В сосудах микроциркуляторного русла у больных групп II–IV были выявлены признаки нарушения кровообращения, характеризующиеся полнокровием части сосудов (рис. 1, 2), наличием признаков стаза форменных элементов крови, формированием мелкоочаговых диапедезных кровоизлияний. Степень выраженности признаков нарушения кровообращения увеличивалась с возрастанием ИМТ больных. Также в группах II–IV признаки нарушения кровообращения были максимально выраженными в сальнике.

В группе I в строме жировой ткани сальника и ПЖК располагались фибробласты, тканевые базофилы, единичные лимфоциты, макрофаги и тучные клетки. В группах II–IV отмечено увеличение степени выраженности лимфоидно-макрофагальной инфильтрации по мере возрастания ИМТ, причем степень выраженности данной инфильтрации была максимальной в сальнике по сравнению с ПЖК. Воспалительные клетки локализовались преимущественно вокруг гипертрофированных адипоцитов, сосудов микроциркуляторного русла либо в их стенке (рис. 1).

В группах I–IV между жировыми клетками во всех направлениях выявлялись тонкие волокна рыхлой соединительной ткани, имеющие красноватый цвет при окраске пикрофуксином по ван Гизону и синеватый цвет при окраске по Маллори. В ПЖК визуально отмечается несколько меньшее количество соединительнотканых волокон по сравнению с сальником. Кроме того, в группах II–IV с возрастанием ИМТ у больных выявлено уве-

личение соединительнотканного компонента как в ПЖК, так и в сальнике.

У части больных групп II–IV выявлялся интерстициальный склероз в виде очагов разрастания соединительной ткани, имеющих красный цвет при окраске микропрепаратов пикрофуксином по ван Гизону и синий цвет при окраске по Маллори, между или вокруг адипоцитов, а также периваскулярный склероз (рис. 2).

Обсуждение

При гистологическом исследовании микропрепаратов во всех группах в ПЖК и сальнике выявлялась белая жировая ткань, состоящая из паренхиматозного и стромального компонентов.

Анализируя и сравнивая количество адипоцитов в группах II–IV с группой I, отмечено снижение количе-

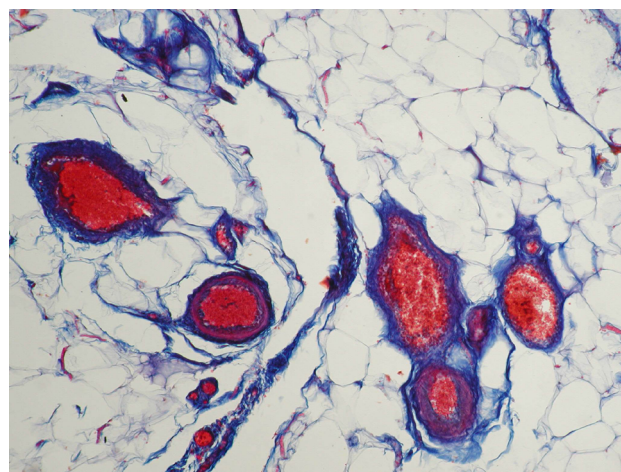


Рисунок 2 Группа IV. Сальник. Полнокровие сосудов микроциркуляторного русла. Интерстициальный и периваскулярный склероз. Окраска по Маллори, $\times 100$

ства адипоцитов в ПЖК и сальнике по мере увеличения ИМТ больных, что обусловлено увеличением адипоцитов в размерах и свидетельствует о гипертрофическом варианте ожирения. В группах II–IV с возрастом ИМТ отсутствовала достоверная разница в показателе среднего значения количества адипоцитов в ПЖК и сальнике.

В группах II–IV с увеличением ИМТ нами отмечено изменение формы адипоцитов (появление адипоцитов, имеющих неправильную форму, форму многоугольника) и увеличение их размеров, что обусловлено увеличением содержания жира в адипоцитах, и что также свидетельствует о гипертрофическом варианте ожирения. В результате морфометрического исследования нами установлено, что в группах II–IV отмечается большее содержание жира в сальнике по сравнению с ПЖК. Увеличение содержания жира в адипоцитах ПЖК и сальника с возрастом ИМТ приводит к истончению межклеточных перегородок, уменьшению межклеточных пространств, что обусловлено атрофией от давления. У больных групп III–IV в ПЖК и особенно в сальнике в результате давления жира отмечен разрыв части межклеточных перегородок с образованием жировых кист.

У больных с ожирением в строме жировой ткани сальника и ПЖК были выявлены признаки нарушения кровообращения в сосудах микроциркуляторного русла, степень выраженности которых возрастала с увеличением ИМТ больного и была максимальной в сальнике. Выявленные нами признаки нарушения кровообращения приводят к гипоксии жировой ткани, результатом которой является развитие склеротических процессов. В нашем исследовании отмечено нарастание склеротических процессов в жировой ткани ПЖК и особенно сальника при увеличении ИМТ больного, причем среди волокон соединительной ткани отмечено преобладание коллагеновых волокон, имеющих синий цвет при окраске по Маллори. Микроциркуляторная дисфункция является одним из механизмов, объясняющих единство некоторых компонентов метаболического синдрома, таких как инсулинорезистентность, ожирение, артериальная гипертензия [4].

В исследованиях зарубежных ученых отмечено, что гипоксия является потенциальным триггером повышения продукции хемоаттрактантов и последующей инфильтрации жировой ткани иммунными клетками [5].

В ходе проведенного нами исследования в жировой ткани ПЖК, а особенно в сальнике, была выявлена лимфоидно-макрофагальная инфильтрация, степень выраженности которой увеличивалась при возрастании ИМТ больного. Как известно, исходом хронического воспаления является склероз. В современной медицинской литературе активно обсуждается положение о воспалении жировой ткани при ожирении. Убедительные доказательства того, что ожирение сопровождается воспалением жировой ткани с вовлечением в этот процесс клеток иммунной системы, получены в ряде зарубежных исследований, главным образом на лабораторных животных. Доказано также, что инфильтрация макрофагами висцерального жира существенно выше, чем подкожного, и прямо коррелирует со степенью ожирения [7–9].

В. Шварц отмечает, что в настоящее время патогенез воспаления жировой ткани остается во многом неясным. Он может быть и физиологическим, направленным на поддержание гомеостаза, то есть необходим для предупреждения дальнейшего развития ожирения, и патологическим, возникающим при прогрессировании ожирения. При этом считается, что различить эти две формы воспаления на данном этапе развития науки не представляется возможным [8].

Многочисленные исследования выявили неожиданную роль иммунных клеток, особенно макрофагов в стромальной фракции жировой ткани с точки зрения развития и прогрессирования системного воспаления. Анализ экспрессии генов показал, что большая часть провоспалительных факторов, секретируемых жировой тканью, в основном, экспрессируются макрофагами в жировой ткани. При ожирении не только увеличивается количество макрофагов (в нашем исследовании это тоже показано), однако макрофаги в жировой ткани пациентов с ожирением проявляют более выраженные воспалительные свойства. Эти макрофаги образуются в костном мозге, и их количество в жировой ткани сильно коррелирует с массой тела, индексом массы тела и общим количеством жира в теле. Макрофаги, активизировавшись во время набора веса, фенотипически отличны от резидентных макрофагов жировой ткани. Резидентные макрофаги в жировой ткани стройных людей производят относительно низкие уровни воспалительных молекул. Напротив, макрофаги, ставшие активными в жировой ткани, экспрессируют высокие уровни воспалительных молекул, которые усиливают системное воспаление и устойчивость к инсулину.

При гистологическом исследовании жировой ткани учеными установлено, что 90 % макрофагов локализируются вокруг гипертрофированных или погибших адипоцитов. Ученые предполагают, что одной из функций макрофагов является участие в индукции апоптоза измененных адипоцитов при ожирении. Причем обнаружена положительная корреляция между гибелью и размерами адипоцитов. Высказано предположение, что гибель адипоцитов облегчает запуск макрофагальной инфильтрации [10].

Кроме макрофагов в жировой ткани в небольших количествах содержатся лимфоциты (в нашем исследовании данные клетки также выявлены) и натуральные киллеры, которые также могут способствовать воспалению жировой ткани [10].

Выводы

1. В жировой ткани сальника и подкожной жировой клетчатки у больных с ожирением и метаболическим синдромом отмечено наличие лимфоидно-макрофагальной инфильтрации, признаков нарушения кровообращения в сосудах микроциркуляторного русла и склеротических изменений, максимально выраженных в сальнике и нарастающих с увеличением индекса массы тела больного.

2. У больных с ожирением и метаболическим синдромом в жировой ткани сальника и подкожной жи-

вой клетчатки отмечено изменение формы адипоцитов и уменьшение их количества с возрастанием индекса массы тела больного, что свидетельствует о гипертрофическом варианте ожирения. Выявлено большее содержание жира в адипоцитах сальника по сравнению с адипоцитами подкожной жировой клетчатки.

3. Выявленные патогистологические особенности жировой ткани сальника и подкожной жировой клетчатки у больных с метаболическим синдромом и ожирением могут найти применение при ведении и выборе тактики лечения данного контингента больных.

Литература

1. Фадеенко Г.Д. Ожирение и *Helicobacter pylori* / Г.Д. Фадеенко, А.Е. Гриднев // Сучасна гастроентерологія. – 2010. – № 4 (54). – С. 34–39.
2. Беловол А.Н. Ожирение: терапевтические подходы к ведению пациентов / А.Н. Беловол, И.И. Князькова // Медицинские аспекты здоровья женщины. – 2013. – № 2 (65). – С. 30–38.
3. Лубяко Е.А. Метаболический синдром: современный взгляд / Е.А. Лубяко // Вестник угрождения. – 2014. – № 1 (16). – С. 154–158.
4. Microvascular dysfunction: a potential pathophysiological role in the metabolic syndrome / E.H. Serné, de Jongh R.T., E.C. Eringa [et al.] // Hypertension. – 2007. – № 50(1). – P. 204–211.
5. Hauner H. Adipose tissue inflammation: are small or large fat cells to blame? / H. Hauner // Diabetologia. – 2010. – № 53 (2). – P. 223–225.
6. Mohsen Ibrahim M. Subcutaneous and visceral adipose tissue: structural and functional differences / M. Mohsen Ibrahim // Obesity reviews. – 2010. – Volume 11, Issue 1. – P. 11–18.
7. Шварц В. Воспаление жировой ткани. Часть 1. Морфологические и функциональные проявления / В. Шварц // Проблемы эндокринологии. – 2009. – № 55 (4). – С. 44–49.
8. Шварц В. Жировая ткань как орган иммунной системы / В. Шварц // Цитокины и воспаление. – 2009. – № 8 (4). – С. 3–10.
9. Клинико-морфологические параллели при абдоминальном ожирении / И.Д. Беспалова, Н.В. Рязанцева, В.В. Калужин [и др.] // Бюллетень СО РАМН. – 2014. – Т. 34, № 4. – С. 51–58.
10. Нарушение межклеточных взаимодействий в патогенезе воспаления жировой ткани при метаболическом синдроме / И.А. Осихов, И.Д. Беспалова, В.А. Бычков [и др.] // Бюллетень сибирской медицины. – 2013. – Т. 12, № 6. – С. 144–153.

Pathohistological features of fat tissue of epiploon and subcutaneous fat tissue in patients with metabolic syndrome and obesity

K.N. Militsa, I.V. Sorokina, M.S. Myroshnychenko, O.N. Pliten

Sl «Zaporizhia medical academy of post-graduate education of Ministry of Health of Ukraine»
Kharkiv national medical university, Ukraine

Abstract

The purpose – to identify pathohistological features of fat tissue of epiploon and subcutaneous fat tissue in patients with metabolic syndrome and obesity.

Material and methods. The material of this study was sectional and operational material – fat tissue of epiploon and subcutaneous fat tissue. Fragments of fat tissue stained with hematoxylin and eosin, according to van Gieson, according to Mallory, sudan III. Morphometrical study of fat tissue was carried out.

Results. In fat tissue of epiploon and subcutaneous fat tissue in patients with obesity and metabolic syndrome noted the presence of lymphoid-macrophage infiltration, the features of circulatory disorders in blood vessels and sclerotic changes, most pronounced in fat tissue of epiploon and increased with increasing body mass index of the patient. In patients with metabolic syndrome and obesity in fat tissue of epiploon and subcutaneous fat tissue noted the change of the shape of adipocytes and decrease in their number with the increasing body mass index of the patient, which indicates about hypertrophic type of obesity. It revealed a high content of fat in adipocytes of fat tissue of epiploon compared with the adipocytes of subcutaneous fat tissue.

Conclusion. Identified pathohistological features of fat tissue of epiploon and subcutaneous fat tissue in patients with obesity and metabolic syndrome can be applied in the management and selection of treatment of this group of patients.

Key words: histopathology, fat tissue, metabolic syndrome, obesity.

Клиническая характеристика состояния здоровья детей с реализовавшейся внутриутробной инфекцией или имевших риск ее реализации на первом году жизни

Е.Г. Косенкова, И.М. Лысенко, Г.К. Баркун, Л.Н. Журавлева, А.Л. Жуков
УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»

Реферат

Работа посвящена изучению физического и нервно-психического развития у детей с реализовавшейся внутри-утробной инфекцией или имевших риск ее реализации на первом году жизни. Предложен способ ранней диагностики нарушений нервно-психического развития у пациентов.

Ключевые слова: дети, инфекция, нервно-психическое, физическое развитие, шкала развития.

Введение

Основной метод профилактики в педиатрии – диспансеризация здоровых и больных детей. Диспансеризация – система медицинских мероприятий, проводимых с целью оценки состояния здоровья, а также выявления заболеваний или факторов риска, способствующих их возникновению или развитию.

Изучение состояния здоровья населения, динамики и механизмов его формирования необходимо при разработке направленных воздействий на факторы риска, мероприятия по профилактике, лечению и реабилитации.

Материалы и методы

Нами проводилась оценка состояния здоровья 76 детей исследуемых групп на первом году жизни. Оценивалось нервно-психическое и физическое развитие на основании применения предложенной группой авторов шкалы. Выяснялось влияние инфекционного агента и реализовавшейся инфекции на физическое и нервно-психическое развитие детей до года.

Включение ребенка в ту или иную группу здоровья во многом определяет тактику наблюдения за ним на протяжении первых месяцев жизни. В зависимости от состояния здоровья детей, их можно отнести к следующим группам.

I группа здоровья – здоровые дети с нормальным физическим и психическим развитием, без анатомических дефектов, функциональных и морфо-функциональных отклонений.

II группа здоровья подразделяется:

Ia группа здоровья – дети, родившиеся в удовлетворительном состоянии, не болевшие в роддоме, имеющие отягощенный генеалогический, биологический, социальный, соматический, аллергологический анамнез, имеющие проявления транзиторных состояний: физиологическая убыль массы тела более 6%, локализованную токсическую эритему, не повлиявшие на состояние здо-

ровья; врожденные аномалии развития, не требующие лечения (микрогнатия, гипертелоризм, кожный пупок, сакральная ямка, различная величина и форма ушных раковин и др.).

II б группа здоровья – наличие функциональных нарушений: дети, у которых нет хронических заболеваний, но присутствуют некоторые функциональные и морфо-функциональные нарушения, реконвалесцентны после перенесенных тяжелых и среднетяжелых инфекционных болезней; дети с общей задержкой физического развития без эндокринной патологии (низкий рост, отставание по уровню биологического развития); дети с дефицитом или избыточной массой тела; дети часто болеющие ОРВИ (дети часто и(или) длительно болеющие острыми респираторными заболеваниями); дети с легкими физическими недостатками, последствиями травм или операций при сохранности соответствующих функций.

III группа здоровья – дети с хроническими заболеваниями в стадии клинической ремиссии, с редкими обострениями, с сохраненными или компенсированными функциональными возможностями, при отсутствии осложнений основного заболевания; дети с физическими недостатками, последствиями травм и операций при условии компенсации соответствующих функций, не ограничивающих возможности обучения или труда ребенка, в том числе, в подростковом возрасте.

IV группа здоровья – наличие хронических заболеваний в стадии декомпенсации (обострение более 3 раз в году); дети, страдающие хроническими заболеваниями в активной стадии и стадии нестойкой клинической ремиссии с частыми обострениями, с сохраненными или компенсированными функциональными возможностями, или неполной компенсацией функциональных возможностей; с хроническими заболеваниями в стадии ремиссии, но с ограниченными функциональными возможностями; дети с высокой вероятностью осложнений основного заболевания; дети, у которых основное заболевание требует поддерживающей терапии; дети с физическими

недостатками, последствиями травм и операций с неполной компенсацией соответствующих функций, что, в определенной мере, ограничивает возможность обучения или труда ребенка.

Результаты собственных исследований

Под нашим наблюдением находилось 76 пациентов. На первом месяце жизни I группа здоровья не была зарегистрирована ни у одного ребенка.

Во IIa группу были отнесены 42 ($55,26 \pm 5,70\%$) ребенка, во IIб группу – 28 ($36,84 \pm 5,53\%$) младенца.

III группа здоровья была у 6 ($7,89 \pm 3,09\%$) новорожденных.

С IV группой здоровья не было ни одного ребенка.

К возрасту одного года I группа здоровья была у 35 ($46,05 \pm 5,72\%$) детей;

что дети, у которых реализовалась внутриутробная инфекция, раньше, чем в других группах, были переведены на искусственное вскармливание: с рождения – $19,6 \pm 5,54\%$ новорожденных и с 3-х месячного возраста – $64,65 \pm 5,02\%$ пациентов в сравнении с $41,21 \pm 4,68\%$ детей с высоким и средним риском реализации внутриутробной инфекции и $39,84 \pm 4,92\%$ в группе с низким риском реализации внутриутробной инфекции и здоровых детей.

Снижение продолжительности грудного вскармливания в I группе связано с отсроченным первым прикладыванием новорожденного к груди, отдельным пребыванием матери и ребенка, связанных с тяжестью. Физическое развитие растущего организма является основным показателем состояния здоровья ребенка. Чем более значительны отклонения в физическом развитии, тем выше вероятность возникновения заболеваний (табл. 1).

При оценке физического развития обследованных

Таблица 1. Показатели физического развития детей исследуемых групп ($M \pm m$)

Пол	Возраст	Группа	Длина тела, см	Масса тела, кг	ОГ, см	ОГК, см
Мальчики	1 месяц	I	$50,2 \pm 1,7^*$	$3,36 \pm 0,8^*$	$36,9 \pm 1,1$	$36,5 \pm 1,1$
		II	$52,2 \pm 1,5$	$3,84 \pm 1,2$	$37,1 \pm 0,8$	$36,6 \pm 0,8$
		III	$55,6 \pm 2,1$	$4,01 \pm 1,6$	$37,3 \pm 1,3$	$36,9 \pm 1,3$
	1 год	I	$73,8 \pm 1,4^*$	$9,4 \pm 1,1^*$	$46,9 \pm 1,8$	$48,6 \pm 1,6$
		II	$76,1 \pm 1,8$	$9,7 \pm 1,2$	$47,3 \pm 1,9$	$49,0 \pm 1,1$
		III	$77,9 \pm 2,1$	$10,5 \pm 1,4$	$47,2 \pm 2,3$	$49,1 \pm 1,5$
Девочки	1 месяц	I	$50,1 \pm 2,0^*$	$3,36 \pm 1,5^*$	$35,6 \pm 1,6$	$34,9 \pm 1,8$
		II	$52,3 \pm 1,9$	$3,84 \pm 1,7$	$36,4 \pm 1,1$	$35,9 \pm 1,9$
		III	$54,7 \pm 2,5$	$4,07 \pm 2,2$	$36,6 \pm 1,5$	$36,1 \pm 2,3$
	1 год	I	$71,0 \pm 1,4^*$	$9,4 \pm 1,2^*$	$45,8 \pm 1,9$	$48,4 \pm 1,9$
		II	$73,0 \pm 1,6$	$9,6 \pm 1,3$	$46,0 \pm 2,0$	$48,4 \pm 2,0$
		III	$74,0 \pm 1,8$	$9,87 \pm 1,6$	$46,4 \pm 2,1$	$48,5 \pm 2,1$

* – $p_{I-III} < 0,05$

IIa группа здоровья – у 28 ($36,84 \pm 5,53\%$) пациентов; во IIб группе здоровья – 8 ($10,53 \pm 3,52\%$) младенцев; III группа здоровья – у 3 ($3,95 \pm 2,23\%$) детей; IV группа здоровья зарегистрирована в 2 ($2,63 \pm 1,84\%$) случаях.

При анализе характера вскармливания выявлено,

детей на протяжении первого года жизни было установлено, что гармоничное развитие к 12 месяцам было у 58 из 76 детей, дисгармоничное развитие отмечалось за счет дефицита массы тела у 11 детей, избытка массы тела – у 7 детей (18 пациентов).

Структура заболеваемости детей 1-го года жизни

Таблица 2. Структура заболеваемости у детей до 1 года

Заболеваемость	Дети с реализовавшейся ВУИ		Дети с высокой и средней степенью риска реализации ВУИ		Здоровые дети и дети с низкой степенью риска развития ВУИ	
	n	%	n	%	n	%
Аллергические болезни	11	14,4	8	10,5	6	7,8
Заболевания крови	10	13,2	8	10,5	4	5,2
Инфекционные болезни	8	10,5	6	7,9	2	2,6
Болезни органов зрения	5	6,5	6	7,9	5	6,5
Болезни ЖКТ	3	3,9	1	1,3	2	2,6
Прочие	4	5,2	2	2,6	2	2,6
Болезни опорно-двигательного аппарата	3	3,9	2	2,6	3	3,9
Заболевания органов мочеполовой системы	2	2,6	1	1,3	3	3,9

Таблица 3. Показатели респираторной заболеваемости у детей за первый год жизни ($M \pm m$)

Показатель	1 группа	2 группа	3 группа
Среднее количество ОРЗ (случаев в год)	$3,01 \pm 1,09^*$	$2,48 \pm 0,56^*$	$1,89 \pm 0,42$
Длительность ОРЗ (дни)	$12,01 \pm 4,36^*$	$10,01 \pm 2,46^*$	$7,34 \pm 0,8$

* – $p < 0,05$ по сравнению с детьми группы сравнения

представлена в таблицах 2; 3.

Как видно из таблицы, в структуре заболеваемости детей на первом году жизни во всех исследуемых группах на первом месте – аллергические заболевания, что может быть обусловлено ранним искусственным вскармливанием, массивной фармакотерапией в неонатальном периоде. На 2-ом месте – заболевания крови (анемия), на 3-ем месте – инфекционные заболевания.

Из таблицы 3 видно, что дети, которые перенесли внутриутробную инфекцию, достоверно чаще болеют острыми респираторными заболеваниями, чем дети без реализации ВУИ. Средняя частота ОРЗ детей, перенесших ВУИ, равна $3,01 \pm 1,09$ случая в год, у детей с высокой и средней степенью риска реализации ВУИ – $2,48 \pm 0,56$ случая в год, у детей группы сравнения – $1,89 \pm 0,42$ случая в год. Различия между группами сравнения и контроля также статистически достоверны.

Средняя длительность одного случая ОРЗ у детей с реализованной внутриутробной инфекцией ($12,01 \pm 4,36$ дня), достоверно больше, чем у их сверстников из группы сравнения ($p < 0,05$). При этом длительность одного случая ОРЗ $10,01 \pm 2,46$ дней у детей с высокой и средней степенью риска реализации ВУИ также достоверно пре-

При оценке степени резистентности организма у детей с реализовавшейся ВУИ число перенесенных заболеваний за год было 0,46, у детей с высоким и средним риском реализации ВУИ – 0,32, в группе сравнения – 0,24. Таким образом, более частая кратность острых заболеваний и высокие значения индекса резистентности выявлены у детей I и II групп (табл. 4).

Мы оценили показатели крови у детей исследуемых групп в возрасте 1-2 месяцев и одного года.

Выявлена тенденция к развитию анемии (достоверное снижение эритроцитов и гемоглобина) у детей с реализовавшейся ВУИ по сравнению с детьми с высоким и средним риском реализации ВУИ и здоровыми детьми. Также отмечался умеренный лейкоцитоз в возрасте одного месяца у детей с реализованной ВУИ по сравнению с детьми других групп.

Оценка нервно-психического развития

Наряду с определением уровня физического развития, одной из важнейших характеристик состояния здоровья является оценка нервно-психического разви-

Таблица 4. Показатели индекса резистентности у детей за первый год жизни ($M \pm m$)

Показатель	1 группа	2 группа	3 группа
Индекс резистентности	$0,46 \pm 0,08^*$	$0,32 \pm 0,05^*$	$0,24 \pm 0,04$

* – $p < 0,05$ по сравнению с детьми группы сравнения

вышает этот показатель у относительно здоровых детей $-7,34 \pm 0,8$ ($p < 0,05$).

