

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 (28)

2016 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 (28) 2016 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 12.06.209 (протокол №11/6).

Отвественность 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.

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР:

Занько Сергей Николаевич. Заслуженный деятель науки Республики Беларусь, д.м.н., профессор.

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, член-кор. РАН, 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. Бесплодие в браке: оказание лечебно-диагностической помощи на амбулаторном этапе
Т.А. Рождественская, О.В. Лысенко
(Республика Беларусь)
9. Диабетический кетоацидоз у детей: клинико-лабораторные изменения
О.В. Матющенко, И.М. Лысенко, Е.Г. Асирян, О.Н. Мацук, И.В. Горлина, М.И. Минина, А.Н. Федорович
(Республика Беларусь)
13. Оценка скорости и качества фиксации биопсийного материала при раке молочной железы
А. Ю. Крылов, А. Н. Млявий, В. В. Янченко, Ю. В. Крылов
(Республика Беларусь)
16. Клиническая оценка особенностей течения ранней анемии недоношенных и эффективности ее терапии у новорожденных низких гестационных сроков
В.Е. Потапова, И.М. Лысенко, Л.Н. Журавлева, Д.А. Меховникова
(Республика Беларусь)
20. Анализ факторов, связанных с развитием вторичного трубно-перитонеального бесплодия у женщин позднего репродуктивного возраста
О.В. Лысенко
(Республика Беларусь)
23. Виды оперативного вмешательства и частота послеоперационных осложнений у детей с врожденным пороком сердца – атриовентрикулярной коммуникацией
А.А. Мальская
(Украина)

КЛИНИЧЕСКИЕ ЛЕКЦИИ

28. Артериальная гипертензия беременных: классификация, клиника, диагностика, акушерская тактика, лечение, профилактика и реабилитация (часть II)
Н.И. Киселева, И.М. Арестова, Н.П. Жукова, Е.А. Колбасова
(Республика Беларусь)

35. Этиопатогенетические аспекты терапии заболеваний респираторного тракта у детей и подростков
И.М. Лысенко, Г.К. Баркун, Л.Н. Журавлева, О.В. Матющенко, В.Е. Потапова
(Республика Беларусь)

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ

58. Возможности консервативного лечения пролапса тазовых органов у женщин
А.А. Куликов, О.А. Пересада, С.В. Соловей, Г.С. Котова
(Республика Беларусь)
64. Пневмонии у новорожденных: особенности этиологии, клинической картины, диагностики
Л.Н. Журавлева
(Республика Беларусь)
69. Пути минимизации акушерских рисков у беременных с ожирением
И.А. Жабченко, Т.Н. Коваленко, О.Р. Сюдмак
(Украина)
76. Особенности системы гемостаза у новорожденных детей
Е. Ю. Леонова, О. Ю. Синякин
(Республика Беларусь)
82. Легочный сурфактант и патогенетическая роль сурфактантных протеинов SP-A и SP-D
Л.Н. Журавлева
(Республика Беларусь)
87. Современные методы ведения беременных, страдающих эпилепсией
О.И. Прусакова, С.Н. Занько, А.Г. Бресский, Г.И. Наумова
(Республика Беларусь)

90. ВНИМАНИЮ АВТОРОВ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Бесплодие в браке: оказание лечебно-диагностической помощи на амбулаторном этапе**Т.А. Рождественская, О.В. Лысенко**

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»

Реферат

Цель. Провести анализ длительности бесплодия, причин бесплодия, лечебно-диагностических мероприятий, проведенных на этапе женской консультации, пациентов, обратившихся для проведения экстракорпорального оплодотворения.

Материал и методы. Проанализировано 90 амбулаторных карт пациентов, обратившихся для проведения экстракорпорального оплодотворения. Из них: 30 женщин в возрасте до 35 лет (1 группа), 30 – в возрасте от 35 до 40 лет (2 группа); 30 – старше 40 лет (3 группа).

Использованы общепринятые методы статистики с применением компьютерной программы STATISTICA 6.0.

Результаты и обсуждение. Длительность бесплодия у пациентов первой группы составила от 2 до 15 лет, второй группы – от 1 до 17 лет, третьей группы – от 2 до 22 лет.

Ведущим фактором женского бесплодия в группах является эндокринный.

Врачами женской консультации не в полном объеме проводится комплексное обследование бесплодной пары, а контролируемая индукция овуляции кломифена цитратом в определенном проценте случаев осуществляется без ультразвукового мониторинга, предварительного контроля проходимости маточных труб, проведения исследования эякулята, что является недопустимым.

На основании полученных результатов, данных отечественной и зарубежной литературы нами разработан порядок оказания медицинской помощи бесплодным парам на этапе женской консультации.

Заключение. Разработанный порядок обследования при бесплодии в браке и перечень показаний для раннего обращения в медицинские учреждения, оказывающие специализированную медицинскую помощь по бесплодию, повысят результативность лечения данного контингента пациентов.

Ключевые слова: бесплодие, обследование, женская консультация.

Введение

Бесплодный брак является одной из наиболее важных и сложных медико-социальных проблем. Сохранение и восстановление репродуктивного здоровья являются важнейшей медицинской и государственной задачей, благополучное решение которой определяет возможность воспроизводства вида и сохранение генофонда [1, 2]. По разным статистическим данным, частота бесплодного брака в среднем составляет 15-17%, имеет тенденцию к росту. Бесплодие в браке в 42,6-65,3% случаев обусловлено нарушениями репродуктивной функции женщины, в 5,0-6,3% – репродуктивными нарушениями у мужчин, в 27,7-65,3% – нарушениями у обоих супругов [1].

Первым и самым важным звеном на пути бесплодной пары является врач женской консультации, который определяет тактику обследования по бесплодию, от чего зачастую зависит результативность лечения. На амбулаторном этапе имеют место следующие проблемы: обследование и лечение бесплодия в течение 10-15 лет и более; немедленное направление пациентов с бесплодием в специализированное учреждение для проведения программы экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) без выяснения причины бесплодного брака [3].

В предисловии к рекомендациям ВОЗ по диагностике причин бесплодия сказано: «не упускать ничего важного, но и не делать ничего лишнего» [3, 4]. Это выражение стало лозунгом, которым руководствуются врачи акушеры-гинекологи, занимающиеся вопросами бесплодия в браке.

Эксперты ВОЗ рекомендуют: нужно обращаться к врачу через 12 месяцев регулярной половой жизни без предохранения, при условии, что возраст супругов не превышает 35 лет. Если же женщина старше 35 лет, а мужчина старше 40, необходимо обращаться с этой проблемой уже через 6 месяцев регулярной половой жизни. При наличии у супругов: трубной беременности, операций на органах малого таза или брюшной полости, воспалительных заболеваний, аборт, неразвивающихся беременностей, нарушения менструального цикла, эректильной дисфункции, операций на гениталиях у мужчин и других нарушений, то обращаться к врачу надо немедленно [5].

К сожалению, обследование супруга часто остается за рамками лечебно-диагностического процесса, поскольку врачи амбулаторного звена в первую очередь начинают обследование и лечение женщины, а супруг продолжает оставаться в стороне от процесса обследования по причинам нежелания и отсутствия должной настойчивости врача [6].

Необходимо отметить, что метод ЭКО следует рассматривать как наиболее востребованный и эффективный для достижения беременности при всех формах бесплодия, а старший репродуктивный возраст женщины и снижение показателей овариального резерва само по себе является показанием к проведению программы ЭКО. Но это не значит, что всех бесплодных пациентов, людей молодого возраста, впервые обратившихся, нужно направлять для проведения программы ЭКО без выяснения причин бесплодия. И если есть возможность восстановить естественную фертильность, это необходимо делать, поскольку самопроизвольно наступившая беременность всегда лучше, чем беременность после ЭКО [6].

В связи с этим, врач женской консультации должен:

- собрать и интерпретировать анамнез;
- провести анализ спермы мужа/партнера и оценить результаты;
- оценить функциональное состояние репродуктивной системы женщины (овариальный резерв и овуляцию);
- оценить эндокринный и тиреоидный статус женщины;
- оценить анатомическое состояние органов малого таза (проходимость маточных труб, наличие признаков спаечного процесса в малом тазу, эндометриоз, миома матки и т. д.);
- поставить диагноз и определить тактику достижения беременности.

Цель исследования

Провести анализ длительности бесплодия, причин бесплодия, лечебно-диагностических мероприятий, проведенных на этапе женской консультации, пациентов, обратившихся для проведения экстракорпорального оплодотворения.

Материал и методы

Нами проанализировано 90 амбулаторных карт пациентов, обратившихся для проведения экстракорпорального оплодотворения. Из них: 30 женщин в возрасте до 35 лет (1 группа), 30 – в возрасте от 35 до 40 лет (2 группа); 30 – старше 40 лет (3 группа). Нами использованы общепринятые методы статистики с использованием компьютерной программы STATISTICA 6.0.

Результаты и обсуждение

Длительность бесплодия у пациентов первой группы составила от 2 до 15 лет, второй группы – от 1 до 17 лет, третьей группы – от 2 до 22 лет.

Комбинированное бесплодие диагностировано у 20 (66,7%) пар в первой группе, у 18 (60,0%) – во второй группе, в 21 (70,0%) пары – в третьей группе.

Бесплодие было обусловлено только мужским фактором в 3 (10,0%) случаях в первой группе, в 2 (6,7%) – во второй группе, в 1 (3,3%) случае – в 3 группе.

Сочетанное женское бесплодие имело место у 18

(60,0%) пациенток первой группы, у 20 (66,7%) женщин второй группы и 25 (83,3%) – третьей группы.

Нами проведен анализ факторов женского бесплодия в группах (таблица 1).

Таблица 1. Анализ причин женского бесплодия в группах

Фактор	Группа		
	1-ая, n=30	2-ая, n=30	3-ая, n=30
Эндокринный, абс. (%)	20 (66,7)	24 (80,0)	25 (83,3)
Трубно-перитонеальный, абс. (%)	15 (50,0)	20 (66,7)	12 (40,0)
Эндометриоз-ассоциированный, абс. (%)	5 (16,6)	3 (10,0)	4 (13,3)

При анализе таблицы 2 обращает на себя внимание, что в 20,0% случаев в первой группе, в 10,0% случаев во второй группе и в 6,7% случаев на этапе амбулаторного звена не проведен анализ эякулята полового партнера, что не дало возможности исключить мужской фактор бесплодия.

В 100,0% случаев проведено только обследование мужчины и женщины на наличие урогенитальных инфекций.

Не всем женщинам каждой группы исключен трубно-перитонеальный фактор бесплодия.

Обращает внимание, что контролируемая индукция овуляции кломифена цитратом проводилась в определенном проценте случаев в каждой группе без ультразвукового мониторинга, без предварительного исследования проходимости маточных труб и без проведения исследования эякулята, что недопустимо.

Учитывая вышеизложенное, и на основании данных отечественной и зарубежной литературы нами разработан порядок оказания медицинской помощи бесплодным парам на этапе женской консультации.

На женское бесплодие указывает отсутствие наступления беременности в течение 12 месяцев, при условии регулярной половой жизни у пациенток в возрасте до 35 лет, в течение 6 месяцев у женщин старше 35 лет без применения средств контрацепции.

Рекомендуемая длительность обследования для установления причин бесплодия составляет 3-6 месяцев и включает в себя:

1. исследование эякулята мужа (партнера), осмотр андролога;
2. оценку гормонального статуса пациентки:
 - определение в сыворотке крови уровня фолликулостимулирующего гормона на 2-5 день менструального цикла;
 - определение в сыворотке крови уровня лютеинизирующего гормона на 2-5 день менструального цикла;
 - определение в сыворотке крови уровня 17-ОН прогестерона на 2-5 день менструального цикла;
 - определение в сыворотке крови уровня пролактина, тестостерона, дегидроэпиандростерона сульфата, кортизола без учета фазы менструального цикла;
 - определение в сыворотке крови уровня эстрадиола, прогестерона на 7-10, 20-23 дни менструального цикла;
 - определение уровня тиреотропного гормона, свободного тироксина, антител к тиреоглобулину, тире-

Таблица 2. Анализ лечебно-диагностических мероприятий, проведенных в женской консультации

	Группа		
	1-ая, n=30	2-ая, n=30	3-ая, n=30
Исследование эякулята мужа (партнера), абс. (%)	24 (80,0)	27 (90,0)	28 (93,3)
Консультация андролога, абс. (%)	10 (33,3)	12 (40,0)	15 (50,0)
Оценка эндокринного статуса пациентки, абс. (%)	28 (93,3)	29 (96,6)	28 (93,3)
Оценка тиреоидного статуса, абс. (%)	24 (80,0)	26 (86,6)	25 (83,3)
Фолликулометрия, абс. (%)	28 (93,3)	28 (93,3)	26 (86,6)
Измерение ректальной температуры*, абс. (%)	25 (83,3)	20 (66,7)	18 (60,0)
Обследование мужчины и женщины на наличие урогенитальных инфекций, абс. (%)	30 (100,0)	30 (100,0)	30 (100,0)
Лечебно-диагностическая лапароскопия и гистероскопия, и/или метросальпингография, абс. (%)	26 (86,6)	27 (90,0)	26 (86,6)
Посткоитальный тест*, абс. (%)	5 (16,6)	4 (13,3)	3 (10,0)
Проведение контролируемой индукции овуляции кломифена цитратом без предварительного исследования проходимости маточных труб, абс. (%)	5 (16,6)	3 (10,0)	4 (13,3)
Проведение контролируемой индукции овуляции кломифена цитратом после предварительного исследования проходимости маточных труб, абс. (%)	12 (40,0)	10 (33,3)	8 (26,6)
Проведение контролируемой индукции овуляции кломифена цитратом без ультразвукового мониторинга, абс. (%)	4 (13,3)	4 (13,3)	2 (6,7)
Проведение контролируемой индукции овуляции кломифена цитратом без проведения исследования эякулята, абс. (%)	2 (6,7)	2 (6,7)	—

* – в последние годы различные авторы рекомендуют исключить данное обследование из перечня обследований по бесплодию ввиду низкой ассоциированности с частотой наступления беременности [7].

оидной пероксидазе без учета фазы менструального цикла;

3. ультразвуковое исследование щитовидной железы, консультация эндокринолога;

4. ультразвуковое исследование молочных желез;

5. оценку овариального резерва:

- возраст женщины;
- анамнестические данные (указания на перенесенные операции, сопровождающиеся вмешательствами на яичниках); длительность менструального цикла;
- уровень фолликулостимулирующего гормона в сыворотке крови на 2-3 день менструального цикла;
- объем яичника на 2-3 день менструального цикла;
- число антральных фолликулов на 2-3 день менструального цикла;
- уровень антимюллерова гормона в сыворотке крови без учета фазы менструального цикла;
- 6. мониторинг менструального цикла (фолликулометрия);
- 7. обследование мужчины и женщины на наличие урогенитальных инфекций;
- 8. обследование женщины на TORCH-инфекции (токсоплазмоз, краснуху, герпес, цитомегаловирус);
- 9. подтверждение анатомической состоятельности репродуктивной системы (лечебно-диагностическая лапароскопия и гистероскопия, и/или метросальпингография по показаниям).

Проведение эхогистеросальпингоскопии не рекомендуется ввиду того, что в Республике Беларусь не зарегистрированы эхоконтрастные вещества.

В случае, если после установления причины бесплодия проведенное лечение, включая хирургическую коррекцию, стимуляцию овуляции и терапию

мужского фактора бесплодия признано неэффективным (отсутствие беременности в течение 9-12 месяцев), пациенты младше 35 лет направляются на лечение с использованием вспомогательных репродуктивных технологий.

Женщины старше 35 лет направляются на лечение с использованием вспомогательных репродуктивных технологий до истечения указанного срока.

Показания для раннего обращения в медицинские учреждения, оказывающие специализированную медицинскую помощь по бесплодию (таблица 3).

Заключение

Разработанный порядок обследования при бесплодии в браке и перечень показаний для раннего обращения в медицинские учреждения, оказывающие специализированную медицинскую помощь по бесплодию, позволят всесторонне обследовать пару, своевременно установить причину бесплодия, провести лечение в условиях женской консультации и своевременно направить пациентов в центры вспомогательных репродуктивных технологий, что, несомненно, повысит результативность лечения данного контингента пациентов.

Литература

1. Проблема вторичного бесплодия: распространенность и современные методы лечения / О. А. Мешкова [и др.] // Эндоскопическая хирургия. – 2015. – № 21(4) . – С. 69- 75.
2. Кулаков, В. И. Новые технологии и научные приоритеты в

Таблица 3. Показания для раннего обращения в медицинские учреждения, оказывающие специализированную медицинскую помощь по бесплодию

Женщины	Мужчины
– возраст < 35 лет, бесплодие > 18 месяцев; – возраст ≥ 35 лет, бесплодие > 6 месяцев; – продолжительность менструального цикла < 21 дня или > 35 дней; – аменорея/олигоменорея; – наличие патологии по данным влагалищного исследования; – аномалии развития половых органов; – ФСГ > 10 МЕ/л, ЛГ > 10 МЕ/л (2-3 день фолликулярной фазы), прогестерон < 20 нмоль/л (середина лютеиновой фазы); – в анамнезе: воспалительные заболевания органов малого таза; внематочная беременность; операции на органах малого таза и/или перфорация аппендикса при остром аппендиците; эндометриоз; хламидийная инфекция; – повышенная тревожность, желание пациентки.	– генитальная патология; – операции на органах мочеполовой системы; – инфекции, передаваемые половым путем; – варикоцеле, крипторхизм; – соматическая патология; – химиотерапия/лучевая терапия; – дважды неудовлетворительные результаты спермограммы (ВОЗ 2010 г); – наличие патологии по данным урогенитального исследования; – повышенная тревожность, желание пациента.

- акушерстве и гинекологии / В. И. Кулаков // Гинекология. – 2007. – № 9(1). – С. 5-7.
3. Назаренко, Т. А. Бесплодный брак. Что может и должен сделать врач женской консультации (клиническая лекция) / Т. А. Назаренко // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2015. – № 15(3). – С. 81-85.
 4. Руководство ВОЗ по стандартизованному обследованию и диагностике бесплодных супружеских пар. М: МедПресс, 1997. – 91 с.
 5. Руководство ВОЗ по лабораторному исследованию эякулята человека и взаимодействия сперматозоидов с цервикальной слизью. М: МедПресс, 2001. – 144 с.
 6. Бесплодный брак: Современные подходы к диагностике и лечению: Руководство / под ред. Г. Т. Сухих, Т. А. Назаренко. М: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – С. 21-52.
 7. Do not offer oral ovarian stimulation agents (such as clomifene citrate, anastrozole or letrozole) to women with unexplained infertility: The National Institute for Health and Care Excellence Guidance: Fertility(CG156). – Paragraph number: 1.3.1.2.

Infertility: provision of medical and diagnostic assistance at the polyclinic stage

T.A. Rozhdestvenskaya, O.V. Lysenko

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

Abstract

Objective. To analyze the duration of infertility, the causes of infertility, medical and diagnostic assistance at the polyclinic stage of in vitro fertilization patients.

Material and methods. Ninety cases of in vitro fertilization patients were analyzed. Three groups of patients were analyzed according to age: 30 women under 35 years (group 1); 30 women at the age from 35 to 40 years (Group 2); 30 – over 40 years (Group 3). The generally accepted methods of statistics were used with the using of STATISTICA 6.0 program.

Results and discussion. Duration of infertility in the first group of patients ranged from 2 to 15 years, in the second group – from 1 to 17 years, in the third group – from 2 to 22 years.

The leading factor of female infertility in groups is the endocrine one.

A comprehensive survey of infertile couples is not fully made by doctors of female dispensary. Controlled ovulation induction by Clomifene citrate in a certain percentage of cases is done without ultrasound monitoring, preliminary control of fallopian tubes, results of ejaculate study, that is unacceptable.

We have developed a procedure for the provision of medical assistance to infertile couples at the stage of female dispensary which is based on received results, data of domestic and foreign literature.

Conclusion. The developed procedure for the provision of medical assistance to infertile couples and criteria for early referral to specialist infertility clinic will increase the effectiveness of these patients treatment.

Key words: infertility, diagnostic assistance, female dispensary.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Диабетический кетоацидоз у детей: клинико-лабораторные изменения

¹ О.В. Матющенко, ¹ И.М. Лысенко, ¹ Е.Г. Асирян, ¹ О.Н. Мацук, ² И.В. Горлина, ¹ М.И. Минина, ¹ А.Н. Федорович¹ УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»² УЗ «Витебский областной детский клинический центр» Областная клиническая детская больница

Реферат

В статье приведены результаты ретроспективного анализа историй болезней 31 пациента с диабетическим кетоацидозом (ДКА), госпитализированных в отделение реанимации и интенсивной терапии УЗ «ВОДКЦ» в период с 2009 по 2013 гг. Средний возраст детей $8,2 \pm 1,8$ года.

Выявлено, что в 52 % случаев ДКА является дебютом сахарного диабета 1 типа. В клинической картине патологии доминируют признаки нарушения сознания и дегидратации. Дыхание типа Куссмауля регистрируется у 32 % пациентов, запах ацетона изо рта имеет место в 45 % случаев. Одышка более выражена у детей школьного возраста по сравнению с пациентами младших возрастных групп ($p=0,041$). Рвота отмечается у 39 % детей, тошнота – у 45 % пациентов, боли в животе – в 16 % случаев. Среднее содержание глюкозы в крови у детей при ДКА составляет $25,3 \pm 5,3$ ммоль/л. Уровень электролитов, как правило, соответствует норме. Сдвиг лейкоцитарной формулы влево в ОАК чаще выявляется у пациентов раннего возраста. У всех детей на момент госпитализации имеет место метаболический ацидоз, компенсированный респираторным алкалозом.

Ключевые слова: диабет, кетоацидоз, дети.

Введение

Диабетический кетоацидоз (ДКА) – это острая диабетическая декомпенсация обмена веществ, требующая экстренной госпитализации, проявляющаяся резким повышением уровня глюкозы и кетоновых тел в крови, появлением кетоновых тел в моче и метаболическим ацидозом с различной степенью нарушения сознания (вплоть до комы или без нее) [1].

К кетоновым телам относятся ацетоацетат, в-оксипутират и ацетон. Они синтезируются в печени из ацетил-КоА и утилизируются в периферических тканях для удовлетворения энергетических нужд клеток [2]. В норме в организме образуются ацетоацетат и в-оксипутират, содержание в крови кетоновых тел невелико (1–3 мг/дл), так как скорость их образования уравновешивается скоростью их утилизации. При сахарном диабете (СД) и голодании вырабатываются все три вышеуказанных соединения. Концентрация кетоновых тел в крови возрастает и составляет при 2-суточном голодании 5–6 мг/дл, при недельном голодании 40–50 мг/л, у пациентов с СД доходит до 300–400 мг/дл [3].

ДКА представляет собой одно из самых тяжелых острых осложнений СД и занимает первое место по распространенности среди острых осложнений эндокринных заболеваний [4]. Смертность при ДКА по российским данным составляет 5–14 %, по европейским данным – 0,6–3,3 %, по данным национальных исследований США и Канады – 0,15–0,30 % [1, 4, 5].