Индекс резистентности к инфекциям (ИР) у детей определяют по кратности любых острых заболеваний, перенесенных ребенком в течение года. Выделяют следующие оценки резистентности: хорошая – кратность острых заболеваний не более 3 раз в год (индекс частоты острых заболеваний - индекс резистентности, ИР 0-0,32); сниженная – кратность острых заболеваний 4-5 раз в год (ИР 0,33-0,49); низкая – кратность острых заболеваний 6-7 раз в год (ИР 0,5-0,6); очень низкая – кратность острых заболеваний 8 и более раз в год (ИР 0,67 и выше).

ребенка. Ранняя диагностика отклонений в нервно-психическом развитии ребенка и направление его к специалистам является задачей педиатра.

Критерии оценки гармоничности развития и, соответственно, психического развития пациентов согласно возрасту изменяются в процессе роста. Нервно-психическое развитие новорожденного определяется по соотношению периодов сна и бодрствования, характеру голосовой реакции и мышечного тонуса, наличию симметричных безусловных рефлексов, сенсорных реакций на свет и звук. Основными методами исследования нервно-психического развития являются наблюдение за

Таблица 5. Основные гематологические показатели обследованных детей, ($M \pm m$)

Показатель	Дети с реализовавшейся ВУИ, n=23		Дети с высокой и средней степенью риска реализации ВУИ (n=25)		Здоровые дети и дети с низкой степенью риска развития ВУИ (n=28)	
	1-2 месяца	1 год	1-2 месяца	1 год	1-2 месяца	1 год
Эритроциты, $10^9/\text{л}$	$3,62 \pm 0,23^*$	$3,64 \pm 0,18^*$	$3,77 \pm 0,19$	$3,81 \pm 2,1$	$3,88 \pm 0,18$	$3,9 \pm 0,18$
Гемоглобин, г/л	$113,89 \pm 8,2^*$	$117,54 \pm 7,6^*$	$120,42 \pm 9,1$	$125,31 \pm 8,9$	$125,68 \pm 7,8$	$128,45 \pm 9,1$
Цветовой показатель	$0,89 \pm 0,03$	$0,91 \pm 0,02^*$	$0,88 \pm 0,03$	$0,94 \pm 0,03$	$0,9 \pm 0,03$	$0,98 \pm 0,02$
Лейкоциты, $10^9/\text{л}$	$9,77 \pm 2,14^*$	$7,32 \pm 1,87$	$8,06 \pm 1,57$	$7,89 \pm 1,24$	$8,45 \pm 1,48^*$	$6,95 \pm 1,28$
Эозинофилы, %	$3,25 \pm 1,92$	$4,28 \pm 1,86$	$2,08 \pm 0,49$	$3,25 \pm 1,07$	$2,27 \pm 1,02$	$2,47 \pm 1,04$
Нейтрофилы, %	$38,25 \pm 2,92$	$36,29 \pm 3,47$	$37,67 \pm 5,64$	$36,41 \pm 3,81$	$36,75 \pm 3,47$	$37,25 \pm 3,25$
Лимфоциты, %	$52,06 \pm 4,21$	$52,18 \pm 3,45$	$54,86 \pm 3,78$	$53,67 \pm 2,98$	$60,12 \pm 3,01$	$58,25 \pm 4,36$
Моноциты, %	$6,34 \pm 1,24$	$5,185 \pm 1,08$	$6,25 \pm 1,67$	$5,48 \pm 1,24$	$7,17 \pm 1,12$	$7,32 \pm 1,06$
СОЭ, мм/час	$3,4 \pm 1,41$	$5,2 \pm 1,65$	$3,2 \pm 1,45$	$6,1 \pm 2,54$	$3,8 \pm 2,67$	$5,8 \pm 2,58$

* – $p < 0,05$ по сравнению со здоровыми детьми

ребенком в привычных для него условиях, опрос родителей и воспитателей.

Нормативы для оценки психического развития детей и подростков в соответствии с возрастом содержатся в сборниках морфофункциональных констант детского организма, руководствах и учебниках по пропедевтике детских болезней. Как правило, шкалы и таблицы, в которых указываются эти нормативы, объемны и трудоемки. Нами разработана шкала оценки нервно-психического развития по месяцам с учетом сроков появления навыков.

Шкала валидирована в учреждении здравоохранения «Витебская городская центральная детская поликлини-

ка» филиал №1 Детской поликлиники № 1 г. Витебска совместно с неврологом.

По разработанной нами шкале проводится ежемесячная количественная оценка у ребенка до года основных показателей развития, которые оцениваются по четырех-балльной системе (оптимальное развитие функции – 3 балла, ее отсутствие – 0 баллов) с учетом динамики нормального возрастного развития. Оптимальная оценка по шкале возрастного развития соответствует 15 баллам.

На каждом возрастном этапе оценивается нервно-психическое развитие по следующим параметрам: грубая и тонкая моторики, речь или предречевое развитие,

Таблица 6. Шкала оценки нервно-психического развития детей первого года жизни (Косенкова Е.Г., Лысенко И.М., Волчекская С.П.)

Показатель	Оценка ответа, баллы			
	1 месяц			
	3	2	1	0
Безусловные рефлексы	Все безусловные рефлексы вызываются симметрично	Требуют более длительной стимуляции или быстро угасают, или асимметричны	Вызываются не все или после длительного латентного периода, быстро истощаются или стойко ассиметричны	Не вызываются большинство рефлексов
Мышечный тонус	Симметричный флексорный	Легкая непостоянная асимметрия или тенденция к гипотонусу, или гипертонусу	Постоянная асимметрия, гипотонус или гипертонус	Поза опистотонуса или лягушки, или эмбриона
Асимметричные шейные тонические рефлексы	При повороте головы в сторону непостоянно разгибает «лицевую» руку	–	Постоянное разгибание или отсутствие разгибания руки при повороте головы в сторону	Поза фехтовальщика
Крупная моторика	Поднимает подбородок, лежа на животе	Отсутствие поднимания головы	–	–
Сенсорные реакции	Вздрагивает, моргает при резком звуке, плачущий и кричащий ребенок успокаивается при резком звуке, длительное слуховое сосредоточение	Сомнительность одной из реакций	Отсутствие одной из реакций	Все реакции отсутствуют
2 месяц				
Безусловные рефлексы	Все безусловные рефлексы вызываются симметрично, но не резко выражены и непостоянны	Тенденция к угасанию только рефлекса опоры и шага	Все рефлексы непостоянны, или одни постоянны, другие резко снижены, или стойкое их угнетение	Все рефлексы усилены или отсутствуют
Мышечный тонус	Симметричный, флексорный	Увеличение объема пассивных движений или их асимметрия, или затруднение разведения бедер	Выраженное ограничение или увеличение пассивных движений	Поза опистотонуса или лягушки, или эмбриона
Асимметричные шейные тонические рефлексы	При повороте головы в сторону непостоянно разгибает «лицевую» руку	При повороте головы в сторону поза фехтовальщика непостоянна	При повороте головы в сторону поза фехтовальщика постоянно, длительно держится	Фиксирован в позе фехтовальщика
Крупная моторика	Удерживает голову лежа на животе, в вертикальном положении удерживает голову, кратковременно поднимает плечи, лежа на животе	В вертикальном положении приподнимает голову, но непостоянно удерживает	Поднимает подбородок, лежа на животе, голову не держит	Не удерживает голову, только защитный рефлекс
Сенсорные реакции	Длительное зрительное сосредоточение, длительно следит за движущимся предметом в горизонтальной плоскости, начинает гулить	Фиксирует игрушку взглядом, но прослеживание фрагментарно	Фиксация и прослеживание непостоянно	Отсутствие фиксации и прослеживания

3 месяца

Безусловные рефлексы	Выражена тенденция к угасанию всех рефлексов, реакции опоры и шага нет	Отсутствие тенденции к угасанию некоторых рефлексов, или вызываются непостоянно большинство рефлексов	Все рефлексы вызываются, или некоторые усилены	Все рефлексы усилены, или все отсутствуют, кроме рефлексов орального автоматизма
Крупная моторика	Выпрямление ног при опоре на твердую поверхность, лежа на животе опора на предплечья (угол 90 градусов), удерживает голову вертикально	Неуверенная опора на предплечья, в вертикальном положении неустойчиво держит голову	Нет опоры на предплечья, не удерживает голову в вертикальном положении	Лежа на животе, поднимает, но не удерживает голову
Тонкая моторика	Синхронное движение рук в положении лежа на спине, протягивает руки, тянет руки в рот	Асинхронное движение рук в положении лежа на спине, протягивает руки, тянет руки в рот	Несинхронное движение рук в положении лежа на спине, руки в рот не тянет	–
Сенсорные реакции	Зрительное сосредоточение и прослеживание в вертикальной и горизонтальной плоскости, длительно рассматривает свои руки, хорошо гулит	Зрительное сосредоточение преимущественно в горизонтальной плоскости, кратковременно рассматривает свои руки, начинает гулить	Зрительное сосредоточение кратковременное, прослеживания нет	Отсутствие сосредоточения и прослеживания
Социальное поведение	Отвечает комплексом оживления в ответ на эмоциональное обращение, узнает мать	Неполный комплекс оживления	Кратковременное оживление	Отсутствие комплекса оживления, безразличие ребенка

4 месяц

Крупная моторика	Поворачивается со спины на живот, пытается прыгать	Поворачивается, на живот только в одну сторону	Поворачивается редко, с живота может «падать» на спину	Нет поворота на живот
Тонкая моторика	Удерживает игрушку и тянет в рот	Удерживает игрушку кратковременно, пытается взять в рот	Плохо удерживает игрушку	Не удерживает игрушку
Сенсорные реакции	Поворачивает голову на звук, узнает мать и близких, переводит взгляд с объекта на объект	Поворачивает голову на звук, кратковременно рассматривает лица и предметы	Зрительное и звуковое сосредоточение минимально	Нет зрительного и звукового сосредоточения
Социальное поведение	Перестает плакать, когда с ним разговаривают, старается добиться внимания родителей плачем	Кратковременно перестает плакать, когда с ним разговаривают	Плохо реагирует на речь, успокаивается только на руках	-
Предречевое развитие	Певучие гуление и смех	Слабо выраженное певучие гуление, или отсутствует смех	Начальное гуление вместо певучего	Не гулит

5 месяц

Крупная моторика	Лежа на животе опора на вытянутые руки, подтягивает ноги и засовывает их в рот, лежа на спине	Кратковременная опора на вытянутые руки лежа на животе, подтягивает ноги и засовывает их в рот, лежа на спине	Опора на предплечья, трогает ноги руками	Кратковременная опора на предплечья, лежа на животе
Тонкая моторика	Захватывает игрушку, манипулирует ей, кладет соску в рот	Захватывает игрушку, манипуляция ограничена	Удерживает игрушку, не манипулирует	Удерживает игрушку кратко- временно, может тянуть в рот
Сенсорные реакции	Узнает голос матери, различает интонацию, беспокоится или оживляется	Узнает голос матери, беспокоится на негативные эмоции	Отсутствует адекватная реакция на голос матери	Плохо локализует источник звука
Социальное поведение	Старается добиться внимания родителей плачем, дружелюбен к детям	Старается добиться внимания плачем	Отсутствует адекватная реакция на внимание родителей	Ребенок «сам в себе»
Предречевое развитие	Певучие гуление с цепочками звуков, хохочет, хнычет	Отсутствуют цепочки звуков в гулении	Слабо выраженное гуление, нет смеха	Начальное гуление или короткие отдельные звуки

6 месяцев				
Крупная моторика	Лежа на спине при легкой тракции садится, нижний рефлекс Ландау «+»	При тракции за руки подтягивается, но не садится, поворачивается на бок, опираясь на одну руку	При тракции за руки только поднимает голову, лежа на животе опора только на предплечья	Лежа на животе упирается на предплечья, удерживает голову, при тракции запрокидывает голову
Тонкая моторика	Удерживает бутылочку, захватывает игрушку с любой стороны	Удерживает бутылочку, кладет соску в рот	Захватывает предметы, расположенные только перед собой	Предмет удерживает кратковременно, не развито активное внимание
Сенсорные реакции	Понимает свое имя, поворачивается на звук, если внимание не отвлечено на игрушку	Понимает имя не всегда, не развито активное внимание	Имя не понимает	Кратковременные реакции сосредоточения на свет, звук
Социальное поведение	Тянется, чтобы его взяли, рассматривает окружающие предметы и людей	Не рассматривает предметы, плохо дифференцирует своих и чужих	Отсутствие дифференцированной реакции на новое чужое лицо	Не интересуется окружающими
Предречевое развитие	Короткие лепетные звуки	Лепет малоактивный	Гулечение с цепочками звуков	Отдельные гласные звуки
7 месяцев				
Крупная моторика	Посаженный ребенок сидит, опираясь на руки, может стоять на четвереньках, ползать на животе	Сидит только при поддержке, не ползает на животе, слабый рефлекс Ландау	Не сидит, не ползает, не поворачивается со спины на живот и обратно, рефлекс Ландау не сформирован	Длительно лежит на животе с опорой на предплечья, на животе опора на вытянутые руки редкая, эпизодическая
Тонкая моторика	Похлопывает рукой по игрушке, появляется щипковый захват, удерживает два кубика	Одна или две реакции из перечисленных в оценке 3	Нет похлопывающих движений руками, нет манипуляции предметом	Манипуляции с игрушкой минимальны
Сенсорные реакции	Узнает голоса близких, понимает свое имя в компании людей, «отвечает», когда зовут	Четко одна или две реакции из оценки 3	Имеется одна реакция из оценки 3	Имя не понимает
Социальное поведение	Отличает близких и чужих людей по внешнему виду, тянется на руки, обнимает и целует близких, реакция страха сменяется познавательным интересом	Четко одна или две реакции из оценки 3	Имеется одна реакция из оценки 3	Не интересуется окружающими
Предречевое развитие	Постоянный активный лепет	Малоактивный лепет	Слоги произносит редко	Лепет отсутствует
8 месяцев				
Крупная моторика	Самостоятельно садится, начинает ползать, пытается вставать у опоры	Одна из реакций оценки 3 сомнительна	Сидит с опорой, не садится, не ползает или ползает на животе	Самостоятельно не сидит, на четвереньках не стоит
Тонкая моторика	Отталкивает и кидает предмет, манипулирует двумя, тремя предметами, трясет колокольчик	Одна из реакций оценки 3 сомнительна	Имеется одна реакция из оценки 3	Тянет игрушку только в рот
Сенсорные реакции	Прислушивается к разговору, понимает вопрос «где?», положительно реагирует на свое отражение в зеркале	Одна из реакций оценки 3 сомнительна	Имеется одна реакция из оценки 3	Реакции из оценки 3 сомнительны
Социальное поведение	Не любит оставаться один, игровой контакт с взрослыми, четкая дифференцировка «своих и чужих»	Игровой контакт в определенной ситуации, четкая дифференцировка «своих и чужих»	Сомнительная дифференцировка «своих и чужих», игровой контакт отсутствует	Не дифференцирует «своих и чужих», при общении только комплекс оживления
Предречевое развитие	Фразовый лепет – четыре и более слогов, интонационно-выразительный лепет	Малоактивный лепет, без интонационной выразительности	Изредка повторяет цепочки звуков	Лепет отсутствует

9 месяцев				
Крупная моторика	Садится из любого положения, хорошо ползает, встает и переступает у опоры, сохраняет равновесие при манипуляции с предметами	Одна из реакций оценки 3 сомнительна	Сидит только с опорой, не делает попытки встать, либо все реакции оценки 3 сомнительны	Не сидит, не ползает
Тонкая моторика	Четко берет мелкие предметы двумя пальцами, может вложить предмет в коробку, может играть с движущимися игрушками	Не берет игрушку двумя пальцами, а всей рукой, испытывает затруднение в складывании предметов	Манипулирует всей рукой	Выполняет только простые двигательные реакции
Сенсорные реакции	Слушает тиканье часов, плачет вслед за плачущим, отвечает действием на словесные инструкции	Одна из реакций оценки 3 сомнительна	Реакции оценки 3 сомнительны	Мало интересуется окружающим
Социальное поведение	Играет в «ладушки», показывает какой большой, ищет спрятанную игрушку, хорошо общается при помощи жестов	Одна из реакций оценки 3 сомнительна	Реакции оценки 3 сомнительны	Нет игрового контакта, не общается с помощью жестов
Предречевое развитие	Произносит слоги «ма-ма», «па-па», интонационно-мелодическая имитация фразы	Грубый лепет, интонационно-мелодическая имитация фразы отсутствует	Скучный малоактивный лепет	Лепет редко
10 месяцев				
Крупная моторика	Ходит с поддержкой, самостоятельно стоит, может делать отдельные шаги	Одна из реакций оценки 3 сомнительна	Не стоит самостоятельно, не пытается ходить с поддержкой	Не встает у опоры
Тонкая моторика	Подражательные движения рук (машет «до свиданья»), под контролем глаз вкладывает пальца в отверстия, поднимает крышку, осознанно играет с чашкой и ложкой, правильно подносит их ко рту	Не выражены подражательные движения, трудности координации «глаз-рука»	Нет подражательных движений, грубый дефицит мелкой моторики	Нет пальцевого захвата, манипуляция слабо выражена
Сенсорные реакции	Качает головой, «да» или «нет», реагирует на музыку, пение, голосом сигнализирует о биологических нуждах, проявляет свою любовь	Одна, две из реакций оценки 3 сомнительны	Реакции оценки 3 сомнительны	Мало интересуется окружающим
Социальное поведение	Находит спрятанную игрушку, понимает одобрение или неодобрение окружающих, рост объема подражательных движений, жестов	Игровой контакт ограничен, мало подражания, преобладают отрицательные эмоции	Малоактивен, не подражает жестам, эмоциональная реакция слабо выражена	Нет игрового контакта, не общается с помощью жестов, или контакт ограничен звуковыми реакциями
Предречевое развитие	Хорошо подражает звукам и слогам, лепетные слова	Мало звуковых сочетаний, нет лепетных слов	Лепетные слоги, нет звуковых сочетания	Лепет малоактивный
11 месяцев				
Крупная моторика	Стоит без опоры, приседает, может ходить без опоры либо держась одной рукой	Одна из реакций оценки 3 сомнительна	Не стоит без опоры, и все реакции оценки 3 сомнительны	Не становится на ноги
Тонкая моторика	Переворачивает страницы, удерживает три кубика, может указывать на предмет пальцем, части тела, игрушки, любит открывать или закрывать что-либо	Одна из реакций оценки 3 сомнительна	Две и более реакции из оценки 3 сомнительны	Манипулятивная и подражательная деятельность слабо выражена
Сенсорные реакции	Интересуется заводными игрушками, начинает рассматривать картинки в книжке, понимает название отдельных предметов	Одна из реакций оценки 3 сомнительна	Зрительное и слуховое внимание быстро истощается	Зрительное и слуховое сосредоточение только на «угрожаемые» раздражители

Социальное поведение	Понимание запрета нельзя, начинает выполнять простые просьбы, избирателен в отношениях с окружающими	Одна из реакций оценки 3 сомнительна	Две и более реакции из оценки 3 сомнительны	Социальный контакт с узким кругом близких людей
Предречевое развитие	Имитирует звуки слов и действия, хорошо понимает значение слов, слыша их в различных ситуациях, говорит лепетные слова «ма-ма», «та-та», «ба-ба»	Плохо понимает обращенную речь, имитирует звуки слов и действия мало, преобладают лепетные слоги	Слоговой лепет резко ограничен, имитирует звуки слов и действия, непонимание обращенной речи	Обращенную речь не понимает, звуки не имитирует, преобладают лепетные слоги
12 месяцев				
Крупная моторика	Может самостоятельно ходить: первые неуверенные шаги, вероятны падения и спотыкания	Ходит при поддержке за одну руку, уверенно ходит у опоры	Ходит при поддержке только за две руки, неуверенно ходит у опоры	Стоит у опоры, переступает
Тонкая моторика	Пользуется чашкой с ложкой, радуясь, хлопает в ладоши, пользуется расческой, прибирает мелкие детали	Одна из реакций оценки 3 сомнительна	Две и более реакции из оценки 3 сомнительны	Грубый дефицит мелкой моторики
Сенсорные реакции	Узнает себя и взрослых на фотографии, понимает «схему тела», частично показывает на себе, явно пытается пить, соотносит свои действия с услышанным	Одна из реакций оценки 3 сомнительна	Две и более реакции из оценки 3 сомнительны	Отсутствует координированная связь между слуховым и зрительным раздражителем и ответным действием
Социальное поведение	Обращается со взрослыми при помощи словосочетаний пытается помочь в одевании, выполняет более сложные команды («возьми и дай»), подчиняется простым инструкциям	Одна из реакций оценки 3 сомнительна	Две и более реакции из оценки 3 сомнительны	Отсутствует реакция на речевое обращение, простые команды не понимает
Речь	Может произносить непонятные фразы, контролирует интонацию и произношение, может произносить от 2 до 6 простых слов, соотносит лепетные слова с лицами и предметами	Одна из реакций оценки 3 сомнительна	Две и более реакции из оценки 3 сомнительны	Лепет, не понимает обращенную речь

социальное поведение, сенсорные реакции. Мы оценивали нервно-психическое развитие детей в возрасте 1, 3, 6, 9 и 12 месяцев.

При оценке 11-15 баллов на одном возрастном этапе в большинстве случаев можно расценивать как вариант возрастной нормы. Оценка 6-11 баллов свидетельствует о задержке развития. Группу детей с оценкой ниже 5 баллов составляют большие с тяжелой общей задержкой развития в результате органического поражения центральной нервной системы (табл. 7).

Из таблицы 7 видно, что при оценке суммы баллов в разные декретивные возраста у детей с реализацией внутриутробной инфекции отмечается задержка моторного развития по сравнению со здоровыми детьми

и группы риска внутриутробного инфицирования.

Если рассматривать нервно-психическое развитие по основным линиям развития, то у детей первой группы чаще встречались отставание в развитие речи, тонкой и грубой моторики.

Для диагностики заболеваний нервной системы, проявляющихся специфической задержкой психомоторного развития, важное значение имеет оценка сопутствующих задержке развития неврологических и психопатологических синдромов.

Синдром представляет собой сочетание и повторяемость взаимосвязанных между собой симптомов. Он является связующим звеном между симптомами, нозо-

Таблица 7. Показатели нервно-психического развития детей до одного года

Группы	1 месяц	3 месяца	6 месяцев	9 месяцев	1 год
Дети с реализовавшейся ВУИ	10,2±1,54	10,2±1,42	9,7±1,36*	10,1±1,54*	10,9±1,94*
Дети с высокой и средней степенью риска реализации ВУИ	11,3±1,68	12,1±1,75	11,3±1,82	11,8±2,35	13,1±1,68*
Здоровые дети и дети с низким риском реализации ВУИ	13,3±1,41	14,2±1,84	13,8±2,38	14,6±1,97	14,7±1,87

* - $p < 0,05$, по отношению к здоровым детям и детям с низким риском реализации ВУИ

логическим диагнозом и отражает основные патогенетические механизмы заболевания, а часто и уровень поражения центральной нервной системы. Возрастная незрелость нервной системы ребенка первого года жизни определяет фрагментарность и дифференцированность наблюдаемых у него синдромов. Организм, особенно новорожденного и грудного ребенка, реагирует на различные вредности ограниченным числом типовых реакций, характер которых, в первую очередь, зависит от возрастной фазы нервно-психического развития.

Ниже представлены основные синдромы, отражающие преимущественный тип нервно-психического реагирования на первом году жизни (табл. 8).

Часто встречались такие синдромы, как синдром гиперактивности, синдром двигательных дисфункций, синдром вегето-висцеральных дисфункций (табл. 5.6). В структуре психических нарушений у детей с ВУИ в воз-

расте до года доминирующее положение занимали такие синдромы, как гипер- и гиповозбудимость (7,9% и 6,6%), а также синдром двигательных дисфункций (9,2%). У 4 детей отмечалась смена синдрома гиповозбудимости на синдром двигательных дисфункций.

Выводы

1. У детей с реализованной внутриутробной инфекцией чаще встречается дисгармоничное развитие за счет дефицита массы тела.

2. У пациентов с реализовавшейся инфекцией и у пациентов группы риска по реализации ВУИ отмечается повышение индекса резистентности (0,46 и 0,32 в I и II группах соответственно).

Таблица 8. Основные синдромы нарушения нервно-психического развития у детей первого года жизни

Патология	Дети с реализованной ВУИ, n=23	Дети с высокой и средней степенью риска реализации ВУИ (n=25)	Здоровые дети и дети с низким риском реализации ВУИ, n=28
Синдром гиперактивности	4	2	1
Синдром гиповозбудимости	3	2	-
Синдром двигательных дисфункций	5	2	-
Синдром вегетативно-висцеральных дисфункций	3	1	-
Церебрастенический синдром	1	-	-
Синдром минимальных мозговых дисфункций	1	1	1
Судорожный синдром	3	1	-
Психическое развитие соответствует норме	8	16	26

3. Младенцы с реализовавшейся ВУИ и дети с высокой и средней степенью риска реализации ВУИ чаще, чем их здоровые сверстники, страдают аллергическими заболеваниями, заболеваниями крови (анемия).

4. Запоздалое формирование двигательных и речевых навыков, эмоциональных реакций на первом году жизни отмечалось у большинства детей с реализовавшейся ВУИ.

5. Выявленные отклонения в психомоторном развитии детей, перенесших ВУИ, подтверждают целесообразность пристального наблюдения невролога за пациентами группы риска по реализации ВУИ вне зависимости от наличия или отсутствия неврологической симптоматики при рождении. Такие младенцы нуждаются в ежеквар-

тальных курсах реабилитации даже при незначительных нарушениях со стороны ЦНС.

Литература

1. Акушерство. Национальный учебник / Под ред. С.Н. Занько, Л.Е. Радецкой. – Мн.: Вышэйшая школа, 2013. – С. 485-530.
2. Лысенко, И.М. Особенности течения и заболевания периода новорожденности. Уч.-метод. пособие / И.М. Лысенко. – Витебск: изд-во УО «ВГМУ», 2014. – 267 с.
3. Пропедевтика детских болезней. Пособие / Под ред. И.М. Лысенко. – Витебск: изд-во УО «ВГМУ», 2014. – 401 с.

Clinical characteristics of health of children with intrauterine infections or from risk groups of realization of intrauterine infections in infancy

E.G. Kosenkova, I.M. Lysenko, G.K. Barkun, L.N. Zhuravleva, A.L. Zhukov

Educational institution "Vitebsk State Order of People's Friendship Medical University"

Abstract

This work is dedicated to the investigation of the neurological and physical development of children with intrauterine infections or of children from risk group of realization of intrauterine infections. We have suggested the method of early diagnostics of neurophysical disturbances in patients.

Key words: children, infection, neurophysical, physical development, development scale.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Роль цитогенетики в генезе предменструального синдрома

Л. В. Пахаренко

ГВУЗ «Ивано-Франковский национальный медицинский университет», Украина

Реферат

В статье приведены данные исследования функционального состояния генома нейтрофильных гранулоцитов крови у женщин с предменструальным синдромом (ПМС). Обследовано 89 женщин с данным заболеванием и 28 женщин без диагноза ПМС. Нами установлено, что у больных ПМС имеется тенденция к нарушению процессов реализации генетической информации на клеточном уровне при отдельных формах заболевания. Так, для женщин с цефалгической формой характерным было снижение уровня полового хроматина, увеличение ядрышкового индекса, частоты клеток с микроядрами, а также тенденция к увеличению количества нейтрофилов с патологическими измененными ядрами. Особенностью кризисной формы являлось уменьшение полового хроматина и снижение частоты патологически измененных ядер и микроядер. У больных отечной формой ПМС изменения функционирования генома проявлялись в увеличении ядрышкового индекса и количества клеток с микроядрами.

Ключевые слова: предменструальный синдром, нейтрофильные гранулоциты крови, функциональное состояние генома.

Введение

Предменструальный синдром (ПМС) – это функциональное расстройство центральной нервной системы под влиянием неблагоприятных экзо- или эндогенных факторов на фоне приобретенной или врожденной лабильности гипоталамо-гипофизарно-овариальной системы [1].

Вклад генетических факторов в патогенез ПМС остается наименее изученным. Имеется достаточно исследований, которые указывают на наличие генетической предрасположенности развития данной патологии. В основном они касаются изучения семейного анамнеза и наличия сильного генетического эффекта ПМС среди близнецов [2, 3, 4]. «Горизонтальный» генетический элемент подтверждается и «вертикальным». Так, была обнаружена сильная корреляционная связь наличия ПМС между финскими детьми и их матерями [5].

Прогнозирование развития определенного заболевания является сложным процессом. Можно попробовать оценить генетическую предрасположенность организма к болезни на основе изучения полиморфизма различных генов. В генезе ПМС уже доказана роль генов транспортеров серотонина. Такие симптомы, как повышенная тревожность, депрессия, агрессивность ассоциируют с 5-НТТ полиморфизмом гена транспортера серотонина [6, 7, 8, 9].

Реализация наследственной информации определяется функциями клетки, что может обуславливать развитие, течение и тяжесть заболевания. Нейтрофильные гранулоциты периферической крови могут выступать

в качестве факторов экспрессии генов. Изменение их количества, фагоцитарной активности, конденсации ядерного хроматина приводят к изменениям фагоцитоза, что происходит с участием определенных генов [10, 11]. В доступной литературе мы не нашли сообщений о влиянии значения функции периферического генома на развитие и течение ПМС.

Цель исследования

Изучение особенностей функционального состояния генома нейтрофильных гранулоцитов крови у женщин с ПМС.

Материал и методы исследования

89 женщин репродуктивного возраста с диагнозом ПМС составили основную группу. В контрольную группу вошли 28 женщин без диагноза ПМС. Клиническое наблюдение проводилось на базе женских консультаций №2 и №3 Ивано-Франковского клинического родильного дома. Диагноз предменструального синдрома выставляли на основе наличия циклической манифестации симптомов болезни в лютеиновой фазе менструального цикла после сбора анамнеза и ведения пациенткой дневника самонаблюдения на протяжении 2–3 менструальных циклов [1]. Клиническую форму заболевания (отечная, нейropsychическая, цефалгическая и кризисная) определяли согласно классификации В. П. Сметник [12].

Критерии включения больных в группу наблюдения: репродуктивный возраст (18–44 года), регуляр-

ный менструальный цикл, наличие ПМС, письменное согласие.

Критерии исключения пациентов из исследования: беременность, лактация, расстройства менструального цикла, наличие очаговой патологии молочных желез, дисфункциональные маточные кровотечения невыясненной этиологии, острые воспалительные процессы органов малого таза, опухоли матки и яичников невыясненной этиологии, гиперпластические процессы эндометрия, генитальный эндометриоз, тяжелая соматическая патология в анамнезе (заболевания сердечно-сосудистой, мочевыделительной, пищеварительной, дыхательной систем, заболевания крови), органическая патология центральной нервной системы, психические заболевания, гормональные опухоли, сахарный диабет, заболевания надпочечников, злокачественные образования в настоящее время или в анамнезе, предменструальное дисфорическое расстройство, острые воспалительные или вирусные заболевания или обострение хронических воспалительных заболеваний на протяжении последних трех месяцев, а также женщины, которые принимали психотропные препараты или гормональную терапию в течение последних трех месяцев.

Оценку функционального состояния нейтрофильных гранулоцитов периферической крови проводили в аккредитованной генетической лаборатории кафедры медицинской биологии с курсом медицинской генетики ГБУЗ "Ивано-Франковский национальный медицинский университет". Мазки периферической крови высушивали и фиксировали метанолом. Окраску по Фельгену проводили в модификации Л. Е. Ковальчук и соавт. [13]. Препараты изучали с помощью оптического электронного комплекса "Метаскан-2". В каждом препарате исследовали 100 клеток. Анализировали следующие цитологические показатели: индекс хроматизации – соотношение количества ядер с преобладанием эухроматина к числу ядер с преобладанием гетерохроматина, ядрышковый индекс – соотношение количества ядер с ядрышком к общему количеству ядер;

половой хроматин – процент клеток с гетеропикнотической X-хромосомой; патологически измененные ядра – процент клеток с морфологическими изменениями кариоплазмы и/или кариолемы.

Для статистического анализа использовали программу Statistica 6.0. Вычисляли среднюю арифметическую величину (M), стандартную ошибку среднего (m), достоверность различий результатов исследования (p). Для сравнения двух независимых групп по одному признаку применяли непараметрический критерий Манна-Уитни. Разницу между величинами, которые сравнивались, считали достоверной при $p < 0,05$.

Результаты исследования

При оценке показателей функционального состояния нейтрофильных гранулоцитов периферической крови обращает на себя внимание только изменение величины полового хроматина (гетеропикнотической X хромосомы) у больных ПМС в сравнении со значениями здоровых женщин (табл.). Снижение уровня данного показателя на 10,09 % у пациентов основной группы относительно женщин контрольной группы ($p=0,02$) происходило в основном за счет уменьшения его уровня на 23,06 % ($p < 0,001$) у больных кризовой формой заболевания и на 15,90 % ($p=0,02$) – цефалгической формой ПМС. В то же время, уровень полового хроматина у женщин с отечной формой практически не отличался от уровня здоровых обследованных, а у женщин с нейropsychической формой можно наблюдать тенденцию к его снижению ($p=0,07$). При этом отмечается тенденция к увеличению частоты ядер нейтрофилов, которые содержали ядрышко, у всех больных ПМС. Наиболее заметным было увеличение ядрышкового индекса у женщин с отечной и цефалгической формами ПМС (соответственно на 6,75 % и 6,19 %). У больных с этими формами заболевания также зарегистрировано увеличение частоты клеток с микроядрами соответственно на 36,04 % и 55,86 % относительно группы контроля.

Таблица Цитологические показатели нейтрофильных гранулоцитов периферической крови у больных предменструальным синдромом и здоровых женщин, $M \pm m$ %

Показатель	Основная группа, n=89					
	Контрольная группа, n=28	Отечная форма, n=29	Нейropsychическая форма, n=39	Цефалгическая форма, n=11	Кризовая форма, n=10	Всего, n=89
Нейтрофилы	49,96±0,88	48,90±0,88	48,79±0,71	47,82±0,81	47,60±1,41	48,57±0,46
Лимфоциты	29,64±0,72	29,38±0,57	31,48±0,50	31,27±0,86	30,20±0,57	30,57±0,31
Другие лейкоциты	20,39±0,64	21,72±0,73	20,05±0,69	21,82±1,02	22,20±1,09	21,06±0,43
Эухроматин	49,64±0,21	49,45±0,18	49,82±0,19	50,18±0,40	50,00±0,42	49,76±0,12
Гетерохроматин	50,36±0,21	50,55±0,18	50,18±0,19	49,82±0,40	50,00±0,42	50,24±0,12
Половой хроматин	29,05±1,08	28,09±1,19	26,10±1,11	24,43±1,53**	22,35±1,34*	26,12±0,68*
Ядрышковый индекс	7,11±0,69	7,59±0,53	7,15±0,53	7,55±1,03	7,20±1,17	7,35±0,34
Патологически измененные ядра	7,75±0,68	7,72±0,37	7,85±0,42	8,45±0,67	6,50±0,85	7,73±0,25
Микроядра	1,11±0,24	1,51±0,20	1,15±0,16	1,73±0,43	0,60±0,31	1,28±0,12
Индекс хроматизации	0,99±0,01	0,98±0,01	0,99±0,01	1,01±0,02	1,00±0,02	0,99±0,01

* – достоверность отличия показателя относительно контрольной группы $p=0,02$;

** – достоверность отличия показателя относительно контрольной группы $p < 0,001$

Особенностью цефалгической формы была выраженная тенденция к увеличению количества нейтрофилов с патологически измененными ядрами (на 9,03 % в сравнении с показателем здоровых женщин) при незначительной склонности к эухроматизации этих ядер. И, напротив, кризовая форма характеризовалась тенденцией к снижению частоты патологически измененных ядер и микроядер (соответственно на 16,13 % и 45,95 %).

Такие изменения генома у отдельных больных могут свидетельствовать о его нестабильности, снижении активности иммунной системы, а также приводить к расстройствам механизмов реализации генетической информации.

Выводы

У женщин с ПМС имеется тенденция к нарушению процессов реализации генетической информации на клеточном уровне при отдельных формах заболевания. Так, для больных цефалгической формой характерным было снижение уровня полового хроматина, увеличение ядрышкового индекса, частоты клеток с микроядрами, а также тенденция к увеличению количества нейтрофилов с патологическими измененными ядрами. Особенностью кризовой формы являлось уменьшение полового хроматина и снижение частоты патологически измененных ядер и микроядер. У больных отеочной формой ПМС изменения функционирования генома проявлялись в увеличении ядрышкового индекса и количества клеток с микроядрами.

Перспективой дальнейших исследований является изучение состояния хромосомного аппарата у женщин с ПМС.

Литература

1. Наказ № 676 МОЗ України від 31. 12. 2004 "Про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги".
2. Condon, J. T. The premenstrual syndrome: a twin study / J. T. Condon // Br. J. Psychiatry. – 1993. – V. 162. – P. 481-486.
3. Jahanfar, S. The heritability of premenstrual syndrome / S. Jahanfar, M. S. Lye, I. S. Krishnarajah // Twin Res Hum Genet. – 2011. – V. 14 (5). – P. 433-436.
4. Treloar, S.A. Genetic and environmental influences on premenstrual symptoms in an Australian twin sample / S. A. Treloar, A. C. Heath, N. G. Martin // Psychol. Med. – 2002. – V. 32 (1). – P. 25-38.
5. Dalton, K. Incidence of the premenstrual syndrome in twins / Dalton K., Dalton M. E., Guthrie K. // BMJ. – 1987. – V. 295. – P. 1027-1028.
6. Аганезова, Н. В. Ассоциация функциональных вариантов генов транспортеров дофамина и серотонина с психовегетативными симптомами у женщин с предменструальным синдромом / Н.В. Аганезова, [и др.] // Молекулярная медицина. – 2011. – №3. – С. 40-46.
7. Аганезова, Н. В. Эмоционально-личностные характеристики женщин с предменструальным синдромом и функциональный полиморфизм гена транспортера серотонина / Н. В. Аганезова, [и др.] // Обзорные психиатрии и медицинской психологии. – 2011. – №2. – С. 17-22.
8. Gingnell, M. Neuroticism-related personality traits are related to symptom severity in patients with premenstrual dysphoric disorder and to the serotonin transporter gene-linked polymorphism 5-HTTLPR / M. Gingnell, [et al.] // Arch. Womens Ment. Health. – 2010. – V. 13 (5). – P. 417-423.
9. Praschak-Rieder, N. Role of family history and 5-HTTLPR polymorphism in female seasonal affective disorder patients with and without premenstrual dysphoric disorder / N. Praschak-Rieder, [et al.] // Eur. Neuropsychopharmacol. – 2002. – V. 12 (2). – P. 129-134.
10. Герасимов И. Г. Функциональная неоднородность нейтрофилов / И. Г. Герасимов // Клиническая лабораторная диагностика. – 2006. – №2. – С. 34-36.
11. Ковальчук Л.Є. Цитохімічні аспекти функціонального стану геному та розвитку мультифакторних хвороб / Л.Є. Ковальчук // Галицький лікарський вісник. – 2002. – Т.10, №4. – С. 33-36.
12. Сметник, В. П. Неоперативная гинекология: Руководство для врачей. Книга 1 / В. П. Сметник, Л. Г. Тумилович. – СПб.: СОТИС, 1995. – С. 129-138.
13. Рац. пропозиція 30/2319 Івано-Франківськ Виявлення ДНК в цитологічних препаратах / [Ковальчук Л. Є., Ковальчук Н. В., Ілік В. В.]; заявник і патентовласник Івано-Франк. держ. мед. ун-т. – 1997.

The role of cytogenetics in the Genesis of premenstrual syndrome

L. V. Pakharenko

SHEE "Ivano-Frankivsk National Medical University", Ukraine

Abstract

The article presents data from study of functional state of the genome of blood neutrophilic granulocytes in women with premenstrual syndrome (PMS). 89 women with the disease and 28 women without diagnosis of PMS were examined. It was found that patients with certain forms of PMS have tendency to disruption of realization of genetic information at the cellular level. Thus, women with cephalgic form of the disease were characterized by reduction of sex chromatin, increase of nucleolar index, frequency of cells with micronuclei and the tendency to increase the number of neutrophils with abnormal nuclei. The feature of crisis form was the reduction of sex chromatin and frequency of abnormal nuclei and micronuclei. Changes in the functioning of genome in patients with edematous form of PMS result in increased nucleolar index and the number of cells with micronuclei.

Key words: premenstrual syndrome, neutrophilic granulocytes of blood, functional state of genome.

Течение и исходы беременности при лимфомах (состояние проблемы и собственный опыт)

В.И. Медведь, Е.М. Дуда

ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии»
Национальной академии медицинских наук Украины, г. Киев

Реферат

Проведен анализ течения беременности и родов у женщин с лимфомами. Изучали влияние лимфом на течение беременности, влияние беременности на прогрессирование болезни, а также состояние новорожденного в зависимости от срока выявления лимфомы, проведения или отсрочки специфического лечения. На основе анализа мировых данных и собственного опыта предложена тактика ведения беременности у женщин с лимфомами.

Ключевые слова: лимфома, беременность, роды, пороки развития, новорожденные, лечение.

За последние годы в Украине значительно возросло количество онкологических заболеваний. По уровню заболеваемости и смертности онкопатология за последние 10 лет переместилась с десятого места на второе, уступая лишь болезням сердечно-сосудистой системы [3]. И это мировая тенденция. По сравнению с 1950 годом, уровень онкопатологии возрос почти на 50 %, при этом рак легких и толстой кишки – на 65 %, рак грудной железы, шейки матки, предстательной железы и почек – на 100 %, а количество лимфом – более чем на 100 %. По прогнозам Всемирной организации здравоохранения к 2020 году онкопатология выйдет на первое место по смертности, а по данным Американской ассоциации госпиталей, это произойдет еще раньше [1, 16]. Онкологические заболевания все чаще диагностируют среди женщин молодого репродуктивного, возраста. Наиболее распространенные из них – это рак грудной железы, шейки матки, злокачественные лимфопролиферативные заболевания (лимфома Ходжкина и неходжкинские лимфомы). Повышение уровня онкопатологии среди молодых людей обуславливает актуальность проблемы сочетания рака и беременности, хотя совсем недавно эти состояния считались абсолютно несочетимыми. Однако, на сегодняшний день это не так. Женщины, у которых диагностировали онкологическое заболевание во время беременности, и те, которые получали терапию по поводу рака ранее, имеют возможность вынашивать беременность и рожать с минимальным риском для своего здоровья и для здоровья будущего ребенка [2, 4].

Общие сведения о лимфомах

Лимфомы – группа гематологических заболеваний лимфатической ткани, характеризующихся увеличением лимфатических узлов и/или поражением различных вну-

тренних органов, в которых происходит бесконтрольное накопление «опухолевых» лимфоцитов [1, 2]. В зависимости от субстрата лимфомы делятся на неходжкинские (Т, В клеточные) и лимфому Ходжкина (лимфогранулематоз). По степени распространения процесса согласно классификации Ann Arbor (1971) выделяют следующие стадии заболевания:

I – поражение одной группы лимфатических узлов или экстралимфатического органа или ткани (селезенка, вилочковая железа, лимфатическое глоточное кольцо (Вальдейерова лимфатическое кольцо));

II – поражение двух или более групп лимфатических узлов по одну сторону диафрагмы или поражение экстралимфатического органа и одной или нескольких групп лимфоузлов по одну сторону диафрагмы;

III – поражение лимфатических узлов и нелимфоидных органов и тканей по обе стороны диафрагмы;

IV – диффузное или диссеминированное поражение одного или более экстралимфатических органов и тканей при наличии или отсутствии вовлечения лимфатических узлов [1, 2]. Ряд авторов выделяет V стадию, при которой происходит поражение костного мозга, так называемая лейкокемия лимфомы [2]. В зависимости от наличия или отсутствия симптомов интоксикации (повышение температуры тела, ночная потливость, уменьшение массы тела, кожный зуд) каждая стадия делится на две подгруппы: А (нет симптомов интоксикации), В (наличие общей интоксикации). Вводится также термин X (Bulky disease), когда опухоль занимает не менее 1/3 ширины переднего средостения, или величина лимфатических узлов превышает 10 см [1, 2, 6]. Наиболее часто дебютом заболевания является опухоль лимфатического узла или другой локализации. Часто сама опухоль не вызывает никаких субъективных ощущений и может быть обнаружена при случайном осмотре. Общая симптоматика складывается

из обычных для неоплазий слабости, повышенной утомляемости, уменьшения массы тела. Картина периферической крови обычно имеет минимальные отклонения от нормы. В ряде случаев может иметь место умеренный лейкоцитоз за счет увеличения количества зрелых лимфоцитов. Часто у больных лимфомой наблюдается эозинофилия. При исследовании препаратов костного мозга обычно определяется нормальный клеточный состав, иногда может иметь место умеренное (около 20%) увеличение количества зрелых лимфоцитов. При распространении опухоли на костный мозг (лейкемизация) в аспирате определяются клетки, морфологически схожие с клетками первичного очага лимфомы [2, 6, 14]. Диагноз лимфомы основывается на исследовании морфологического субстрата опухоли. Обычно исходной точкой диагностического поиска является обнаружение немотивированного увеличения лимфатических узлов. Увеличение лимфатического узла без видимых причин до размера более 1 см и существование такого увеличенного узла более 1 месяца является основанием для выполнения биопсии лимфоузла. Биопсия дает возможность определить тип лимфомы, гистологический вариант, степень злокачественности. Для определения распространенности процесса и соответственно стадирования используют компьютерную томографию. Ультразвуковую диагностику и обзорную рентгенографию также широко применяют в диагностике лимфом [6, 14]. Для лечения лимфом используют комбинацию полихимиотерапии и лучевой терапии. Выбор химиопрепаратов определяется видом лимфомы, результатами иммуногистохимии и стадией заболевания. Существуют регламентированные протоколы полихимиотерапии для того или иного вида лимфомы. Для лечения лимфомы Ходжкина используют протоколы ABVD (адриамицин, блеомицин, винбластин, дакарбазин); BEACOPP (блеомицин, этопозид, адриамицин, циклофосфамид, винкристин (онковин), прокарбазин и преднизолон). Для лечения неходжкинских лимфом наиболее часто применяют протоколы СНОР (циклофосфамид, доксорубицин, винкристин, преднизолон), РСНОР (с добавлением ритуксимаба), MACOPB (метотрексат, цитарабин, циклофосфамид, винкристин, преднизолон и блеомицин) [1, 2, 14]. Данные препараты назначают курсами (4–8) с интервалами 3 недели с последующей лучевой терапией до 36 гр. Контроль эффективности осуществляют с помощью компьютерной томографии (КТ) или ПЭТКТ.