СД представляет собой чрезвычайно сложную патологию, занимающую лидирующие позиции по рас-

пространенности и летальным последствиям наряду с сердечно-сосудистыми и онкологическими заболеваниями [6]. Ежегодно среди детей диагностируется около 70 000 новых случаев СД [7]. В Республике Беларусь по данным на 01.01.2014 года на диспансерном учете у эндокринологов состояло 1688 детей с СД. Их них с СД 1 типа – 1637; СД 2 типа – 33; другими специфическими типами СД – 18 человек; первичная заболеваемость по СД 1 типа в детской популяции составила в 2013 году 15,94 на 100 тыс. населения [8].

Тем не менее, современная терапия СД, постоянный мониторинг уровня глюкозы крови, а также соблюдение определенного режима питания и физических нагрузок дают возможность для нормальной жизни людей, страдающих данным заболеванием [6].

Следует отметить, что кетоацидоз чаще всего встречается при СД 1 типа. Однако кетоз не обязательно развивается при полном отсутствии инсулина. Данное состояние может быть спровоцировано инфекцией, физической травмой, эмоциональным стрессом, то есть обстоятельствами, повышающими потребность в инсулине, или же оно может развиваться вследствие погрешностей в режиме инсулинотерапии [9, 10].

Основные патологические нарушения (дегидратация, метаболический ацидоз, гипоксия, электролитные нарушения и т.д.), имеющие место у детей с ДКА, могут в комплексе приводить к развитию церебральной недостаточности различной степени тяжести, вплоть до комы. Именно от степени выраженности данных патологических изменений в организме зависит тяжесть состояния пациента [11, 12, 13, 14, 15, 16].

Отек головного мозга при ДКА является наиболее грозным и зачастую непредсказуемым по течению осложнением, способным привести к смертельному исходу и инвалидности, несмотря на современные достижения в помощи таким пациентам [17, 18]. Частота отека головного мозга у детей и подростков с СД 1 типа при лечении ДКА составляет 0,5-0,9 % всех госпитализированных пациентов [19].

Некоторые изменения, также характерные для ДКА, могут отмечаться и при проведении общеклинических исследований – общего анализа крови (ОАК) и общего анализа мочи (ОАМ) [11]. Такие явления как лейкоцитоз, изменения формулы крови вместе с болями в животе и рвотой часто имитируют острую хирургическую патологию. А лейкоцитурия, протеинурия, гематурия, выявляемая у части пациентов с ДКА, может ошибочно трактоваться как отдельное заболевание почек, а не одно из проявлений ДКА [11, 20].

Следовательно, ранняя диагностика гипергликемических состояний у детей, а также выявление характерных клинико-лабораторных признаков ДКА имеют огромное значение для оказания своевременной результативной терапии данных патологических состояний. В свою очередь, выявление на современном этапе конкретных изменений лабораторных показателей у детей с ДКА остается актуальным научным направлением, позволяющим полноценно оценить степень тяжести состояния пациента, определиться с объемом терапии и прогнозом заболевания.

Цель работы – определить и конкретизировать результаты основных клинико-лабораторных изменений при ДКА у детей, поступивших в УЗ «ВОДКЦ» в период с 2009 по 2013 гг., а также выявить факторы, повлиявшие на развитие данного патологического состояния.

Материалы и методы исследования

Проведен ретроспективный анализ историй болезней 31 пациента с ДКА, госпитализированных в отделение реанимации и интенсивной терапии УЗ «ВОДКЦ» в период с 2009 по 2013 гг.

Статистическая обработка результатов проводилась с помощью программного обеспечения Microsoft Office Excel 2007 и пакета прикладных программ Statistica 6,0. Данные описательной статистики представляли в виде $M \pm \Delta m$, где M – среднее значение признака, а Δm – границы доверительного интервала.

Для сравнения абсолютных и относительных частот бинарных признаков в группах и оценки достоверности различий использовали двусторонний точный критерий Фишера. Различия групп расценивались как статистически значимые при значении вероятности $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Средний возраст детей с ДКА составил $8,2 \pm 1,8$ года. Среди обследованных пациентов было 15 девочек (средний возраст $7,8 \pm 2,7$ года) и 16 мальчиков ($8,6 \pm 2,9$ года).

Все дети с ДКА обследованы клинически и лабораторно. В ходе нашей работы особый интерес представляли следующие лабораторные исследования: ОАК, ОАМ, биохимический анализ крови с определением уровня глюкозы, электролитов, показатели кислотно-щелочного состояния (КЩС).

В зависимости от возраста все обследованные пациенты с ДКА были распределены на 3 группы: ранний возраст (1-3 года), дошкольный возраст (3-7 лет), школьный возраст (7-17 лет).

У 16 детей (52 %) острая гипергликемия возникла впервые, а 15 человек (48 %) имели уже стаж СД 1 типа, который составил $3,8 \pm 1,7$ года.

Примечательно, что дети, имевшие уже представление о СД (12 человек из 15), отмечали, что перенесли накануне вирусную инфекцию, что, по их мнению, и могло быть провоцирующим фактором в развитии ДКА. Пропуски инъекций инсулина и нарушение диеты данные пациенты отрицали. Дети с впервые выявленной гипергликемией не могли точно назвать возможные факторы для ее развития.

Оценку степени нарушения сознания у детей проводили, руководствуясь педиатрической шкалой ком Глазго, при этом учитывали наилучший ответ пациента [8].

Изучив степени нарушения сознания при ДКА, было выявлено, что 2 пациента (6 %) при поступлении в стационар имели тяжелое нарушение сознания в виде сопора (9-12 баллов) - сознание угнетено, сохранялась реакция только на сильные раздражения в виде защитных движений, гримасы, бормотания, выкриков. 29 детей (94 %) находились в состоянии оглушения (13-14 баллов) – они были вялыми, адинамичными, недостаточно четко ориентированы в месте и задаваемых вопросах, на которые отвечали односложно, но часто правильно, выполняли лишь простые команды. У детей отмечалась повышенная сонливость, усталый и безучастный взгляд.

У всех детей с ДКА зрачки реагировали на свет. У 1 пациента, находившегося в сопоре, они были сужены, у остальных обследованных детей зрачки были нормальными. 5 детей (16 %) имели жалобы на боли в животе, 7 пациентов (23 %) отмечали головную боль.

У всех обследованных пациентов имелись признаки дегидратации. У 17 детей (55 %) кожный покров был сухой, но слизистые влажные. При поступлении в детскую больницу 14 детей (45 %) предъявляли жалобы на сильную жажду. Во время их обследования выявили сухость кожи и слизистых (сухой и обложенный белым налетом язык), отчетливо был слышен запах ацетона изо рта. Также у 4 из них отмечалось похолодание конечностей, а 3 пациента имели запавшие глазные яблоки.

Рвота имела место у 12 детей (39 % из всех обследованных). Причем, у 6 из них она была многократной. Остальных пациентов с ДКА беспокоила тошнота.

Частота дыхания (ЧД) и частота сердечных сокращений (ЧСС) в зависимости от возраста у детей с ДКА представлена в таблице 1.

Дыхание типа Кулсмаула отчетливо регистрировалось у 10 человек (32 %). Интересен тот факт, что родители 9 обследованных пациентов (29 %) обратили на

Таблица 1. Частота дыхания и сердечных сокращений у детей с ДКА

Возрастная группа	n	ЧД	ЧСС
ранний возраст (1-3 года)	8	35 ± 7 в минуту	129 ± 23 в минуту
дошкольный возраст (3-7 лет)	8	23 ± 4 в минуту	115 ± 27 в минуту
школьный возраст (7-17 лет)	15	27 ± 4 в минуту*	112 ± 12 в минуту

* - достоверно чаще наблюдалась одышка по сравнению с детьми из младших возрастных групп ($p=0,041$).

кануне внимание на появление учащенного дыхания у ребенка, но не придали этому никакого значения и за медицинской помощью на данном этапе не обращались.

Температура тела у 23 детей с ДКА в среднем регистрировалась на уровне $36,8 \pm 0,1^\circ\text{C}$, а у 8 человек была выше 37°C , что вероятно могло быть связано с наличием сопутствующей патологии.

Результаты ОАК, полученные при поступлении детей в стационар, представлены в таблице 2.

В ОАК детей с ДКА наблюдается лейкоцитоз, наиболее выраженный у пациентов раннего и школьного возраста. Имеет место и сдвиг лейкоцитарной формулы влево, что характерно для большинства детей раннего возраста.

Таблица 2. Особенности ОАК у детей с ДКА

Возраст	n	$\text{Эр} \times 10^{12}/\text{л}$	Hb г/л	$\text{Тр} \times 10^9/\text{л}$	$\text{Лейк} \times 10^9/\text{л}$	$\text{П, \%}$	$\text{С, \%}$	$\text{Л, \%}$	$\text{М, \%}$
1-3 года	8	$4,07 \pm 0,58$	$126,5 \pm 20,3$	$342,3 \pm 144,3$	$16,2 \pm 7,5$	$4,5 \pm 3,5$	$57,3 \pm 12,3$	$33,4 \pm 12,7$	$4,2 \pm 2,2$
3-7 лет	8	$4,58 \pm 0,33$	$141,0 \pm 8,0$	$313,3 \pm 77,9$	$11,8 \pm 3,3$	$2,4 \pm 1,6$	$53,4 \pm 10,1$	$40,0 \pm 9,6$	$3,6 \pm 2,4$
7-17 лет	15	$4,45 \pm 0,41$	$138,3 \pm 13,0$	$302,7 \pm 52,5$	$17,5 \pm 5,9$	$4,5 \pm 2,1$	$67,6 \pm 8,2$	$24,9 \pm 8,1$	$3,9 \pm 1,4$

Средний уровень глюкозы в крови у детей с ДКА составил $25,3 \pm 5,3$ ммоль/л, содержание глюкозы в моче регистрировалось на уровне $149,6 \pm 41,4$ ммоль/л. В ОАМ у 29 детей из 31 выявлялись кетоновые тела (+, ++). Тем не менее, 2 ребенка не имели кетоновых тел в моче при поступлении, что, вероятно, может указывать на временную компенсацию кетоацидоза.

При исследовании содержания электролитов в сыворотке крови были получены следующие данные: уровень ионизированного кальция составил $1,4 \pm 0,1$ ммоль/л, калия – $4,5 \pm 0,5$ ммоль/л, натрия – $136,2 \pm 2,1$ ммоль/л, хлора – $110,1 \pm 3,3$ ммоль/л, что соответствовало значениям в норме.

Результаты КЩС пациентов с ДКА представлены в таблице 3.

У детей с ДКА по результатам КЩС регистрируется метаболический ацидоз ($\text{pH} < 7,2$; АВЕ составляет $19,25$ ммоль/л при норме до 3 ммоль/л), который компенсируется респираторным алкалозом (низкие значения HCO_3^- и pCO_2).

Таким образом, на основании проведенных исследований можно сделать следующие выводы:

1. В 52 % случаев ДКА является дебютом СД 1 типа у детей.
2. Пациентам с ДКА, имевшим ранее выставленный диагноз СД 1 типа (48 % детей), необходимо обратить

внимание на необходимость контроля уровня глюкозы в крови, важность непрерывности лечения, соблюдения диеты и режима физических нагрузок, а также своевременного обращения за медицинской помощью.

3. В клинической картине ДКА доминируют признаки нарушения сознания (94 % - состояние оглушения, 6 % - сопор) и дегидратации (чувство жажды, сухость кожи и слизистых – 45 % пациентов).

4. Жалобы на рвоту предъявляют около 39 % обследованных детей с ДКА, на боли в животе указывают 16 % пациентов, чувство тошноты отмечают 45 % детей.

5. Одышка при ДКА более выражена у детей школьного возраста и определяется у них достоверно чаще, чем у пациентов младших возрастных групп ($p=0,041$).

6. Практически в 1/3 случаев родители обращают внимание на учащенное дыхание у детей, но не обращаются вовремя за медицинской помощью.

7. Дыхание типа Кулсмауля регистрируется у 32 % пациентов, а запах ацетона изо рта имеет место в 45 % случаев.

8. В ОАК детей с ДКА наблюдается лейкоцитоз, который более характерен для пациентов раннего и школьного возраста. Сдвиг лейкоцитарной формулы влево чаще выявляется у детей в возрасте от 1 года до 3 лет.

9. Среднее содержание глюкозы в крови при ДКА составляет $25,3 \pm 5,3$ ммоль/л, что соответствует данным литературы. Однако уровень электролитов на момент поступления пациентов в стационар, как правило, соответствует нормальным значениям.

10. Кетоновые тела в моче определяются в 93,5 % случаев.

11. По результатам оценки КЩС у всех детей на момент госпитализации имеет место метаболический ацидоз, компенсируемый респираторным алкалозом.

Таблица 3. Показатели КЩС у детей с ДКА (n=31)

Показатель	Среднее значение
pH	$7,19 \pm 0,06$
АВЕ	$19,25 \pm 3,21$ ммоль/л
HCO_3^-	$12,58 \pm 2,22$ ммоль/л
pO_2	$81,18 \pm 7,38$ мм рт.ст
pCO_2	$19,28 \pm 3,24$ мм рт.ст

Литература

1. Тишковский, С.В. Диабетический кетоацидоз: этиопатогенез, анализ заболеваемости и поиск путей профилактики детей / С.В. Тишковский [и др.] // Журнал ГрГМУ. – 2011. – №1. – С. 82-84.
2. Чиркин, А.А. Биохимия: Учебное руководство / А.А. Чиркин, Е.О. Данченко // – М.: Мед. лит., 2010. – 624 с.
3. Николаев, А.Я. Биологическая химия / А.Я. Николаев // – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 1998. – 496 с.
4. Бондаренко, И.В. Комплексный подход в оценке тяжести диабетического кетоацидоза у детей / И.В. Бондаренко [и др.] // Бюллетень СО РАМН. Новосибирск. – 2011. – Том 3. – С. 51-54.
5. Curis, J.R. Recent trends in hospitalization for diabetic ketoacidosis in Ontario children / J.R. Curis [et al.] // Diabetes. Res. Clin. Pract. – 2007. – Vol. 78 (2). – P. 259-262.
6. Никонова, Л.В. Диагностика и лечение коматозных состояний у больных сахарным диабетом. Гипогликемический синдром / Л.В. Никонова, С.В. Тишковский // Методическое пособие для студентов лечебного и медико-психологического факультетов. 4-е изд. – г. Гродно. – ГрГМУ. – 2010. – 36 с.
7. IDF. Incidence of diabetes // Diabetes Atlas. – 2006. – Vol. 2
8. Миронов, Л.Л. Интенсивная терапия диабетического кетоацидоза у детей / Л.Л. Миронов, А.В. Солнцева, И.М. Крастелева // Пособие для врачей. – Минск: БелМАПО. – 2014. – 27 с.
9. White, N.H. Diabetic ketoacidosis in children / N.H. White // Endocrinol. Metab. Clin. North Am. – 2000. – Vol. 29. – P. 657-663.
10. Pediatric Endocrinology / Ed. by M.A. Sperling. – 2nd ed. – Saunders, Elsevier Science: USA, 2002. – 796 p.
11. Янголенко, В.В. Практикум по эндокринологии / В.В. Янголенко // Учебное пособие для студентов лечебного факультета высших медицинских учебных заведений. Витебск. – ВГМУ – 2007. – 190 с.
12. Wolfsdorf, J. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2009. Compendium Diabetic ketoacidosis in children and adolescents with diabetes / J. Wolfsdorf [et al.] // Pediatr. Diabetes. – 2009. – Vol. 10 (12). – P. 118-133.
13. Петрайкина, Е.Е. Современные аспекты лечения диабетического кетоацидоза у детей / Е.Е. Петрайкина [и др.] // Анестезиология и реаниматология. – 2012. – №3. – С. 62-67.
14. Полушин, Ю.С. Анестезиология и реаниматология / Ю.С. Полушин, А.А. Андреев, Б.Н. Богомолов // СПб.: ЭЛБИ-СПб. – 2004. – С. 169, 197-207.
15. Stuart, J. Diabetic Ketoacidosis: Prevention, Treatment and Complications in Children and Adolescents / J. Stuart, M.D. Brink // Year Book Medical Publishers. – 2005. – N 2. – P. 5 - 8.
16. Steiner M.J., Dewalt D.A., Byerley J.S. Is this child dehydrated? // JAMA. 2004. 291 (22). 2746–2754.
17. Edge J. A., Hawkins M. M., Winter D. L., Dunger D. B. The risk and outcome of cerebral oedema developing during diabetic ketoacidosis. Arch. Dis. Child. 2001; 85: 16–22.
18. Glaser, N. Risk factors for cerebral edema in children with diabetic ketoacidosis. The pediatric emergency medicine collaborative research committee of the American academy of pediatrics / N. Glaser [et al.] // New Engl. J. Med. – 2001. V 344. – P. 264–269.
19. Wolfsdorf, J. ISPAD Clinical practice consensus guidelines 2006–2007. Diabetic ketoacidosis / J. Wolfsdorf [et al.] // Pediatr. Diabetes. – 2007. – Vol. 8. – P. 28–42.
20. Султанова, Л.М. Диагностика и лечение кетоацидоза при сахарном диабете у детей / Л.М. Султанова, Л.Р. Гайсина, М.Р. Шайдуллина // Практическая медицина. – 2008. – №27. – С. 43-45.

Diabetic ketoacidosis in children: clinical and laboratory changes

¹O.V. Matsiushchanka, ¹I.M. Lysenko, ¹E.G. Asiran, ¹O.N. Matsuk, ²I.V. Gorlina, ¹M.I. Minina, ¹A.H. Fedarovich

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

²Health care institution "Vitebsk regional children's clinical center" Regional clinical children's hospital

Abstract

The article presents the results of retrospective analysis of case histories of 31 patients with diabetic ketoacidosis (DKA), hospitalized in the intensive care unit of Vitebsk Regional Children's Clinical Centre during the period of 2009-2013. The average age of the patients is $8,2 \pm 1,8$ years.

It was revealed that DKA was the debut of type 1 diabetes in 52% of all cases. The clinical picture is dominated by pathological signs of impairment of consciousness and dehydration. Kussmaul's breathing is registered in 32% of patients, the smell of acetone breath occurs in 45% of cases. Dyspnea is more evident in school age children compared with younger patients ($p=0,041$). Vomiting is observed in 39% of children, nausea – in 45% of patients, abdominal pain – in 16% of cases. The average blood glucose level in children with DKA is $25,3 \pm 5,3$ mmol/l. Electrolytes levels are mostly normal. Leukocyte shift to the left in general blood test is more often detected in young patients. Metabolic acidosis, compensated by respiratory alkalosis occurs in all children at the time of hospitalization.

Key words: diabetes, ketoacidosis, children.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценка скорости и качества фиксации биопсийного материала при раке молочной железы¹А. Ю. Крылов, ²А. Н. Млявый, ³В. В. Янченко, ²Ю. В. Крылов¹ГУО «Институт повышения квалификации и переподготовки кадров Государственного комитета судебных экспертиз Республики Беларусь»²УЗ «Витебское областное клиническое патологоанатомическое бюро»³УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»**Реферат**

Для оценки скорости и полноты фиксации в операционном блоке Витебского областного клинического онкологического диспансера в двух случаях рака молочной железы, удаленных в ходе операции при размерах опухоли более 2 см. через 10 мин. после отсечения были вырезаны кусочки размером 0,8х0,8х0,3 см и помещены в формалин с добавлением пищевого красителя. При времени фиксации 24 ч на фоне красного окрашивания наблюдались непрокрашенные белесоватые участки в центре образца, размером 0,3х0,2 см. Через 48 ч фиксации образцы были окрашены полностью. При анализе качества фиксации в 41 случае тройного негативного рака молочной железы оценивалась экспрессия виментина. Во всех наблюдениях реакция виментина в сосудах опухоли и стромальных клетках была одинаковой, что указывает на качественную фиксацию и методически правильное выполнение ИГХ исследования.

Ключевые слова: скорость фиксации формалином, пищевой краситель, тройной негативный рак, виментин, качество фиксации.

Введение

Высокая частота, рост заболеваемости и высокая смертность при раке молочной железы (РМЖ) определяют актуальность всех аспектов этой проблемы.

В настоящее время, в связи с внедрением иммуногистохимических (ИГХ) методов диагностики в практику патологоанатомической службы, морфологическое исследование имеет чрезвычайно важное значение. При ряде новообразований оно не только позволяет поставить диагноз, по которому проводится операция, но и определить индивидуальный прогноз, а также выбрать направление противоопухолевой лекарственной терапии. В настоящее время наибольшую долю ИГХ - исследований в Республике Беларусь составляют исследования рецепторов эстрогена (ER), прогестерона (PR) и HER2/neu при раке молочной железы (РМЖ). На основании результатов этих исследований определяется направление послеоперационного лечения. При гиперэкспрессии HER2/neu назначается высокоэффективный таргетный препарат герцептин. При наличии экспрессии рецепторов эстрогенов – гормональная терапия. При отсутствии экспрессии HER2/neu, ER и PR, тройной негативный рак (ТНРМЖ) – агрессивная цитостатическая терапия. На наш взгляд, существует еще один очень важный аспект в морфологической диагностике РМЖ – это качество фиксации. Очевидно, что плохо фиксированный материал по результатам ИГХ исследований будет трижды-негативным. Отсюда – оценка качества фиксации, особенно в случаях предполагающих ИГХ-исследование, весьма актуальна.

Пока единственно надежным методом оценки качества фиксации, является окраска виментином пред-

ложенная Н. Battifora [1] (1991г.), который предложил использовать для этого виментин, присутствующий практически во всех образцах тканей. К тому же антитела к виментину (vimentin) – клон V9 взаимодействуют с эпителием, который частично изменяется при фиксации в формальдегиде и может быть принят как индикатор качества фиксации ткани. При правильной проводке реакция виментина в сосудах ткани и стромальных клетках должна быть одинаковой. Одинаково хорошее выявление виментина указывает на качественную фиксацию образца, в то время как неравномерное окрашивание характеризует неравномерную и неоптимальную фиксацию. В этом случае для анализа образца пациента следует использовать только участки с равномерно выраженным окрашиванием.

В наших предыдущих исследованиях на материале удаленных оперативно лейомиом показана возможность оценки скорости фиксации материала путем добавления пищевого красителя (заявка на патент № а20160264 от 07. 07. 2016 г.).

Цель исследования

Провести оценку скорости и полноты фиксации при РМЖ за счет использования пищевого красителя добавленного в формалин, а также качества фиксации путем ИГХ оценки экспрессии виментина в случаях ТНРМЖ.

Материалы и методы

В работе путем добавления пищевого красителя в забуференный 10 % формалин (0,1 мг/ мл), оценена скорость фиксации двух образцов при РМЖ в процес-

се стандартного патоморфологического исследования. Кроме того, проведено ИГХ определение экспрессии виментина в 41 случае ТНРМЖ для оценки качества фиксации. При этом использовался стандартный набор фирмы «DAKO» (Дания).