Лимфомы у беременных

Лимфома – наиболее частое злокачественное заболевание у беременных. По обобщенным данным, лимфомы встречаются в 1 случае на 2000–6000 беременностей, в 90 % случаев это лимфома Ходжкина и лишь в 10 % – неходжкинские лимфомы [1, 3]. Это объясняется тем, что для данной группы заболеваний характерно наличие двух возрастных пиков, первый из которых приходится на интервал 16–35 лет, а это возраст наиболее активной реализации репродуктивной функции [11]. Согласно данным мировой литературы, беременность не влияет на течение лимфомы и не повышает

риск рецидива заболевания у пациенток, ранее леченых по поводу лимфом [11, 13, 14]. Основной проблемой во время беременности является своевременная диагностика лимфом. Неспецифические симптомы, такие, как астения, анемия, диспепсические расстройства, субфебрилитет, увеличение лимфатических узлов нередко очень долго связывают с беременностью, прежде чем начинают диагностический поиск по другим направлениям. Следует подчеркнуть, что именно задержка в установлении диагноза, а не сама беременность, способствует прогрессу заболевания. Также во время беременности изменяется арсенал диагностических возможностей, значительно ограничивается применение лучевых методов исследования (обзорная рентгенография, КТ), которые являются ключевыми вне беременности. Воздействие малых доз радиации, применяемых при рентгенологических исследованиях, носит случайный характер: 1) нельзя назвать предел поглощенной дозы, ниже которого вероятность лучевых повреждений равна нулю; 2) до определенных пределов зависимость между поглощенной дозой и лучевыми повреждениями не линейна. Поэтому использование диагностических методов идет по принципу «приемлемости риска». Известно, что воздействие на эмбрион в первые 15 суток его развития подчиняется закону все или ничего: либо эмбрион гибнет, либо развивается абсолютно нормально. Гибель эмбриона может произойти уже при дозе 10 рад, а если доза составляет 1 гр, то гибель эмбриона происходит в 50 % случаев. В период органогенеза с 3-й по 12-ю неделю гибель или развитие тяжелых пороков высоко вероятно при дозе 1 гр, но возможно, уже при дозе 5–25 рад. Критически опасной дозой считают 10 рад. Воздействие на плод во II и III триместре в дозе более 25 рад приводит к внутриутробной задержке роста, неврологическим дефектам, преждевременным родам. Поэтому для любого рентгенологического исследования у беременной должны быть очень жесткие показания [11]. Кардинальных отличий в клинике заболевания на фоне беременности и вне ее нет. Если же лимфома поражает внутренние органы, то их декомпенсация на фоне беременности может наступить значительно быстрее [11, 14]. V. Buchanova, J.M. Connors полагают, что лимфомы I и II стадий без тенденции к выраженному росту, выявленные на любом сроке беременности, подлежат наблюдению при сохраненной беременности [9]. В случае прогресса заболевания рекомендуют начать полихимиотерапию с индивидуальным подбором препаратов и тщательным наблюдением за состоянием пациентки и развивающегося плода. Следует отметить, что данные авторы имеют опыт проведения успешной химиотерапии не только во II и III триместрах беременности, но и в I, однако здесь предпочтение отдают монотерапии (алкалоиды барвинка) [9, 10]. В 2010 году датские эпидемиологи V. Langagergaard и соавторы опубликовали метаанализ 10 исследований, проведенных с 1978 по 2008 г. [15]. Изучали исходы беременности и родов у женщин, лечившихся по поводу лимфогранулематоза до беременности, у женщин с выявленным лимфогранулематозом

во время беременности и получавших полихимиотерапию. Проанализированы исходы беременности у 1563 женщин. У 1318 из них беременность наступила не ранее, чем через 2 года после окончания лечения лимфогранулематоза, у 245 женщин с выявленным лимфогранулематозом во время беременности и получавших полихимиотерапию. В группе женщин, ранее леченных по поводу лимфогранулематоза, достоверных отличий исхода беременности и родов от контрольных групп не наблюдалось. В группе женщин с выявленным лимфогранулематозом во время беременности и получавших полихимиотерапию, по сравнению с контрольными группами достоверно выше была частота преждевременных родов и рождения детей с низкой массой тела. Были зарегистрированы случаи антенатальной гибели плода, рождения детей с аномалиями развития, однако их частота достоверно не отличалась от таковой в контрольных группах. В 2013 году в журнале *Lancet* британскими учеными был опубликован обзор статей с 1967 по 2011 г., посвященных исходам беременности и родов у женщин с неходжкинскими лимфомами, которые получали полихимиотерапию во время беременности или до ее наступления [16]. Изучались данные 121 женщины, у 75% пациенток лимфома была в IV стадии и у 49% – с поражением репродуктивных органов, что требовало безотлагательного начала полихимиотерапии, несмотря на беременность. Полихимиотерапию во время беременности получили 45% женщин, 4% – отказались от лечения, 55% лечились до наступления настоящей беременности. Среди женщин, получавших химиотерапию до беременности, достоверных отличий исходов беременности и родов от здоровых женщин не наблюдалось. 83% пациенток, получивших химиотерапию во время беременности, родили здоровых доношенных детей. У 17% были такие осложнения, как задержка роста плода и преждевременные роды [16].

Вопрос лечения лимфом во время беременности остается дискуссионным в нашей стране. Однако, по данным мировой литературы, специфическую тера-

пию онкологических заболеваний (полихимиотерапия) проводили во время беременности, начиная со II триместра. После полных 12 недель даже самые агрессивные цитостатики уже не могут вызвать анатомических аномалий, однако весьма часто приводят к синдрому задержки роста плода и миелосупрессии [19]. Подбор терапии во время беременности требует индивидуального подхода к каждой клинической ситуации, так как назначаемые препараты часто не соответствуют национальному протоколу, прописанному для того или иного вида лимфом, в сторону более безопасных для плода. Рассмотрим возможные к применению химиопрепараты во время беременности (табл. 1). Как видим, в таблицу 1 не вошли препараты, относящиеся к антиметаболитам, и моноклональные антитела.

Антиметаболиты считаются крайне нежелательными во время беременности, так как заменяют в биохимических циклах жизненно необходимые для развития и роста плода компоненты – фолиевую кислоту, нуклеотидные основания, приводя тем самым с большой долей вероятности к необратимым аномалиям плода или его гибели не только в I, но и во II и III триместрах беременности [8]. Что касается моноклональных антител, информации о них накоплено недостаточно, однако описываются клинические случаи с успешным их применением во время беременности [5]. Химиотерапия во время беременности – это по сути компромисс между интересами матери и плода, и он не всегда идеален. Однако в пользу безопасности применения химиотерапии после 12 недель беременности также свидетельствуют результаты исследования, опубликованного A. Aviles, N. Neri в 2001 году [7]. В течение 18 лет наблюдали 84 ребенка (до 29 лет), рожденных от матерей, получавших химиотерапию во время беременности по поводу онкогематологического заболевания. Все дети развивались после родов нормально. Сенсомоторное развитие соответствовало норме. Результаты тестов на ментальное развитие были одинаковыми по сравнению с контрольной группой. При этом не наблюдалось развития вторичных

Таблица 1. Применение химиопрепаратов во время беременности

Группа препаратов	Препарат	Применение во время беременности
Цитостатики алкилирующего типа	Циклофосфамид Декарбазин Прокарбазин	Повышенный риск пороков развития до 14% в I триместре. Во II и III триместрах возможны панцитопения и уменьшение массы новорожденных, преждевременные роды [8]
Антрациклиновые антибиотики	Доксорубин Блеомицин	Позитивный опыт применения в I триместре. Нет кардиотоксического действия на плод, возможна задержка роста плода. Низкий риск пороков развития, начиная со II триместра [8]
Алкалоиды барвинка	Винкристин, винбластин	Нет риска пороков развития, в том числе в I триместре [9, 10]
Препараты платины	Цисплатин, карбоплатин	Достаточно безопасны, карбоплатин из-за тромбоцитопении лучше не применять [7]
Производные подофиллотоксина	Этопозид	Безопасны во II и III триместрах Могут вызывать панцитопению [7]

Таблица 2. Характеристика беременных с лимфомами

Показатели	Болезнь Ходжкина	Неходжкинская лимфома
Количество пациентов	72	6
Болезнь выявлена до настоящей беременности	48	4
Болезнь выявлена во время настоящей беременности	24	2
Рецидив во время настоящей беременности	2	–
Лечение отсрочено до завершения настоящей беременности	14	–
Полихимиотерапия до беременности	48	4
Полихимиотерапия во время беременности	9	2
Завершение беременности:		
– прерывание по медицинским показаниям	1	–
– преждевременные роды	11	4
– роды в срок	60	2

опухолей [7, 13]. Приводим интересный, на наш взгляд, клинический случай, опубликованный в 2012 году А. Сесаг и соавторами [12]. У пациентки 32 лет в 12 недель беременности диагностирована В-крупноклеточная неходжкинская лимфома средостения высокой степени злокачественности, стадия II A. В полных 13 недель начат первый курс полихимиотерапии по протоколу R-CHOP (ритуксимаб, циклофосфамид, доксорубицин, винкристин, преднизолон). Всего пациентка прошла 6 таких курсов с интервалом 3 недели под тщательным контролем состояния плода. Последний курс был проведен в 31 неделю беременности. В 34 нед произошли спонтанные роды через естественные родовые пути живым недоношенным плодом массой 2070 г, ростом 48 см, с оценкой 9/9! баллов по шкале Апгар. Лактация у пациентки была прекращена, и через 3 недели после родов начата лучевая терапия. Соматическое и психоневрологическое развитие ребенка соответствует физиологическим нормам. Этот случай интересен тем, что полихимиотерапия начата довольно рано, в самом начале II триместра и успешно завершилась как для матери, так и для плода. Также обращаем внимание, что в протокол лечения включен ритуксимаб, относящийся к классу моноклональных антител, опыт применения которого во время беременности практически отсутствует. Это обусловлено тем, что данный класс препаратов – относительно новый, и его прямые и побочные эффекты еще продолжают изучать. Однако эти препараты проявили значительный эффект в лечении онкопатологии,

и можно полагать, что их применение будет все шире, в том числе и во время беременности [12, 5].

Собственные наблюдения

В нашей клинике в период 2000–2012 гг. наблюдались и родоразрешались 78 женщин с лимфомами: 72 – с лимфомой Ходжкина, 6 – с неходжкинской лимфомой. Возраст пациенток составлял 24 – 31 год. У 45 женщин настоящая беременность была первой и у 33 повторной, у 29 – вторые предстоящие роды, у 4 – третьи. У 26 пациенток лимфома была выявлена во время настоящей беременности (у 24 – лимфома Ходжкина, у 2 – неходжкинская лимфома). У 52 пациенток болезнь выявлена до настоящей беременности, и эти пациентки получали полихимиотерапию согласно национальному протоколу для того или иного вида лимфом. У 43 пациенток лечение завершено за более, чем 2 года до наступления данной беременности, и достигнута стойкая ремиссия. У 9 пациенток беременность наступила менее, чем через 2 года от завершения лечения и достижения полной клинико-лабораторной ремиссии, у двоих из них случился рецидив заболевания во время настоящей беременности. Среди пациенток, у которых лимфома была выявлена во время настоящей беременности (у 1 пациентки в I триместре, у 17 – во II, у 9 – в III), у 8 пациенток диагностирована лимфома IA стадии, у 12 пациенток – IIA, у 3 – IIB, у 2 – IIIA, у 1 – IIIB по классификации Ann Arbor. Полихимиотерапию во время настоящей беременности проводили 9 паци-

Таблица 3. Осложнения беременности у пациенток с лимфомами

Осложнение	Группы пациенток			
	Леченные до настоящей беременности (n52)	Заболевшие во время беременности, получавшие полихимиотерапию (n11)	Заболевшие во время беременности, не получавшие полихимиотерапию (n15)	Контроль n80
Угроза прерывания	8 (15, 4%)	2 (18, 2%)	3 (20%)	15 (18, 8%)
Ранний гестоз	5 (9, 6%)	1 (9, 1%)	1 (6, 6%)	6 (7, 5%)
Угроза преждевременных родов	7 (13, 4%)	6 (54, 5%)*	7 (46, 6%)*	9 (11, 2%)
Задержка роста плода	2 (3, 8%)	6 (54, 5%)*	5 (33, 3%)*	3 (3, 8%)
Маловодие	2 (3, 8%)	3 (27, 3%)*	1 (6, 6%)	3 (3, 8%)
Многоводие	3 (5, 8%)	2 (18, 2%)	1 (6, 6%)	6 (7, 5%)
Дистресс плода	3 (5, 8%)	1 (9, 1%)	–	3 (3, 8%)
Преэклампсия	5 (9, 6%)	–	2 (12, 3%)	6 (7, 5%)

* Отличие от группы контроля достоверно ($p \leq 0,05$).

Таблица 4. Осложнения родов у пациенток с лимфомами

Осложнение	Группы пациенток			
	Контроль (n-80)	Леченные до настоящей беременности (n-52)	Заболевшие во время беременности, получавшие ПХТ (n-11)	Заболевшие во время беременности, не получавшие ПХТ (n-15)
Преждевременные роды	2 (3,8%)	6 (54,5%)*	7 (46,6%)*	2 (2,5%)
Дискоординация родовой деятельности	4 (7,7%)	1 (9,1%)	1 (6,6%)	5 (6,3%)
Острый дистресс плода	1 (13,4%)	—	1	2 (11,2%)
Преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты	1 (1,9%)	—	—	—
Преждевременный разрыв плодных оболочек	2 (3,8%)	1 (9,1%)	—	4 (5%)
Интранатальная гибель плода	—	—	—	—

енткам с болезнью Ходжкина и 2 пациенткам с неходжкинской лимфомой. Всем этим пациенткам лечение было начато во II триместре беременности. Беременные с болезнью Ходжкина получали терапию по протоколу ABVD, пациентки с неходжкинской лимфомой – по протоколу CHOPP. 14 пациенток категорически отказались от проведения полихимиотерапии во время беременности, лечение было отсрочено до родоразрешения. Состояние плодов контролировали с помощью ультразвукового исследования (УЗИ), доплерометрии сосудов пуповины и плода. Состояние пациенток контролировали с помощью общеклинических обследований. Прогресс основного заболевания оценивали с помощью УЗИ органов брюшной полости и малого таза, в случае необходимости проводили рентгенографию органов грудной полости с экранированием матки, также при необходимости проводили стерильную пункцию. У 1 пациентки беременность была прервана по медицинским показаниям, так как болезнь была выявлена в I триместре.

Клинические данные о пациентках, наблюдавшихся в Институте педиатрии, акушерства и гинекологии, представлены в таблице 2. Контрольную группу составили 80 здоровых женщин такого же возраста и паритета беременностей. Для проведения клинического анализа пациентки с лимфомами были разделены на три подгруппы. Сравнили течение беременности, родов, послеродового периода, а также состояние новорожденных.

Леченные до беременности (52), заболевшие во время беременности и получавшие полихимиотерапию (11), воздержавшиеся от лечения до окончания беременности (15). Полученные результаты анализировали по следующим критериям: осложнения беременности (табл. 3), осложнения родов (табл. 4), состояние новорожденных и течение неонатального периода (табл. 5). Как видно из данных табл. 3, достоверных отличий в течение беременности у женщин, ранее перенесших лечение по поводу лимфомы, и у женщин контрольной группы не наблюдалось. Среди пациенток, заболевших во время беременности и получавших полихимиотерапию, достоверно значимо были повышены частота угрозы преждевременных родов и задержки роста плода и маловодия. У пациенток, заболевших во время беременности, но не получавших полихимиотерапии, также высокими были показатели угрозы преждевременных родов и задержки роста плода по сравнению с контрольной группой. Из данных табл. 4 видно, что среди осложнений родов у пациенток, заболевших лимфомой во время беременности, достоверно выше, чем в контрольной группе, была частота преждевременных родов, причем независимо от того, получала пациентка полихимиотерапию во время беременности или нет. В группе пациенток, лечившихся по поводу лимфомы до беременности, частота осложнений родов не отличалась от таковой контрольной группы. Следует подчеркнуть, что метод родоразрешения у

Таблица 5. Состояние новорожденных и течение неонатального периода

Показатель	Группа новорожденных от матерей			
	Контроль (n-80)	Леченные до настоящей беременности (n-52)	Заболевшие во время беременности, получавшие полихимиотерапию (n-11)	Заболевшие во время беременности, не получавшие полихимиотерапию (n-15)
Масса тела при рождении, г	3100±200	2500±250	2400±250	3200±250
Оценка по шкале Апгар, %				
–7–10 баллов	96,2	36,3*	40*	96,3
–5–6 баллов	3,8	54,5*	60*	3,7
– 0-4 балла	—	9,1	—	—
Нарушение ранней неонатальной адаптации, %	3,8	—	—	1,3
Гипотрофия новорожденного, %	—	82	60	—
Врожденные пороки развития	—	—	—	—
Неонатальная гибель плода	—	—	—	—

всех пациенток определяли исключительно акушерской ситуацией. Наличие лимфомы на момент беременности или в анамнезе не являлось препятствием к родам через естественные родовые пути, за исключением ситуации, когда требовалось безотлагательно начать проведение полихимиотерапии, а пациентка не давала на это согласия во время беременности. Было принято решение провести роды досрочно в 33–34 недели с дальнейшим лечением. В силу абсолютной незрелости половых путей и отсутствия времени на их подготовку, роды вели путем операции кесарева сечения. Состояние новорожденных и течение неонатального периода у пациенток с лимфомами в сравнении с контрольной группой приведено в таблице 5. Как видно из данных таблицы 5, в группах пациенток, заболевших во время беременности, прослеживается существенное уменьшение массы тела новорожденных по сравнению с контрольной группой, однако не до критичных значений.

Это может быть обусловлено общим астеническим синдромом, анемией, гипопроотеинемией, характерными для онкологической патологии. Следует отметить, что таких осложнений, как врожденные пороки развития, гибель плода, не наблюдалось ни в одной из групп.

Рекомендации

Проанализировав мировой опыт, накопленный по ведению беременности и родоразрешению пациенток с онкологической патологией и лимфомами, а также наш опыт, предлагаем следующую тактику ведения беременных с лимфомами или перенесших данное заболевание ранее. Если лимфома, как и другое онкологическое заболевание, диагностирована в I триместре, беременность следует прервать и начать специфическую терапию. Это обусловлено тем, что до 12 недели происходит закладка органов и систем, и влияние химиопрепаратов в этот период с большой вероятностью приведет к гибели плода или к тяжелым порокам развития. Отстрочив же химиотерапию до II триместра, мы поспособствуем тем самым прогрессу заболевания и сократим шансы пациентки на выживание. В случае выявления лимфомы во II триместре наиболее эффективной тактикой является безотлагательное начало полихимиотерапии, поскольку от этого зависит прогноз исхода заболевания. Данный подход используют в большинстве мировых клиник. С целью профилактики миелосупрессии достаточно отменить химиотерапию за 2–3 недели до родоразрешения. Такую тактику применяют благодаря тесному сотрудничеству акушера-гинеколога и онколога. Важным является индивидуальный подход к каждой пациентке и каждой клинической ситуации. Необходимо максимально точно установить стадию онкопроцесса, так как подбор химиопрепаратов в данной ситуации будет несколько отклоняться от национального протокола, прописанного для того или иного вида лимфом, в сторону более безопасных химиопрепаратов. Следует отметить, что в случае выявления лимфомы в III триместре беременности, мы считаем целесообразным придерживаться такой же тактики, как и во II. Однако возможен и другой вариант: если не отмечен активный

прогресс заболевания, или пациентка отказывается от лечения во время беременности, можно дождаться срока жизнеспособности плода, произвести родоразрешение (желательно не ранее, чем 32–33 недели) и после родов начать полихимиотерапию. Оптимальным методом родоразрешения являются роды через естественные родовые пути, если позволяет акушерская ситуация. Лактацию мы считаем целесообразным прекратить, хотя существуют и обратные мнения. Женщины, леченные в прошлом по поводу лимфом, должны предохраняться от беременности в течение 2 лет после достижения ремиссии. Так как именно в этот период наибольшая вероятность рецидива заболевания. Нет данных, что беременность повышает риск рецидива. Прогноз дальнейшего течения болезни Ходжкина и неходжкинской лимфомы мало отличается у заболевших во время беременности от небеременных, у тех, кто беременел и рожал после наступления ремиссии, и у тех, кто воздержался от беременности.

Подводя итог изложенному выше, можно опровергнуть устоявшееся мнение о том, что женщинам с онкопатологией нельзя беременеть и рожать. Достижения современной медицины и фармакологии подтверждают всю абсурдность данного мнения. На сегодняшний день в Украине, как и в мире, женщины с диагнозом лимфомы могут реализовать свою детородную функцию с минимальными рисками для своего здоровья и для здоровья будущего ребенка. Это возможно при очень тесном плодотворном сотрудничестве акушера-гинеколога и онколога, индивидуальном врачебном подходе к каждой клинической ситуации. Вопрос сохранения желанной беременности с минимальным риском у пациенток с онкопатологией важен еще и тем, что, несмотря на развитие широкого спектра репродуктивных технологий, уровень рождаемости и репродуктивный потенциал нации неуклонно снижаются. Поэтому необходимо приложить максимум усилий, чтобы найти компромисс между адекватным лечением пациенток и безопасным сохранением беременности.

Литература

1. Вишневская Е.Е. Рак и беременность. – Минск: Выш. шк., 2000.
2. Глузман Д.Ф., Скляренко Л.М., Надгорная В.А. Опухоли кроветворной и лимфоидной тканей. – К.: ДИА, 2008.
3. Гордиенко С.М. Онкологические заболевания в Украине. Парламентские слушания, 2013.
4. Медведь В.И., Данилко В.О. Беременность и новообразования // Жіночий лікар, № 5, 2010.
5. Alice A. Robinson, William J. Watson et al. Targeted treatment using monoclonal antibodies and tyrosinekinase inhibitors in pregnancy // The Lancet Oncology, Vol 8, Is 8. – 2007
6. Amor M.M., Olaso A.S. et al. Adult T-cell Leukemia Lymphoma during pregnancy // Oncol. Med, 2013.
7. Avilys A., Neri N. Hematological malignancies and pregnancy: a final report of 84 children who received chemotherapy in utero. Clinical Lymphoma. 2001; 2(3): 173–177.
8. Azim HA, Jr., Pavlidis N, Peccatori FA. Treatment of the pregnant mother with cancer: a systematic review on the use

- of cytotoxic, endocrine, targeted agents and immunotherapy during pregnancy. Part II: hematological tumors. *Cancer Treatment Reviews*. 2010; 36 (2): 110–121.
9. Bachanova V., Connors J. Hodgkin's Lymphoma during pregnancy. *Curr. Hematol. Malig. Rep.* 2013 Jun.
 10. Bachanova V., Connors J. The Management of Hodgkin's Lymphoma during pregnancy. *Oncol. Med* 2013.
 11. Brenner B., Avivi I. Lymphoma and Leukemia during pregnancy. *Women's Health (Lond. Engl)* 2013. Mar; 9(2).
 12. Cesar A. Perez, Janki Amin, Luz M. Aguina et al. Primary mediastinal large Bcell lymphoma during pregnancy. Case report *hematol.* 2012.
 13. Evens AM, Advani R, Lossos IS, et al. Lymphoma in pregnancy: excellent fetal outcomes and maternal survival in a large multicenter analysis. *Blood*. 2011; 118, Abstract 94.
 14. Hurley TJ, McKinnell JV, Irani MS10. Lee JS, Bracci PM, Holly EA. NonHodgkin lymphoma in women: reproductive factors and exogenous hormone use. *American Journal of Epidemiology*. 2008; 168(3):278–288.
 15. Langagergaard V. et al. Hodgkin's disease and birth outcome: a Danish nationwide cohort study. *British Journal of Cancer* (2008) 98.
 16. Netanel A., Horowitz A. et al. Reproductive organ involvement in nonHodgkin's lymphoma during pregnancy: a systematic review. *The Lancet Oncology* – vol 14, is7 (Jun 2013).
 17. Pentheroudakis G, Pavlidis N. Cancer and pregnancy: poena magna, not anymore. *European Journal of Cancer*. 2006; 42(2):126–140.
 18. Sehmi R., Angelopoulos L. NonHodgkin's lymphoma in pregnancy. *J. Obst. Gyn.* 2013 Jan 33 (1).
 19. Stefors T., Michos G. et al. NonHodgkin's lymphoma during first trimester of pregnancy. *Journal of Obstetrics and Gynecology*. July 2012. – Vol. 32.
 20. Wang J.L., Zhao Y.Y., Jiang Y. A case of pregnancy complicated with nonHodgkin's lymphoma and idiopathic thrombocytopenic purpura. *Chin. Med.J. (Engl)* 2013 Mar; 126 (5).

Pregnancy course and outcomes in patients with lymphomas (problem State of and own experience)

V. Medved, E. Duda

State Institution "Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of NAMS of Ukraine"

Abstract

We analyzed pregnancy course and outcomes in patients with lymphomas. The impact of lymphoma on pregnancy outcome was studied as well as pregnancy influence on lymphoma progress. We also analyzed the state of newborns depending on the terms of lymphoma diagnosis and specific treatment. According to the worldwide data and our own experience we proposed pregnancy management tactics in women with lymphoma.

Key words: lymphoma, pregnancy, childbirth, birth defects, newborns, treatment.

КЛИНИЧЕСКИЕ ЛЕКЦИИ

Патогенез метаболического синдрома у детей¹ О.Н. Мацук, ¹ Е.Г. Асирян, ¹ В.П. Лялькова, ² Н.Ф. Нищаева, ² В.Н. Ольховикова, ² Л.Г. Иванова, ² О.А. Боярина¹ УО «Витебский Государственный ордена Дружбы Народов Медицинский Университет»² УЗ «Витебский детский областной клинический центр»**Реферат**

Статья посвящена основным причинам развития метаболического синдрома у детей. В статье изложены современные представления о генетике метаболического синдрома, гиперинсулинемии и инсулинорезистентности, о роли гормональных нарушений и ожирения в патогенезе метаболического синдрома у детей.

Ключевые слова: дети, метаболический синдром, артериальная гипертензия, инсулинорезистентность, гиперинсулинемия, ожирение, дислипидемия, сахарный диабет.

В 1988 г. американский ученый G. Reaven объединил артериальную гипертензию (АГ), ожирение, гиперхолестеринемия, сахарный диабет II (СД 2) в единый, причинно-связанный синдромокомплекс, назвав его синдромом X [2, 30]. С середины 1990-х годов, этот комплекс клинико-лабораторных проявлений стали именовать метаболическим синдромом (МС) [1, 2, 3, 9, 11, 14, 15, 32 и др.].

В педиатрии интерес к синдромокомплексу X возник совсем недавно. Пока остается много нерешенных в педиатрической практике вопросов, касающихся не только аспектов диагностики МС, но и подходов к самой постановке диагноза. Это принципиально, так как с детства у пациентов с ожирением и стартом АГ «вырастают» серьезные проблемы, позже укладывающиеся в клинику классического МС. Поэтому акценты в изучении этой патологии должны активно вмешаться в педиатрию [2, 6, 7, 11, 16, 17, 19, 23, 33 и др.].

Генетическая детерминированность формирования признаков МС в настоящее время не вызывает сомнений. Известен ген инсулиновых рецепторов, который локализуется на хромосоме 19. Описано более 50 мутаций этого гена [2].

Описаны редкие моногенные синдромы, сопровождающиеся инсулинорезистентностью (ИР), которые связаны с мутациями гена рецепторов к инсулину [13, 28].

Тип А инсулинорезистентности характеризуется наличием триады симптомов: ИР, acanthosis nigricans и гиперандрогения. При этом типе ИР снижено абсолютное число рецепторов к инсулину, а также часто встречается поликистоз яичников.

Тип В инсулинорезистентности обусловлен наличием антител, блокирующих инсулиновые рецепторы. Клиническая картина проявляется артралгией, алопецией, увеличением слюнных желез, протеинурией и наличием антител к ДНК и клеточным ядрам.

Синдром Рабсона – Менделхолла также обусловлен дефектом инсулиновых рецепторов. Основные клинические симптомы этого заболевания: дисплазия зубов, преждевременное половое созревание, дистрофия ногтей, acanthosis nigricans.

Синдром семейной инсулинорезистентности, соматических нарушений и гиперплазии эпифиза проявляется гипергликемией вплоть до кетоацидоза, несмотря на высокий уровень инсулина. У таких больных отмечается преждевременное половое созревание, гирсутизм, раннее прорезывание зубов и неправильный их рост.

Синдром Вернера – это аутосомно-рецессивное заболевание, клинически проявляющееся высоким уровнем гипергликемии и инсулина, задержкой роста, алопецией, преждевременной сединой, катарактой, гипогонадизмом, атрофией мышц и высоким риском развития сарком.

Есть сведения о том, что многие мутации гена инсулиновых рецепторов бессимптомны.

Кроме генов инсулиновых рецепторов выявлены и другие гены, связанные с инсулинорезистентностью. Это гены (белка, связывающего жирные кислоты, субстрата инсулиновых рецепторов-1, АПФ, липопротеидлипазы, инсулина, фактора некроза опухолей и др.)

В настоящее время выявлены генетические факторы предрасположенности к атеросклерозу в детском и подростковом возрасте. Среди различных наследственно обусловленных генетических причин атеросклероза выделяют моногенные формы, представляющие наследственные формы гиперлипидемий (ГЛП), для которых характерно раннее развитие ИБС и ранних форм атеросклероза.

Наиболее часто встречаемой и хорошо изученной является ГЛП типа IIa, возникающая в результате замедления распада липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и как следствие замедления элиминации ХС. Маркером данного нарушения служит патология рецепторного аппарата ЛПНП, расположенного на поверхности цитоплазматической мембраны клеток. Биохимически нарушение проявляется повышением уровня ЛПНП и ХС, а клинически – ксантомами, преждевременным развитием ИБС и атеросклероза.

Установлено несколько разновидностей изменений гена, кодирующего синтез рецептора ЛПНП:

- полностью отсутствует рецепторный белок, т.е. нет ЛПНП-рецептора (нулевые аллели);
- синтезируется дефектный белок, имеющий замед-

ленный транспорт к мембране клеток и прежде-временно разрушающийся в эндоплазматическом ретикулуле клетки;

- синтезируется рецептор ЛПНП с пониженной способностью связывать ЛПНП;
- образуется дефектный рецептор, препятствующий поступлению внутрь клетки связанных ЛПНП;
- образуется дефектный, укороченный белок рецептора, при котором происходит ускоренная деградация самого рецептора.

Установлено, что дети с нулевыми аллелями рецептора ЛПНП имеют значительно большее повышение уровня ЛПНП, чем носители других дефектов, и это связано с высоким риском сердечно-сосудистой патологии в будущем.

Кроме аномалий ЛПНП-рецепторного аппарата, приводящих к развитию атеросклероза, в странах Западной Европы и США выявлена (с частотой 1:500) мутация самого апопротеина В, входящего в состав белковой части преимущественно ЛПНП. Имеются сообщения о выявлении у детей мутации гена, ответственного за синтез апопротеина В на хромосоме 2. Такой ЛПНП, в состав которого входит дефектный апо-В-белок, уже не способен связываться с рецептором, и в результате развивается гиперхолестеринемия. Встречаются как мозиготные (с частотой 1:1 000 000), так и гетерозиготные формы (с частотой 1:200–500). Клинически у гетерозигот отмечается умеренная гиперхолестеринемия, увеличение фракции ЛПНП, ксантоматоз сухожилий, инфаркт миокарда может развиваться достаточно рано – в 35–45 лет.

Клинически ГЛП типа IIb сходна с описанным выше типом ГЛП типа IIa, но сопровождается гипертриглицеридемией и непереносимостью глюкозы.

Семейная ГЛП типа III характеризуется аутосомно-рецессивным или доминантным типом наследования, наличием в плазме повышенного уровня ХС, ТГ, липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП), вследствие замедленного распада аномальных ЛПНП. Считается, что дефект сопряжен с мутацией не только апопротеина В, но и апопротеина Е, входящего в состав белковой структуры ЛПОНП и промежуточной плотности, которые являются ведущей транспортной формой эндогенных ТГ. Характерной особенностью этого типа ГЛП является лабильность показателей ХС и ТГ плазмы крови при ограничении углеводов в пищевом рационе.

Частым спутником при этом типе ГЛП является ожирение, СД, подагра. Заболевание проявляется довольно рано, еще в подростковом возрасте, и сопровождается ксантомами в области ягодиц, в складках суставов, ладоней, в интима периферических и коронарных сосудов.

Семейная ГЛП типа IV и ее гетерозиготная форма характеризуются аутосомно-доминантным типом наследования и довольно высокой частотой встречаемости (1:100), гомозиготы не обнаружены. Она характеризуется умеренно высоким (10–15 ммоль/л) содержанием ТГ и избытком ЛПОНП на фоне нормальных или слегка повышенных значений ХС, сопровождается ИР и ожирением. Эта форма ГЛП чаще других является основой формирования МС и нередко сопровождается гиперурикемией, ранним атеросклерозом, ксантоматозом, панкреатитом, АГ, а в последующем и СД 2.

ГЛП типа V, как недавно установлено, возникает вследствие дефицита апопротеина класса С II, входящего в состав хиломикрон. Этот тип ГЛП практически не встречается в детской и подростковой популяции. В отличие от I типа для этого типа ГЛП характерны СД, подагра, АГ. Риск развития атеросклероза не выше, чем в общей популяции. Этот тип ГЛП имеет аутосомный тип наследования.

Описанные моногенные формы ГЛП должны привлекать внимание практических врачей ввиду того, что для них характерно раннее начало, сочетание с ожирением и ГИ, клинические проявления в виде ксантоматоза, не всегда распознаваемого в детском возрасте, а также отягощенная наследственность по раннему развитию атеросклероза.

К важным генетическим предикторам развития атеросклероза у детей и подростков относят мутацию гена, ответственного за синтез апопротеина С-I, входящего в состав ТГ. По мнению ряда авторов, к факторам, определяющим уровень ХС, ЛПНП и апопротеина В, следует относить низкую массу тела новорожденного и наличие мутаций апопротеина Е. Апопротеин Е ответственен за удаление ХС. Установлен факт участия апопротеина Е в совокупности генетических маркеров предрасположенности к атеросклерозу.

В настоящее время известно более 20 генов, которые определяют процессы, вызывающие влияние на регуляцию энергетического гомеостаза организма и участвующие в генезе ИзМТ и ожирения. В большинстве случаев детского ожирения отмечается многофакторность этого заболевания. «Гены-кандидаты» повышают риск возникновения ИзМТ у ребенка только при условии действия средовых факторов (питание и образ жизни) [8, 20, 26, 31].

Понимание физиологических механизмов регуляции потребления пищи, контроля аппетита и массы тела претерпело значительные изменения за последнее десятилетие.

В развитии ожирения активно обсуждается **роль эндоканнабиоидной системы**. Эндоканнабиоидная система обеспечивает контроль многих физиологических функций организма, включая регуляцию нервной и иммунной систем, энергетического обмена и репродукции, роста и дифференцировки клеток. Рецепторы этой системы локализованы в центральной и периферической нервной системе, сердце, легких, эндотелии сосудов, ЖКТ, во всех органах эндокринной системы, а также в адипоцитах. Экзогенные и эндогенные каннабиоиды способствуют увеличению массы тела. При ожирении отмечается повышенная активность эндоканнабиоидной системы.

В 1998 г. Американской диабетологической ассоциацией было предложено определение ИР, которое широко используется и в настоящее время. Согласно этому определению, под инсулинорезистентностью (ИР) понимают нарушение биологического ответа на инсулин (экзогенный и эндогенный) как на рецепторном, так и на пострецепторном уровне, при его достаточной концентрации в крови, что приводит к существенным нарушениям всех обменных процессов и сопровождается хронической компенсаторной ГИ [2, 18].

Согласно современным взглядам, наличие храни-

ческой ГИ инициирует целый каскад метаболических реакций, влияет практически на все основные гемодинамические показатели и считается высокозначимым предвестником развития СД 2 [19, 27].

ИР развивается постепенно, на фоне длительной ГИ, в первую очередь в мышцах и в печени [19, 20, 21, 22, 29].

Инсулин, являясь мощным митогенным фактором, вызывает усиление пролиферации фибробластов и гладкомышечных клеток сосудов, что влечет за собой сужение их просвета и еще больше повышает общее периферическое сопротивление (ОПС) и АД. Инсулин и связанные с ним другие факторы роста посредством стимулирующих эффектов способствуют гипертрофии стенок артерий, а также участвуют в патогенезе гипертрофии миокарда.

Na^+ , K^+ -АТФазный насос регулирует баланс внутри- и внеклеточных уровней калия. Отмечено, что при АГ этот насос становится резистентным к действию инсулина, что приводит к увеличению цитозольной концентрации натрия и уменьшению калия. Под контролем инсулина находится также Ca^{2+} -АТФазный насос, который наряду с Na^+ , K^+ – насосом поддерживает оптимальную концентрацию Ca^{2+} внутри клеток, включая гладкомышечные клетки сосудов. Увеличение концентрации как Na^+ , так и Ca^{2+} внутри гладкомышечных клеток кровеносных сосудов способствует повышению чувствительности этих клеток к прессорному действию норадреналина и ангиотензина, что приводит к гиперреактивности сосудов и развитию АГ. Повышенный уровень инсулина в крови обуславливает увеличение реабсорбции Na^+ почечными канальцами, что ведет к гиперволемии и повышению АД [2, 20].

По мнению ряда авторов, у пациентов с ИзМТ высокая вероятность выявления той или иной степени снижения чувствительности к инсулину. Есть данные, указывающие на возможность развития ИР у лиц, имеющих нормальную массу тела или небольшой ее избыток. В ходе работы S.A. Arslanian была доказана возможность естественного увеличения резистентности к инсулину в течение пубертата, в связи с чем в ряде случаев период гормональной перестройки играет роль пускового фактора в развитии СД 2 с ранним его началом.

Установлено, что хроническая ГИ приводит к стойкому повышению тонуса симпатической нервной системы. Инсулин путем транцитоза проникает через гематоэнцефалический барьер в перивентрикулярную область гипоталамуса. Здесь инсулин оказывает влияние на нейрогуморальную систему, связываясь со специфическими рецепторами нейронов дугообразного и паравентрикулярного ядер. Возбуждающие импульсы от этих ядер передаются на симпатические ядра, что приводит к активации симпатической нервной системы и повышенному выбросу норадреналина из окончаний нервов. Параллельно происходит блокирование парасимпатической нервной системы.

Повышение влияния симпатической нервной системы на фоне снижения активности парасимпатической приводит к увеличению сердечного выброса, ЧСС и снижению вариабельности сердечного ритма, что вызывает спазм сосудов и повышение ОПС.

На ранних стадиях развития АГ у молодых пациентов

гиперреактивность симпатического звена ВНС вторично индуцирует ИР и ГИ. Таким образом, можно рассматривать взаимодействие инсулина и симпатической нервной системы как многогранный процесс, который в полной мере может проявиться только на фоне хронической ГИ.

Есть мнение, что в детском возрасте ГИ и ИР не являются первичными этиологическими факторами развития ожирения. Однако, по данным лонгитудинального исследования, именно **увеличение массы тела признаю сильнейшим предиктором ИР в подростковом возрасте** [2, 8, 9].

Развивающаяся ИР является пусковым сигналом, который заставляет островковые клетки поджелудочной железы гиперсекретировать инсулин в целях поддержания гомеостаза глюкозы. На этом этапе у пациента вообще не выявляется нарушений углеводного обмена, и патологические метаболические изменения можно диагностировать только на основании гормональных методов исследования и при проведении эугликемического гиперинсулинемического теста [2, 4, 5, 10, 12].

В настоящее время установлено, что ИР является полигенной патологией. По мнению Ю.В. Зимина, человек наследует ген или набор генов, определяющих ИР. В этом смысле ИР начинает проявляться на ранних стадиях жизни, возможно, даже *in utero*. Не исключена возможность **внутриутробного программирования** предрасположенности к развитию ИР и СД 2 у детей. Постнатальные ИР и ГИ являются долгосрочными последствиями антенатальной патологии [26].

Согласно гипотезе «бережливого генотипа», механизм ГИ/ИР является компенсаторно-приспособительной реакцией на алиментарный дефицит нутриентов в период внутриутробного развития и включается для адаптации и выживания эмбриона при патологическом течении беременности. Избыточное поступление калорий с пищей после рождения ребенка при сохранении модели эмбриональной ГИ и ИР приводит в детском возрасте к развитию ожирения.

Сегодня «золотым стандартом» диагностики ИР считается **эугликемический гиперинсулинемический клэмп-тест**. Наиболее оптимальной для диагностики ИР признана малая математическая модель оценки гомеостаза HOMA (Homeostasis Model Assessment) с определением индексов CARO [24, 25].

Практически во всех эпидемиологических исследованиях выявлено наличие тесной связи между уровнем АД и массой тела. У лиц с более высокой массой тела значения АД достоверно выше по сравнению с лицами с нормальной массой. У 50% детей с ИзМТ отмечается повышенное САД и ДАД.

ИзМТ – распространенное явление в детской популяции. Среди школьников России в возрасте 7–17 лет 25,8% имели ИзМТ. В американской популяции масса тела на 29% выше «идеальной» встречается у 15,6% детей в возрасте 10–15 лет [2].

Отмечена тенденция к увеличению с возрастом распространенности ИзМТ. Так, если в 6 лет масса тела, превышающая «идеальную» на 20%, встречается у 2% детей, то к 14–18 годам – у 5%. Коэффициент устойчивости по-

казателей массы тела при динамическом наблюдении в течение 6 лет составляет 0,6–0,8. Следовательно, **регуляторный контроль над массой тела у детей** лежит в основе профилактики развития ожирения у взрослых. Установлено, что снижение массы тела сопровождается снижением АД.

ИзМТ ассоциируется с повышением в плазме крови уровня ТГ и снижением содержания ХС ЛПВП, повышением содержания натощак глюкозы и иммуно-реактивного инсулина в крови, снижением толерантности к глюкозе. Сочетание этих показателей с АГ большинством авторов в настоящее время классифицируется как «метаболический вариант гипертензии» [1, 2, 19, 20].

Недостаточность инсулиновых рецепторов клеточных мембран – генетическая причина ГИ, гипергликемии и дислипидемии, а также значимый фактор риска АГ и ожирения. Основной патогенетический фактор МС – высокая ассимиляция глюкозы клеткой. У этих пациентов метаболические сдвиги в углеводном обмене в сочетании с дислипидемией способствуют раннему и ускоренному развитию атеросклероза.

На повышенную частоту ИзМТ оказывает влияние недостаточный уровень физической активности. Установлено, что не только избыточная, но и низкая масса тела ассоциируется с повышенным уровнем АД. Так, наблюдение в течение 5 лет за детьми с уровнем АД выше 95-го перцентиля показало, что наиболее высокий коэффициент устойчивости повышенного ДАД имел место в подгруппе детей с низкой массой тела. Масса тела при рождении также оказывает влияние на уровень АД. Низкая масса тела при рождении сопряжена с подъемами АД в подростковом возрасте, а нередко и с ИзМТ.

Ожирение – одно из самых распространенных в мире хронических заболеваний. Сейчас каждый четвертый житель нашей планеты имеет ИзМТ или страдает от ожирения. Во всех странах отмечается прогрессирующее увеличение численности пациентов с ожирением как среди взрослого, так и среди детского населения [2, 8, 20].

Исследования последних лет показали, что ожирение тесно связано с развитием ИБС и АГ. ИзМТ сопровождается увеличением уровня ХС ЛПНП и ЛПОНП в плазме. Установлено, что продукция ХС у лиц с ожирением увеличивается в среднем на 20 мг на каждый избыточный килограмм жира.

ИзМТ способствует развитию ИР и компенсаторной ГИ. В настоящее время не вызывает сомнения, что ожирение, особенно абдоминальный его тип, ассоциируется с высоким риском раннего развития таких заболеваний, как СД 2 и АГ. Опасными и фактически неизбежными спутниками ожирения являются синдром обструктивных апноэ во сне, артрозы, повышается частота случаев рака толстого кишечника и заболеваний желчного пузыря, в том числе и желчно-каменной болезни.

При похудении на 10 кг и более риск развития сердечно-сосудистой патологии снижается на 9%, СД – на 44%, смертность от онкологических заболеваний, ассоциированных с ожирением, – на 40%, общая смертность – на 20%.

На данный момент ожирение относится к числу наи-

более глобальных мирового уровня заболеваний. По данным ВОЗ, **ИзМТ** к концу XX в. имели около 30 % жителей нашей планеты, т.е. **около 1,7 млрд человек**. В странах Западной Европы до 20 % мужчин и 30 % женщин имеют ИзМТ либо ожирение. Несомненным лидером по распространенности ожирения являются США: ИзМТ отмечается у 60 % населения, ожирение – у 27 %.

Есть данные, что в США за предыдущие 20 лет число людей с ожирением практически удвоилось. По данным ВОЗ, в среднем на планете распространенность ожирения за последние 7 лет увеличилась на 50%. **Сегодня ожирение рассматривается как пандемия.**

До недавнего времени частота ожирения в таких странах, как Япония и Китай, была достаточно низка. В последние годы японские ученые отмечают, что у них темпы роста этого заболевания приобретают характер цунами. В Китае ИзМТ имеет 24,5 % населения, ожирение – 3 %, что вызывает крайнюю обеспокоенность медиков, учитывая в целом численность населения этой страны.

В 1980-е годы в СССР ИзМТ встречалась у 15–20 % жителей страны. США, Великобритании, Франции и Голландии. У 1/3 взрослых ожирение начинается с детского возраста, и именно эти случаи ожирения сопровождаются более выраженной прибавкой массы тела и частотой сопутствующих сердечно-сосудистых заболеваний, чем варианты ожирения, дебютировавшие во взрослом возрасте.

Широкомасштабных эпидемиологических исследований по изучению частоты и распространенности ИзМТ и ожирения у детей в Республике Беларусь не проводилось. **В России** как наиболее близком к нам государстве, по предварительным данным, в настоящее время не менее 30 % трудоспособного населения имеют ИзМТ и 25 % – ожирение.

Для обеспечения энергетического равновесия в организме потребление энергии должно быть равно ее затратам. У человека индивидуальный расход энергии зависит от трех факторов. **Первый:** основной обмен, пропорциональный массе тела (без жира) и поверхности тела, соответствующий затратам энергии на поддержание основных физиологических функций в стандартных условиях. **Второй фактор:** термогенный эффект (специфическое динамическое действие пищи), составляющий примерно 5–10 % общей затраты энергии (у лиц с высокой физической активностью – до 15 %) и связанный с дополнительным расходом энергии на пищеварение и со стимуляцией метаболизма благодаря притоку нового субстрата. **Третий фактор** расхода энергии: физическая активность, обуславливающая наибольший и значительно варьирующий расход энергии.

К числу наиболее явных причин ожирения относится прежде всего избыточная калорийность пищи. Второй бесспорной причиной может быть снижение энергозатрат, в том числе гиподинамия и недостаточная физическая активность.

В последние годы активно обсуждается роль непосредственно жировой ткани в генезе ожирения и связанных с ним осложнений. Жировая ткань является важнейшим энергетическим депо организма, а способ-

ность запасать энергию в виде жира является одной из основных жизненно важных ее функций, особенно при ограничении поступления энергии. В жировой ткани происходят процессы обмена жирных кислот, углеводов и образование жира из углеводов. Жировая ткань играет важную роль в регуляции фосфорно-кальциевого обмена (начальные этапы образования витамина D) и в процессах метаболизма половых стероидов.

Наряду с мышцами и клетками печени жировая ткань является инсулинзависимой. Инсулин в жировой ткани подавляет активность гормоночувствительной липазы, в результате чего уменьшается высвобождение свободных жирных кислот, глицерина, и снижается их уровень в плазме крови. Инсулин усиливает липогенез, биосинтез ацилглицеролов и окисление глюкозы по пентозо-фосфатному пути.

Такие гормоны, как адреналин, норадреналин, глюкагон, АКТГ, меланоцит-стимулирующий гормон, гормон роста и вазопрессин, ускоряют высвобождение свободных жирных кислот из жировой ткани и повышают их концентрацию в плазме крови, увеличивая скорость липолиза ТГ. Большинство указанных гормонов – активаторы гормоночувствительной липазы. Тиреоидные гормоны кортикостероиды не оказывают прямого действия на липолиз, но обладают геомиссивным свойством в отношении эффектов других гормонов. К настоящему времени открыто **более 20 генов – «кандидатов» в гены ожирения.**

Ожирение у детей и подростков – одна из актуальных проблем современного здравоохранения. Практически во всех регионах мира количество больных детей неуклонно растет и удваивается каждые три десятилетия.

Массу тела в детском возрасте оценивают с помощью центильных таблиц соотношения линейного роста к массе тела (индекс массы тела – ИМТ) для определенного возраста и каждого пола. ИМТ используется для оценки ожирения у детей в возрасте от 2 лет и старше.

Масса тела в пределах 85–95-го процентиля оценивается как избыточная, выше 95-го процентиля – как ожирение. Оценка ожирения с помощью ИМТ может быть ошибочной у атлетически сложенных подростков.

Измерение окружности талии и бедер у детей используется для косвенной оценки внутриабдоминальной жировой ткани. Однако соотношение объем талии/объем бедер (ОТ/ОБ) в отличие от взрослых неинформативно у детей. В настоящее время особое внимание при диагностике МС придается объему талии, уровню глюкозы и показателям липидного обмена.

В норме содержание жировой ткани находится в пределах 10–30%. На 1 кг массы плода жировая ткань составляет 2,5%, а при рождении ребенка – 12%. К 6-месячному возрасту масса жировой ткани достигает 25%. Далее отношение жировой к мышечной ткани снижается до начала полового созревания. У девочек после 8–9 лет процент жировой массы быстро увеличивается вплоть до 17 лет. У мальчиков в период полового созревания масса нарастает медленно и начинает снижаться после 13 лет. Содержание жировой ткани у человека может варьировать от 5 до 50% и более.

Ожирение может развиваться в любом возрасте.

Наиболее часто оно манифестирует на первом году жизни, в 5–6 лет и в период полового созревания. При экзогенно-конституциональном ожирении дети имеют не только избыток жировой массы, но и более высокие темпы роста в сравнении со здоровыми сверстниками, нередко отмечается избыточное развитие жировой ткани в области молочных желез, образование белых или розовых стрий.

Необходимо провести тщательное обследование, чтобы исключить синдромы или заболевания, ассоциированные с ожирением: синдромы Иценко – Кушинга, Прадера – Вилли, Тернера, а также гипопитуитаризм, гипотиреоз, псевдогипопаратиреоз и др. Большинство этих заболеваний встречается редко, их частота не превышает 1% среди всех лиц с ожирением.

В настоящее время доказано, что гормональные нарушения при МС способствуют формированию жировых отложений в висцеральной области, а также опосредованно ведут к развитию ИР, АГ и дислипидемии, угрожающей развитием ранних форм атеросклероза. Установлено, что при МС развивается гиперреактивность гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы, повышается секреция кортизола. В свою очередь, длительное воздействие избыточных количеств кортизола способствует повышению секреции инсулина. Отмечено повышение тиреотропной функции гипофиза, направленное на усиление липолиза и торможение липогенеза.

В последнее десятилетие стал весьма актуальным вопрос о взаимосвязи тиреоидной и нетиреоидной патологии, получены новые данные об изменениях гормонального статуса при нетиреоидных заболеваниях. Субклинически протекающая патология щитовидной железы играет важную роль в возникновении и прогрессировании атеросклеротического процесса и, несмотря на наличие синдрома взаимного отягощения между ИБС и гипотиреозом, часто недооценивается даже врачами-эндокринологами [1, 2, 19, 20].