Результаты и обсуждение

В практическом руководстве для врачей патологоанатомов под редакцией Г.А. Франка «Рак молочной железы» [2] приводятся следующие рекомендации по фиксации материала РМЖ при подготовке его к ИГХ исследованию:

– Манипуляции с операционным материалом необходимо проводить с учетом продолжительности холодной и теплой ишемии, которой он подвергается. Холодная и теплая ишемия являются важными факторами, влияющими на стандартизацию анализа лабильных макромолекул, таких как белки, РНК и ДНК. Теплая ишемия определяется как время от момента остановки кровоснабжения исследуемой ткани до удаления ткани; холодная ишемия – время от удаления образца до начала процесса фиксации материала. Многими исследователями показано снижение активности лабильных макромолекул после прекращения кровоснабжения образца вследствие ишемии, ацидоза и ферментативной деградации [3, 4, 5]. Стандартизация продолжительности периода холодной ишемии – важный шаг к корректной оценке уровня экспрессии белков, таких как ER, имеющих большое клиническое и терапевтическое значение. Таким образом, препарат ткани молочной железы необходимо зафиксировать как можно быстрее. Время иссечения образца и время начала фиксации необходимо указывать в сопроводительных документах. Рекомендуемое время продолжительности холодной ишемии – менее 1 ч. Категорически недопустима фиксация материала на следующий день. После поступления в патолого-анатомическую лабораторию необходимо быстро промаркировать края резекции образца, а затем сделать надрезы толщиной 5-10 мм и поместить материал в формалин. Допускается использование марли или других материалов для ускорения фиксации образца.

– Материал должен фиксироваться исключительно в 10% растворе нейтрального забуференного формалина, т.к. все тест-системы для определения целевых макромолекул (ER, HER2/neu и т.п.) разработаны и клинически апробированы только для этого формалина. Применение раствора более высокой или низкой концентрации недопустимо. Объем используемого фиксатора должен в 10 раз превышать объем фиксируемого образца ткани.

– Оптимальное время фиксации для операционного материала составляет 24-48 ч, для биопсийного – 6-8 ч. Фиксацию проводят при комнатной температуре (15-25°C). Американское общество клинической онкологии и Американская коллегия патологов (ASCO/CAP) на основании проведенных исследований считают, что допустимо время фиксации 6-72 ч без значительной потери качества окрашивания. В то же время произ-

водители наборов (Dako, Roche), одобренные Управлением по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных средств США (FDA) для определения HER2-статуса РМЖ гарантируют получение результатов, пригодных для интерпретации по утвержденной шкале оценки, только при фиксации в течение 18-24 ч. Оптимальная продолжительность фиксации материала для определения уровня ER, PR и Ki-67 совпадает с таковой для HER2/neu и составляет для операционного материала 18-24 ч, а для биопсийного – 6-8 ч.

Оценка скорости и полноты фиксации путем добавления пищевого красителя Е124-понсо 4R в забуференный формалин 0,1 мг/мл апробирована нами на 57 образцах срочного биопсийного исследования лейомиом (заявка на патент № а20160264 от 07.07. 2016 г.). В операционном блоке Витебского областного клинического онкологического диспансера в двух случаях РМЖ, удаленных в ходе операции при размерах опухоли более 2 см через 10 мин после отсечения были вырезаны кусочки размером 0,8×0,8×0,3 см и помещены в формалин с добавлением пищевого красителя. Остальной материал исследовался по стандартной методике. При этом в данных случаях был определен инфильтративный протоковый РМЖ. Кусочки с добавлением в формалин красителя хранились при комнатной температуре 24-48 ч. При времени фиксации 24 ч на фоне красного окрашивания наблюдались не прокрашенные белесоватые участки в центре образца (рисунок 1).



Рисунок 1. Белесоватые непрокрашенные участки в центре образцов, время фиксации 24 ч.

Через 48 ч фиксации образцы были окрашены полностью (рисунок 2).



Рисунок 2. Полное окрашивание образцов через 48 ч.

По стандартной методике из этих опухолей неокрашенный материал был вырезан в отделение онкоморфологии через 24 ч, дофиксирован в течение 24 часов и пущен в проводку.

При анализе качества фиксации в 41 случае ТНРМЖ оценивалась экспрессия виментина. Во всех наблюдениях реакция виментина в сосудах опухоли и стромальных клетках была одинаковой, что указывает на качественную фиксацию и методически правильное выполнение ИГХ исследования (рисунок 3).

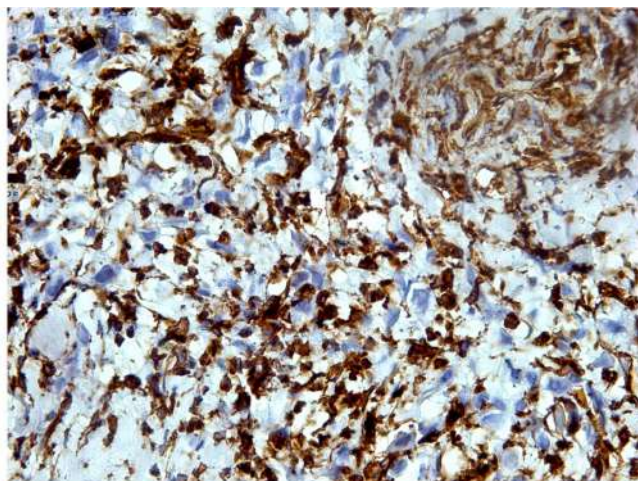


Рисунок 3. Экспрессия виментина в инфильтративном протоковом раке молочной железы при увеличении $\times 400$.

Выводы

1. При времени фиксации 24 ч на фоне красного окрашивания наблюдались неокрашенные белесоватые участки в центре образца, размером $0,3 \times 0,2$ см, через 48 ч фиксации образцы были окрашены полностью.

2. При иммуногистохимической оценке экспрессии виментина в тройных негативных опухолях молочной железы она была одинаковой в сосудах опухоли и стромальных клетках, что указывает на качественную фиксацию и методически правильное выполнение ИГХ исследования.

Литература

1. Batifora H. 1991., цит. по Иммуногистохимические методы: Руководство / Ed. By George L. Kumar, Lars Rudbeck.: DAKO / Пер. с англ. под. ред. Г.А. Франка и П.Г. Малькова. – М., 2011. – 224 с.
2. Франк Г.А., Завалишина Л.Э., Пожарисский К.М. / Практическое руководство для врачей «Рак молочной железы» / Москва, 2014. – С.171.
3. Diaz L.K., Sneigi N. Estrogen receptor analysis for breast cancer: current issues and keys to increasing testing accuracy. Adv. Anat. Pathol. 2005; 12(1): 10-9.
4. Gown A.M. Unmasking the mysteries the mysteries of antigen or epitope retrieval and formalin fixation. Am. J. Clin. Pathol. 2004; 121(2): 172-4.
5. Nenci I., Beccati M.D., Piffanelli A., Lanza G. Detection and dynamic localization of estradiol-receptor complexes in intact target cells by immunofluorescence technique. J. Steroid Biochem. 1976; 7(6-7): 505-10.

Assessment of speed and completeness of fixation of biopsy material in case of breast cancer

¹A.Y.Krylov, ²A.N. Mlyavy, ³V.V. Yanchenko, ²Y.V. Krylov

¹State educational institution "Institute of advanced training and personnel reskilling of State Committee of forensic investigation of the Republic of Belarus"

²Health care institution "Vitebsk regional clinical pathologicoanatomic center"

³Educational institution "Vitebsk State Order of People's Friendship Medical University"

Abstract

To assess the speed and completeness of fixation in the operating unit of the Vitebsk Regional Clinical Oncology Center in two cases of breast cancer removed during surgery when the tumor size was greater than 2 cm in 10 min $0,8 \times 0,8 \times 0,3$ cm sized pieces were cut and placed in formalin with addition of food colouring. At the time of fixation of 24 hours on the red background staining were observed not dyed whitish areas in the center of the sample of size $0,3 \times 0,2$ cm. After 48 hours fixation samples were stained completely. During the analysis of the quality of fixation in 41 cases of triple negative breast cancer was evaluated the expression of vimentin. In all cases vimentin reaction in tumor vessels and stromal cells was similar, that indicates quality fixation and methodically correct execution of IHC study.

Key words: formalin fixation rate, food colouring, triple negative cancer, vimentin, quality of fixation.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Клиническая оценка особенностей течения ранней анемии недоношенных и эффективности ее терапии у новорожденных низких гестационных сроков**В.Е. Потапова, И.М. Лысенко, Л.Н. Журавлева, Д.А. Меховникова**

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»

Реферат

Статья посвящена ранней анемии недоношенных, которая занимает первое место среди показаний для гемотрансфузий у новорожденных детей. Изучены особенности течения анемии у недоношенных детей низких гестационных сроков. Определены пути оптимизации терапии ранней анемии недоношенных. Наиболее важным из них является обоснованное раннее применение рекомбинантного человеческого эритропоэтина.

Ключевые слова: новорожденный, ранняя анемия недоношенных, эритропоэтин, лечение.

Достижения современной медицины и появление высокотехнологичных видов помощи позволяют выхаживать недоношенных новорожденных, имеющих различную патологию. Недоношенные дети, и прежде всего дети с массой тела 1500 г и менее, составляют группу высокого риска по частоте заболеваемости и смертности. За последние годы процент выживаемости недоношенных новорожденных детей прогрессивно увеличивается, особенно среди детей с низким гестационным возрастом. Частота возникновения ранней анемии недоношенных имеет обратную зависимость от гестационного возраста и массы тела при рождении. По данным литературы, ранняя анемия недоношенных развивается у 20 % с гестационным возрастом 32–34 недели, у 65 % – 29–31 недели, у 75–100 % – 28 недель и меньше. Таким образом, анемия недоношенных стала обычной проблемой в неонатологии. У детей с низкой и экстремально низкой массой тела, с отягощенным течением перинатального периода ранняя анемия недоношенных принимает особенно тяжелое течение и может привести к таким последствиям, как хроническая гипоксия, метаболический ацидоз, задержка в увеличении массы тела, апноэ, бради- или тахикардия, длительное персистирование фетального кровотока [1, 2, 4]. Это позволяет трактовать раннюю анемию недоношенных как патологическое состояние, требующее адекватной терапии.

Ранняя анемия недоношенных обычно наблюдается на 2–10 неделе жизни новорожденных 32 - недельной или меньшей гестации и с массой тела при рождении менее 1500 г. Она имеет несколько характерных особенностей: нормоцитарная, нормохромная, гематокрит от 20 до 30 %, уровни гемоглобина меньше 100 г/л, низкое количество ретикулоцитов, уровни эритропоэтина в сыворотке низкие, но уровни других гемопоэтических факторов роста нормальные (в частности, ил-3 и колонии стимулирующий фактор), эритроидные предшественники высокочувствительны к эритропоэтину [2, 5].

Клиническая картина ранней анемии недоношенных проявляется симптомами, свойственными истин-

ной анемии, такими как бледность кожных покровов, тахикардия или брадикардия, тахипноэ, апноэ.

Среди причин ранней анемии недоношенных большое значение придается высокой скорости увеличения массы тела и объема циркулирующей крови, несоизмеримых с уровнем эритропоэза [3, 7]. Кроме того, в генезе ранней анемии недоношенных играет роль дефицит фолиевой кислоты, витамина В6, микроэлементов: цинка, меди, селена, молибдена. Запасы фолиевой кислоты истощаются в течение первых недель жизни, что приводит к нарушению синтеза фолатов микрофлорой кишечника. Известно, что ранняя анемия недоношенных может быть одним из проявлений инфекции и потенцироваться ее постнатальным развитием. Существуют исследования, доказывающие зависимость между концентрацией гемоглобина и уровнем тиреоидных гормонов (Т3 и Т4). В условиях относительного дефицита Т3 и Т4, характерного для недоношенных детей, происходит нарушение тех этапов эритропоэза, которые требуют интенсивного синтеза специфических белков – ферментов, участвующих в образовании гемоглобина [4, 6].

До настоящего времени для лечения тяжелой анемии недоношенных используются в основном заместительные гемотрансфузии, которые сопряжены с высоким риском заражения трансмиссивными инфекциями (гепатит В и С, цитомегалия, ВИЧ-инфекция и др.). Кроме этого гемотрансфузии могут привести к гемолизу, иммуносупрессии, волемической перегрузке, перегрузке железом, нарушению водно-электролитного и кислотно-основного равновесия, угнетению продукции эндогенного эритропоэтина, что часто приводит к рецидивам анемии [1, 3, 9]. Спорным долгое время оставался вопрос о назначении препаратов железа. Учитывая сниженные фетальные запасы железа, отрицательный баланс и повышенную абсорбцию железа в желудочно-кишечном тракте, а также прогрессирующее снижение уровня сывороточного железа у недоношенных детей к 2–3-х месячному возрасту, в литературе имеются рекомендации об использовании препаратов железа в профилактике ранней анемии. Исследования послед-

них лет показали, что препараты железа, применяемые с профилактической целью, не предотвращали развитие ранней анемии недоношенных. По мере изучения патогенетических механизмов развития анемии к назначению ранней изолированной ферротерапии (раньше 1,5–2-х месяцев) стали относиться с осторожностью [3, 8, 10]. По мнению ряда авторов, назначение препаратов железа недоношенным новорожденным в течение первого месяца жизни не обосновано, за исключением случаев, когда назначается эритропоэтин.

Альтернативным патогенетически обоснованным средством лечения анемии недоношенных является рекомбинантный человеческий эритропоэтин. Анализ литературы показывает, что большинство современных мировых исследований направлены на изучение и разработку таких критериев, как время начала терапии рекомбинантным человеческим эритропоэтином, доза препарата, путь и кратность введения, длительность курса, а также на изучение роли рекомбинантного человеческого эритропоэтина в снижении числа трансфузий эритроцитарной массы.

Целью нашего исследования явились изучение сроков и частоты возникновения ранней анемии недоношенных у детей, рожденных ранее 31 недели гестации, а также сравнительный анализ эффективности схем терапии данной патологии.

Материалы и методы

В ходе исследования под нашим наблюдением находилось 26 недоношенных новорожденных со сроком гестации 26–30 недель ($28,92 \pm 0,26$). Дети находились на обследовании и лечении в педиатрическом отделении для недоношенных детей УЗ «ВОДКЦ», куда переводились из роддомов г. Витебска и ЦРБ Витебской области на $8-39$ ($18,96 \pm 1,34$) сутки жизни.

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 соматического здоровья включал определение наличия хронических заболеваний у матери и их обострения, а также наличие острых инфекционных и неинфекционных заболеваний 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, состояния ребенка при рождении, течение периода адаптации новорожденного. Клиническое наблюдение за пациентами включало оценку неврологического и соматического статусов.

Всем детям определяли основные показатели гемогаммы: уровень гемоглобина, количество эритроцитов, гематокритное число, количество тромбоцитов, уровень лейкоцитов с подсчетом лейкоцитарной формулы. Также проводили морфологическое исследование периферической крови с помощью световой микроскопии.

Результаты и обсуждения

Анализ антенатального развития обследованных детей показал, что у всех из них имело место осложненное течение внутриутробного периода. Наиболее часто встречающимися осложнениями беременности явились: угроза прерывания (100%), многоводие (63%), задержка внутриутробного развития плода (56%), хроническая внутриматочная гипоксия (37,5%), фетоплацентарная недостаточность (40%), истмико-цервикальная недостаточность (51%), кольпит (69%), гестоз второй половины беременности (29%).

Пациенты исследуемой группы при рождении имели вес $810-1870$ г ($1212,52 \pm 60,00$), ($38,12 \pm 0,67$), оценку по шкале Апгар на первой минуте жизни от 1 до 7 баллов. 85 % детей с рождения проводилась ИВЛ, длительность которой варьировала от 12 часов до 23 суток ($8 \pm 1,2$).

Из исследуемой группы, по клиническим данным, было выделено две подгруппы: новорожденные с инфекционной патологией и без проявления инфекционного процесса. В подгруппе с инфекционной патологией находились дети ($n=12$) с верифицированными диагнозами «Врожденная пневмония» и «Инфекция, специфичная для перинатального периода». В подгруппе без проявлений инфекционного процесса пациентам ($n=14$) выставлялись диагнозы «Церебральное нетравматическое кровоизлияние» и «Энцефалопатия новорожденного».

В клинической картине у обследованных новорожденных доминировали признаки поражения ЦНС, причем ведущим явился синдром угнетения. Наряду

Таблица 1. Характеристика пациентов исследуемой группы.

	Новорожденные с инфекционной патологией ($n=12$)	Новорожденные без инфекционной патологии ($n=14$)
Вес ребенка	1119,25 (810 – 1374)	1292,5 (970 – 1870)
Длина тела ребенка	37,08 (30 – 34)	39 (32 – 39)
Оценка по шкале Апгар на 1 минуте жизни	6 (3 – 7)	5 (1 – 7)
Срок гестации	28,5 (26 – 30)	29,3 (28 – 30)

Таблица 2. Динамика среднего уровня эритроцитов, гемоглобина и гематокрита в исследуемой группе.

	1 день	7 день	14 день	21 день	28 день	35 день	42 день
Эритроциты ($10^{12}/л$)	4,94±0,40	4,59±0,51	4,05±0,42	3,84±0,43	3,45±0,41	3,15±0,46	3,30±0,35
Гемоглобин (г/л)	171,42±21,31	158,35±17,25	137,30±14,27	128,30±11,91	114,12±10,37	104,56±9,12	102,32±7,45
Гематокрит	0,51±0,08	0,46±0,05	0,40±0,04	0,36±0,05	0,32±0,03	0,30±0,03	0,29±0,03

с поражением ЦНС, наиболее часто в патологический процесс вовлекалась система органов дыхания, у ряда пациентов имела место инфекционная патология без уточненной локализации. У обследованных детей также отмечались неонатальная желтуха, вторичная кардиопатия, функционирующее овальное окно, ретинопатия недоношенных.

У всех пациентов (100%) имела место ранняя анемия недоношенного, возникшая впервые на 10–38 день жизни.

Наиболее тяжело по клиническому проявлению протекала анемия у детей с инфекционной патологией.

Схема терапии пациентов первой подгруппы включала: эритропоэтин человеческого рекомбинантный в дозе 250 МЕ/кг веса подкожно через день до достижения ребенком 37 недель постконцептуального возраста. Схема терапии пациентов второй подгруппы включала: витамин Е 10% по 2 капли 1 раз в день перорально 10–14 день, фолиевая кислота 0,5 мг 2 раза в сутки перорально 10–14 дней, пиридоксин 2 мг 1 раз в сутки перорально 10–14 дней.

Динамика гематологических показателей у новорожденных подгруппы 2 была типичной для детей данной возрастной группы и отражала особенности

Таблица 3. Особенности течения анемии в зависимости от основной патологии.

	Новорожденные с инфекционной патологией (n=12)	Новорожденные без инфекционной патологии (n=14)
Срок появления анемии (день жизни)	12,2 (10 – 15)	24,6 (22 – 38)
Частота гемотрансфузии (%)	41	68

В данной подгруппе пациентов она развивалась в более ранние сроки (10–15 дни жизни), сопровождалась значительными клиническими проявлениями и, несмотря на проводимую терапию, имела затяжное течение.

Также необходимо отметить, что у новорожденных, которым проводилась гемотрансфузия, течение анемии принимало волнообразный характер, что вероятно связано с угнетением эритропоэза. Частота развития ретролентарной ретинопатии и некротического энтероколита у пациентов, которым проводилась гемотрансфузия и без нее статистически не отличалась, что указывает на преобладающее влияние низкого гестационного срока на развитие данной патологии.

В процессе лечения дети исследуемой группы, случайным образом были разделены на две подгруппы: пациенты, лечение анемии которым проводилось с использованием препаратов рекомбинантного человеческого эритропоэтина (подгруппа 1), и пациенты, в терапии которых не использовался рекомбинантный человеческий эритропоэтин (подгруппа 2).

эритропоэза у недоношенных. После короткого периода относительного постоянства показателей в раннем неонатальном периоде на протяжении последующих 5–7 недель жизни происходило более чем двукратное снижение количества эритроцитов, уровня гемоглобина и гематокрита.

В подгруппе 1, лечившихся рекомбинантным человеческим эритропоэтином, снижение этих показателей значительно замедлялось, в конце курса терапии количество эритроцитов, уровень гемоглобина и гематокрита в испытуемых группах были достоверно выше, чем в подгруппе 2, в среднем на 20%. С 7-й недели жизни у детей, получавших рекомбинантный человеческий эритропоэтин, в отличие от пациентов второй подгруппы отмечалась тенденция к повышению этих показателей.

На протяжении всего периода наблюдения у обследованных средний объем эритроцитов существенно не менялся, оставаясь в пределах 96–105 фл. Содержание Hb в эритроцитах проявляло слабо выраженную тенденцию к снижению от (39 до 33 пг). У всех пациентов

Таблица 4. Динамика средних уровней эритроцитов, гемоглобина и гематокрита в подгруппах в ходе исследования.

	Подгруппа 1	Подгруппа 2	Подгруппа 1	Подгруппа 2	Подгруппа 1	Подгруппа 2
1 день	5,27±0,55	4,93±0,43	175,16±20,14	171,51±19,89	0,56±0,08	0,52±0,06
7 день	4,78±0,52	4,43±0,50	151,14±19,11	145,65±15,63	0,52±0,06	0,45±0,05
14 день	4,65±0,48	3,95±0,40	145,78±14,96	132,23±16,76	0,49±0,05	0,38±0,03
21 день	4,13±0,43	3,76±0,45	137,21±13,28	118,37±10,19	0,48±0,05	0,34±0,03
28 день	3,67±0,32	3,32±0,40	129,98±13,11	104,98±11,14	0,42±0,04	0,29±0,02
35 день	3,87±0,42	3,12±0,41	134,46±14,10	98,12±8,69	0,42±0,04	0,27±0,02
42 день	3,93±0,34	3,09±0,30	135,16±13,67	89,78±6,15	0,43±0,04	0,21±0,02

имел место выраженный анизоцитоз (12 – 14 %). В связи с этим можно сделать вывод о низкой диагностической и прогностической ценности данных показателей у недоношенных новорожденных.

Число ретикулоцитов в периферической крови резко снижалось во всех группах к 10 – 14 дню жизни вследствие физиологических особенностей эритропоэза новорожденных, однако у детей, получающих рекомбинантный человеческий эритропоэтин, снижение было менее резким. Со 2-й по 5-ю неделю терапии наблюдалось увеличение числа ретикулоцитов в обеих подгруппах с последующим их снижением и стабилизацией с 6-й недели жизни. Такая динамика ретикулоцитов отражает положительное терапевтическое влияние обеих схем терапии на этапе образования незрелых клеточных элементов.

Различий в показателях тромбоцитов и лейкоцитов периферической крови у пациентов обеих подгрупп за период наблюдения не было.

В ходе исследования побочных реакций и осложнений от применяемых схем терапии у детей не зарегистрировано.