Установлено, что недостаток тиреоидных гормонов способствует возникновению гиперхолестеролемии, вызывает нарушения энергетического обмена и дисфункцию ВНС, способствует развитию метаболической иммунодепрессии. При гипотиреозе активируются процессы перекисного окисления липидов (ПОЛ), повышается чувствительность к стрессовым воздействиям, ухудшается течение репаративных процессов в хромосомах. Тиреоидные гормоны оказывают прямое действие на миокард, адренергическую иннервацию и сердечный выброс, вследствие чего изменяется транспорт аминокислот, глюкозы и кальция через клеточную мембрану, увеличивается пред- и постнагрузка, что в итоге приводит к ремоделированию миокарда.

Таким образом, изменения гормонального статуса при МС способствуют развитию и прогрессированию атеросклероза, что делает актуальным и значимым необходимость его дальнейшего изучения и своевременной коррекции. Требуется продолжение исследований по выявлению влияния дисфункции щитовидной железы на развитие и прогрессирование нетиреоидной соматической и психической патологии.

Литература

1. Балыкова Л. А. Солдатов О. М. Метаболический синдром у детей и подростков // Педиатрия. 2010. Т. 89. №3. С. 127–134.
2. Беляева Л.М. Практическое руководство. Детская кардиология и ревматология// под редакцией профессора Л.М. Беляевой, Москва 2011. – 584с.
3. Благосклонная Я. В., Шляхто Е. В., Красильникова Е. И. Метаболический сердечно-сосудистый синдром // Рус. мед. журнал. 2001. №9 (2). С. 67–71.
4. Бокова Т. А., Урсова Н. И. Патология гепатобилиарной системы у детей и подростков с ожирением и метаболическим синдромом // Врач. 2011. №1. С. 56–58.
5. Бокова Т. А., Урсова Н. И. Морфофункциональное состояние поджелудочной железы у детей и подростков с ожирением и метаболическим синдромом // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2008. №7. С. 24–29.
6. Болотова, Н. В., Лазебникова С. В., Аверьянов А. П. Особенности формирования метаболического синдрома у детей и подростков // Педиатрия. 2007. №3. С. 35–39.
7. Герок В., Блюм Х. Е. Заболевания печени и желчевыделительной системы. М.: МЕДпресс-информ. 2009. 199 с.
8. Дедов И. И., Мельниченко Г. А. Ожирение в подростковом возрасте. Результаты российского эпидемиологического исследования // Терапевт. архив. 2007. №10. С. 28–32.
9. Доскина Е. В. Метаболический синдром – это очень серьезно! // Диабет. Образ жизни. 2007. №3. С. 57–59.
10. Ивашкин В. Т. Стеатоз поджелудочной железы и его клиническое значение // Рос. журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2006. Т. 16. №4. С. 32–37.
11. Корнеева О. Н., Драпкина О. М., Буеверов А. О., Ивашкин В. Т. Неалкогольная жировая болезнь печени как проявление метаболического синдрома // Клини. перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. 2005. №4. С. 21–24.
12. Корочина И. Э. Гастроэнтерологические аспекты метаболического синдрома // Рос. журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2008. №1. С. 26–35.
13. Красильникова Е. И., Быстрова А. А. Синдром инсулинорезистентности и печень // Эффективная фармакотерапия. Гастроэнтерология. 2011. №2. С. 24–30.
14. Лазебник Л.Б. Метаболический синдром//Гепатология. 2004. №2. С. 4–14.
15. Лазебник Л. Б., Звенигородская Л. А. Метаболический синдром и органы пищеварения. М., 2009. 181 с.
16. Леонтьева И. В. Метаболический синдром как педиатрическая проблема // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2008. №3. С. 4–16.
17. Леонтьева И.В. Метаболический синдром у детей и подростков: спорные вопросы //Педиатрия. 2010. Т. 89. №2. С.146–150.
18. Малявская С.И. Педиатрический метаболический синдром: состояние высокого риска//Педиатрия. 2010. Т.89. №4. С.119–122.
19. Метаболический синдром у детей и подростков. Под ред. Л. В. Козловой. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2008. 96 с.
20. Метаболический синдром. Под ред. Г. Е. Ройтберга. М.: Медпресс-информ. 2007. 223 с.
21. Подымова С. Д. Жировой гепатоз. Неалкогольный стеатогепатит (эволюция представлений о клинко-морфологических особенностях, прогнозе, лечении) // Тер. архив. 2006. Т. 78, №4. С. 32–38.
22. Полунина Т. Е., Маев И. В. Неалкогольный стеатоз печени в практике интерниста // Эффективная фармакотерапия в гастроэнтерологии. 2009. №1, с. 14–19.
23. Ровда Ю. И., Миняйлова Н. Н., Казакова Л. М. Некоторые аспекты метаболического синдрома у детей и подростков // Педиатрия. 2010. Т. 89. №4. С. 111–115.
24. Чазова И. Е., Мычка В. Б. Профилактика, диагностика и лечение метаболического синдрома. М., 2005. 48 с.
25. Щербакова М. Ю., Синицын П. А. Современные взгляды на диагностику, классификацию, принципы формирования группы риска и подходы к лечению детей с метаболическим синдромом // Педиатрия. 2010. Т. 89. №3. С. 123–127.
26. Boney C. M., Verma A. Metabolic syndrome in childhood: association with birth weight, maternal obesity and gestational diabetes mellitus // Pediatrics. 2005. 116: 519–520.
27. Deborah A. Elder et al. Cell function, insulin sensitivity, and glucose tolerance in obese diabetic and nondiabetic adolescents and young adults//J. Clin. Endoc. Metab. 2006. 91: 185–191.
28. Decsi T., Molnar D. Insulin resistance syndrome in children // Ped. Drug. 2003. 5. 5: 291–299.
29. Lonardo A., Lombardini S., Ricchi M. et al. Review article: hepatic steatosis and insulin resistance // Aliment. Pharmacol. Ther. 2005. 22: 2: 64–70.
30. Reaven G. Role of insulin resistance in human disease// Diabetes. 1988. 37: 1595–1607.
31. Weiss R., Dziura J., Burgert T. Obesity and the Metabolic Syndrome in children and adolescents // N. Engl. J. Med. 2004. 350: 23: 2362–2374.
32. Zimmet P, Shaw J. The metabolic syndrome – a new worldwide definition // Lancet. 2005. 366: 1055–1062.
33. Zimmet P, Alberti G. The metabolic syndrome in children and adolescents // Lancet 2007. 369: 2059–2961.

The pathogenesis of metabolic syndrome in children

¹ O. Matsuk, ¹ E. Asiryan, ¹ V. Lyalkova, ² N. Nischaeva, ² V. Olkhovikova, ² L. Ivanova, ² O. Boyarina

¹ Educational institution "Vitebsk State Order of People's Friendship Medical University"

² Health care institution "Vitebsk children's regional clinical center"

Abstract

The article is devoted to the primary cause of metabolic syndrome in children. The article describes modern understanding of the genetics of the metabolic syndrome, hyperinsulinemia and insulin resistance, the role of hormonal disorders and obesity in the pathogenesis of metabolic syndrome in children.

Key words: children, metabolic syndrome, hypertension, insulin resistance, hyperinsulinemia, obesity, dyslipidemia, diabetes mellitus.

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ

Профилактика рецидивов гиперпластических процессов эндометрия и реабилитация пациенток репродуктивного возраста, перенесших гиперпластический процесс эндометрия

О.В. Лысенко, Т.А. Рождественская

УО «Витебский Государственный ордена Дружбы Народов Медицинский Университет»

Реферат

В настоящей статье приведены рекомендации по профилактике рецидивов гиперпластических процессов эндометрия и реабилитация пациенток репродуктивного возраста, перенесших гиперпластический процесс эндометрия, в зависимости от возраста пациентки, заинтересованности в беременности.

Ключевые слова: гиперпластические процессы эндометрия, репродуктивный возраст, беременность.

Введение

Тема гиперпластических процессов эндометрия (ГПЭ) остается актуальной до настоящего времени. Многогранные аспекты проблемы фоновых и предраковых заболеваний эндометрия неоднократно обсуждались на международных и национальных конференциях и конгрессах, на которых было обращено внимание на необходимость разработки эффективных методов их ранней диагностики, профилактики и лечения. В настоящей статье представленные рекомендации и их принципиальная основа изложены на основании данных литературы и собственных исследований и наблюдений.

Женщинам детородного возраста до 35 лет, не заинтересованным в беременности, после 6-ти месячного курса гормональной терапии по поводу простой ГПЭ без атипии, нормализации структуры эндометрия, отсутствии противопоказаний, с целью профилактики рецидива заболевания (подавление пролиферации) на втором этапе рекомендуется назначение монофазных комбинированных оральных контрацептивов (КОК). Причем, с целью профилактики ГПЭ, у пациенток с метаболическим синдромом, синдромом поликистозных яичников (СПКЯ), ожирением лучше выбирать микродозированные контрацептивы (Новаринг¹), не вызывающие метаболических эффектов или введение ЛНГ-ВМС (Мирена¹).

Женщинам детородного возраста до 35 лет, заинтересованным в беременности, на втором этапе (после 6-ти месячного курса гормональной терапии по поводу простой ГПЭ без атипии, нормализации структуры эндометрия) рекомендуется назначение гестагенов (дидрогестерон, прогестерон в микрогранулах) в течение 6-9 месяцев с целью секреторной трансформации пролиферативного эндометрия, подготовки эндометрия к инвазии трофобласта, покоя матки за счет снижения простагландинов и окситоцина.

Кроме того, вариантом реабилитации после 6-ти месячного курса лечения ГПЭ у **женщин детородного возраста до 35 лет, заинтересованным в беременности,** может быть стимуляция овуляции, что является особенно актуальным при ановуляторном бесплодии. Индукцию овуляции возможно проводить различными группами препаратов (селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов, менотропины, человеческие хорионические гонадотропины (чХГ), рекомбинантные гонадотропины). Международные и торговые названия препаратов и сведения об их регистрации в Республике Беларусь приведены в таблице 1.

Индукцию овуляции можно начинать сразу после курса гормональной терапии по поводу ГПЭ, при нормализации структуры эндометрия.

Непрямая стимуляция овуляции при помощи применения КОК (повышение выделения гонадотропинов после отмены КОК) в настоящее время практически не используется.

В амбулаторной практике до настоящего времени широко используется непрямая стимуляция овуляции кломифен цитратом, который стимулирует образование и выделение гонадотропинов передней долей гипофиза, блокируя рецепторы эстрогенов на всех уровнях репродуктивной системы, что вызывает увеличение синтеза гонадотропин-рилизинг гормонов (ГнРГ) гипоталамуса и (опосредованно) повышение образования и выделения фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) и лютеинизирующего гормона (ЛГ).

Но, к сожалению, 35–40% пациенток кломифенрезистентны. Перед назначением этого препарата обязательно определить овариальный резерв и учитывать **критерии определения кломифенрезистентности:**

- возраст старше 30 лет;
- индекс массы тела более 25;
- увеличение объема яичников (более 10 см³);

Таблица 1. Международные и торговые названия препаратов, использующихся для индукции овуляции

Международное название	Торговое название
Селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов	
Кломифена цитрат	Кломифен ¹ , Клостильбегит ¹
Менотропины	
Менотропины (Гонадотропин менопаузальный)	Хумог ⁶ , Менопур ¹ , Меногон ² , Пергонал ³ , Хумегон ⁴
Человеческие хорионические гонадотропины (ЧХГ)	
Гонадотропин хорионический	Прегнил ¹ , Профази ⁵ , Хорагон ²
Рекомбинантные гонадотропины	
рФСГ:	
Фоллитропин-α	Гонал-Ф ¹
Фоллитропин-β	Пурегон ¹
рЛГ:	
Лютропин-α	Луверис ¹
рХГ:	
Хориогонин-α	Овитрел ¹

¹ – Зарегистрированы в РФ по состоянию на 2015 г.² – Не зарегистрированы в РФ по состоянию на 2015 г.³ – Срок действия регистрационного удостоверения в РФ закончен в июне 2009 г., не производится в настоящее время.⁴ – Срок действия регистрационного удостоверения в РФ закончен в мае 2001 г., не производится в настоящее время.⁵ – Срок действия регистрационного удостоверения в РФ закончен в июне 2009 г.⁶ – Срок действия регистрационного удостоверения в РФ закончен в декабре 2012 г.

- уровень ЛГ более 15 МЕ/л;
- уровень эстрадиола менее 150 пмоль/л.

Показания к индукции овуляции Кломифена цитратом:

- Возраст до 30 лет.
- Длительность нарушения менструального цикла не более 5 лет.
- Длительность бесплодия не более 2 лет.
- Нарушения менструального цикла по типу олигоменореи или нормогонадотропной аменореи.
- Отсутствие лечения стимуляторами овуляции в анамнезе.
- Достаточная эстрогенная насыщенность;
- ЛГ до 15 МЕ/л;
- ФСГ – 5-7 МЕ/л;
- эстрадиол – 150-200 пмоль/л;
- Т – на верхней границе нормы;
- Пролактин – норма.

Классическая схема назначения препарата: с 5-го по 9-й день менструального цикла в дозе 50, 100 или 150 мг/сутки, хотя в официальных рекомендациях компании William S. Merrell не рекомендуется превышать дозу более 100 мг/сут.

Назначение препарата в дозе 50 мг/сутки является

пробным, оценивающим чувствительность гипоталамо-гипофизарно-яичниковой системы, что позволяет оценить кломифенрезистентных пациенток. Дозу препарата 100 мг/сутки следует расценивать как терапевтическую у чувствительных к Кломифена цитрату пациенток, увеличивать дозу препарата до 150 мг/сут нецелесообразно.

Контроль действия препарата осуществляется с помощью УЗИ (размер фолликула, толщина эндометрия). Отсутствие эффекта (овуляции) свидетельствует о резистентности к кломифену.

Клиническая эффективность Кломифена цитрата: овуляция регистрируется у 70–80% пациенток; беременность наступает у 20–30 % пациенток.

Причины:

- морфологические изменения эндометрия;
- уменьшение толщины эндометрия;
- неадекватное развитие эндометрия;
- несоответствие преимплантационного эндометрия фазе цикла;
- снижение кровотока в матке;
- снижение цервикального числа;
- нарушение синтеза плацентарного протеина;
- потеря беременности на очень раннем (субклиническом) сроке;
- неблагоприятное влияние на сократительную способность маточных труб;
- повреждающее влияние на ооциты.

С целью устранения нежелательных эффектов кломифена на эндометрий рекомендуется применять натуральные эстрогены: например, Прогинова в дозе 2–4 мг с 9 по 14 день цикла.

Ориентировочные показания для стимуляции овуляции Кломифена цитратом:

- СПКЯ при исключении кломифенрезистентности;
- бесплодие неясного генеза или субфертильные показатели спермы мужа в циклах внутриматочной инсеминации при исключении кломифенрезистентности;

Рекомендации:

1. Проводить стимуляцию функции яичников при отсутствии противопоказаний для стимуляции и беременности.
2. Тщательное мониторирование индуцированного цикла.
3. Использование Кломифена цитрата не более 4 циклов при условии адекватной реакции на препарат.
4. При неадекватной реакции яичников или отсутствии беременности в течение указанного времени целесообразно отказаться от этого лечения.
5. Не эффективно увеличение дозы Кломифена цитрата до 150 мг/сут. Доза 100 мг/сут в течение 5 дней является эффективной.
6. Вопрос о том, с какого дня менструального цикла начинать лечение (с 3-го или 5-го), следует решать индивидуально. Решение зависит от исходных характеристик пациентки: уровня гонадотропинов, эстрадиола на 3-й день цикла, состояния яичников, а также от того, планируется ли использование Кломифена цитрата в качестве монотерапии или в комбинированных схемах.

Комбинированные схемы стимуляции овуляции с Кломифена цитратом

Назначаются овуляторные дозы 7500–10000 ЕД человеческого хорионического гонадотропина чХГ (Овирель, Прегнил, Хурагон). ЧХГ вводится при диаметре доминантного фолликула 18–20 мм, после чего овуляция отмечается через 24–36 ч.

Комбинированная терапия КЦ с гонадотропинами:

Кломифен назначается по 100 мг со 2–3 по 6–7 день цикла, далее на 5, 7, 9, 13-й дни вводят рекомбинантный ФСГ (Пурегон, Гонал) по 50–150 МЕ/сут под УЗИ контролем. При диаметре преовуляторного фолликула 18 мм вводится 10000 ЕД чХГ. При СПКЯ эту схему применять осторожно из-за возможного развития синдрома гиперстимуляции яичников.

Прямая стимуляция овуляции

Человеческие менопаузальные гонадотропины (ЧМГ)

ЧМГ получают из мочи женщин, находящихся в менопаузе. Сырые белки мочи содержат только 2% ФСГ, они очищаются ступенчатым хроматографическим методом, при котором удаляются и инактивируются вирусные частицы. Конечный продукт содержит только 95% ФСГ.

Менотропины, препараты ЧМГ, содержащие ФСГ и ЛГ, как правило, в соотношении 1:1 (75 МЕ ФСГ и 75 МЕ ЛГ).

К менотропинам относятся препараты:

- Меногон (75 МЕ ФСГ и 75 МЕ ЛГ), Ferring, Германия.
- Менопур (75 МЕ ФСГ и 75 МЕ ЛГ), Ferring, Германия.
- Хумог (75 МЕ ФСГ и 75 МЕ ЛГ).

Менотропины предпочтительней, чем кломифена цитрат:

- при предполагаемой кломифенрезистентности;
- при отсутствии беременности после 3 циклов Кломифена цитрата;
- при длительности лечения бесплодия более 1 года;
- при подтвержденной кломифен-резистентности (Кломифена цитрат 100 мг – отсутствие овуляции).

В Республике Беларусь зарегистрирован менотропин Менопур. Способ применения и дозы: внутримышечно или подкожно; средняя начальная доза – 75–150 МЕ ФСГ/ЛГ в сутки. Применение Менопура следует начинать в течение первых 7 дней менструального цикла. Через 1–2 дня после последней инъекции, при диаметре доминантного фолликула 18–20 мм, вводят 5000–10000 МЕ чХГ.

Человеческие хорионические гонадотропины

чХГ получают из мочи беременных женщин. В программе стимуляции яичников используют ЛГ-эффекты чХГ, которые необходимы для окончательного фолликулярного роста, созревания ооцита и последующей овуляции. Это возможно, потому что оба гормона ЛГ и ХГ взаимодействуют с одними и теми же рецепторами.

Препараты чХГ:

- Хорагон (1500 и 5000 МЕ), Ferring, Германия.
- Прегнил (1500 и 5000 МЕ), Shering-Plough, США.
- Профази (2000 и 5000 МЕ), Merck Serono, Швейцария.

Рекомбинантные гонадотропины

Технология производства сложна и основана на том, что идентифицируют гены, кодирующие определенный белок. Участок ДНК, содержащий желаемый ген, и векторная последовательность составляют рекомбинантную ДНК. Рекомбинантную ДНК помещают в клетку хозяина (китайского хомячка). После внедрения в геном клетки хозяина рекомбинантная ДНК использует ее собственные механизмы для синтеза белков.

Препараты рФСГ:

- Фоллитропин-β – Пурегон – 100 МЕ раствор для в/м введения и картриджи 300, 600, 900 МЕ для п/к введения (Organon, Нидерланды).
- Фоллитропин-α – Гонал-Ф – 75, 150 МЕ (Merck Serono, Швейцария).

Препараты рЛГ:

- Лютропин-α – Луверис 75 МЕ (Merck Serono, Швейцария).

Препараты рХГ:

- Хориогонин-α – Овирел – 250 мкг (6500 МЕ) (Merck Serono, Швейцария).

Стремление специалистов снизить лекарственную нагрузку, обеспечить более физиологическую стимуляцию яичников и максимально обезопасить лечение привело к созданию ручек-инжекторов, с помощью которых вводят гонадотропины. Преимуществом этого метода является возможность дозировать введение препарата с минимальным увеличением для Пурегона 25 МЕ, для Гонала 37,5 МЕ. Применение ручки дает возможность стимулировать монофолликулярный рост за счет введения маленьких доз индуктора, а соответственно, избежать синдрома гиперстимуляции яичников и многоплодия.

Введение триггера овуляции (Прегнил, Овирел) вызывает созревание яйцеклетки через 35–36 часов, овуляцию через 38–44 часа, трансформацию желтого тела (лютеинизацию). Способность к оплодотворению сохраняется 12 часов после овуляции.

Во 2 фазу стимулированного цикла с целью секреторной трансформации эндометрия обязательно назначение гестагенов.

Поддержка лютеиновой фазы:

- прегнил 1500 МЕ 1 раз в 3 дня 10 дней и/или препараты прогестерона:
- прогестерон в микрогранулах (Утрожестан) вагинально 200 мг 2 р/сут;
- дидрогестерон (Дюфастон) внутрь 10–20 мг 2 р/сут;
- прогестерон в/м 1 мл 1% 1 р/сут.

У женщин 35–45 лет, особенно у курящих, назначение КОК с целью профилактики рецидива заболевания нежелательно из-за способности этих препаратов повышать свертываемость крови. В этой возрастной группе женщин с целью профилактики рецидива ГПЭ рекомендуется введение ЛНГ-ВМС (Мирена) сроком на 5 лет.

Литература

1. Гинекология от пубертата до постменопаузы: Практик. руководство для врачей / Э. К. Айламазян [и др.]; под ред. акад. РАМН, проф. Э.К. Айламазяна. – М.: МЕДпресс-информ, 2004. – 448 с.
2. Гинекология: национальное руководство / Под редакцией В.И. Кулакова, И.Б. Манухина, Г.М. Савельевой. – М.: ГОЭТАР-Медиа, 2007. – С.761-783.
3. Глазкова, О.Л. Динамика метаболического синдрома у больных с железисто-кистозной гиперплазией эндометрия на фоне гормональной терапии / О.Л. Глазкова, И.В. Топольская, Н.М. Подзолкова // Актуальные вопросы акушерства и гинекологии: сб. науч. материалов. – 2001-2002. – Т. 1, № 1, – С. 146-147.
4. Клиническая эффективность заместительной гормональной терапии. Пособие для врачей / В.Н. Серов [и др.]. – Москва, 2001. – 35 с.
5. Кулаков В.И. Практическая гинекология / В.И. Кулаков, В.П. Прилепская. – М., 2001. – 720 с.
6. Назаренко, Т.А. Эндокринное бесплодие у женщин. Диагностика и лечение: Практическое руководство / Т.А. Назаренко, Э.Р. Дурина, Н.А. Зыряева. – М., 2000. – 80 с.
7. Назаренко, Т.А. Стимуляция функции яичников / Т.А. Назаренко. – М., 2009. – 272 с.
8. Нейроэндокринная патология в гинекологии и акушерстве: Руководство для врачей / И.А. Гилязутдинов [и др.]. – М.: МЕДпресс-информ, 2006. – 416 с.
9. Подзолкова, Н.М. Гиперпластические процессы эндометрия / Н.М. Подзолкова, И.В. Кузнецова. – М., 2007. – 31 с.
10. Развитие гиперпластических процессов эндометрия при хронической ановуляции / Н.М. Побединский, И.В. Кузнецова, М.В. Томилова // Акушерство и гинекология. – 2007. – №1. – С. 30-34.
11. Рациональная фармакотерапия в акушерстве и гинекологии: compendium / Под общей редакцией В.И. Кулакова, В.Н. Серова. – М.: Литтерра, 2007. – 720 с.
12. Рациональная фармакотерапия в акушерстве и гинекологии: руководство для практических врачей / Под общей редакцией В.И. Кулакова, В.Н. Серова. – М.: Литтерра, 2005. – 1152 с.
13. Руководство по амбулаторно-поликлинической помощи в акушерстве и гинекологии / Под редакцией В.И. Кулакова, В.Н. Прилепской, В.Е. Радзинского. – М.: ГОЭТАР-Медиа, 2007. – С.793-798.
14. Руководство по эндокринной гинекологии / Под редакцией Е.М. Вихляевой. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2006. – С. 447– 462.
15. Серов, В.Н. Практическое руководство по гинекологической эндокринологии / В.Н. Серов, В.Н. Прилепская, Т.Я. Пшеничникова. – М.: Медицина, 1995. – 422 с.

Prevention of recurrence of endometrial hyperplasia and rehabilitation of reproductive age patients after endometrial hyperplasia

O.V. Lysenko, T.A. Razhdzestvenskaya

Educational institution "Vitebsk State Order of People's Friendship Medical University"

Abstract

This article provides recommendations for the prevention of recurrence of endometrial hyperplasia and rehabilitation of patients of reproductive age undergoing endometrial hyperplasia, depending on patient age, interest in pregnancy.

Key words: hyperplastic processes of endometrium, reproductive age, pregnancy.