Таким образом, в результате проведенных исследований, можно сделать следующие выводы:

1. Ранняя анемия недоношенных встречается у 100 % детей, рожденных в сроке гестации менее 31 недель и имеет тенденцию к тяжелому течению, в связи с чем возникает необходимость в ее коррекции.
2. У новорожденных с более низкими сроками гестации ранняя анемия недоношенных появляется раньше и протекает тяжелее, особенно у детей без специфической профилактики.
3. В развитии ранней анемии недоношенных ведущим патогенетическим механизмом является не только железодефицитное состояние, но и нарушение в онтогенезе, недостаточность витаминов и низкая продукция эритропоэтина.
4. При применении рекомбинантного человеческого эритропоэтина развитие анемии происходит реже, а протекает она легче.
5. При применении препаратов крови в лечении анемии течение последней принимает волнообразный характер, что связано с угнетением эритропоэза.

6. На развитие ретинопатии недоношенных и некротического энтероколита у глубоко недоношенных детей в большей степени влияет срок гестации, а не анемия и метод ее коррекции.

Литература

1. Дегтярев, Д.Н. Современные представления о патогенезе и лечении анемии у недоношенных детей / Д.Н. Дегтярев, Н.А. Курмашева, Н.Н. Володин // Лекции кафедры неонатологии - ФУВ РГМУ, 1994.
2. Морщакова, Е.Ф. Эритропоэз и его регуляция в эмбриональном, фетальном и неонатальном периодах / Е.Ф. Морщакова, А.Д. Павлов, А.Г. Румянцев // Российский вестник перинатологии и педиатрии. - 1999. - т.44, №3. - С.12-16.
3. Румянцев, А.Г. Эритропоэтин. Биологические свойства. Возрастная регуляция эритропоэза. Клиническое применение. / А.Г. Румянцев, Е.Ф. Морщакова, А.Д. Павлов // М. - 2002. - 290 с.
4. Кишкун, А.А. Клиническая лабораторная диагностика: учебное пособие - М.: ГЭОТАР - Медиа. - 2008. - 720 с.
5. Папаян, А.В. Анемии у детей: Руководство для врачей / А.В. Папаян, Л.Ю. Жукова // - СПб: Питер, 2001. - 38 с.
6. Румянцев, А.Г. Особенности реакции крови при различных заболеваниях / А.Г. Румянцев, С.А. Румянцев // Неонатология: национальное руководство под ред. Н.Н. Володиной. - М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. - С.394 - 415.
7. Widness, J. A. Pathophysiology, Diagnosis, and Prevention of Neonatal Anemia / J. A. Widness // Neo Reviews. - 2000;1 - P. 61.
8. Christensen, R.D. RBC transfusions in the NICU: guidelines, alternatives, outcomes / R.D. Christensen // Program and abstracts of the National Association of Neonatal Nurses 24th Annual Educational Conference. - September 24-27, 2008. - Ft. Lauderdale, Florida
9. Stockman, J.A. Physiological anaemia of infancy and the anaemia of prematurity / J.A. Stockman // Clinical Haematology. - 1978. - Vol. 7. - № 1. - P. 3-18.
10. Messer, Y., Erythropoietin and iron in the anemia of prematurity / Y. Messer // Escande B. - TATM 1999. - P.15 - 17.

Clinical evaluation of peculiarities of early anemia of prematurity and the effectiveness of its therapy in newborns of low gestational term

V.E. Potapova, I.M. Lysenko, L.N. Zhuravleva, D.A. Mekhovnikova

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

Abstract

The article focuses on early anemia of prematurity which ranks first among the indication for blood transfusion in preterm newborns. The peculiarities of early anemia in preterm newborns of low gestational term have been studied. The ways of therapy optimization of early anemia of prematurity have been established. The most important in therapy is early reasonable administration of recombinant human erythropoietin.

Key words: newborn, early anemia of prematurity, erythropoietin, treatment.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Анализ факторов, связанных с развитием вторичного трубно-перитонеального бесплодия у женщин позднего репродуктивного возраста**О.В. Лысенко**

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»

Реферат

Цель исследования. Определить основные факторы, связанные с развитием вторичного трубно-перитонеального бесплодия у женщин позднего репродуктивного возраста путем применения факторного анализа с использованием метода главных факторов.

Материалы и методы исследования. Под нашим наблюдением находилось 43 женщины позднего репродуктивного возраста. Основная группа – 17 пациенток со вторичным трубно-перитонеальным бесплодием. Контрольная группа – 26 практически здоровых женщин.

Статистическая обработка данных осуществлялась с применением прикладного программного пакета «Statistica 6.0» (StatSoft, Ink. 1994-2001), адаптированного для медико-биологических исследований.

Для анализа факторов, связанных с развитием бесплодия, использован факторный анализ методом главных факторов.

Результаты. Удалось выделить 3 фактора, в зависимости от степени связи с наличием вторичного трубно-перитонеального бесплодия. В порядке их клинической значимости относительно реализации трубно-перитонеального бесплодия факторы расположены в следующем порядке по убыванию: концентрация в сыворотке крови IgG, IgM; перенесенные гинекологические заболевания и внутриматочные вмешательства; раннее начало половой жизни.

Ключевые слова: трубно-перитонеальное бесплодие, факторный анализ.

Введение

Лечение бесплодия в браке остается одной из наиболее актуальных задач в гинекологии. В свою очередь, среди причин женского бесплодия ведущая роль (от 35 до 85 %) принадлежит трубно-перитонеальному фактору [1].

Большинство беременностей происходят в течение первых шести менструальных циклов в 80 % случаев. После этого срока, субфертильность следует предполагать у каждой второй пары (10 % случаев), после 12 неудачных менструальных циклов – бесплодными являются 55 % пар в течение следующих 36 месяцев. После чего примерно лишь 5 % пар имеют шанс спонтанно забеременеть в будущем. При имеющихся обстоятельствах весьма актуальным является выявление бесплодия в браке, с учетом факторов риска его возникновения, чтобы избежать затягивания времени обследования и лечения независимо от возраста в случае раннего обращения к специалистам, занимающимся данной проблемой [2].

Важным и актуальным аспектом при изучении вида бесплодия является выявление возможных факторов риска и их неблагоприятного сочетания [3].

Несмотря на то, что факторы риска бесплодия описаны в литературе, дополнительные знания в этом направлении позволят своевременно выявлять па-

циентов с бесплодием и своевременно оказывать им специализированную помощь. Говоря о факторах риска бесплодия необходимо сказать, что диапазон вопроса очень широкий.

В свою очередь, пациенты фертильного возраста должны быть информированы, что многие факторы могут отрицательно влиять на фертильность и здоровье [4].

Цель исследования

Определить основные факторы, связанные с развитием вторичного трубно-перитонеального бесплодия, у женщин позднего репродуктивного возраста путем применения факторного анализа с использованием метода главных факторов.

Материалы и методы исследования

Под нашим наблюдением находилось 43 женщины позднего репродуктивного возраста. Основную группу составили 17 пациенток позднего репродуктивного возраста со вторичным трубно-перитонеальным бесплодием. Контрольную группу составили 26 практически здоровых женщин позднего репродуктивного возраста.

Пациенток включали в исследование при наличии у них всех из нижеследующих критериев включения

и отсутствии всех из нижеследующих критериев исключения.

Критерии включения в основную группу: женщины позднего репродуктивного возраста; информированное согласие; наличие вторичного трубно-перитонеального бесплодия, подтвержденного лапароскопически; нормальные размеры матки при трансвагинальном сканировании.

Критерии включения в контрольную группу: женщины позднего репродуктивного возраста; информированное согласие; нормальные размеры матки при трансвагинальном сканировании.

Критерии исключения из исследования: размеры матки больше нормативных параметров при трансвагинальном сканировании, соответствующих возрастному периоду; наличие следующей сопутствующей диффузной и очаговой патологии миометрия (миома матки, аденомиоз); наличие объемных образований яичников, визуализирующихся при трансвагинальном сканировании в 2D режиме (кисты, кистомы); наличие острых или обострение хронических воспалительных заболеваний гениталий; обнаружение инфекционных маркеров в крови (RW, анти-HCV, HBs-Ag); злоупотребление наркотиками, курение; эндокринные нарушения (сахарный диабет, гиперфункция щитовидной железы); онкологические заболевания любой локализации; острые воспалительные и/или обострение хронических заболеваний дыхательной системы, печени, почек; отказ пациентки выполнять условия программы исследования.

Статистическая обработка данных осуществлялась с применением прикладного программного пакета «Statistica 6.0» (StatSoft, Ink. 1994-2001), адаптированно для медико-биологических исследований [5].

Для анализа факторов, связанных с развитием бесплодия, использован факторный анализ методом главных факторов [6].

Результаты и обсуждение

Средний возраст женщин основной группы составил 41,0 (35,0; 43,0) год, контрольной – 39,0 (33,0; 44,0) лет. Таким образом, эти группы сопоставимы по возрасту ($p=0,96$).

У всех обследованных пациенток не выявлено острых или обострения хронических экстрагенитальных заболеваний, а все данные клинико-лабораторного обследования в обеих группах находились в пределах референтных значений. Всем женщинам основной группы была проведена лапароскопия с хромогидротубацией. По данным лапароскопии подтверждено наличие трубно-перитонеального фактора бесплодия, произведено разъединение спаек в малом тазу, фимбриопластика, туботомия. После произведенных вмешательств – маточные трубы проходимы.

Для поиска причин трубно-перитонеального бесплодия у пациенток позднего репродуктивного возраста был применен факторный анализ с использованием метода главных факторов. Чтобы выявить ведущие факторы, были выбраны следующие признаки: возраст; наличие в анамнезе: прерываний беременности, при-

менения ВМС, воспалительных заболеваний органов малого таза (ВЗОМТ), операций на органах малого таза; раннее начало половой жизни; концентрация в сыворотке крови IgG, IgM, IgA; концентрация в сыворотке крови эстрадиола на 7-10 день менструального цикла, концентрация в сыворотке крови прогестерона на 7-10 день менструального цикла.

В результате анализа получены следующие данные. Удалось выделить 3 фактора, в зависимости от степени связи с наличием вторичного трубно-перитонеального бесплодия. Далее они приведены в порядке убывания, поскольку общая дисперсия фактора 1 выше, чем фактора 2 и фактора 3. Кроме того, фактор 1 имеет максимальное собственное значение 4,2 и описывает приблизительно 42,3 % общей вариации; фактор 2 имеет максимальное собственное значение 2,6 и описывает приблизительно 26,1 % общей вариации, а фактор 3 имеет максимальное собственное значение 1,8 и описывает приблизительно 18,4 % общей вариации. По критерию Кайзера факторы можно включить в модель, поскольку их собственные значения больше 1 и общая объясненная всеми факторами дисперсия больше 86,0 %.

Таким образом, неблагоприятный прогноз относительно вторичного трубно-перитонеального бесплодия определяется тремя факторами. В порядке значимости относительно реализации трубно-перитонеального бесплодия факторы расположены в следующем порядке их клинической значимости по убыванию:

- *первый фактор* – концентрация в сыворотке крови IgG, IgM (IgG Ф, факторная нагрузка (ФН) = 0,81; IgM, ФН=0,84));
- *второй фактор* – перенесенные гинекологические заболевания и внутриматочные вмешательства (ВЗОМТ, ФН=0,75; прерывание беременности, ФН=0,76);
- *третий фактор* – раннее начало половой жизни (ФН=0,74).

На рисунке 1 мы приводим график «каменистой осыпи», который наглядно иллюстрирует обоснование извлечения трех факторов.

Данный график (рисунок 1) подтверждает извлечение именно трех факторов, поскольку у четвертой точки собственное значение меньше 1.

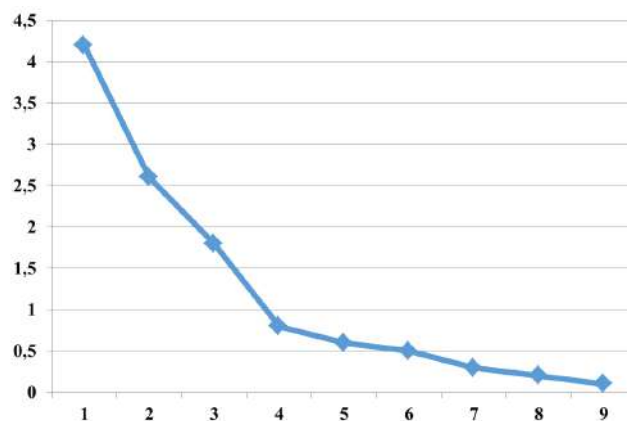


Рисунок 1. График зависимости собственных значений факторов от их номера (критерий Кеттеля «каменистой осыпи»)

Таким образом, найдены основные факторы в зависимости от степени связи с наличием вторичного трубно-перитонеального бесплодия.

Выводы

1. Выделены 3 фактора, которые связаны с наличием вторичного трубно-перитонеального бесплодия: концентрация в сыворотке крови IgG, IgM; перенесенные гинекологические заболевания и внутриматочные вмешательства и раннее начало половой жизни.
2. Наиболее клинически значимым является первый и второй факторы, что подтверждается проведенными расчетами.

Литература

1. Трубное бесплодие и экстракорпоральное оплодотворение / А. В. Коновалова [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2011. – № 11 (2). – С. 75-78.
2. Definition and prevalence of subfertility and infertility / C. Gnoth [e. a.] // Hum Reprod. – 2005 – № 20 (5). – P. 1144-1147.
3. Долбина, А. Ю. Факторы риска бесплодия, коррегируемые индукцией овуляции / А. Ю. Долбина, Н. В. Протопопова, В. П. Ильин // Актуальные вопросы акушерства и гинекологии. – 2005. – № 5 (43). – С. 19-21.
4. Fertility-related knowledge and information-seeking behaviour among people of reproductive age: a qualitative study / K. Hammarberg [e. a.] // Hum Fertil (Camb). – 2016. – № 25. – P. 1-11.
5. Реброва, О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ Statistica. – М.: Медиа Сфера, 2006. – 312 с.
6. Трухачева, Н.В. Математическая статистика в медико-биологических исследованиях с применением пакета Statistica. – М.: ГОЭТАР-Медиа, 2012. – С. 283-301.

Analysis of factors associated with the development of secondary tubo-peritoneal infertility in women of late reproductive age

O.V. Lysenko

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

Abstract

The purpose of the study. To identify the main factors associated with the development of secondary tubo-peritoneal infertility in women of late reproductive age by using factor analysis method.

Materials and methods. Forty-three women of late reproductive age were investigated. The research group – 17 patients with secondary tubo-peritoneal infertility. The control group – 26 healthy women.

Statistical data processing was performed using application software package «Statistica 6.0» (StatSoft, Ink. 1994-2001), adapted for biomedical research.

To analyze the factors associated with the development of secondary tubo-peritoneal infertility was used factor analysis (method of main factors).

Results. We allocated 3 factors depending on the degree of connection with the presence of secondary tubo-peritoneal infertility. In the order of their clinical relevance regarding the implementation of tubo-peritoneal infertility the factors are located in the following descending order: concentration of IgG, IgM in serum; gynecological diseases and intrauterine interventions; early onset of sexual activity.

Key words: tubo-peritoneal infertility, factorial analysis.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Виды оперативного вмешательства и частота послеоперационных осложнений у детей с врожденным пороком сердца – атриовентрикулярной коммуникацией**А.А. Мальская**

Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого, Украина

Реферат

Осуществлен мониторинг частоты атриовентрикулярной коммуникации (АВК) у детей Львовской области на протяжении 1999-2016 годов. Установлено, что две трети всех оперативных вмешательств у детей по причине АВК проводились методом радикальной хирургической коррекции и одноэтапной хирургической коррекции. Около пятой части всех операций приходилось на сужение легочной артерии. Реоперации проводились только у каждого 15-го пациента. Каждый десятый ребенок с патологией АВК по разным причинам не был оперирован вообще. Оперативное лечение атриовентрикулярной коммуникации проводилось как на территории Украины, так и в ведущих клиниках Америки, Германии, Франции и Польши. Были зафиксированы смертельные случаи в группе пациентов, у которых была АВК с ассоциированной патологией. Уровень летальности составил 22,2 %. Среди причин, приведших к смерти, часто встречались дефект синдром гетеротаксии и гипоплазия дуги аорты. У большинства детей после оперативного вмешательства оставалась сердечно-сосудистая недостаточность первого функционального класса (NYHA адаптированной к младенцам) и умеренная недостаточность митрального клапана. Полученные результаты будут важны врачам кардиологам и врачам-эхокардиологам в процессе диспансерного наблюдения за детьми с АВК в долгосрочном послеоперационном периоде.

Ключевые слова: атриовентрикулярная коммуникация, радикальная хирургическая коррекция, сужение легочной артерии, синдром Дауна, ассоциированная патология.

Введение

Атриовентрикулярная коммуникация (АВК) является относительно редкой патологией, встречается всего лишь в 2-6 % случаев среди всех врожденных пороков сердца, но в современной медицине она остается уже многие годы одним из самых сложно корректируемых врожденных пороков [1, 2, 3]. Это объясняется многообразием ее анатомических форм и сложными нарушениями гемодинамики, что, в свою очередь, обуславливает множество вариантов сложной хирургической коррекции. Неослабевающий интерес к постоянному поиску новых более совершенных методов хирургической коррекции обусловлен значительной частотой разнообразных послеоперационных осложнений и относительно высоким показателем летальности [4, 5].

Хирургическое лечение полной АВК лучше проводить в раннем детстве [6, 7]. С целью предотвращения развития легочной гипертензии операцию следует выполнить до достижения ребенком 6 месяцев - 1 года. Часто показаниями к операции еще в раннем детстве является сердечная недостаточность и значительное отставание в физическом развитии ребенка. При полной АВК со значительно выраженными симптомами рекомендуется два варианта хирургического вмешательства: паллиативное сужение легочной артерии (ЛА) и полная хирургическая коррекция порока. Несмотря на то, что полная хирургическая

коррекция является выбором номер один, сторонники наложения бандажа на ЛА указывают на высокий шанс полной коррекции АВК у младенцев до 6 месяцев. Также сужение ЛА рекомендуется детям с массой тела менее 5 кг до 2-5 месячного возраста [8].

При полной форме АВК оперативное вмешательство нацелено на закрытие межпредсердного дефекта; на закрытие межжелудочкового дефекта при его наличии; на предотвращение повреждения атриовентрикулярного (АВ) узла и пучка Гиса; формирование или пластика двух отдельных, дееспособных, нестенозированных атриовентрикулярных клапанов.

У пациентов с полной формой АВК повторные операции в отдаленном периоде проводятся примерно в 17 % случаев в течение 20 лет после проведения первой операции. Как правило, показаниями к реоперации является АВ регургитация как с правой, так и с левой стороны, стеноз левого АВ клапана (как собственного, так и протезированного), остаточные и повторные дефекты межжелудочковой перегородки (ДМЖП) и дефекты межпредсердной перегородки (ДМПП).

При неполной АВК хирургическое лечение направлено на ликвидацию межпредсердной коммуникации и недостаточности митрального клапана (МК). ДМПП закрывается кусочком перикарда, избегая травмирования ведущей части миокарда, и, как следствие, формируется двустворчатый МК [6, 7].

В случае неполной формы АВК пациенты могут потребовать реоперацию (10-15 % прооперированных пациентов) в связи с недостаточностью или стенозом левого АВ клапана, субаортального стеноза или остаточного ДМПП.

Согласно исследованиям Moss и Adams, риск послеоперационной смерти после хирургического лечения неполной формы АВК является невысоким и составляет около 3 % [8]. По данным клиники Mayo этот показатель еще ниже - на сегодняшний день составляет менее 1 % случаев [9]. Тогда как госпитальная летальность после хирургического лечения без осложнений полной формы АВК ранее достигала 30-50 %, однако сейчас значительно снизилась благодаря лучшему пониманию морфологии этой комплексной проблемы и применению лучших хирургических техник и усовершенствований в детской кардиохирургии [10]. В ведущих медицинских учреждениях, специализирующихся на лечении врожденных пороков сердца, смертность после адекватного хирургического лечения полной формы АВК составляет лишь 3 % [11, 12, 13], в то же время, по данным Hugh D. Allen, Howard P. Gutshell, в США послеоперационная летальность составляет около 10 % у пациентов без ассоциированной патологии [8], а по данным The Pediatric Cardiac Care Consortium при анализе 10 летней работы 25 выборочных медицинских учреждений аналогичный показатель летальности поднимался даже к 14 % независимо от наличия или отсутствия синдрома Дауна [14].

Отдаленные показатели результатов лечения АВК достаточно обнадеживающие. Так, согласно мета-анализу, проведенному зарубежными учеными, 15-летняя выживаемость таких детей составляет от 80 % до 90 % [8, 11].

К послеоперационным осложнениям АВК относят дисфункцию синусового узла, которая вызывает брадикардию. Полная АВ блокада, которая требует установления кардиовертера, теперь встречается довольно редко [8, 14], так же, как и недостаточность трехстворчатого клапана в отделенном послеоперационном периоде при неполной и полной формах АВК. Однако, она может возникать в случае наличия легочной гипертензии или в сочетании с тетрадой Фалло с дисфункцией правого желудочка, в связи с сохраняющейся обструкцией его выходного тракта или легочной недостаточностью. Также отмечается низкий уровень развития послеоперационных аритмий. Иногда может возникать трепетание предсердий [8].

Цель

Провести оценку эффективности оперативного вмешательства и выделить особенности частоты послеоперационных осложнений при врожденной атриовентрикулярной коммуникации у детей Львовской области.

Материалы и методы

Проведен сбор и анализ персонифицированных первичных данных о врожденной атриовентрикулярной коммуникации у детей Львовской области, которые

обследовались и находились на амбулаторном и стационарном лечении в областной детской клинической больнице (ЛОДКБ) «ОХМАТДЕТ», за последние 16 лет (с сентября 1999 по январь 2016 года). Общий объем выборки составил 84 ребенка в возрасте 0-17 лет с данной врожденной патологией.

Осуществлялась выборка информации из амбулаторных карт и историй болезней всех детей с АВК с последующей систематизацией и анализом данных о катамнезе, особенностях клинической картины, результатах рентгенографии органов грудной клетки, электрокардиографии (ЭКГ) и эхокардиографии (Эхо-КГ). В дальнейшем, учитывая клинические особенности, все дети были разделены на три группы: группа А - дети с полной АВК без ассоциированной патологии (n = 36); группа В - дети с неполной АВК без ассоциированной патологии (n = 12); группа С - дети, у которых АВК с ассоциированной патологией (n = 36). Группа А была подразделена на две подгруппы: А1 - дети с полной формой АВК и синдромом Дауна (n = 14) и А2- дети с полной формой АВК и без синдрома Дауна (n = 22).

В работе произведен расчет относительных показателей и их ошибок, ретроспективный и структурно-логический анализы с использованием программ "Microsoft Excel 2010" и "Statistica".

Результаты и обсуждение

В исследовании на основе данных хирургических историй болезней и амбулаторных карт была проанализирована эффективность оперативного вмешательства и частоты послеоперационных осложнений. В зависимости от показаний, детям проводили операцию по сужению легочной артерии, радикальную коррекцию или одноэтапную радикальную коррекцию порока. Части детей проводили повторные реоперации (рисунок 1).