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ

Клиническая значимость малых аномалий сердца в структуре кардиоваскулярной патологии у детей и подростков¹Э.С. Домблялова, ²Г.К. Баркун, ²И.М. Лысенко, ²Л.Н. Журавлева, ¹Л.Г. Иванова, ¹Н.Ф. Нищаева¹УЗ «Витебский областной детский клинический центр»²УО «Витебский Государственный ордена Дружбы Народов Медицинский Университет»**Реферат**

В статье изложены современные представления о клинической значимости малых аномалий развития сердца (МАРС) в структуре кардиоваскулярной патологии у детей и подростков. Рассмотрены дискуссионные вопросы о необходимости исключения из рабочей классификации МАРС распространенных вариантов нормы или изменений, связанных с анатомо-физиологическими особенностями сердца детей. Представлены алгоритм диагностики и тактика лечения детей с МАРС.

Ключевые слова: малые аномалии развития сердца, дети, фенотип, кардиоваскулярная патология.

В последние годы большое внимание уделяется дисплазии соединительной ткани (ДСТ) у детей и подростков. Под ДСТ понимают врожденную аномалию соединительно-канной структуры различных органов и систем, в основе которой лежит снижение содержания отдельных видов коллагена и/или нарушение их соотношения, приводящее к снижению прочности соединительной ткани [1, 3, 6, 8, 9]. Согласно мнению ряда авторов [1, 3, 6, 8, 9], термин «дисплазия соединительной ткани» является не вполне удачным и в российской медицинской литературе стал синонимом понятия «наследуемые нарушения соединительной ткани» (ННСТ). В 2009 году Комитетом экспертов ВНОК понятие ДСТ было сужено до нескольких синдромов и фенотипов, имеющих полигенно-мультифакториальную природу, в противовес моногенным «менделирующим» ННСТ [11]. Среди таких синдромов и фенотипов названы: пролапс митрального клапана (ПМК), марфаноподобный фенотип, марфаноидная внешность, элерсopodobный и смешанный фенотипы, а также синдром гипермобильности суставов и неклассифицируемый фенотип. Вместе с тем, термин ДСТ за прошедшие четверть века прочно вошел в медицинский лексикон на постсоветском пространстве, что дает основание сегодня считать допустимым его использование как в широком, так и в узком смысле этого слова. В широком смысле ДСТ следует рассматривать как синоним понятия ННСТ, в узком смысле ДСТ – это группа полигенно-мультифакториальных нарушений соединительной ткани [11]. В классификации заболеваний сердечно-сосудистой системы Нью-Йоркской ассоциации кардиологов (1990 г.) был впервые выделен синдром ДСТ сердца, сопровождающий как дифференцированные, так и недифференцированные дисплазии [17]. При синдроме ДСТ сердца в патологический процесс вовлекается его соединительно-канной каркас – сердечные клапаны (атриовен-

трикулярные, полулунные, евстасиев клапан), подклапанный аппарат, перегородки сердца и магистральные сосуды [6, 10, 11]. В клинической практике, когда речь идет о морфологической основе изменений сердечно-сосудистой системы без гемодинамических нарушений, Ю.М. Белозеровым (1993) и С.Ф. Гнусаевым (1995) вместо термина «ДСТ сердца» был предложен другой – «малые аномалии развития сердца» (МАРС) [4]. Согласно определению этих авторов, МАРС считаются анатомические изменения архитектоники сердца и магистральных сосудов, не приводящие к грубым нарушениям функций сердечно-сосудистой системы [4].

Классификация МАРС по С. Ф. Гнусаеву, 2001 (с изменениями)**1. Локализация и форма:**

- **предсердия и межпредсердная перегородка:** пролабирующий клапан нижней полой вены, увеличенный евстасиев клапан более 1 см, открытое овальное окно, небольшая аневризма межпредсердной перегородки, пролабирующие гребенчатые мышцы в правом предсердии;
- **трикуспидальный клапан:** смещение септальной створки в полость правого желудочка в пределах 10 мм, дилатация правого атриовентрикулярного отверстия, пролапс трикуспидального клапана;
- **легочная артерия:** дилатация ствола легочной артерии, пролапс створок;
- **аорта:** погранично узкий и широкий корень аорты, дилатация синуса Вальсальвы, двустворчатый клапан аорты, асимметрия и пролапс створок клапана аорты;
- **левый желудочек:** трабекулы (поперечная, продольная, диагональная), небольшая аневризма межжелудочковой перегородки;

– **митральный клапан:** пролапс митрального клапана, эктопическое крепление хорд, нарушенное распределение хорд передней и (или) задней створки, «порхающие» хорды, дополнительные и аномально расположенные папиллярные мышцы.

2. Осложнения и сопутствующие изменения: инфекционный кардит, кальцификация, миксоматоз, фибрирование створок клапанов, разрывы хорд, нарушения сердечного ритма.

3. Характеристика гемодинамики: регургитация, ее степень, наличие недостаточности кровообращения, легочной гипертензии.

Предложенная авторами рабочая классификация была создана на основе анализа ЭхоКГ детей. Это дает основание предположить, что возрастное ремоделирование сердца может сказаться на распространенности и динамике выраженности МАРС и дает основание считать, что часть МАРС, включенных в классификацию, следует отнести к анатомо-физиологическим особенностям детского возраста [4, 14]. Согласно мнению Э.В. Земцовского с соавторами [7, 8], для диагностики таких МАРС как погранично широкая аорта, погранично узкая аорта без указаний на диапазон возрастной динамики их размеров и без нормирования результатов измерения на величину поверхности тела, возникают условия для гипердиагностики МАРС.

С позиций клинициста-кардиолога, Э. В. Земцовским с соавторами [7, 8], все МАРС, включенные в рабочую классификацию С.Ф. Гнусаева, 2001 г. (с изменениями), разделены на четыре группы.

1. Пороки и синдромы, которые следует исключить из классификации:

- ПМК;
- бикуспидальный аортальный клапан (БАК);
- расширение синусов Вальсальвы и/или восходящего отдела аорты.

К группе МАРС следует относить ПМК в случае пограничных значений пролабирования (менее 3 мм) без утолщения створок митрального клапана (т.е. створки менее 5 мм) и значимой митральной регургитации (не более 1 степени). В случае выявления семейного или миксоматозного пролапса речь должна идти о самостоятельной нозологической форме. В подобных случаях следует уточнить, является ли ПМК классическим или неклассическим, миксоматозным или без признаков миксоматоза.

БАК должен рассматриваться как врожденный порок сердца, который в детском и юношеском возрасте, как правило, не проявляется клинически, однако, в динамике может закончиться формированием кальцифицирующего стеноза аорты. Таким образом, по мнению указанных авторов [7, 8], семейный или миксоматозный ПМК или БАК следует исключить из списка малых аномалий. При измерении абсолютных размеров синусов Вальсальвы и синотубулярной зоны аорты необходимо использовать номограмму [13], позволяющую нормировать полученное значение на величину поверхности тела и учитывать возраст пациента. Если имеет место расширение корня аорты, превышающее допустимые нормы, то его следует рассматривать как самостоятельное клинически значимое нарушение, требующее постоянного наблюдения

и специальных мер профилактики, направленных на уменьшение постнагрузки и замедление частоты сердечных сокращений.

2. Группа МАРС, имеющих самостоятельное клиническое значение, но по-разному связанных с системным дефектом соединительной ткани.

В эту группу следует отнести:

- открытое овальное окно (ООО);
- аневризму межпредсердной перегородки (АМПП); ложные хорды и аномальные трабекулы левого желудочка (ЛХЛЖ и АТЛЖ, соответственно).

ООО весьма распространенная аномалия (до 20% случаев по данным аутопсии), которая в большинстве случаев никак не проявляется клинически, но может стать причиной развития парадоксальной эмболии (прохождение эмбола любой природы из венозной системы в артериальную). АМПП встречается в 1% случаев при скрининговых исследованиях [7, 18]. Как правило, АМПП протекает благоприятно, без гемодинамических изменений и клинической манифестации. Однако при значительных размерах аневризмы и избыточных ее амплитудных характеристиках создаются предпосылки для тромбоэмболических осложнений [7]. АМПП может выступать в качестве изолированной МАРС, но чаще сочетается с другими признаками ДСТ, свидетельствуя о «системном вовлечении» соединительной ткани. ЛХЛЖ – соединительнотканное тяжи, идущие от папиллярных мышц к стенкам сердца, а АТЛЖ – соединительнотканное тяжи, направляющиеся от одной стенки сердца к другой. В условиях затрудненной визуализации при проведении ЭхоКГ исследования у лиц старших возрастных групп вполне допустимо объединение этих двух вариантов МАРС. Поперечные, диагональные и продольные ложные хорды базальной и срединной локализации, а также множественные ЛХЛЖ и АТЛЖ имеют самостоятельное клиническое значение, нередко выступая в роли самостоятельной причины желудочковой экстрасистол.

3. Группа МАРС, определенно связанных с системным дефектом соединительной ткани, но имеющих различное самостоятельное клиническое значение.

В эту группу следует отнести:

- гемодинамически незначимое пролабирование створок митрального и трикуспидального клапанов, аортальных полулуний и клапана легочной артерии без признаков миксоматоза и минимальную степень регургитации на соответствующих клапанах;
- пограничная дилатация легочной артерии (ДЛА) и асимметрия трехстворчатого аортального клапана (АТАК).

Первичный миксоматозный и семейный пролапс митрального клапана, равно как и аневризма аорты, авторами рассматриваются как самостоятельные синдромы, требующие профилактических мер и соответствующей тактики ведения больных.

4. Группа МАРС, относящихся к вариантам нормы или анатомо-физиологическим особенностям детского возраста.

Авторы полагают, что единичные верхушечные ЛХЛЖ

и АТЛЖ следует рассматривать как вариант нормы. В эту же группу они отнесли повышенную трабекулярность правого и(или) левого желудочков.

Мы поддерживаем мнение Э. В. Земцовского с соавторами [7, 8] и считаем, что в рабочую классификацию МАРС С. Ф. Гнусаева, 2001 г. (с изменениями) следует внести указанные изменения.

МАРС являются вариантом висцеральных ДСТ, поэтому дети, как правило, имеют выраженный полиморфизм клинико-морфологических нарушений, зависящий от степени ДСТ и вовлечения в патологический процесс других органов и систем. Выявлена ассоциативная связь между числом внешних фенотипических маркеров ДСТ и МАРС [2, 3, 5, 6]. При этом имеет значение не только число внешних фенотипических маркеров, но и «диагностический вес» каждого из них. Отмечено, что дисплазии кожи и скелета наиболее часто сочетаются с МАРС [2, 5, 6]. Клиническая значимость патологии соединительной ткани у детей с ДСТ подтверждается данными о частоте встречаемости нейровегетативных расстройств, изменений центральной нервной системы (энурез, дефекты речи, вегетососудистая дистония (ВСД)), нарушений психики [2, 5, 6, 16]. Как правило, у таких пациентов всегда выявляется ВСД, что, вероятно, обусловлено наследственными особенностями структуры и функции лимбико-ретикулярного комплекса, определяющими аномальный характер нейровегетативных реакций [2]. Наиболее распространенными проявлениями вегетативной дисфункции являются цефалгии, вегетативные кризы, вегетовисцеральные пароксизмы, пре- и синкопальные состояния [2]. Основным аускультативным феноменом при МАРС является систолический шум, меняющийся при изменении положения тела и при нагрузке. Нередко МАРС сопровождают такие патологические состояния, как нарушения сердечного ритма и проводимости, в том числе синдром ранней реполяризации, синдром слабости синусового узла, синдром Вольф-Паркинсон-Уайта, повышение электрической активности левого желудочка, блокада правой ножки пучка Гиса, экстрасистолия и пароксизмальная тахикардия [2, 3, 10]. Аритмии при ПМК и ПТК, по данным разных авторов, встречаются от 15 до 90% случаев [2, 3]. Среди причин аритмий рассматриваются вегетативные дисфункции, механическая стимуляция эндокарда, дефицит внутритканевого магния, психологический стресс и миксоматозная дегенерация створок клапанов [2, 3, 7, 10]. Ряд авторов полагают, что причиной развития аритмий при ПМК и ПТК может являться турбулентный поток, возникающий в результате регургитации через клапанное кольцо во время систолы желудочков, особенно при ПТК, когда происходит механическое раздражение зоны синусового узла [12, 15]. Возможным механизмом развития желудочковых экстрасистол при ПМК большинство исследователей считают избыточное натяжение папиллярных мышц вследствие их аномальной тракции при пролабировании створок [12, 13, 15].

Клиническая значимость МАРС в структуре кардиоваскулярной патологии у детей различна и в каждом конкретном случае должна рассматриваться индивидуально.

Обследование детей с МАРС должно быть комплексным и проводиться согласно алгоритму, предложенному А.А. Бова, 2001 г. [2]:

1. Жалобы, преимущественно как проявление дисфункции вегетативной нервной системы.
2. Определение внешних «малых» аномалий развития (астенический тип, долихостеномелия, кифосколиоз, экскавация грудины и др.).
3. Аускультативные признаки («клик», шум над областью сердца, аритмии).
4. Мониторинг ЭКГ.
5. ЭхоКГ.
6. Дозированная физическая нагрузка, неинвазивное электрофизиологическое исследование сердца.
7. Исследования органов и систем для выявления внутренних «малых» аномалий (рентгенологическое, ультразвуковое, определение психологического статуса и др.).

Принципы терапии детей с МАРС до конца не сформулированы. **Н. А. Коровина** с соавт. [9], предложили следующую тактику ведения детей с МАРС:

- Комплексная оценка состояния здоровья, включающая различные виды исследования детей.
 - Выбор терапии в зависимости от клинико-электрофизиологических и эхокардиографических изменений.
 - Применение препаратов, направленных на нормализацию метаболизма соединительной ткани.
 - Определение адекватной физической активности в зависимости от функционального состояния миокарда.
- Общепризнанным является применение немедикаментозных методов лечения, включающих:
- адекватную возрасту организацию труда и отдыха;
 - соблюдение распорядка дня;
 - рациональное, сбалансированное питание;
 - психотерапию и аутотренинг;
 - водо- и бальнеотерапию;
 - массаж (ручной, подводный и др.);
 - физиотерапию (электрофорез с $MgSO_4$, электросон и др.);
 - занятия физической культурой, ЛФК.

Вопрос о допуске к занятиям спортом решается индивидуально. При наличии ПМК необходимо учитывать семейный анамнез (случаи внезапной смерти у родственников), наличие жалоб на сердцебиения, кардиалгии; синкопальные состояния; изменения на ЭКГ (нарушения сердечного ритма, синдром укороченного и удлиненного QT) являются основанием для принятия решения о противопоказании спортивных тренировок. Это касается и наличия APX, APT с синдромом раннего возбуждения желудочков, которые, являясь аритмогенными МАРС, могут спровоцировать нарушения сердечного ритма у спортсменов в условиях физического и психоэмоционального напряжения.

Медикаментозное лечение включает применение:

- препаратов магния;
- кардиотрофической терапии (при нарушении процессов реполяризации в миокарде);
- антибактериальной терапии при обострении очагов инфекции, оперативных вмешательствах (профилактика).

тика инфекционного эндокардита);

- антиаритмических препаратов (по показаниям, при чистой групповой экстрасистолии с нарушением процессов реполяризации).

В настоящее время терапия препаратами магния при МАРС приближается к патогенетической. Это обусловлено тем, что магний входит в состав основного вещества соединительной ткани и необходим для правильного формирования волокон коллагена. В условиях магниевой недостаточности нарушается способность фибробластов продуцировать коллаген. Кроме того, магний оказывает мембраностабилизирующее действие, удерживает калий внутри клетки, препятствует симпатикотоническим влияниям, что делает возможным его применение для лечения нарушений сердечного ритма. Целесообразным может быть признано назначение следующих препаратов:

- Магнерота, содержащего соль магния и оротовую кислоту. Последняя не только усиливает реабсорбцию Mg в кишечнике, но и обладает самостоятельным метаболическим действием. Детям назначают по 500 мг магнерота (32,8 мг магния 3 раза в день в течение 1 нед., затем 250 мг 3 раза в день в течение последующих 5 недель). Принимается препарат за 1 ч до еды).

- Магне В₆. Выпускается в таблетках (48 мг магния или в растворе для приема внутрь (100 мг магния). Детям с массой тела более 10 кг (старше 1 года) – 5–10 мг/кг/сутки в 2–3 приема. Детям старше 12 лет – 3–4 табл. в сутки, в 2–3 приема. Продолжительность курса 6–8 недель.

- Калия оротат. Детям препарат назначают из расчета 10–20 мг/кг/сут в 2–3 приема за 1 ч до еды или через 4 ч после еды. Продолжительность курса лечения – 1 месяц. Следует проводить повторные курсы терапии этими препаратами (3–4 раза в год).

Для улучшения клеточной энергетики миокарда применяют препараты, обладающие комплексным влиянием на метаболические процессы в организме, а также являющиеся активными антиоксидантами и мембраностабилизаторами:

- L-карнитин (элькар – 20% раствор карнитина гидрохлорида). Дозы: 1–6 лет по 0,1 г в сутки (14 капель) 3 раза в день; 6–12 лет – 0,2–0,3 г в сутки (1/4 ч. л.) 3 раза в день. Курс – 1–1,5 месяца.

- Коэнзим Q₁₀ (убихинон) назначается детям старше 12 лет по 1 капсуле (500 мг) 1–2 раза в сутки. К препаратам, содержащим убихинон, относится кудесан: по 1 капле на год жизни (до 12 лет), далее по 12 капель 1 раз в день. Продолжительность курса должна составлять не менее 1 мес.

- Цитохром С (цито-мак). Выпускается в ампулах (по 4 мл = 15 мг). Назначают внутримышечно по 4 мл, №10. Проводится 2–4 курса в год.

Кроме указанных препаратов для улучшения метаболических процессов в соединительной ткани, миокарде и в организме в целом показано применение:

- никотинамида (витамин PP) – 20 мг в сутки 1,5–2 месяца;

- рибофлавина (витамин B₂) – 10–15 мг в сутки 1,5–2 месяца;

- тиамин (витамин B₁) – 10 мг в сутки и липоевой кислоты 100–500 мг в сутки 1,5 месяца;

- лимонтара (комплекс лимонной и янтарной кислоты) 5 мг/кг в сутки 3–4 дня еженедельно в течение 2 месяцев;

- биотина – 2–5 мг/сутки – 1,5–2 месяца.

Показаны повторные курсы лечения (до 3 раз в год).

При наличии ВСД проводится комплексная длительная терапия по восстановлению баланса между симпатическим и парасимпатическим отделами вегетативной нервной системы (дифференцированная фитотерапия, вегетотропные препараты, ноотропы, вазоактивные препараты – кавинтон, инстенон, циннаризин и др.).

Таким образом, МАРС, являясь висцеральным проявлением дисплазии соединительной ткани, составляют морфологическую основу функциональных изменений сердечной деятельности и нейровегетативных расстройств. Индивидуальная программа курсового лечения способствует улучшению обменных процессов в соединительной ткани и минимизирует возможные осложнения ДСТ у детей и подростков.

Литература

1. Бочков, Н.П. Клиническая генетика. Учебник / Н.П. Бочков. - М.: ГЭОТАР - МЕД., 2-е изд., перераб. и доп. - 2002. - 448 с.
2. Бова, А.А. Малые аномалии сердца (клиническое значение, диагностика, осложнения). Инструкция по применению / А.А. Бова. - УО «БГМУ». - 17 с.
3. Беляева, Л.М. Сердечно-сосудистые заболевания у детей и подростков / Л.М. Беляева, Е.К. Хрусталева. - 2-е изд., перераб. и доп. - Мн.: Выш.шк., 2003. - 365 с.
4. Гнусаев, С.Ф. Рабочая классификация малых аномалий сердца / С.Ф. Гнусаев, Ю.М. Белозеров // Ультразвуковая диагностика. - 1997. - №3. - С. 21–27.
5. Домницкая, Т.М. Аномально расположенные хорды сердца / Т.М. Домницкая. - М.: ИД «Медпрактика-М». - 2007.
6. Евсеева, М.Е. Малые аномалии сердца как частное проявление дисплазии соединительной ткани. Учебное пособие / М.Е. Евсеева. - Ставрополь, 2006.
7. Земцовский, Э.В. Малые аномалии сердца / Э.В. Земцовский, Э.Г. Малеев, М.Ю. Лобанов // Российский кардиологический журнал. - 2012. - №1 (93). - С. 77–81.
8. Земцовский, Э.В. Диспластические синдромы и фенотипы. Диспластическое сердце / Э.В. Земцовский. - СПб.: «Ольга», 2007.
9. Коровина, Н.А. Клиническое значение малых аномалий развития сердца у детей / Н.А. Коровина, А.А. Тарасова, Т.М. Творогова // Лечащий врач. - 2005. - №4. - С. 57–59.
10. Мутафьян, О.А. Пороки и малые аномалии сердца у детей и подростков / О.А. Мутафьян. - СПб.: Издательский дом СПбМАПО, 2005.
11. Наследственные нарушения соединительной ткани. Российские рекомендации // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. - 2009. - № 6. - С. 1–24.
12. Рыбакова, М.К. Практическое руководство по ультразвуковой диагностике. Эхокардиография / М.К. Рыбакова, М.Н. Алехин, В.В. Митьков. - Изд. 2-е, испр. и доп. М.: Издательский дом Видар-М, 2008.

13. Райдинг, Э. Эхокардиография. Практическое руководство: пер. с англ. / Э. Райдинг. - М.: МЕДпресс-информ, 2010
14. Трисветова, Е.Л. Анатомия малых аномалий сердца / Е.Л. Трисветова, О.А. Юдина. - Минск: ООО «Белпринт», 2006.
15. Шиллер, Н.Б. Клиническая эхокардиография / Н.Б. Шиллер, М.А. Осипов. - 2-е изд., М.: Практика, 2005.
16. Loeys, B.L. The revised Ghent nosology for the Marfan syndrome / B.L. Loeys, H.C. Dietz, A.C. Braverman // J. Med. Genet. – 2010. - № 47. – P. 476–485
17. AHA/ACC 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology /American Heart Association Task Force on Practice Guidelines // Journal of the American College of Cardiology. – 2006. – Vol. 48, № 3. – P. 131–148.
18. Mattioli, A.V. [et al] Atrial septal aneurism as a cardioembolic source in adult patients with stroke and normal carotid arteries // European Heart Journal. - 2001. - № 22. - P. 261–268.

Clinical significance of minor heart abnormalities in the structure of cardiovascular pathology in children and adolescences

¹E.S. Dombyalova, ²G.K. Barkun, ²I.M. Lysenko, ²L.N. Zhuravleva, ¹L.G. Ivanova, ¹N.F. Nischaeva

¹Health care institution "Vitebsk regional children's clinical center"

²Educational institution "Vitebsk State Order of People's Friendship Medical University"

Abstract

In this article is given the modern understanding of clinical significance of minor heart abnormalities (MHA) in the structure of cardiovascular pathology in children and adolescences. We've considered contentious issues about excluding widespread variant of norm and abnormalities connected with anatomic and physiological heart peculiarities in children from working classification of minor heart abnormalities. Diagnostic algorithm and treatment strategy in children with MHA are given in this article.

Key words: minor heart abnormalities, children, phenotype, cardiovascular pathology.

Оценка интенсивности болевого синдрома в раннем послеоперационном периоде после операции кесарева сечения по двум различным шкалам

¹Р.В. Кравчук, ²С.А. Точило, ²А.В. Марочков

¹УЗ «Бобруйский родильный дом», Бобруйск

²УЗ «Могилевская областная больница», Могилев

Реферат

Цель исследования: сравнение эффективности применения линейной визуальной аналоговой шкалы (л-ВАШ) и цветовой визуальной аналоговой шкалы (ц-ВАШ) для оценки интенсивности болевых ощущений родильниц в раннем послеоперационном периоде после операции кесарева сечения.

Материалы: в исследовании приняли участие 105 родильниц в возрасте от 18 до 42 лет, которым была выполнена операция кесарева сечения в условиях спинальной анестезии с применением гипербарического бупивакаина и морфина для субарахноидального введения в качестве адъюванта. В раннем послеоперационном периоде (первые 24 часа после операции) пациенткам ежедневно проводилась оценка интенсивности болевого синдрома по двум аналоговым шкалам л-ВАШ и ц-ВАШ.

Результаты: обе используемые шкалы имели высокую степень корреляционной зависимости и могут одинаково эффективно применяться для оценки интенсивности болевого синдрома в раннем послеоперационном периоде. При этом ц-ВАШ является более точной (Se – 86,4 %; Sp – 100 %) по сравнению с л-ВАШ (Se – 86 %; Sp – 93,5 %). Из всех обследованных пациенток 27,6 % имели повышенную болевую чувствительность, что потребовало дополнительного введения анальгетиков в послеоперационном периоде.