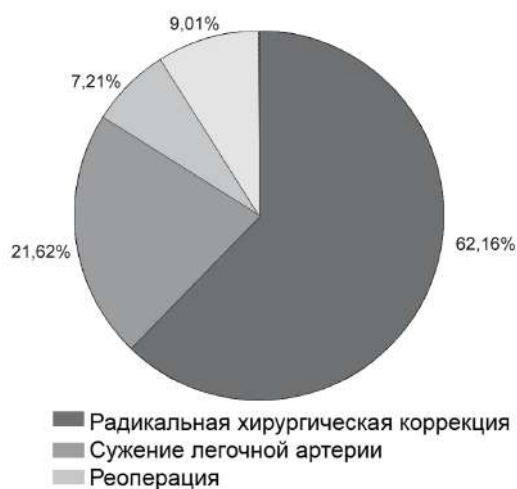


Рисунок 1. Виды хирургической коррекции АВК у детей Львовской области в 1999-2016 гг.

В группе А1 (дети с полной АВК и синдромом Дауна) большинству (71,43±12,07 %) пациентам проводилась радикальная хирургическая коррекция в возрасте 2-4

года. Половине ($50,00 \pm 13,36\%$) больных с полной формой АВК и синдромом Дауна с целью защиты малого круга кровообращения от развития легочной гипертензии было проведено сужение легочной артерии в возрасте 2-6 месяцев. Четверо ($28,57 \pm 12,07\%$) детей не были оперируемыми: по разным причинам родители отказались от проведения паллиативной хирургической коррекции порока.

После радикальной коррекции порока в группе А1, согласно международной классификации сердечнo-судистой недостаточности NYHA, больных I-го функционального класса было восемь ($80,00 \pm 12,65\%$), II-го - двое ($20,00 \pm 12,65\%$) детей.

В группе А2 (дети с полной формой АВК без синдрома Дауна) почти в половине всех случаев ($45,45 \pm 10,62\%$) проводили операцию по поводу сужения легочной артерии в возрасте детей до 6 месяцев. Одной трети пациентов ($31,82 \pm 9,93\%$) была сделана одноэтапная хирургическая коррекция порока в возрасте до 2 лет. В $27,27 \pm 9,50\%$ случаев проводилась радикальная хирургическая коррекция. Трех ($13,64 \pm 7,32\%$) больным была выполнена реоперация в возрасте 2-3 года, в связи со значительной недостаточностью на митральном клапане (3+). Двум из этих детей удалось сделать пластику митрального клапана, в результате которой митральная недостаточность уменьшилась до 1+, а одному из них было проведено протезирование митрального клапана в трехлетнем возрасте. Четверем детям ($18,18 \pm 8,22\%$) хирургическую коррекцию данной патологии не удалось провести: трое детей оказались неоперабельными после катетеризации правых камер сердца в связи с развитием синдрома Эйзенменгера, и у одного ребенка была неблагоприятная анатомия сердца.

После проведенной радикальной коррекции порока у детей группы А2, согласно международной классификации сердечнo-судистой недостаточности NYHA, больных I-го функционального класса было 14 ($77,78 \pm 9,80\%$), II-го - четверо ($22,22 \pm 9,80\%$) детей.

Всем детям из группы В с неполной АВК была проведена радикальная одноэтапная коррекция порока в возрасте 2-3 лет. Пациентам с поздним (после 1 года) выявлением патологии оперативное вмешательство проводили сразу после установления диагноза.

В группе В, согласно международной классификации сердечнo-судистой недостаточности NYHA, после радикальной коррекции все дети были в I функциональном классе.

Большей части ($66,67 \pm 7,86\%$) детей группы С (АВК с ассоциированной патологией) проводили радикальную хирургическую коррекцию, треть пациентов ($27,78 \pm 7,47\%$) получила одноэтапную хирургическую коррекцию, семи больным ($19,44 \pm 6,60\%$) осуществили сужение легочной артерии. Четверем детям ($11,11 \pm 5,24\%$) этой группы пришлось проводить реоперацию в более старшем возрасте. Двум пациентам ($5,56 \pm 3,82\%$) хирургическое вмешательство не осуществляли.

Оперативное лечение АВК проводилось как на территории Украины, так и в ведущих клиниках США, России, Франции и Польши (рисунок 2).

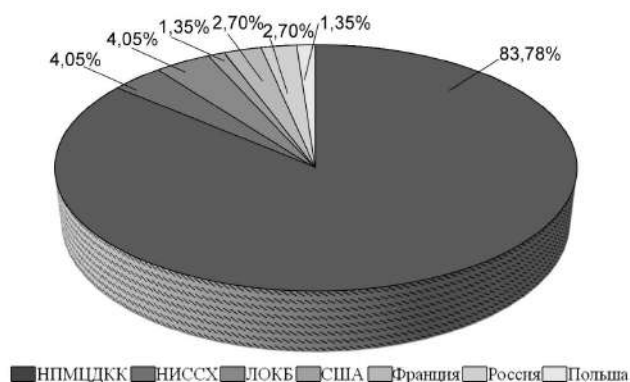


Рисунок 2. Места проведения оперативного лечения детей с АВК в течение 1999-2016 годов

Наиболее распространенной среди операций была радикальная хирургическая коррекция – она была сделана 69 больным из всех групп ($62,16 \pm 4,60\%$ от всех операций). Около пятой части всех операций – сужение легочной артерии ($21,62 \pm 3,91\%$). Тогда как реоперации проводились только в $7,21 \pm 2,46\%$ случаев. Десяти детям с патологией АВК ($9,01 \pm 2,72\%$) по разным причинам хирургическая коррекция не была проведена.

При различных формах АВК и хромосомных патологиях виды хирургических вмешательств имели ряд отличий, что представлено в таблице 1.

На территории Украины основная часть хирургических коррекций АВК ($83,78 \pm 4,28\%$) проводилась в Научно-практическом медицинском центре детской кардиологии и кардиохирургии Министерства здравоохранения Украины (НПМЦДКК), и также в Национальном институте сердечнo-судистой хирургии имени М.М. Амосова НАМН Украины (НИССХ) – $4,05 \pm 2,29\%$ и Львовской областной клинической больнице (ЛОКБ) – $4,05 \pm 2,29\%$ операций. Из двух проведенных оперативных вмешательств в России ($2,07 \pm 1,66\%$), одно было в г. Москве и одно – в г. Краснодаре. В клиниках Франции также было прооперировано двое детей ($2,07 \pm 1,66\%$) с АВК, а в Польше (г. Вроцлав) и США – по одному ребенку ($1,35 \pm 1,34\%$) с данной патологией.

В группах детей, у которых была диагностирована атриовентрикулярная коммуникация без ассоциированной патологии (группы А1, А2 и В) не было зафиксировано случаев смерти от основного заболевания. Единственный случай смерти в этих группах был зафиксирован у 15-летнего пациента по причине лимфомы кишечника.

В то же время в группе пациентов с ассоциированной патологией (группа С) было зафиксировано восемь смертельных случаев (уровень летальности $22,2\%$). Среди них три смерти было зафиксировано в возрасте до одного года (две – в два месяца, одна – в шесть) и пять – в возрасте от 1 до 5 лет. У детей, умерших в возрасте 2 месяца, был диагностирован вторичный дефект межпредсердной перегородки (ДМПП-2), дэкстрокardia, синдром гетеротаксии и гипоплазированная дуга аорты. У ребенка, который умер в возрасте 6 месяцев, дефект ассоциировался с гипоплазированной дугой аорты, ДМПП-2 и открытым артериальным протоком (ОАП).

Наиболее распространенной ассоциированной

Таблица 1. Типы хирургических коррекций при различных формах АВК у детей

Типы хирургической коррекции АВК	Группы детей с АВК по формам и хромосомной патологии							
	A1 (n=14)		A2 (n=22)		B (n=12)		C (n=36)	
	Абс. данные	P±m (%)	Абс. данные	P±m (%)	Абс. данные	P±m (%)	Абс. данные	P±m (%)
Сужение легочной артерии	7	50,00±13,36	10	45,45±10,62	-	-	7	19,44±6,60
Радикальная хирургическая коррекция	10	71,43±12,07	6	27,27±9,50	-	-	24	66,67±7,86
Одноэтапная хирургическая коррекция	-	-	7	31,82±9,93	12	100	10	27,78±7,47
Реооперация	1	7,14±6,88	3	13,64±7,32	-	-	4	11,11±5,24
Не оперированы / коррекция не проведена	4	28,57±12,07	4	18,18±8,22	-	-	2	5,56±3,82

патологией среди всех умерших детей был ДМПП-2, который встречался в 37,50±17,12 % случаев. У каждого четвертого ребенка был диагностирован или ОАП, или декстрокардия с синдромом гетеротаксии, или атрезия легочной артерии. По одному случаю имели место следующие патологии, которые представлены в таблице 2.

У детей всех групп после проведенной радикаль-

ной хирургической коррекции оставалась митральная недостаточность на уровне (1-2+). В 24,19±5,44 % больных после радикальной коррекции полной формы АВК развилось нарушение сердечного ритма в виде брадиаритмии. У одного пациента из группы A2 после радикальной коррекции полной формы порока развилась полная блокада, которая не проходила до двух месяцев

Таблица 2. Виды и распространенность ассоциированной патологии с АВК в группе умерших детей (n = 8)

№	Ассоциированная патология	Абс. данные	P±m (%)
1.	ДМПП-2	3	37,50±17,12
2.	ОАП	2	25,00±15,31
3.	Декстрокардия, синдром гетеротаксии	2	25,00±15,31
4.	Атрезия ЛА	2	25,00±15,31
5.	Открытое овальное окно	1	12,50±11,69
6.	Гипоплазия ЛА	1	12,50±11,69
7.	Клапанный стеноз ЛА	1	12,50±11,69
8.	Гипоплазированная дуга аорты	1	12,50±11,69
9.	Двойное отхождение магистральных сосудов от правого желудочка	1	12,50±11,69
10.	Синдром гетеротаксии, левый изомеризм	1	12,50±11,69
11.	Единственный левый желудочек	1	12,50±11,69
12.	Мальпозиция магистральной артерии	1	12,50±11,69
13.	Атрезия ЛА 2 типа	1	12,50±11,69

после оперативного вмешательства, что и стало причиной имплантации искусственного водителя ритма в возрасте 1,5 лет.

Выводы

1. Наиболее распространенным оперативным вмешательством при АВК была радикальная одноэтапная хирургическая коррекция.
2. Дети с полной атриовентрикулярной коммуникацией и синдромом Дауна не требовали реоперации, в отличие от детей без синдрома Дауна или при АВК с ассоциированной патологией. При неполной АВК всем детям достаточно было одноэтапной хирургической коррекции.
3. У большинства детей после оперативного вмешательства оставалась сердечнососудистая недостаточность первого функционального класса (NYHA адаптированной к младенцам) и умеренная недостаточность митрального клапана.
4. Полученные результаты будут необходимы врачам

кардиологам и врачам-эхокардиологам в процессе диспансерного наблюдения за детьми с АВК в долгосрочном послеоперационном периоде.

Литература

1. Бокерия Л.А., Зеленкин М.А., Хамидов А.В. и др. Результаты хирургической коррекции атриовентрикулярного канала // Груд. и серд.-сос.хирургия. - 2000. - № 1. - С. 4-7.
2. Бокерия Л., Горбачевский С. Атриовентрикулярный канал. Анатомия и особенности хирургической коррекции // Москва: Научный центр сердечно-сосудистой хирургии РАМН, 2005. - 87 с.
3. Шамрин Ю., Пустовойтов А., Теплов П. и др. Отдаленный результат радикальной коррекции редкой формы атриовентрикулярного канала // Сибирское медицинское обозрение, 2010. - № 1 (61).
4. Jonas R, DiNardo J. Comprehensive Surgical Management of Congenital Heart Disease // Arnold, 2004. - 525 P.
5. Mavrodios C. Pediatric cardiac surgery // 3rd Edition: Mosby, 2003. - 875 P.

6. Calabro R., Limongelli G. Complete atrioventricular canal // Orphanet Journal of Rare Diseases (electronic journal), 2006. - vol. 1172. - pp. 1-8, doi: 10.1186/1750. Available at: <http://www.OJRD.com/content/1/1/8>.
7. Cheng H., Huang C., Tsai H. et al. Intraoperative assessment of partial atrioventricular septal defect with a cleft mitral valve by real-time three-dimensional transesophageal echocardiography // Anesth Analg, 2012. - vol. 114. - pp. 731-734.
8. Hoohenkerk G., Bruggemans E., Rijlaarsdam M. et al. More than 30 years' experience with surgical correction of atrioventricular septal defects // Ann Thorac Surg, 2010. - vol. 90. - pp. 1554-1561.
9. Minich L., Atz A., Colan S. et al. Partial and transitional atrioventricular septal defect outcomes // Ann Thorac Surg, 2010. - vol. 89. - pp. 530-536.
10. Gunther T., Mazzitelli D., Haehnel C. et al. Long-term results after repair of complete atrioventricular septal defects: analysis of risk factors // Ann Thorac Surg, 1998. - vol. 65. - pp. 754.
11. Crawford F., Stroud M. Surgical repair of complete atrioventricular septal defect // Ann Thorac Surg, 2001. - vol. 72. - pp. 1621-1629.
12. Kogon B., Butler H., McConnell M. et al. What is the optimal time to repair atrioventricular septal defect and common atrioventricular valvar orifice? // Cardiol Young, 2007. - vol. 17. - pp. 356-359.
13. Suzuki T., Bove E., Devaney E. et al. Results of definitive repair of complete atrioventricular septal defect in neonates and infants // Ann Thorac Surg, 2008. - vol. 86. - pp. 596-602.
14. Badenhorst D., Maseko M., Tsotetsi O., Naidoo A., Brooksbank R. et al. Cross-linking influences the impact of quantitative changes in myocardial collagen on cardiac stiffness and remodelling in hypertension in rats // Cardiovasc Res, 2003. - vol. 57, pp. 632-641.

Types of surgical intervention efficiency and frequency of postoperative complications in children with congenital heart defect - atrioventricular communication

A.A. Malskaya

Danylo Halytsky Lviv National Medical University

Abstract

Frequency of atrioventricular communication in children of Lviv Region during 1999-2016 years has been evaluated. It was established that two-thirds of all surgical interventions in children with the AVC were radically corrected by one step surgical correction. Nearly one fifth of all children underwent a narrowing of the pulmonary artery. Only every 15-th patient had reoperation. Every tenth child with AVC pathology was not operated at all for various reasons. Surgical treatment of atrioventricular communication was held in Ukraine as well as in the leading clinics of USA, France, Germany and Poland. Mortality of the patients was due to the associated pathology such as heterotaxy syndrome and interrupted aortic arch. The mortality rate was 22,2%. Most children after surgery had heart failure of the first functional class (NYHA classification adapted to infants) and moderate deficiency in mitral valve. The results obtained can be used in the implementation of new prevention programs of the early diagnosis of AVC.

Key words: atrioventricular communication, radical surgical correction, pulmonary artery narrowing, Down syndrome, associated pathology.

КЛИНИЧЕСКИЕ ЛЕКЦИИ

Артериальная гипертензия беременных: классификация, клиника, диагностика, акушерская тактика, лечение, профилактика и реабилитация (часть II)**Н.И. Киселева, И.М. Арестова, Н.П. Жукова, Е.А. Колбасова**

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»

Реферат

В лекции рассмотрены вопросы классификации, диагностики, клинического течения различных вариантов артериальной гипертензии во время беременности. Изложена тактика ведения беременных с хронической и гестационной артериальной гипертензией, преэклампсией. Представлены современные подходы к антигипертензивной терапии пациентов с гипертензивными расстройствами во время беременности и в послеродовом периоде. Обращено внимание на реабилитацию женщин с артериальной гипертензией и профилактику преэклампсии.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, беременность, преэклампсия, лечение.

Гипертензивные нарушения при беременности представляют одну из важнейших международных проблем здравоохранения, так как нередко являются непосредственной причиной материнской и перинатальной заболеваемости и смертности. Ежегодно во всем мире более 50 тыс. женщин погибают в период беременности из-за осложнений, связанных с артериальной гипертензией (АГ). Частота АГ у беременных в развитых странах за последние 10-15 лет выросла почти на треть. В США данная патология осложняет течение каждой десятой беременности, в европейских странах - 10% беременностей, по данным Всероссийской ассоциации кардиологов – 5-30% беременностей. В 30% случаев АГ развивается до наступления беременности, в 70% - во время гестации.

На фоне высокого артериального давления (АД) у женщин во время беременности часто наблюдаются острые нарушения мозгового кровообращения, кровоизлияния в сетчатку и ее отслойка, острая и хроническая почечная недостаточность, отек легких, синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови. Гипертония матери, оказывая влияние на маточно-плацентарный кровоток, способствует развитию фетоплацентарной недостаточности, внутриутробной гипоксии и задержке роста плода, невынашиванию беременности, преждевременной отслойке нормально расположенной плаценты, в тяжелых случаях – асфиксии и гибели плода.

Отдаленный прогноз женщин, имевших АГ в период беременности, характеризуется повышенной частотой развития ожирения, сахарного диабета, сердечно-сосудистых заболеваний. Дети этих женщин подвержены развитию метаболических и гормональных нарушений, сердечно-сосудистой патологии.

Определение и классификация АГ у беременных

АГ – состояние, характеризующееся повышенным уровнем АД. Критерием АГ у беременных является повышение систолического АД (САД) >140 мм рт. ст. и/или

диастолического АД (ДАД) >90 мм рт. ст., определенные двумя измерениями с интервалом 4 ч.

При беременности выделяют две группы гипертензивных состояний:

I группа - АГ, существовавшая до беременности;

II группа - АГ, развившаяся непосредственно в связи с гестацией.

Классификация гипертензивных расстройств у беременных согласно Международной классификации болезней X пересмотра (МКБ X) представлена в таблице 1.

В настоящее время наряду со статистической классификацией МКБ-X используется клиническая классификация, согласно которой в большинстве стран мира выделяют четыре основных формы АГ беременных:

- хроническую (существовавшую до беременности) АГ;
- первичную (эссенциальную) – гипертоническая болезнь (ГБ);
- вторичную (симптоматическую);
- гестационную (индуцированную беременностью) АГ;
- преэклампсию (ПЭ) / эклампсию;
- ПЭ / эклампсию, развившуюся на фоне хронической АГ.

Хроническая АГ – это АГ, диагностированная до наступления беременности или до 20-ой недели ее развития, а также АГ, возникшая после 20 недели гестации, но не исчезнувшая после родов в течение 12 недель (ретроспективно классифицируется как хроническая АГ, требует уточнения генеза АГ - гипертоническая болезнь или симптоматическая гипертензия). Протеинурия, тромбоцитопения, дисфункция печени, гиперурикемия обычно отсутствуют.

Хроническая АГ – это ГБ или вторичные (симптоматические) гипертензии. ГБ - хронически протекающее заболевание, основным и обязательным проявлением которого является синдром АГ, который не связан с наличием других заболеваний или патологических процессов, характеризующихся повышением уровня АД.

Таблица 1. МКБ-Х. Класс XV: беременность, роды и послеродовой период. Блок 010-016: отеки, протеинурия и гипертензивные расстройства во время беременности, родов и послеродовом периоде

010	Существовавшая ранее гипертензия, осложняющая беременность, роды и послеродовой период.	Хроническая АГ
010.0	Существовавшая ранее эссенциальная гипертензия, осложняющая беременность, роды и послеродовой период.	
010.1	Существовавшая ранее кардиоваскулярная гипертензия, осложняющая беременность, роды и послеродовой период.	
010.2	Существовавшая ранее почечная гипертензия, осложняющая беременность, роды и послеродовой период.	
010.3	Существовавшая ранее кардиоваскулярная и почечная гипертензия, осложняющая беременность, роды и послеродовой период.	
010.4	Существовавшая ранее вторичная гипертензия, осложняющая беременность, роды и послеродовой период.	Хроническая АГ (вторичная)
010.9	Существовавшая ранее гипертензия, осложняющая беременность, роды и послеродовой период.	Хроническая АГ (неуточненная)
011	Существовавшая ранее гипертензия с присоединившейся протеинурией.	ПЭ на фоне хронической АГ
012	Вызванные беременностью отеки и протеинурия без гипертензии.	
012.0	Вызванные беременностью отеки и протеинурия без гипертензии.	
012.1	Вызванная беременностью протеинурия.	
012.2	Вызванные беременностью отеки и протеинурия.	
013	Вызванная беременностью гипертензия без значительной протеинурии.	Гестационная АГ
014	Вызванная беременностью гипертензия со значительной протеинурией.	ПЭ
014.0	Преэклампсия средней тяжести.	ПЭ умеренная
014.1	Тяжелая преэклампсия.	ПЭ тяжелая
014.2	Преэклампсия неуточненная.	
015	Эклампсия.	Эклампсия
015.0	Эклампсия во время беременности.	
015.1	Эклампсия в родах.	
015.2	Эклампсия в послеродовом периоде.	
015.9	Эклампсия неуточненная по срокам.	
016	Гипертензия у матери неуточненная.	

Причинами вторичной АГ являются: заболевания почек и мочевыводящих путей (хронический пиелонефрит; гломерулонефрит; поликистоз почек и др.); эндокринные заболевания (феохромацитома, первичный альдостеронизм, синдром и болезнь Иценко-Кушинга и др.); поражения нервной системы (опухоли, травмы головного мозга; воспаление головного мозга и его оболочек и др.); повреждения сосудов и нарушения гемодинамики (коарктация аорты, аортальная регургитация; артериовенозная фистула; тромбоз, атеросклероз почечной артерии и др.); интоксикации и длительный прием лекарственных средств (ЛС) (стероидных и нестероидных противовоспалительных ЛС, гормональных контрацептивов, симпатомиметиков, кокаина, циклоспорина и др.).

ГБ классифицируют по стадиям в зависимости от наличия поражения органов-мишеней (ПОМ) и ассоциированных клинических состояний (АКС): ГБ I стадии - повышение АД, отсутствие ПОМ; ГБ II стадии - поражение одного или нескольких органов-мишеней; ГБ III стадии - наличие АКС.

Вне беременности и на этапе ее планирования хроническую АГ необходимо классифицировать в соответствии с принципами, которые используют для лиц

старше 18 лет, в том числе и для женщин вне периода беременности (таблица 2).

Таблица 2. Классификация степеней повышения уровня АД (мм рт. ст.) вне беременности и на этапе ее планирования

Категории АД	САД мм рт.ст.		ДАД мм рт.ст.
Оптимальное АД	< 120	и	< 80
Нормальное АД	120 - 129	и/или	80 - 84
Высокое нормальное АД	130 - 139	и/или	85 - 89
АГ 1 степени	140 - 159	и/или	90 - 99
АГ 2 степени	160 - 179	и/или	100 - 109
АГ 3 степени	≥ 180	и/или	≥ 110

Если значения уровней САД и ДАД попадают в разные категории, то диагностируется более высокая степень АГ.

Классификация степеней повышения уровня АД у беременных, рекомендованная в настоящее время к применению во многих странах мира (таблица 3), отличается от градаций уровня АД для женщин вне периода беременности и может использоваться для характеристики степени повышения уровня АД при любой форме АГ в период беременности (хронической АГ, гестационной АГ, преэклампсии).

Таблица 3. Классификация степени повышения уровня АД (мм рт. ст.) у беременных

Категории АД	САД, мм рт.ст.	ДАД, мм рт.ст.
Нормальное АД	< 140	< 90
Умеренная АГ	140 - 159	90 - 109
Тяжелая АГ	≥ 160	≥ 110

Гестационная АГ - повышение уровня АД, впервые зафиксированное после 20 недели беременности и не сопровождающееся протеинурией (суточная потеря белка с мочой <0,3 г/л). Диагноз «Гестационная АГ» ставится на период беременности, и если через 12 недель после родов АГ сохраняется, он меняется на диагноз «Хроническая АГ» и уточняется в соответствии с общепринятой классификацией АГ (ГБ или вторичная АГ) после дополнительного обследования. Гестационная АГ осложняет 6 % беременностей.

Преэклампсия (ПЭ) - специфичный для беременности синдром, возникающий после 20-й недели гестации, диагностируемый по наличию АГ и протеинурии (больше 300 мг белка в суточной моче). Встречается у 3-14 % беременных. Наличие отеков в настоящее время не является диагностическим критерием ПЭ, так как при физиологически протекающей беременности частота их достигает 60-80 %. Однако клинический опыт показывает, что отеки лица и рук нередко предшествуют развитию ПЭ, а генерализованные, рецидивирующие отеки свидетельствуют о развитии ПЭ (часто на фоне патологии почек).

Классификация преэклампсии:

1. Преэклампсия: умеренная и тяжелая.
2. Эклампсия: во время беременности, родах, в послеродовом периоде (ранняя - первые 48 ч; поздняя - в течение 28 суток после родов).

Диагноз эклампсии ставят в том случае, если у женщин с ПЭ появляются генерализованные тонико-клонические судороги, которые невозможно объяснить другими причинами (например, эпилепсией, опухолью мозга и т.д.).

ПЭ на фоне хронической АГ диагностируют у беременных с хронической АГ при:

- появлении после 20 недель гестации впервые протеинурии (>0,3 г белка в суточной моче) или заметного увеличения ранее имевшейся протеинурии;
- резком повышении АД у женщин, у которых до 20 недель беременности АД легко контролировалось;
- появлении признаков полиорганной недостаточности (олигурия, увеличение креатинина, тромбоцитопения, гемолиз, повышение АсАТ, АлАТ) после 20 недель гестации.

Диагностика АГ во время беременности

Основным методом диагностики АГ является измерение АД, при проведении которого у беременных необходимо соблюдать следующие условия и правила:

- женщина сидит в удобной позе, рука находится на столе, на уровне сердца, мышцы руки расслаблены;
- размер манжеты должен соответствовать разме-

ру руки: при окружности плеча менее 33 см – манжета стандартного размера (12/13 см), 33-41 см – манжета 15/33 см, более 41 см – набедренная манжета 18/36 см (несоблюдение данного требования искажает результаты исследования на 10-30 %);

- нижний край манжеты должен охватывать не менее 80 % окружности плеча и быть на 2 см выше локтевого сгиба;
- столбик ртути или стрелка тонометра перед началом измерения должны находиться на нулевой отметке;
- АД измеряют в состоянии покоя (после 5 минутного отдыха) 2 раза с интервалом не менее минуты на обеих руках; при разнице равной или более 5 мм рт. ст. производят одно дополнительное измерение, при этом два последних значения усредняют;
- уровень САД определяют по I фазе (момент появления первых звуков) тонов Короткова, ДАД – по IV фазе (момент начала приглушения тонов), так как у 15 % беременных V фазу (полное исчезновение звуковых сигналов) определить не удается;
- АД измеряют на обеих руках, если оно разное, то ориентируются на более высокие значения. У пациентов, страдающих сахарным диабетом, АД измеряют в положении сидя и лежа.

Случайного однократного измерения АД для постановки диагноза АГ у беременных недостаточно, так как однократное повышение АД ≥ 140/90 мм рт. ст. регистрируется у 40–50 % женщин. Кроме того, широко известен феномен «гипертонии белого халата», то есть более высокое АД при измерении в медицинском окружении (офисное АД) в сравнении с амбулаторным (домашним) измерением. Примерно у 30 % беременных с зарегистрированной на приеме у врача АГ при проведении суточного мониторирования АД (СМАД) было получено нормальное среднесуточное АД.

Клиника различных форм АГ у беременных

Клиническая картина ГБ определяется степенью повышения АД, функциональным состоянием нейроэндокринной системы, различных органов (прежде всего, паренхиматозных), состоянием гемодинамики (макро- и микроциркуляции) и реологии крови.

У многих беременных, страдающих ГБ, выражены признаки церебральной патологии (головокружения, головные боли в затылочной области и др.) и невроза (повышенная возбудимость, сердцебиения, колющие, щемящие, тупые боли в области сердца, потливость и др.). По данным электрокардиографии у 30 % беременных выявляется гипертрофия миокарда левого желудочка, при аускультации редко систолический шум на верхушке сердца, акцент II тона на аорте, что связано с преобладанием у беременных более легких стадий ГБ без выраженных органических изменений сердца. У половины беременных с ГБ отмечаются изменения сосудов глазного дна: артериолы сетчатки равномерно сужены, вены расширены. Реже развиваются симптомы Салюса (артериовенозный перекрест) и Гвиста (извилистость вен вокруг желтого пятна), признаки атеросклероза сетчатки. Гипертоническая ретинопатия (отечность и кровоизли-

яния в сетчатку) наблюдается редко, но имеет важное прогностическое значение, так как вызывает ухудшение зрения и заставляет решать вопрос о возможности дальнейшего протонирования беременности.

Изменения почек при ГБ характеризуются уменьшением почечного кровотока (во II стадии заболевания), микропротеинурией, микрогематурией при развитии нефроангиосклероза.

Для симптоматических АГ характерны следующие признаки: «острый» дебют АГ с частыми кризами или быстрая стабилизация АД на высоких цифрах; систолическая АГ с ДАД более 110 мм рт. ст.; рефрактерность к адекватной антигипертензивной терапии; отсутствие АГ в семейном анамнезе (исключение - фибромускулярная дисплазия почечной артерии); хорошая переносимость высоких цифр АД, но быстрое развитие осложнений (инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения, почечная недостаточность, гипертоническая ретинопатия и др.).

Критериями постановки диагноза ПЭ являются: срок беременности более 20 недель; артериальная гипертония; протеинурия.

Протеинурия - это потеря ≥ 300 мг белка в сутки или свыше 1 г/л в любой порции мочи, а также наличие белка в анализах двух чистых проб мочи или проб, собранных с помощью катетера, с перерывом не менее 4 ч; при использовании тест-полоски (белок в моче) - показатель $\geq$ «1+».

Отеки беременных - это чрезмерное нарастание массы тела беременной после 20 недель гестации в среднем на 400-500 г в неделю и более, совпадающее с уменьшением диуреза и повышенной гидрофильностью тканей или накопление жидкости в тканях, когда после 12-часового постельного режима остается след при надавливании на ткани. Более предпочтительным для диагностики отеков является определение окружности голеностопного сустава: увеличение окружности более чем на 1 см в течение недели или более чем на 8-10% позволяет диагностировать отеки.

Массивные, быстро нарастающие отеки, анасарка, скопление жидкости в полостях рассматривают как один из неблагоприятных прогностических критериев тяжелой ПЭ.

Клинические проявления ПЭ:

- со стороны центральной нервной системы: головная боль, фотофобия, парестезии, фибрилляции, судороги;
- со стороны сердечно-сосудистой системы: АГ, сердечная недостаточность, гиповолемия;
- со стороны мочевыделительной системы: олигурия, анурия, протеинурия;
- со стороны желудочно-кишечного тракта: боли в эпигастриальной области, изжога, тошнота, рвота;
- со стороны системы крови: тромбоцитопения, нарушения гемостаза, гемолитическая анемия;
- со стороны плода: задержка роста плода, внутриутробная гипоксия, антенатальная гибель.

Критерии степени тяжести ПЭ представлены в таблице 4.

Согласно рекомендациям ВОЗ, развитие ПЭ до 32-34 недель беременности и наличие признаков фетоплацентарной недостаточности являются независимыми критериями обоснования тяжелой степени ПЭ.

Обследование женщин с АГ во время беременности

При выявлении АГ у беременной проводят обследование с целью уточнения происхождения гипертонического синдрома, исключения симптоматических АГ; определения тяжести гипертонии; выявления сопутствующих органических нарушений, включая состояние органов-мишеней, плаценты и плода.

1. Сбор анамнеза. Тщательно собранный анамнез у беременной в I триместре позволяет получить информацию о течении хронической АГ, выявить факторы риска, симптомы, характерные для вторичной АГ. Обращают внимание на перенесенные заболевания, наследственность, результаты прошлых обследований, употребление ЛС, связь АД с беременностью и др.
2. Осмотр: обращают внимание на наличие асимметрии развития верхних и нижних частей тела, характер оволосения, ожирение и его тип, лунообразное лицо, экзофтальм, состояние щитовидной железы, деформацию суставов и др.
3. Измерение веса, роста, вычисление индекса массы тела.

Таблица 4. Критерии степени тяжести преэклампсии

Показатель	Умеренная	Тяжелая
АГ (при двукратном измерении с перерывом 4-6 ч)	$\geq 140/90$ мм рт.ст.	$> 160/110$ мм рт.ст.
Протеинурия	$> 0,3$ г/сут, но < 5 г/сут	> 5 г/сут или 3 г/л в отдельных порциях мочи, полученных дважды с разницей 4 ч и $>$
Альбумин	норма / снижен	< 20 г/л
Креатинин	норма	> 90 мкмоль/л
Олигурия	отсутствует	< 500 мл/сут или менее 30 мл/ч
Отек легких или дыхательная недостаточность	отсутствует	+
Нарушение функции печени	отсутствует	повышение АлАТ, АсАТ
Тромбоциты	норма	$< 100 \times 10^9$ /л
Гемолиз	отсутствует	+
Неврологические симптомы, зрительные нарушения	отсутствуют	+
Задержка роста плода	- / +	+

4. Обследование сердечно-сосудистой системы: определение размеров сердца, патологических шумов, признаков сердечной недостаточности, исследование состояния пульса на периферических артериях, измерение АД на обеих руках и ногах (для исключения коарктации аорты).

5. Лабораторные исследования: общий анализ крови, гематокрит, тромбоциты; биохимическое исследование крови; коагулограмма; общий анализ мочи; определение уровня экскреции альбумина с мочой для выявления микроальбуминурии.

6. Инструментальные исследования:

- ЭКГ, ЭхоКГ;
- СМАД (показания - АГ; гипертония «белого халата»; гломерулонефрит, хронический пиелонефрит; гестационный сахарный диабет; хроническая почечная недостаточность; тиреотоксикоз; тромбофилия, антифосфолипидный синдром; системная красная волчанка; ожирение; ПЭ; оценка эффективности антигипертензивной терапии);
- исследование сосудов глазного дна;
- ультразвуковое исследование (УЗИ) почек, печени, периферических сосудов; транскраниальная доплерография сосудов основания головного мозга и перiorбитальная доплерография (по показаниям).

7. Консультации специалистов: терапевта (кардиолога), невролога, офтальмолога, эндокринолога.

8. Специальные исследования для выявления вторичной АГ: посев мочи на флору и чувствительность к антибиотикам; определение соотношения калия и натрия в плазме; определение альдостерона, ренина плазмы; УЗИ надпочечников; анализ мочи и крови на адреналин, норадреналин, дофамин и др.

Повышение АД после 20 недель беременности должно насторожить врача в плане возможного развития ПЭ. Необходимо провести клинко-лабораторное обследование пациентки, включающее сбор анамнеза; измерение АД на обеих руках, подсчет пульсового и среднего АД, профиль АД каждые 4 часа; выявление явных и скрытых отеков; консультацию окулиста, исследование глазного дна; консультацию терапевта, ЭКГ; консультацию невролога; УЗИ жизненно важных органов матери; общий анализ крови, тромбоциты, гематокрит; коагулограмму; биохимический анализ крови; общий анализ мочи, пробы Нечипоренко, Зимницкого, Реберга, белок в суточном количестве мочи, суточный диурез в динамике; исследование состояния плода (кардиотокография, УЗИ, доплерометрия).

Тактика ведения беременных с различными формами АГ

Беременные с АГ должны наблюдаться врачом женской консультации в I половине беременности не реже 1 раза в 2 недели, во II половине беременности – еженедельно. Диспансерное наблюдение проводится совместно с врачами смежных специальностей.

Показания к плановой госпитализации беременных с ГБ:

- до 12 недель беременности - для обследования с целью уточнения диагноза, определения функционального состояния органов-мишеней и решения вопроса о возможности пролонгирования беременности;
- в 28-30 недель беременности – для проведения соответствующей терапии в период максимальной гемодинамической нагрузки на сердечно-сосудистую систему;
- в 37-38 недель беременности - для подготовки к родам, определения тактики родоразрешения и ведения послеродового периода.

Вопрос о сохранении беременности у женщин с ГБ решается индивидуально с учетом стадии ГБ и варианта течения заболевания; выраженности недостаточности кровообращения; состояния жизненно важных органов и систем (серечно-сосудистой, нервной, печени, почек); сопутствующих заболеваний; акушерской ситуации. При наличии у пациентки ГБ I и II стадии беременность не противопоказана при регулярном врачебном наблюдении и лечении, нормализации условий труда и быта. Противопоказаниями к пролонгированию беременности при ГБ являются: нарастание АД или стабилизация его на высоких цифрах; наличие выраженной почечной симптоматики (значительная протеинурия, гипо-, изостенурия, высокое содержание креатинина и мочевины и др.); нарушение мозгового кровообращения и явления гипертонической энцефалопатии; частые гипертонические кризы; сердечно-сосудистая недостаточность; отягощенный акушерский анамнез (обострение ГБ при прежних беременностях, ПЭ).

ГБ III стадии, а также злокачественная форма гипертонии с быстро прогрессирующим течением являются противопоказаниями к сохранению беременности.

Кроме того, женщины с АГ подлежат госпитализации во время беременности по следующим показаниям: тяжелая АГ (АД $\geq 160/110$ мм рт. ст.); впервые выявленная в период беременности АГ; развитие ПЭ, HELLP-синдрома; угроза прерывания беременности; нарушение маточно-плацентарного кровотока и/или фетоплацентарного кровотока по данным ультразвуковой доплерографии; гипоксия плода, задержка роста плода.

Показаниями к прерыванию беременности у женщин с ГБ в поздние сроки являются: резкое ухудшение состояния беременной в связи с обострением заболевания, отслойка сетчатки, нарушение мозгового кровообращения с угрозой кровоизлияния в мозг, почечная, сердечная или коронарная недостаточность, не поддающаяся терапии ПЭ.

Гестационная АГ требует госпитализации пациентки для наблюдения, уточнения диагноза, исключения возможного развития ПЭ, назначения антигипертензивной терапии с целью профилактики прогрессирования гипертензивного синдрома, поскольку отсутствуют данные о том, что снижение уровня АД до каких-либо определенных величин способно уменьшить риск развития ПЭ.

Медикаментозную антигипертензивную терапию следует назначать при нетяжелой гестационной АГ, развившейся до 34-й недели беременности, при тяжелой гестационной АГ с целью пролонгирования беременности, улучшения состояния плода. Медикаментозно контролируемое АД необходимо удерживать на уровне 130-140/80-90 мм рт. ст., так как более выраженное снижение АД может приводить к нарушению перфузии внутренних органов, в том числе и плаценты с последующим ухудшением состояния плода.

В случае отсутствия прогрессирования заболевания и при стабильных функциональных показателях плода, умеренной АГ, эффективности антигипертензивной терапии дальнейшее наблюдение за пациенткой может проводиться амбулаторно с еженедельным контролем за ее состоянием. Беременных с АГ, которые наблюдаются амбулаторно, необходимо госпитализировать в стационар за 2-3 недели до предполагаемого срока родов для оценки состояния матери и плода, выбора срока и метода родоразрешения.

При первых признаках ПЭ пациентку необходимо госпитализировать в стационар для дополнительного обследования, определения тяжести патологии, уточнения состояния плода, проведения лечения и решения вопроса о тактике ведения. При получении положительного эффекта от лечения (нормализация АД, отсутствие протеинурии, удовлетворительное состояние матери и плода) его можно продолжить амбулаторно, при недостаточном эффекте терапии беременная должна находиться в стационаре до родоразрешения.

В зависимости от степени тяжести ПЭ определена следующая тактика:

- при умеренной ПЭ - госпитализация для уточнения диагноза, тщательный мониторинг состояния беременной и плода, пролонгирование беременности (при отсутствии противопоказаний), родоразрешение при ухудшении состояния матери и плода;
- при тяжелой ПЭ - решение вопроса о родоразрешении после стабилизации состояния матери (в течение 6-24 ч; экстренно – при прогрессировании симптомов или ухудшении состояния плода) и при возможности после проведения профилактики РДС плода при сроке беременности менее 34 недель и перевода матери в акушерский стационар 3-его уровня.

Эклампсия является абсолютным показанием к родоразрешению независимо от срока беременности.

Противопоказаниями для выжидательной тактики и пролонгирования беременности являются: тяжелая, рефрактерная к терапии АГ (АД > 180/110 мм рт. ст.), собственно эклампсия, эклампсическая кома, прогрессирующая тромбоцитопения ($< 100 \times 10^9/\text{л}$), прогрессирующее ухудшение функции печени (HELLP-синдром, гематома/разрыв капсулы печени, острый жировой гепатоз, боль в эпигастрии, тошнота, рвота).

Срочное родоразрешение необходимо при остром нарушении мозгового кровообращения, острой почечной недостаточности или прогрессирующем ухудшении функции почек, преждевременной отслойке нормально расположенной плаценты, ДВС-синдроме, появлении неврологической симптоматики, острой дыхательной

недостаточности, отеке легких, антенатальной гибели плода.

Пролонгирование беременности категорически не показано при задержке роста плода II–III степени, критических показателях кровотока в системе «мать–плацента–плод», выраженном маловодии.

Группа экспертов ВОЗ при умеренной ПЭ в любом сроке, за исключением доношенной беременности, считает оправданной выжидательную тактику, а при тяжелой ПЭ рекомендует следующую тактику:

- в сроке беременности до 24 недель - прекращение опасной беременности, учитывая высокие показатели перинатальной заболеваемости и смертности при любой тактике ведения;
- в сроке беременности 25-27 недель - пролонгирование беременности при условии контролируемой АГ, отсутствии дистресс-синдрома у плода и полиорганной недостаточности у матери; профилактика РДС плода;
- в сроке беременности 28-33 недели - пролонгирование беременности при отсутствии неконтролируемой АГ, прогрессирования органной дисфункции у матери, дистресса плода; профилактика РДС плода; подготовка к возможному родоразрешению;
- в сроке беременности 34-36 недель – лечение и подготовка к родоразрешению;
- в сроке беременности более 36 недель – лечение и родоразрешение в течение 24-48 часов, так как выжидательная тактика в эти сроки связана со значительным риском материнских и перинатальных осложнений при отсутствии достоверной пользы для матери и плода.

При развитии ПЭ на фоне хронической АГ применяются те же принципы, что и при ПЭ без предшествующей АГ. Однако у пациенток с хронической АГ в случае присоединения ПЭ вероятность развития тяжелой АГ выше в сравнении с беременными, не имевшими исходно повышенного уровня АД. При этой форме АГ чаще применяется комбинированная антигипертензивная терапия.

Литература

1. Диагностика и лечение сердечно-сосудистых заболеваний при беременности: российские рекомендации / под ред. Р. И. Стрюка / Российский кардиологический журнал. – 2013. - №4 (102), приложение 1. – 40 с.
2. Диагностика, лечение и профилактика артериальной гипертензии. Национальные рекомендации / А. Г. Мрочек, Т. А. Нечесова, И. Ю. Коробко, М. М. Ливенцева, О. С. Павлова, А. М. Пристром. – Минск, 2010. – 52 с.
3. Гипертензивные расстройства во время беременности, в родах и послеродовом периоде. Преэклампсия. Эклампсия: федеральные клинические рекомендации / Г. Т. Сухих [и др.]. – Москва, 2013. – 85 с.
4. Клинические рекомендации: диагностика и лечение артериальной гипертензии у беременных: федеральные клинические рекомендации / О. Н. Ткачева [и др.]. – Москва, 2013. – 30 с.
5. Пристром, А. М. Артериальная гипертензия беременных:

- диагностика, классификация, клинические формы: учебное пособие / А. М. Пристром. - Минск, 2011. - 103 с.
6. Макаров, О. В. Ткачева О. Н., Волкова Е. В. Преэклампсия и хроническая артериальная гипертензия. Клинические аспекты / О. В. Макаров, О. Н. Ткачева, Е. В. Волкова. - М.: ГЭОТАР-Медиа; 2010. - 170 с.
 7. Международная классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем: МКБ-10: в 3 т. - Минск: ИнтерДайджест, 2000.
 8. Рекомендации ESH/ESC 2013 г. по лечению артериальной гипертензии / G. Mancia [et al.] // Journal of Hypertension. - 2013. - № 31, vol. 7. - P. 1281-1357.
 9. Сидорова, И. С. Преэклампсия или гестоз: возможен ли компромисс? / И. С. Сидорова, Н. А. Никитина // StatusPraesens. - № 2 (13). - 2013. - С. 17-24.
 10. Стрюк, Р. И. Сердечно-сосудистые заболевания и беременность / Р. И. Стрюк. - Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2010. - 277 с.
 11. Сухих, Г. Т. Диагностика и лечение артериальной гипертензии у беременных / Г. Т. Сухих, О. Н. Ткачева. - М.: Миклош; 2011. - 142 с.
 12. Шехтман, М. М. Руководство по экстрагенитальной патологии у беременных / М. М. Шехтман. - Москва: Триада-Х. - 668 с.
 13. Эклампсия в современном акушерстве / Г. М. Савельева [и др.] // Акушерство и гинекология. - 2010. - №6. - С. 4-9.
 14. ACOG Practice Bulletin No. 125: Chronic hypertension in pregnancy. American College of Obstetricians and Gynecologists // Obstet Gynecol. - 2012. - Vol. 119 (2 Pt 1). - P. 396-407. doi: 10.1097/AOG.0b013e318249ff06.
 15. World Health Organization (WHO). WHO recommendations for prevention and treatment of preeclampsia and eclampsia. - Geneva (Switzerland): World Health Organization (WHO); 2011. - 38 p.