Выводы: количественная оценка и регистрация интенсивности болевого синдрома с применением л-ВАШ и ц-ВАШ позволяет своевременно назначать обезболивание нуждающимся в нем пациентам, при этом ц-ВАШ по своей чувствительности и специфичности превосходит л-ВАШ.

Ключевые слова: операция кесарева сечения, линейная визуальная аналоговая шкала, цветовой визуальной аналоговой шкала, интенсивность боли, послеоперационный период.

Введение

Измерение боли в широкой клинической практике представляет собой сложную методологическую и организационную проблему в области клинической анестезиологии, хирургии и акушерства [1, 2, 3]. С внедрением в практику спинальной анестезии, новых анестетиков и адъювантов увеличилась продолжительность обезболивания после операции, изменилась клиническая картина послеоперационного периода, снизилась потребность в послеоперационном обезболивании [1, 4, 5, 6]. Рутинное назначение анальгетиков в послеоперационном периоде всегда вызывало сомнение в его адекватности и объективности, а теперь в большинстве случаев и вовсе стало нецелесообразным [7, 8]. Однако, потребность в послеоперационном обезболивании в отдельных случаях сохраняется [8, 9, 10]. Субъективность восприятия боли разными людьми не позволяет выработать стандартный протокол обезболивания пациентов [2, 4]. В акушерстве этот вопрос является наиболее актуальным, так как роды без боли существенно влияют и на демографическую ситуацию в целом [2, 3]. Мы попытались найти объективный подход к назначению и отмене обе-

зболивающих препаратов в раннем послеоперационном периоде после операции кесарева сечения, а также сравнить эффективность применения в акушерстве двух визуальных аналоговых шкал: линейной графической 10-ти балльной (л-ВАШ) и цветовой монохромной дискретной (ц-ВАШ).

Целью настоящего исследования явилась количественная оценка интенсивности болевых ощущений родильниц в раннем послеоперационном периоде после операции кесарева сечения, выполненной с применением спинальной анестезии гипербарическим раствором бупивакаина в сочетании с субарахноидальным введением морфина, сравнение эффективности применения линейной визуальной аналоговой шкалы и цветовой визуальной аналоговой шкалы.

Материалы и методы

Нами проведено проспективное, сплошное исследование. На проведение его получено разрешение комитета по этике УЗ «Бобруйский родильный дом» №2 от 03.04.2015 г. У всех обследованных взято добровольное информированное согласие на проведение исследования.

Критерии включения в исследование:

1) роды в сроке 38 2 недели,
2) проведение операции кесарева сечения в плановом порядке,

3) выполнение с целью обезболивания спинальной анестезии с применением гипербарического 0,5% р-ра бупивакаина и 0,1% р-ра морфина.

Критерии исключения:

1) отказ пациентки от проведения исследования,
2) шкала оценки боли непонятна для пациентки,
3) переход на другой вид анестезии,
4) наличие аллергической реакции в анамнезе на бупивакаин либо морфин.

В исследование включено 105 случаев родов у родильниц в возрасте от 18 до 42 лет. Из них двое отказались от проведения исследования, троим шкала оценки боли была непонятна, в одном случае потребовался переход на другой вид анестезии, и еще в одном случае – отмечалась аллергическая реакция на бупивакаин. В конечном итоге в настоящем исследовании проанализированы результаты у 98 родильниц. Демографические данные пациенток следующие: их возраст составил $28,5 \pm 5,2$ лет, рост – $163,8 \pm 5,3$ см, масса тела – $78,2 \pm 14,4$ кг.

Всем пациенткам выполняли в плановом порядке кесарево сечение по Гусакову с лапаротомией по Пфаненштилю. Показаниями к кесареву сечению явились:

а) оперированная матка – 64 (65,3 %),
б) миопия высокой степени – 14 (14,3 %), в) тазовое предлежание плода – 18 (18,4 %), г) прочие – 2 (2 %).

Методика анестезии: пальпаторно определяли место предстоящей пункции в промежутке между остистыми отростками L3-L4. В асептических условиях, после обработки операционного поля, выполняли местную анестезию кожи р-ром лидокаина 2 % - 1–2 мл. Спинальная пункция производилась в положении пациентки сидя на операционном столе. Для пункции использовали иглу типа «pencil point» диаметром 25–26 G. Идентифицировали субарахноидальное пространство путем получения прозрачного ликвора, вытекающего редкими каплями. Проводили спинальную анестезию с применением гипербарического р-ра бупивакаина 0,5 % (Astra Zeneca AB, Швеция) в дозе $0,13 \pm 0,02$ мг/кг и адьюванта р-ра морфина для спинальной анестезии 0,1 % (Белмедпрепараты, Республика Беларусь) в дозе $1,3 \pm 0,2$ мкг/кг интратекально. Через 10 минут проводили оценку степени сенсорного и моторного блоков.

Во время операции проводили мониторинг оксигенации, вентиляции, гемодинамики, термометрию. Показатели регистрировались в «Протоколе анестезии и мониторинга» с интервалом 5 минут. Осуществлялась инфузионная терапия солевыми растворами. После извлечения плода и удаления последа всем пациенткам внутривенно вводили окситоцин 5–10 ЕД.

В раннем послеоперационном периоде (первые 24 часа после операции) пациенткам ежедневно проводили оценку интенсивности болевого синдрома по двум шкалам: л-ВАШ и ц-ВАШ. Соответственно в исследовании выделено 24 этапа, на которых проводилось количественное измерение уровня боли: 1-й этап – через час после

операции, 2-й этап – 2 часа после операции и т.д. Всего произведено 4 704 измерения уровня боли.

Линейная визуальная аналоговая шкала представляет собой градуированный отрезок прямой линии длиной 10 см на листе белой бумаги с делениями от 0 на одном конце до 10 на другом. Показывая шкалу, пациента просили показать на отрезке степень испытываемой боли, при условии, что 0 – отсутствие болевых ощущений, 10 – максимальная, невыносимая боль. При уровне боли 3 и более баллов назначали анальгетик [6, 12, 13, 14].

Цветовая визуальная аналоговая шкала с монотонным расположением серого цвета представляет собой ряд из 25 прямоугольников закрашенных по нарастанию от белого к черному. Каждому прямоугольнику присвоена цифра показывающая количество баллов от 0 – белый (нет боли) до 100 – черный (непереносимая боль). Шаг между соседними прямоугольниками 4 балла. Обезболивание требуется при уровне боли 24 и более баллов [12, 15, 16].

Данное исследование предусматривало проведение количественной оценки боли не врачами, а медицинскими сестрами-анестезистами. Медсестра-анестезист ежечасно предлагала каждой пациентке оценить интенсивность послеоперационной боли по двум визуальным аналоговым шкалам (линейной графической и цветовой дискретной с монотонным расположением цвета) в баллах болевого восприятия.

Форма обращения медсестры-анестезиста к пациентке следующая: «Уважаемая (имя, отчество пациентки), Вам предлагается оценивать свои болевые ощущения по линейной графической шкале от 0 баллов – нет боли, до 10 баллов – максимальная боль, какую Вы можете себе представить. Затем те же ощущения необходимо оценить по цветовой дискретной шкале с монотонным расположением цвета от белого – нет боли, до черного – максимальная боль, какую Вы можете себе представить».

Результат измерения по шкалам медсестры-анестезист отражала в протоколе исследования. Оценка боли проводилась каждый час, у спящих пациенток, по умолчанию, оценивалась в 0 баллов. При превышении определенного порога боли медсестра-анестезист сообщала дежурному врачу анестезиологу-реаниматологу. Решение о необходимости обезболивания принималось врачом. При этом учитывался, прежде всего, объективный статус пациентки, а не только результаты измерения боли по шкалам л-ВАШ и ц-ВАШ. С целью обезболивания применяли кеторолак в дозе 30 мг внутримышечно, введение наркотических анальгетиков не потребовалось ни в одном случае.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась при помощи пакета программ Microsoft Excel 2010 и Statistica 7.0. Соответствие распределения нормальному определяли по критерию Шапиро-Уилкса. Данные представлены в виде среднего значения и стандартного отклонения (нормальное распределение), медианы и квартилей (распределение, отличное от нормального) и в виде процентных соотношений для качественных переменных. Статистическую значимость

различий для независимых выборок определяли с помощью критериев Т-тест, Манна-Уитни, для зависимых – с помощью критериев Т-тест, Вилкоксона. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$. Анализ зависимости между переменными проводили с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Диагностическую чувствительность и специфичность определяли путем проведения ROC-анализа с последующим построением характеристических кривых.

Результаты и обсуждение

У обследованных пациенток неврологические осложнения анестезии, такие как расстройства мочеиспускания, стойкие парестезии, синдром конского хвоста, а также постпункционные головные боли и боли в спине не отмечались, что объясняется применением спинальных игл малого диаметра (25–26 G) типа «pencil point» [11]. Возникновение высокого спинального блока исключалось благодаря применению гипербарического раствора бупивакаина. Отмечено 15 случаев послеоперационной тошноты и рвоты, а также 18 случаев послеоперационного кожного зуда, что является побочным действием интратекального введения морфина. Патологического действия анестезии на плод не наблюдалось.

Сенсорный блок устанавливался до уровня Th 4–Th 5, моторный блок составлял 2–3 балла по шкале Bromage на 7–10 минуте после начала анестезии. Дополнительного обезболивания и седации в процессе операции не требовалось. Интраоперационная инфузионная терапия составила $21,8 \pm 4,2$ мл/кг/час.

В зависимости от интенсивности болевого синдрома роженицы были разделены на две группы: первая группа ($n=71$) – пациентки, которым в первые 24 ч после операции дополнительного обезболивания не требовалось; вторая группа ($n=27$) – пациентки, которым в первые 24 ч

Таблица 1 Сравнительные характеристики двух групп пациенток

Показатели	Первая группа ($n=71$)	Вторая группа ($n=27$)	p
возраст, лет	$28,5 \pm 5,0$	$29,2 \pm 5,6$	0,55
рост, см	$163,5 \pm 4,9$	$164,7 \pm 6,2$	0,32
масса тела, кг	$77,8 \pm 14,8$	$79,2 \pm 13,7$	0,65
доза бупивакаина, мг/кг	$0,13 \pm 0,02$	$0,13 \pm 0,02$	0,64
доза морфина, мкг/кг	$1,3 \pm 0,2$	$1,3 \pm 0,2$	0,64

после операции потребовалось дополнительное введение кеторолака в дозе 30 мг внутримышечно. Пациентки в двух исследуемых группах не различались по возрасту, росту, массе тела, дозам препаратов для поддержания анестезии (табл. 1).

Интенсивность болевого синдрома в исследуемых группах нарастала к 7–8 часу и достигала максимума спустя 12 часов при оценке по шкалам л-ВАШ (рис. 1) и ц-ВАШ (рис. 2). При этом во второй группе на этапах 7–8 и 12–24 при оценке по обеим шкалам уровень боли был статистически значимо выше, чем в первой группе

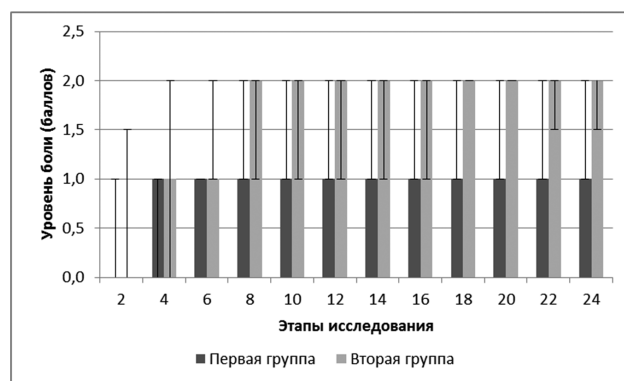


Рисунок 1 Результаты оценки уровня боли у пациенток по линейной визуальной аналоговой шкале

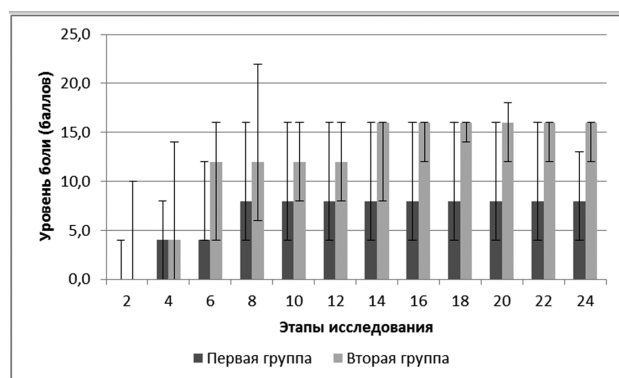


Рисунок 2 Результаты оценки уровня боли у пациенток по цветовой визуальной аналоговой шкале

(критерий Манна-Уитни, $p < 0,05$), что потребовало дополнительного введения анальгетика.

Из 98 пациенток, участвовавших в исследовании, в первые 24 часа после операции нуждались в обезболивании 27 человек (27,6%). Всего пациенткам второй группы потребовалось 42 инъекции анальгетика (кеторолак 30 мг внутримышечно). Следует отметить, что болевой синдром проявлялся за исследуемый период у различных пациенток в разное время (рис. 3).

В дальнейшем нами был проведен сравнительный анализ обеих исследуемых шкал. На этапах 1–24 уста-

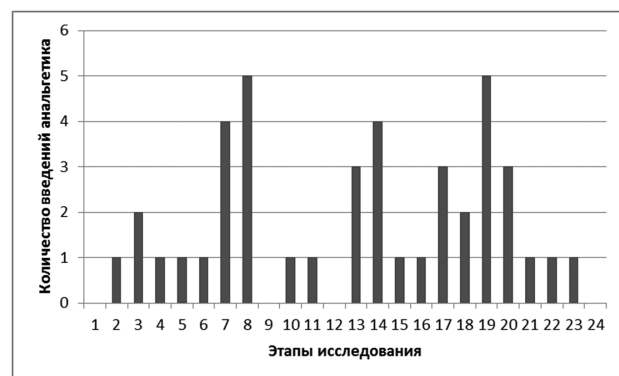


Рисунок 3 Количество введений анальгетика (кеторолак 30 мг) у пациенток второй группы на различных этапах исследования

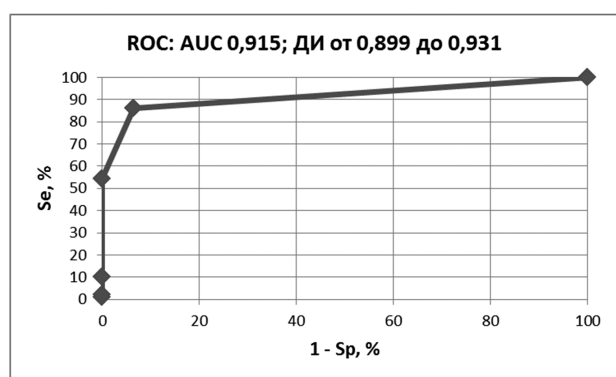


Рисунок 4 Характеристическая кривая для линейной визуальной аналоговой шкалы

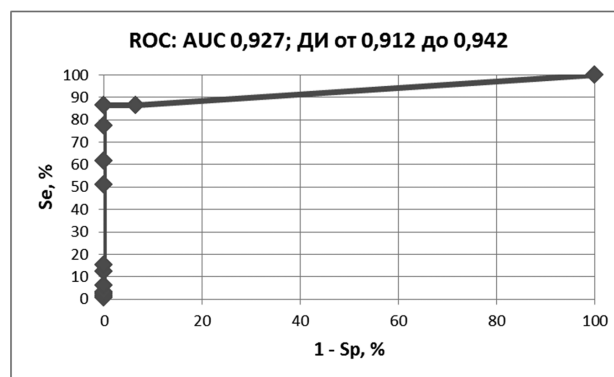


Рисунок 5 Характеристическая кривая для цветовой визуальной аналоговой шкалы

новлена высокая степень корреляционной зависимости между баллами оценки болевого синдрома по шкалам л-ВАШ и ц-ВАШ. Коэффициент ранговой корреляции Спирмена R находился в пределах от 0,88 до 0,99 на различных этапах.

Далее нами исследована диагностическая ценность обеих шкал у пациенток второй группы. В качестве «золотого стандарта», с которым сравнивали результаты определения уровня боли по исследуемым шкалам, явилась необходимость во введении пациенткам анальгетика (42 раза) либо ее отсутствие (648 раз) на каждом из этапов. Был проведен ROC-анализ с последующим построением характеристических кривых для л-ВАШ (рис. 4) и ц-ВАШ (рис. 5).

Получены следующие результаты: для л-ВАШ чувствительность (Se) составила 86%; специфичность (Sp) – 93,5%; диагностическая эффективность – 89,8%; для ц-ВАШ чувствительность составила 86,4%; специфичность – 100%; диагностическая эффективность – 93,2%. Следует отметить, что для диагностики болевого синдрома, как и для другого скринингового метода, высокая специфичность шкалы оценки боли гораздо важнее, чем высокая чувствительность. Лучше «лишний» раз ввести анальгетик, если уровень боли невысокий, чем не ввести анальгетик, когда пациент испытывает боль.

Выводы

1. Применение для анестезиологического обеспечения операции кесарева сечения гипербарического 0,5% р-ра бупивакаина и морфина для субарахноидального введения в качестве адъюванта позволило обеспечить качественное обезболивание интраоперационно и в раннем послеоперационном периоде.

2. В первые сутки после операции кесарево сечение под спинальной анестезией нуждались в дополнительном обезболивании 27,6% пациенток.

3. У разных пациенток болевой синдром проявлялся разной интенсивностью боли в разное время после операции, что требует его регулярной оценки.

4. Количественная оценка и регистрация интенсивности болевого синдрома у женщин после операции кесарева сечения позволила своевременно

назначать обезболивание нуждающимся в нем родильницам.

5. Обе исследуемые шкалы имеют высокую степень корреляционной зависимости и могут эффективно применяться для оценки интенсивности болевого синдрома в раннем послеоперационном периоде после операции кесарева сечения. ц-ВАШ является более точным инструментом измерения интенсивности болевого синдрома (Se – 86,4%; Sp – 100%) по сравнению с л-ВАШ (Se – 86%; Sp – 93,5%).

Литература

1. Овечкин А.М. Послеоперационная боль: состояние проблемы и современные тенденции послеоперационного обезболивания. Регионарная анестезия и лечение острой боли. 2015. – Т.9, №2 – С. 29–40.
2. Овечкин А.М. Послеоперационное обезболивание в акушерстве и гинекологии (аналитический обзор). Регионарная анестезия и лечение острой боли. 2014. – Т.8, №2. С. 5–16.
3. Jones L., Othman M., Dowswell T. et al. Pain management for women in labour: an overview of systematic reviews. Cochrane Database Syst. Rev. 2012 – Vol. 14, №3. – CD009234.
4. Степанова Я.В., Мазурок В.А., Щелкова О.Ю. Психфизиологические аспекты восприятия боли в раннем послеоперационном периоде. Регионарная анестезия и лечение острой боли. 2015. – Т.9, №2 – С. 9–14.
5. Тиммербаев В.Х., Генов П.Г., Смирнова О.В. Интратекальное введение опиоидов – ситуация в мире и в России. Анестезиология и реаниматология. 2015. – Т. 60, № 3. – С. 70–5.
6. Дугиева М.З., Свиридов С.В., Слепцова Н.И., Морозова К.В. Контролируемая анальгезия в раннем послеоперационном периоде у пациенток гинекологического профиля. Novosti Khirurgii. 2012. – Vol. 20, № 3. – P. 94–9.
7. Овечкин А.М., Ефременко И.В. Нестероидные противовоспалительные препараты в послеоперационном периоде: новые возможности и перспективы применения. Регионарная анестезия и лечение острой боли. 2011. – Т. 5, № 3. – С. 5–13.
8. Раваль Н. Являются ли службы лечения острой боли экономически эффективными? Регионарная анестезия и лечение острой боли. 2008. – Т.2, №3. – С. 13–26.
9. Попов А.С., Экстрем А.В., Казанцев Д.А. Послеоперацион-

- ная анальгезия в комплексе анестезиологического пособия на основе объективизации периоперационной оценки боли. Фундаментальные исследования. 2015. – № 1–9. – С. 1907–10.
10. Buhagiar L., Cassar O.A., Brincat M.P. et al. Predictors of post-caesarean section pain and analgesic consumption. J. Anaesthesiol. Clin. Pharmacol. 2011. – Vol. 27, №2. – P. 185–91.
 11. Гапанович С.В., Кононков В.В. Профилактика и лечение головной боли у пациенток после кесарева сечения под спинальной анестезией. Novosti Khirurgii. 2010. – Vol.18, № 2. – P. 104–8.
 12. Марочков А.В., Якимов Д.А. Измерение острой боли в клинической практике: монография. Могилев: УО «МГУ им. А. А. Кулешова», 2011. – 188 с.
 13. Жудро А.А. Острая боль в хирургической практике и ее количественная оценка. Медицинские новости. 2007. – №7. – С. 12–8.
 14. Марочков А.В., Якимов Д.А. Оценка эффективности применения цветовой дискретной шкалы для измерения болевой чувствительности. Вестник интенсивной терапии. – 2007. – №2. – С. 23–7.
 15. Адашинская Г.А., Мейзеров Е.Е. Цветовой выбор как способ оценки боли. Российский журнал боли. 2003. – № 1. – С. 30–3.
 16. Марочков А.В., Якимов Д.А. Оценка эффективности применения двух различных визуальных шкал для количественного измерения острой боли. Анестезиология и реаниматология. – 2008. – №4. – С. 50–2.

Assessment of pain intensity in the early postoperative period after caesarean section according to two different scales

¹ R.V. Kravchuk, ² S.A. Tachyla, ² A.V. Marochkov

¹ Bobruisk Maternity Hospital, Bobruisk

² Mogilev Regional Hospital, Mogilev

Abstract

Objective: To compare the efficiency of the use of a linear visual analogue scale (L-VAS) and colour visual analogue scale (C-VAS) to assess pain intensity in postpartum women in the early postoperative period after caesarean section.

Materials: The study involved 105 postpartum women aged 18 to 42 years old who underwent caesarean section under spinal anesthesia with hyperbaric bupivacaine and morphine for subarachnoid administration as adjuvant. In the early postoperative period (first 24 hours after surgery) patients were assessed every hour for pain intensity according to the two analogue scales L-VAS and C-VAS.

Results: Both used scales had a high degree of correlation and can be used equally effectively to assess the intensity of pain in the early postoperative period. Thus C-VAS is more accurate (Se - 86,4%; Sp - 100%) in comparison with L-VAS (Se - 86%; Sp - 93,5%). 27,6% examinees of all examined patients had increased pain sensitivity that required the administration of additional analgesics in the postoperative period.

Conclusions: The quantitative evaluation and registration of pain intensity with the use of L-VAS and C-VAS allows timely prescribe analgesia to patients in need, while C-VAS in their sensitivity and specificity is superior to L-VAS.

Key words: caesarean section, linear visual analogue scale, colour visual analogue scale, pain intensity, post-operative period.

Вниманию авторов**Адрес для корреспонденции: e-mail: akusherstvo.vgmu@rambler.ru**

Журнал «Охрана материнства и детства» включен 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

Требования к оформлению статьи:

• Объем научной статьи должен составлять не менее 0,35 авторского листа (14 000 печатных знаков, включая пробелы между словами, знаки препинания, цифры и др.), 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 жирного шрифта и курсива.
- Рукописи 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;
- также почтовый, электронный адреса и телефоны того автора, с кем следует вести редакционную переписку и кому следует отсылать корректуру;
- сокращенный 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 в месте со статьей в разделе «Адрес для корреспонденции».
- переписка с авторами осуществляется только по электронной почте.

Структура статьи:

- 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 нерешенные ранее вопросы, сформулирована и обоснована цель работы и, если необходимо, указана ее 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, проведенных 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, посвященных решению вопросов, относящихся к данным подразделам.

Оформление графических материалов:

- 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 интер-

вала на отдельном листе бумаги. Листы с подписями не скрепляются с самими рисунками.

- Формат рисунка может быть TIFF, JPEG, CDR; разрешение не менее 300 dpi.

Оформление таблиц:

- 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.

Другие требования к оформлению:

- В разделе «Выводы» должны быть в сжатом виде сформулированы основные полученные результаты с указанием их новизны, преимуществ и возможностей применения и четко 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.

Оформление списка литературы:

- 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.

Общие требования к статье:

- 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 изобретение. 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 ее содержание несет 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 (26)

Зарегистрирован в Госкомпечати 25.03.2009 г., № 119

Подписано в печать 14. 12.2015 г. Формат 62x84^{1/8}

Бумага типографская № 2, компьютерный набор

Усл. печатных листов _____

Тираж _____ экз.

Заказ № _____

Издательство Витебского государственного медицинского университета

210023, г. Витебск, пр-т Фрунзе, 27

ЛП № 02330/453 от 30.12.13.