Arterial hypertension of pregnant women: classification, clinic, diagnosis, obstetric tactics, treatment, prevention and rehabilitation

N.I. Kiseleva, I.M. Arestova, N.P. Zhukova, E.A. Kolbasova

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

Abstract

In this lecture we discuss the classification, diagnosis, clinical course of different variants of arterial hypertension during pregnancy. The tactics of management of pregnant women with chronic and gestational hypertension, preeclampsia is given. Modern approaches to antihypertensive therapy of patients with hypertensive disorders during pregnancy and postpartum period are presented. Attention is drawn to the rehabilitation of women with arterial hypertension and prevention of preeclampsia.

Key words: arterial hypertension, pregnancy, preeclampsia, treatment.

КЛИНИЧЕСКИЕ ЛЕКЦИИ

Этиопатогенетические аспекты терапии заболеваний респираторного тракта у детей и подростков**И.М. Лысенко, Г.К. Баркун, Л.Н. Журавлева, О.В. Матющенко, В.Е. Потапова**

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»

Реферат

Статья посвящена этиопатогенетическому лечению заболеваний респираторного тракта у детей различных возрастных групп. Отдельно освещен вопрос роли циклоферона в лечении указанной патологии. Результаты исследования помогут педиатрам, аллергологам, иммунологам в реабилитации часто болеющих детей.

Ключевые слова: респираторные заболевания, иммуномодулирующая терапия, циклоферон, дети.

На протяжении многих лет проблема своевременной диагностики и эффективного лечения заболеваний дыхательных путей у детей остается актуальной. Высокие показатели заболеваемости, частого осложнения и затяжного течения респираторных заболеваний определяют необходимость дальнейшего совершенствования схем диагностики и методов лечения этой широко распространенной патологии [3, 6, 13, 15].

Общие принципы терапии заболеваний дыхательной системы у детей

Высокий удельный вес респираторной патологии в общей заболеваемости детей, потенциальный риск развития серьезных осложнений и существенное их влияние на младенческую смертность заставляют интенсифицировать разработку эффективных мер профилактики и лечения инфекций дыхательных путей. Перечисленные особенности этиологии и патогенеза инфекций респираторного тракта у детей диктуют необходимость несколько иных подходов к выбору терапии для этой категории пациентов. Кроме того, в детском возрасте многие лекарственные препараты имеют иную, чем у взрослых пациентов, фармакодинамику и фармакокинетику, а некоторые противопоказаны в связи с высоким риском развития угрожаемых жизни и здоровью детей побочных проявлений. В связи с вышеизложенным, особую значимость приобретают вопросы организации медицинской помощи детям с заболеваниями органов дыхания, разработки и внедрения унифицированных алгоритмов диагностики и схем лечения.

Основным принципом терапии является раннее начало с учетом предполагаемой этиологии и клинической формы заболевания, степени тяжести, наличия осложнений, сопутствующих заболеваний, а также преморбидного фона ребенка [7, 8, 11, 13, 14, 16, 22].

Этиотропная терапия

Основными направлениями в терапии респираторных заболеваний является этиотропная и патогенетичес-

кая терапия. В этиотропной терапии выделяют противовирусную, антибактериальную и противогрибковую.

У детей раннего возраста выбор эффективных и безопасных химиотерапевтических средств этиотропной терапии при ОРВИ весьма ограничен. При этом использование у детей первых 3 лет жизни таких препаратов, как метилглюкамина акридонатацетат, тилорон, озельтамивир и их производных, в силу ряда причин сдерживается жесткими возрастными рамками. Так, в соответствии с официальными рекомендациями метилглюкамина акридонатацетат не должен применяться у детей младше 4 лет, тилорон – у детей младше 7 лет, а производные озельтамивира – у лиц моложе 14 лет. Производные таблетированного римантадина могут быть использованы лишь у детей, достигших 7-летнего возраста. Римантадин в виде сиропа официально разрешен к применению у детей старше 12 месяцев. В последние годы в педиатрической практике для лечения гриппа и ОРВИ стали чаще использовать арбидол. Этот препарат обладает как специфическим противовирусным действием (ингибирует вирусы гриппа А и В), так и неспецифическими иммуномодулирующими эффектами (индукция интерфероногенеза, стимуляция фагоцитоза, клеточных и гуморальных реакций иммунитета). Благодаря комбинированному механизму действия препарат характеризуется высоким терапевтическим эффектом. Однако из-за возрастных ограничений его нельзя применять у детей первых 2 лет жизни.

Кроме этого, из-за отсутствия в широкой практике доступных методов вирусологической экспресс-диагностики крайне трудно своевременно установить генез респираторной инфекции. Верификация же этиологии ОРВИ, основанная только на клинических данных, носит лишь предположительный характер. Поэтому при ОРВИ у детей раннего возраста в основном используются те препараты, которые характеризуются широким противовирусным спектром за счет неспецифических механизмов действия (производные интерферона и индукторы эндогенного интерферона).

В педиатрической практике при этом наиболее часто применяются препараты интерферона. Следует

отметить, что рекомбинантный интерферон для ректального введения и природный интерферон для интраназального введения разрешены, начиная с неонатального периода [6, 9, 11, 13, 14, 15, 27, 36, 38, 43, 49, 54].

Виферон – комбинированный препарат рекомбинантного интерферона- $\alpha 2\beta$ ассоциированного с мембраностабилизирующими препаратами (антиоксидантами), выпускается в виде суппозиторий. Рекомбинантный интерферон оказывает неспецифическое иммуномодулирующее и интерферонотропное действие, стимулирует иммунную систему организма – отмечается восстановление баланса регуляторных субпопуляций лимфоцитов, снижение уровня циркулирующих иммунных комплексов, подавление фактора, ингибирующего продукцию интерферона и возрастает функциональная активность естественных киллеров, Т-хелперов, цитотоксических Т-лимфоцитов, фагоцитарная активность, интенсивность дифференцировки В-лимфоцитов, экспрессия антигенов МНС I и II типа и интерферонотропная функция иммунокомпетентных клеток.

Препарат также непосредственно ингибирует репликацию и транскрипцию вирусов и хламидий.

Препарат обладает антибактериальным, антигистаминным действием, оказывает иммуно-интерферонотропное действие. Под действием виферона отмечается рост концентрации сывороточного интерферона в сочетании с увеличением продукции α - и γ -интерферона [12, 13, 14, 15, 16, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26]. Интерферонотропная активность виферона обусловлена стимулирующим влиянием препарата на функцию интерферонотропных клеток. При отмене препарата отмечено сохранение высокой активности интерферонотропов.

Терапевтическое действие виферона обеспечивается не только эффектами входящего в его состав рекомбинантного ИФН, но и всем комплексом введенных составляющих, активно дополняющих и усиливающих эффект друг друга. Установлено, что в ходе развития инфекционного процесса, вне зависимости от вида возбудителя, значительно снижается антиокислительная активность (АОА) плазмы крови, что приводит к усилению ПОЛ и повреждению клеточных мембран. По этой причине нарушаются мембранные взаимодействия между молекулами ИФН и клеточными рецепторами к ИФН, следствием этого является нарушение передачи сигналов внутрь клетки. Кроме того, воздействием вирусов и усиление ПОЛ повышают проницаемость мембран лизосом, вследствие чего имеет место ускоренный выход клеточных лизосомальных протеаз, что приводит к повышению протеолитической активности плазмы крови. Эти события, в свою очередь, создают условия для высокой скорости инактивации и катаболизма циркулирующих молекул ИФН. Наличие в составе виферона мембраностабилизирующих компонентов-антиоксидантов (витамина Е и С) оказывает нормализующий эффект на соотношение ПОЛ-АОА в плазме крови и отменяет инактивацию и катаболизм ИФН, тем самым повышая противовирусную активность введенного в состав виферона рекомбинантного ИФН в 10-14 раз. Также до-

стигается усиление иммуномодулирующего действия ИФН на Т- и В-лимфоциты, нормализуется уровень IgE. Комплексный состав виферона обуславливает его противовирусные, антибактериальные, противовоспалительные, антипролиферативные, мембраностабилизирующие, иммуномодулирующие и медиаторные свойства. Конечным итогом модуляции иммунных реакций под воздействием виферона является нормализация функционирования эндогенной системы ИФН, Т-клеточного и гуморального иммунитета, активация фагоцитарной системы.

Виферон оказывает наиболее щадящее действие на иммунную систему у ослабленных больных, новорожденных и недоношенных детей с незрелыми и несовершенными механизмами противовирусной и противомикробной защиты. Поэтому виферон единственный из препаратов интерферона рекомендован для лечения не только взрослых, но и новорожденных детей. Особенно актуально это для лечения вирусной, бактериальной и хламидийной инфекции у новорожденных, когда использование других препаратов противопоказано.

В комплексной терапии инфекционно-воспалительных заболеваний дыхательного тракта у детей первого года жизни применяют Виферон-1, который содержит человеческий рекомбинантный интерферон- $\alpha 2\beta$ в количестве 150000 МЕ (международных единиц) в одной свече. Виферон-1 применяют по 1 свече 2 раза в сутки через 12 часов. Курс лечения составляет 5 суток. Рекомендуемое количество курсов виферона-1 при инфекционно-воспалительных заболеваниях у детей первого года жизни: ОРВИ, острый бронхит – 1 курс, пневмония – 1-2 курса. Перерыв между курсами составляет 5 дней.

Виферон совместим и хорошо сочетается со всеми лекарственными препаратами, традиционно применяемыми при лечении инфекционно-воспалительных заболеваний дыхательных путей. Применение виферона позволяет значительно снизить курсовые дозы и продолжительность курсов лечения антибиотиками. Применение интерферона в виде суппозиторий обеспечивает простой, безопасный и безболезненный способ введения, способствует поддержанию в крови высоких концентраций интерферона более продолжительный период.

Спектр противовирусных лекарственных средств, разрешенных для лечения гриппа и других ОРВИ у детей представлен в таблице 1.

Особо следует подчеркнуть, что своевременное – с первых часов заболевания – включение противовирусных препаратов в комплексную терапию респираторных заболеваний у детей грудного возраста позволяет не только существенно уменьшить выраженность воспалительных процессов и продолжительность заболевания, но и снижает в целом риск развития осложнений.

Современные стандарты по лечению содержат в обязательной схеме обследования проведение микробиологических исследований, позволяющих получить правильную ориентацию в выборе антибактериального препарата. Но быстрая и достоверная

Таблица 1. Противовирусные лекарственные средства, разрешенные для лечения гриппа и других ОРВИ у детей

Торговое название и форма выпуска	Международное непатентованное наименование	Состав	Показания к применению	Способ применения и режим дозирования	Противопоказания
Альгирем (сироп 0,2% раствор - 100 мл)	Римантадин	Активное действующее вещество: римантадин (2 мг в 1 мл сиропа). Вспомогательные вещества: сахар (0,6 г в 1 мл сиропа), натрия альгинат кислотный красный 2С, вода очищенная.	Грипп А (особенно тип А2)	Внутрь, после еды. Детям в возрасте от 1 до 3 лет: В 1-й день по 10 мл сиропа 3 раза в сутки (СД - 60 мг). Во 2-3-й день по 10 мл сиропа 2 раза в сутки (СД - 40 мг). В 4-й день по 10 мл сиропа 1 раз в сутки (СД - 20 мг). Детям в возрасте от 3 до 7 лет: В 1-й день по 15 мл сиропа 3 раза в сутки (СД - 90 мг). Во 2-3-й день по 15 мл сиропа 2 раза в сутки (СД - 60 мг). В 4-й день по 15 мл сиропа 1 раз в сутки (СД - 30 мг). Суточная доза не должна превышать 5 мг/кг.	1. Возраст - младше 1 года. 2. Острые заболевания печени. 3. Острые заболевания почек. 4. Тиреотоксикоз. 5. Гиперчувствительность к римантадину и компонентам, входящим в состав препарата. Особые указания: у лиц, страдающих эпилепсией, на фоне применения препарата повышается риск развития эпилептического припадка!
Римантадин (таблетки по 0,05 г)	Римантадин	Активное действующее вещество: римантадин.	Грипп А (особенно тип А2)	Внутрь, после еды. Детям в возрасте 7-10 лет - по 50 мг 2 раза в сутки. Детям в возрасте 10-14 лет - по 50 мг 3 раза в сутки. Курс лечения 5 дней.	Те же
Тамифлю (капсулы 0,075 г)	Озелтамивир	Активное действующее вещество: озелтамивир.	Грипп (тип А и В)	Внутрь, независимо от приема пищи. Детям в возрасте старше 12 лет - по 75 мг 2 раза в сутки. Курс лечения 5 дней.	1. Возраст - до 12 лет. 2. Гиперчувствительность. 3. Почечная недостаточность. 4. Печеночная недостаточность.
Арбидол (таблетки по 0,05 г, таблетки по 0,1 г, капсулы 0,1 г)	Активное вещество не имеет международного названия	Активное действующее вещество: этилового эфира 6-бром-5 гидроксип-1-метил-4 диметиламинометил-2 фенилтиометилиндол-3 карбоновой кислоты гидрохлорид моногидрат. Вспомогательные вещества: - магния карбонат; - поливинилпирролидон; - кальция стеарат; - аэросил; - метилцеллюлоза; - сахар; - тальк; - титана диоксид; - крахмал картофельный; - воск пчелиный.	Грипп, а также ОРВИ другой этиологии	Внутрь, до еды. Детям от 2 до 6 лет - по 50 мг 4 раза в сутки. Детям от 6 до 12 лет - по 100 мг 4 раза в сутки. Детям старше 12 лет - по 200 мг 4 раза в сутки. Курс лечения 5 дней.	1. Возраст - до 2 лет. 2. Гиперчувствительность.

Амиксин таблетки 0,06 г таблетки 0,125 г	Тилорон	Активное действующее вещество: Тилорон. Вспомогательные вещества: - магния карбонат; - поливинилпирролидон; - кальция стеарат; - аэросил; - масло вазелиновое; - сахар; - тальк; - тропеолин О; - титана диоксид; - желатин; - воск пчелиный.	Грипп, а также ОРВИ другой этиологии	Внутрь, после еды. Детям старше 7 лет: При неосложненных формах заболевания: 1-й день - по 0,06 г 1 раз в сутки. 2-й день - по 0,06 г 1 раз в сутки. 4-й день - по 0,06 г 1 раз в сутки. Курсовая доза 0,18 г (3 таблетки по 0,06 г) При осложненных формах заболевания: 1-й день - по 0,06 г 1 раз в сутки. 2-й день - по 0,06 г 1 раз в сутки. 4-й день - по 0,06 г 1 раз в сутки.	1. Возраст - младше 7 лет. 2. Гиперчувствительность к препарату.
Циклоферон (таблетки по 0,15 г	Активное вещество не имеет международного названия	Активное действующее вещество: - акридонукусная кислота. Вспомогательные вещества: N-метилглюкамин - метилцеллюлоза; - кальция стеарат.	ОРВИ и грипп	Внутрь, за 30 мин до еды. Детям 4-6 лет: по 0,15 г 1 раз в сутки. Детям 7-11 лет: по 0,3 г 1 раз в сутки. Детям старше 12 лет: по 0,45 г 1 раз в сутки. Курс лечения 5-9 дней (курсовая доза - 5-9 таблеток).	1. Возраст - младше 4 лет. 2. Гиперчувствительность к препарату. 3. Цирроз печени.
Анаферон	Активное вещество не имеет международного названия	Активное действующее вещество: Антигела к интерферону g человека: смесь гомеопатических разведений C12, C30, C50. Вспомогательные вещества: - лактоза; - целлюлоза; - кальция стеарат; - аэросил.	ОРВИ и грипп	Внутрь, за 20 мин до или после приема пищи, питья. По 1 таблетке на прием (держат во рту до полного растворения). Независимо от возраста: 1-й день терапии в первые 2 ч - по 1 таблетке каждые 30 мин (5 приемов), затем еще 3 таблетки через равные промежутки времени (всего в первые сутки заболевания принять 8 таблеток); со 2-х суток терапии - по 1 таблетке 3 раза в сутки. Курс лечения 1 неделя.	Гиперчувствительность к препарату.
Лейкинферон для инъекций сухой (ампулы по 10 000 ME интерферона α)	Интерферон α	Активное действующее вещество: лейкоцитарный человеческий интерферон α. Другие активные вещества: интерлейкин-1, α-фактор некроза опухоли.	ОРВИ и грипп	Внутримышечные инъекции. Детям до 1 года: по 5000 ME 1 раз в сутки. Детям старше 1 года: 10 000 ME 1 раз в сутки. Возможно сочетанное применение ежедневных внутримышечных инъекций утром и ингаляций вечером. Курс лечения 3-5 дней.	1. Гиперчувствительность к препарату.
Человеческий лейкоцитарный интерферон сухой (ампулы 1000 ME интерферона α)	Интерферон α	Активное действующее вещество: лейкоцитарный человеческий интерферон α.	ОРВИ и грипп	Интраназально, в каждый носовой ход. Независимо от возраста: по 3-4 капли через каждые 15-20 мин в течение первых 3-4 ч, далее - 4-5 раз в сутки. Курс лечения 3-5 дней.	1. Гиперчувствительность к препарату.

Виферон-1 (суппозитории 150 000 МЕ интерферон α-2b)	Интерферон α-2b	Активное действующее вещество: рекомбинантный α-2b человеческий интерферон. Прочие ингредиенты: - токоферола ацетат; - аскорбиновая кислота; - масло какао.	ОРВИ и грипп	Ректально. Детям от 0 до 7 лет: по 1 свече (150 000 МЕ) 2 раза в день. Курс лечения 5 дней.	1. Гиперчувствительность к маслу какао и другим компонентам препарата
Виферон-2 (суппозитории 500 000 МЕ интерферона α-2b)	Интерферон α-2b	Активное действующее вещество: рекомбинантный интерферон α-2b (человеческий интерферон). Прочие ингредиенты: - токоферола ацетат; - аскорбиновая кислота; - масло какао.	ОРВИ и грипп	Ректально. Детям старше 7 лет: по 1 свече (50 000 МЕ) 2 раза в день. Курс лечения 5 дней.	1. Гиперчувствительность к маслу какао и другим компонентам препарата
Гриппферон (флакон капсулы по 10 мл; в 1 мл – 10 000 МЕ интерферона α-2b)	Интерферон α-2b	Активное действующее вещество: рекомбинантный интерферон α-2b (человеческий интерферон).	ОРВИ и грипп	Интраназально, в каждый носовой ход. Детям до 1 года: по 1 капсуле 5 раз в сутки (разовая доза - 1000 МЕ, суточная доза – 5000 МЕ). Детям 1-3 лет: по 2 капсулы 3-4 раза в сутки (разовая доза - 2000 МЕ, суточная доза – 6000-8000 МЕ). Детям в возрасте 3-14 лет: по 2 капсулы 4-5 раз в сутки (разовая доза - 2000 МЕ, суточная доза - 8000-10 000 МЕ). Курс лечения 5 дней.	1. Гиперчувствительность к препарату. 2. Тяжелые формы аллергических заболеваний

этиологическая диагностика затруднительна, а на догоспитальном этапе практически невозможна. Трудности этиологической диагностики связаны с тем, что многие дети при поступлении имеют непродуктивный кашель, дети часто проглатывают мокроту, часто получают антибактериальную терапию до взятия мокроты для исследования, отсутствует уверенность в том, что выделенный микроорганизм действительно является возбудителем, лабораторная база часто не обладает достаточными техническими возможностями. Поэтому этиотропная начальная антибактериальная терапия всегда эмпирическая.

Так как большинство острых респираторных заболеваний имеют вирусную природу, они не требуют проведения системной антибактериальной терапии. Это положение касается как большинства заболеваний верхних дыхательных путей, так и трахеита и бронхита. Назначение антибиотиков при ОРВИ не приводит к сокращению сроков лечения и числа осложнений.

Показанием к назначению антибактериальной терапии является развитие явно бактериального воспалительного процесса в дыхательных путях:

1. гнойного среднего отита;
2. гнойного синусита;
3. острого бактериального тонзиллита (ангины);
4. паратонзиллита;
5. эпиглоттита;
6. обструктивного ларингита с явлениями стеноза гортани 2-3 степени;
7. острого гнойного трахеобронхита/бронхита;
8. пневмонии.

Поэтому важно определить клинические и лабораторные критерии бактериального воспаления. На бактериальную природу ОРВИ с большой вероятностью указывают:

- длительная, более 3 дней, фебрильная лихорадка;
- появление гнойных налетов и гнойного или слизисто-гнойного отделяемого;
- выраженная интоксикация;
- при отсутствии гипертермии и выраженной интоксикации – затяжной характер респираторной инфекции (более 3 недель), основным проявлением которой является упорный непродуктивный кашель;
- наличие лейкоцитоза, нейтрофиллеза со сдвигом влево.

Совокупность этих признаков (наличие по крайней мере 3 из 5) может свидетельствовать в пользу присоединения бактериального компонента воспаления, что обосновывает назначение АБ-терапии.

Прямыми и абсолютными показаниями к назначению системных антибактериальных средств являются:

- предположение или установленный диагноз пневмонии;
- установленный диагноз эпиглоттита;
- острый тонзиллит/тонзиллофарингит стрептококковой этиологии;
- паратонзиллярный абсцесс;
- гнойный синусит;
- острый гнойный средний отит;
- респираторный микоплазмоз и хламидиоз.

Эти заболевания имеют преимущественно бактериальную или вирусно-бактериальную природу.

Необходимо также оценивать наличие у ребенка неблагоприятного преморбидного фона, основные модифицирующие факторы неблагоприятного (осложненного) течения и исхода инфекций респираторного тракта у детей:

1. недоношенность;
2. первые три месяца жизни;
3. тяжелое поражение ЦНС любого генеза;
4. внутриутробная инфекция;
5. гипотрофия 2-3 степени любого генеза;
6. врожденные пороки развития;
7. хронические соматические заболевания;
8. длительное применение иммуносупрессоров;
9. хронические заболевания носо- и ротоглотки;
10. часто болеющие дети.

В основе рационального выбора первичной (стартовой) АБ-терапии лежит знание наиболее вероятной этиологии заболевания, знание основных характеристик используемых препаратов (таблицы 2 и 3).

Учитывая этиологическую значимость бактериальных возбудителей в развитии пневмонии, антибакте-

риальная терапия является основным этиотропным направлением в лечении. Рекомендации по эмпирическому выбору стартовых лекарственных средств отражают как отечественный консенсус, так и установки зарубежных медицинских обществ. Антибактериальную терапию при установленном диагнозе пневмонии или при тяжелом состоянии больного с подозрением на пневмонию начинают незамедлительно. АБ-терапия врожденной пневмонии представлена в таблице 4.

При внутриутробных пневмониях препаратом выбора является ампициллин (100-150 мг/кг/сут с интервалом 12 ч.) в сочетании с аминогликозидами. Предпочтительнее использовать защищенный пенициллин. Учитывая активность цефалоспоринов III поколения в отношении грамотрицательной флоры, их используют при энтеробактериальной пневмонии (вместе с аминогликозидами). При микоплазмозе используют макролиды, при сифилисе – пенициллины.

При внутрибольничных пневмониях, особенно поздних, ассоциированных с ИВЛ, используют ванкомицин в сочетании с аминогликозидами (при стафилококковой инфекции), цефалоспорины с антисинегнойной активностью (цефтазидим) в сочетании с аминоглико-

Таблица 2. Принципы выбора стартовой этиотропной терапии клинических форм бактериальных инфекций респираторного тракта у детей

Клинические варианты	Основные возбудители	Препараты выбора	Альтернативные препараты
Фарингит	Str.pyogenes гр. А	Пенициллин	Макролиды
Острый тонзиллит	Str.pyogenes гр. А	Пенициллин Амоксициллин Цефалоспорины I поколения	Макролиды Линкозамыны
Рецидивирующий тонзиллофарингит	Пневмококк Стафилококки	Амоксициллин /клавуланат Амоксициллин	
Синусит острый	Пневмококк Гемофильная палочка Моракселла катарралис	Амоксициллин /клавуланат	Цефуроксим Цефаклор Азитромицин Кларитромицин
Синусит хронический	Пневмококк Гемофильная палочка Золотистый стафилококк Анаэробы	Амоксициллин / клавуланат+ / –аминогликозиды	Цефалоспорины II поколения (цефтриаксон) Флуконазол
Острый средний отит	Пневмококк Гемофильная палочка	Амоксициллин Амоксициллин / клавуланат Азитромицин	Цефалоспорины II или III поколения
Ларингит	Str.pyogenes гр. А Пневмококк Стафилококки	Азитромицин Цефуроксим аксетил	Цефалоспорины III поколения (цефтриаксон)
Эпиглоттит	Пневмококк Гемофильная палочка Менингококк	Цефалоспорины III поколения (цефтриаксон)	Карбапенемы
Бронхит с бактериальной суперинфекцией	Пневмококк Моракселла катарралис Микоплазма пневмония Хламидия пневмония	Амоксициллин /клавуланат Макролиды	Цефалоспорины II поколения Линкозамыны У детей старше 10 лет – тетрациклины

зидами (при синегнойной инфекции), или цефалоспорины IV поколения (цефепим), ингибитор-защищенный карбоксипенициллин (тиментин) в монотерапии или в

комбинации с аминогликозидом, или карбапенемы (тиенам, меропенем). При пневмоцистозе применяют котримоксазол, при грибковых поражениях – флуконазол.

Таблица 3. Дозирование антимикробных средств у детей

Антибиотик	Дозы и пути введения	Показания
Пенициллины (разрушаемые β-лактамазой)		
Пенициллин	В/м и в/в (натриевая соль) 50–100 тыс.ед/кг/сут	Пневмококковая, стрептококковая (группы А) инфекции, дифтерия .
Феноксиметилпенициллин	Внутрь 50 тыс.ед/кг/сут	Стрептококковый (группы А) тонзиллит.
Полусинтетические пенициллины (устойчивые к β-лактамазе)		
Оксациллин	В/м, в/в 50–100 мг/кг/сут	Стафилококковая (не метициллин-резистентный золотистый стафилококк) .
Аминопенициллины (разрушаемые β-лактамазой)		
Амоксициллин	В/м, в/в, внутрь независимо от приема пищи: 50–100 мг/кг/сут	Спектр активности пенициллина + инфекции, вызываемые грамотрицательными бактериями .
Ампициллин		
Защищенные пенициллины, резистентные к β-лактамазе		
Амоксициллин/клавуланат	40–45 мг/кг/сут (по амоксициллину) во время приема пищи	Инфекции, вызванные резистентной к аминопенициллинам флорой, в том числе H.influenzae, M.catarrhalis и анаэробов, инфекции у часто болеющих детей .
Ампициллин/сульбактам	В/м, в/в 100 мг/кг/сут внутрь 150 мг/кг/сут	
Макролиды, азалиды		
Джозамицин, мидекамицин Кларитромицин Рокситромицин	Внутрь 40–50 мг/кг/сут Внутрь 15 мг/кг/сут 8–10 мг/кг/сут	Инфекции дыхательных путей, вызванные микоплазмой, хламидиями, при аллергии к пенициллину замена лактамных препаратов. Легионеллезная пневмония .
Спирамицин	Внутрь 150 тыс. ед/кг независимо от приема пищи	
Эритромицин	Внутрь 50 мг/кг/сут (макс. 1–2 г/сут) в/в 20–50 мг/кг/сут	Те же показания + инфекции, вызванные H.influenzae .
Азитромицин	Внутрь 5 мг/кг/сут (1-й день 10 мкг/кг/сут)	
Цефалоспорины I поколения		
Цефазолин	В/в, в/м 100 мг/кг/сут	Стафилококковая и пневмококковая инфекции. Показания те же, что и для оральных пенициллинов.
Цефадроксил, цефалексин	Внутрь 50 мг/кг/сут	
Цефалоспорины II поколения		
Цефуроксим, цефуроксим-аксетил Цефаклор	В/в, в/м 50–100 мг/кг/сут Внутрь 40–100 мг/кг/сут Внутрь 25 мг/кг/сут	Препарат 2-го выбора при инфекциях, вызванных кокками, H.influenzae, M.catarrhalis, в том числе устойчивыми к пенициллину и ампициллину тоже, но меньшая устойчивость в отношении β-лактамаз .
Цефалоспорины III поколения		
Цефотаксим Цефтриаксон	В/в, в/м 50–100 мг/кг/сут В/в, в/м 20–80 мг/кг/сут	Инфекции, вызванные H.influenzae, M.catarrhalis с любым типом лактамаз Тот же спектр + пневмококк, устойчивый к пенициллину, эмпирическая терапия внутрибольничной пневмонии .

Карбапенемы		
Имипенем + циластатин 1:1 Меропенем Тетрациклины (детям старше 8 лет) Доксициклин	В/м 60–120 мг/кг/сут В/в 30–60 мг/кг/сут Внутри 5 мг/кг/сут в/в медленно 2,5 мг/кг/сут	Тяжелые нозокомиальные инфекции, вызванные резистентной флорой. Инфекции, вызванные микоплазмой, хламидиями, а также H.influenzae, S.pneumoniae.
Линкосамиды		
Линкомицин, клиндамицин	В/в, в/м 30 мг/кг/сут	Кокковые, анаэробные инфекции.
Препараты других групп		
Фузафунжин	Дозированный аэрозоль по 4 ингаляции через рот и/или в каждый носовой ход 4 раза в день	Инфекции дыхательных путей, вызванные патогенной флорой, в том числе H.influenzae, M.catarrhalis, стафилококк и анаэробы.
Хлорамфеникол (левомицетин)	В/в, в/м 50–100 мг/кг/сут, максимум 2–4 г/сут	Пневмонии, вызванные пневмококком и H.influenzae. Используется все реже из-за токсичности.

Особенности этиологии внебольничной пневмонии детей первых 6 месяцев жизни делают препаратом выбора даже при нетяжелой пневмонии ингибитор-защищенные пенициллины. Также возможно использование цефалоспоринов II поколения – цефуроксима аксетила (кетоцеф, зиннат). При пневмонии у детей первых месяцев жизни, отягощенной наличием модифицирующих факторов, препаратами выбора являются ингибитор-защищенный амоксициллин (амоксиклав) в монотерапии или в комбинации с аминогликозидами, или цефалоспорины III поколения (цефтриаксон, цефотаксим) в монотерапии или при тяжелой пневмонии в сочетании с аминогликозидами. При подозрении или при диагностике стафилококковой этиологии заболевания, особенно в случаях развития деструктивных процессов в легких, показано назначение ванкомицина в монотерапии или в сочетании с аминогликозидами или имипенемом (тиенам). У детей после второго месяца жизни могут быть использованы меропенем (меронем) или цефалоспорины IV поколения – цефепим.

При анаэробной инфекции эффективны ингибитор-защищенные пенициллины, линкомицин, клиндамицин, метронидазол, карбапенемы. Препаратами выбора при атипичных формах, основным возбудителем которых является *Chlamydia trachomatis*, являются современные макролиды (таблица 5).

У детей старше шести месяцев возможно проведение антибактериальной терапии пероральными пре-

паратами. Наиболее удачным является ступенчатый метод терапии, когда в первые 2-3 дня лечение проводится парентерально, а затем при улучшении состояния больного тот же антибиотик назначают внутрь. С целью ступенчатой терапии могут быть использованы амоксициллин/клавуланат, цефуроксим, которые представлены в двух формах – для парентерального и орального применения. Основная идея ступенчатой антибактериальной терапии заключается в сокращении длительности парентерального введения антибиотика, что обеспечивает значительное уменьшение стоимости лечения и сокращение срока пребывания больного в стационаре при сохранении высокой клинической эффективности терапии.

При непереносимости β -лактамов антибиотиков или при их неэффективности предпочтительно назначать современные макролиды. Учитывая существенную роль гемофильной палочки в этиологической структуре внебольничных пневмоний у детей этой возрастной группы, препаратом выбора из макролидных антибиотиков является азитромицин.

В лечении тяжелых форм пневмоний предпочтительны ингибитор-защищенные пенициллины, цефалоспорины II-III поколений, которые с целью расширения спектра активности можно сочетать с макролидами, а при грамотрицательной этиологии – с аминогликозидами. При грибковой этиологии назначают противогрибковые препараты.

Таблица 4. Антибактериальная терапия врожденной пневмонии

Форма пневмонии	Этиология	Антибиотики	
Врожденная	Стрептококк группы В, E. coli, Klebsiella spp., Listeria spp., S. aureus P. aeruginosa, Enterobacteriaceae, Staphylococcus aureus	выбора	альтернативные
Ранняя ВП		Ампициллин + аминогликозид	Цефотаксим + аминогликозид
Поздняя ВП		Амоксициллин/ клавуланат + аминогликозид	
		Ампициллин/сульбактам +аминогликозид	
		Цефтазидим + аминогликозид	
		Цефоперазол + аминогликозид	
		Антисинегнойный пенициллин + аминогликозид	

Таблица 5. Антибактериальная терапия внебольничной пневмонии

Форма пневмонии	Этиология	Антибиотики	
		выбора	альтернативные
1-6 мес., типичная (фебрильная температура тела, инфильтративная тень на рентгенограмме)	Вирусы E. coli, Enterobacteriaceae, S. aureus, S. pneumoniae, H. influenzae	Амоксициллин/клавуланат, ампициллин/сульбактам Внутрь: амоксициллин/клавуланат.	Парентерально: цефазолин, цефуроксим, цефтриаксон, цефотаксим, линкомицин, карбапенемы*. Все препараты могут назначаться в комбинации с аминогликозидами. Внутрь: эритромицин.
1-6 мес., атипичная (афебрильная с диффузным процессом на рентгенограмме)	Вирусы: C. trachomatis	Внутрь: современный макролид.	Внутрь: эритромицин.
6 мес.- 6 лет, типичная, неосложненная (с гомогенной тенью на рентгенограмме)	Вирусы: S. pneumoniae, H. influenzae	Внутрь: амоксициллин или/и современный макролид.	Внутрь: амоксициллин/клавуланат, цефуроксим, эритромицин.
6 мес.-6 лет, атипичная, неосложненная (с гомогенной тенью на рентгенограмме)	Вирусы: S.pneumoniae H.influenzae	Внутрь: амоксициллин или/и современный макролид.	Парентерально: ампициллин, цефуроксим, цефотаксим, цефтриаксон, цефоперазон.
6-15 лет, типичная, неосложненная (с гомогенной тенью на рентгенограмме)	S.pneumoniae	Внутрь: амоксициллин или/и современный макролид.	Внутрь: амоксициллин/клавуланат, цефуроксим, эритромицин. Парентерально: ампициллин, цефуроксим, цефотаксим, цефтриаксон, цефоперазон.
6-15 лет, атипичная, неосложненная (с негомогенной тенью на рентгенограмме)	M.pneumoniae C.pneumoniae	Внутрь: современный макролид.	Внутрь: амоксициллин/клавуланат, цефуроксим. Парентерально: пенициллин, линкомицин, цефуроксим, цефотаксим, цефтриаксон, цефоперазон.
6-15 лет, осложненная плевритом или деструкцией	S.pneumoniae H.influenzae Enterobacteriaceae	Парентерально: амоксициллин/клавуланат или ампициллин/сульбактам.	Внутрь: эритромицин, доксициклин (дети старше 12 лет). Парентерально: цефалоспорины II-IV поколений (цефуроксим, цефотаксим, цефтриаксон, цефоперазон, цефепим), цефазолин + аминогликозид, линкомицин + аминогликозид, карбапенем.

*Меропенем разрешен к применению у детей в возрасте от 3 мес.

При риске неблагоприятного исхода лечение пневмонии проводится по деэскалационному принципу, т. е. начинается с антибиотиков с максимально широким спектром действия (карбапенемы, комбинация гликопептида или ингибиторзащищенного карбоксипенициллина с аминогликозидами) с последующим переходом на антибактериальные препараты более узкого антибактериального спектра.

Залогом успеха антибактериальной терапии пневмоний является регистрация эффекта (нормализация температуры тела, улучшение общего состояния, уменьшение одышки, токсикоза, отсутствие отрицательной рентгенологической динамики) и смена препарата в случае его отсутствия [37, 38, 39, 41].

Критерии эффективности антибиотиков:

- полный эффект: падение температуры тела ниже 37,5°С через 24-48 ч при неосложненной и через 3-4 сут при осложненной пневмонии на фоне улучшения общего состояния и аппетита, уменьшения одышки;
- частичный эффект: сохранение фебрильной температуры тела после указанных выше сроков при

уменьшении выраженности токсикоза, одышки, улучшении аппетита и отсутствии отрицательной рентгенологической динамики; наблюдается обычно при деструктивных пневмониях и/или при метапневмоническом плеврите; смены антибиотика не требует;

- отсутствие эффекта: сохранение лихорадки при ухудшении общего состояния и/или нарастании патологических изменений в легких или плевральной полости (увеличение объема выпота и его цитоза). При хламидиозе, пневмоцистозе отмечается нарастание одышки и гипоксемии. Отсутствие эффекта требует смены антибиотика.

Замена на альтернативный препарат проводится на основании бактериологических данных или эмпирически при отсутствии эффекта от препарата первого выбора в течение 36-48 часов при тяжелой и 48-72 часов при не тяжелой пневмонии, а также при развитии серьезных нежелательных лекарственных реакций. При тяжелых формах обязательно внутривенное введение препаратов.

Длительность терапии должна быть достаточной для подавления жизнедеятельности возбудителя, эли-

минацию которого завершает иммунная система. При адекватном выборе антибиотика и быстром наступлении эффекта у детей раннего возраста для этого бывает достаточно 10-14 дней. При пневмониях с высоким риском неблагоприятного исхода и деструктивных пневмониях, а также при пневмониях, вызванных микоплазмой, хламидией и пневмоцистой продолжительность антибактериальной терапии составляет не менее 3 недель.

Прогресс в знаниях о пневмониях и расширение спектра антибактериальных средств привели к существенному улучшению прогноза пневмоний в отношении как жизни, так и полноты выздоровления. Сейчас стоит задача насколько можно упростить лечение пневмоний, сделать его менее травмирующим, более безопасным и дешевым. Умелое использование антибактериальных средств как раз и позволяет решить эти задачи, сокращая все основные неприятные для больного и его окружения моменты – от числа инъекций до сроков пребывания в стационаре.

Преобладающая роль вирусов в этиологии острых бронхитов подвергает сомнению целесообразность антибиотикотерапии в обычных, не осложненных случаях заболевания. Показанием к назначению антибактериальной терапии острых бронхитов в педиатрии является наличие выраженных симптомов интоксикации и длительной гипертермии (более 3 дней), особенно в группе детей раннего возраста, а также у детей всех возрастных групп с неблагоприятным преморбидным фоном, врожденными пороками развития, при наличии выраженного трудно поддающегося лечению бронхообструктивного синдрома, способного создать реальную угрозу развития пневмонического процесса. Показанием к назначению антибиотиков следует считать клинические признаки, указывающие на бактериальную природу воспалительного процесса (слизистогнойный и гнойный характер мокроты) в совокупности с выраженной интоксикацией. Затяжное течение заболевания, особенно при подозрении на внутриклеточную природу возбудителя, также является показанием к проведению антибактериальной терапии.

Бронхиолит, летальность от которого составляет 1–3 %, также рассматривается как показание к назначению антибиотиков. Наиболее широко при лечении бронхитов в настоящее время используются три группы препаратов – пенициллин и его производные из группы аминопенициллинов, цефалоспорины второго поколения и макролиды.

Патогенетическая терапия

Патогенетическая терапия включает назначение противовоспалительных средств. Противовоспалительные средства делятся на: нестероидные противовоспалительные лекарственные средства, кортикостероидные препараты.

Воспалительный процесс в дыхательных путях развивается классическим образом: в ответ на вирусную агрессию происходят сосудистые изменения, связанные с вазодилатацией, увеличением проницаемости

сосудов и экссудацией. Это приводит к отеку тканей, высвобождению медиаторов воспаления и изменению секреции, чаще – к значительному повышению секреции слизи (гиперсекреция). В конечном итоге нарушается проходимость дыхательных путей, снижается мукоцилиарный клиренс, и создаются предпосылки для развития осложнений (обструкция, отек легочной паренхимы, развитие бактериального инфекционного процесса). Работами многих авторов было показано, что отек тканей и гиперсекреция являются ведущими механизмами бронхиальной обструкции у детей раннего возраста. Таким образом, противовоспалительная терапия становится основным и обязательным направлением патогенетической терапии острых инфекций респираторного тракта именно в раннем детском возрасте. В практике здравоохранения давно применяются две основные группы противовоспалительных лекарственных средств – кортикостероидные препараты и нестероидные противовоспалительные лекарственные средства.

Практически все нестероидные противовоспалительные средства (за исключением ибупрофена) в связи с особенностями их фармакологического воздействия и большим числом побочных проявлений (повышенная кровоточивость, эрозивное поражение слизистых оболочек желудочно-кишечного тракта) применяются в педиатрии ограничено и только при наличии весомых показаний. Кроме того, большинство препаратов имеет возрастное ограничение и не используется в лечении детей раннего возраста.

Ибупрофен, обладающий анальгетической, умеренной жаропонижающей активностью и, кроме того, противовирусным эффектом (за счет повышения синтеза эндогенного интерферона), рекомендуется при лечении острой стадии вирусной инфекции у детей. С учетом особенностей фармакологического действия препарата его использование наиболее оправдано при респираторной инфекции, протекающей с выраженной лихорадкой и болью в ушах.

Вторая группа противовоспалительных препаратов представлена кортикостероидами, действие которых основано на подавлении образования лейкотриенов и тромбоксанов – продуктов метаболизма арахидоновой кислоты. Кортикостероиды являются мощными и высокоэффективными противовоспалительными средствами, подавляющими любое, в том числе и аллергическое, воспаление. Но, так же как и нестероидные противовоспалительные препараты, кортикостероиды обладают системным действием и имеют большой спектр побочных эффектов. Поэтому применение кортикостероидов, системных и топических, при лечении инфекционной патологии респираторного тракта крайне ограничено. Они показаны главным образом при выраженных аллергических проявлениях, при тяжелых, жизнеугрожающих ситуациях, например при стенозе гортани 2–3-й степени или при тяжелом бронхообструктивном синдроме.

В настоящее время также появился новый противовоспалительный препарат с оригинальным механизмом действия, направленным на подавление инфекционно-

го и неинфекционного воспаления с преимущественным воздействием на слизистую оболочку дыхательного тракта – фенспирид гидрохлорид. Фенспирид гидрохлорид (Эреспал) является оригинальным по своему фармакологическому действию препаратом, отличным как от кортикостероидных препаратов, так и от нестероидных противовоспалительных препаратов. Действие фенспирида основано на том, что, нарушая транспорт ионов кальция в клетки, препарат тем самым снижает активность фосфолипазы A_2 . Это в свою очередь замедляет скорость каскада реакций метаболизма арахидоновой кислоты. В результате замедляется образование простагландинов, лейкотриенов и тромбоксанов – основных факторов, инициирующих сосудистую фазу воспаления, уменьшается степень воспалительного отека тканей и секреторной активности бокаловидных клеток слизистых оболочек. Кроме того, фенспирид гидрохлорид подавляет синтез гистамина и уровень экспрессии β_1 -адренорецепторов. Это способствует меньшей напряженности 2-й фазы воспаления – фазы клеточной инфильтрации. Причем фармакологической особенностью действия фенспирида гидрохлорида является преимущественное воздействие его на уровне респираторного тракта при минимальном системном эффекте. Противовоспалительный эффект фенспирида гидрохлорида (эреспала) способствует улучшению мукоцилиарного клиренса и разрешению кашля. Препарат уменьшает действие основных патогенетических факторов респираторных инфекций, которые способствуют развитию воспаления, гиперсекреции слизи, гиперреактивности и обструкции бронхов. Он хорошо переносится детьми различных возрастных групп, включая новорожденных.

Фенспирид гидрохлорид назначается в дозе 4 мг/кг массы тела в сутки в течение 7 дней. Отсутствие возрастных ограничений и высокий терапевтический эффект, достигающий, по данным многоцентровых клинических испытаний, 88–89 % даже при монотерапии препаратом острых респираторных вирусных инфекций, позволяют рассматривать фенспирид гидрохлорид в качестве препарата выбора противовоспалительной терапии острых инфекций респираторного тракта у детей.

Симптоматическая терапия

Третьим направлением терапии является симптоматическая терапия. К ней относятся противокашлевые средства и жаропонижающие препараты. Лихорадка является одним из общих симптомов респираторных заболеваний. Повышение температуры тела при инфекционном воспалении является защитно-приспособительной реакцией организма. Многие бактерии и вирусы быстрее гибнут при повышенной температуре, на ее фоне организм отдает полноценный иммунный ответ Th1-типа – продукцию γ -интерферона, интерлейкина-2 и фактора некроза опухолей, стимулирующих продукцию IgG-антител и клеток памяти. Перестройка процессов терморегуляции, способствующая активизации специфических и неспецифических иммунных реакций,

направлена на санацию организма от инфекционных возбудителей. Поэтому при хорошем самочувствии у исходно «здоровых детей» повышение температуры тела в пределах $38-38,5^{\circ}\text{C}$ не требует проведения жаропонижающей терапии. При этом можно ограничиться физическими методами охлаждения. В то же время детей первых 2 месяцев жизни, пациентов с тяжелыми заболеваниями органов дыхания, кровообращения, ЦНС, метаболическими нарушениями, а также с фебрильными судорогами в анамнезе рассматривают, как группу риска по развитию осложнений на фоне лихорадки. Это определяет необходимость обязательного применения у них жаропонижающих средств, даже при невысоком уровне лихорадки. Антипиретиками выбора у детей раннего возраста являются ацетаминофен и ибупрофен.

Ацетаминофен рекомендовано использовать в дозе 10–15 мг/кг массы тела на прием, ибупрофен – 5–10 мг/кг массы тела на прием. Повторное применение препаратов возможно не ранее, чем через 4–6 часов. В тех случаях, когда применение ацетаминофена или ибупрофена невозможно (непереносимость, рвота, диарея и др.) или неэффективно (токсикоз и др.), показано парентеральное назначение метамизола. Метамизол целесообразно использовать в дозах, не превышающих 5 мг/кг на введение.

Терапия кашля

Многообразие причин, вызывающих кашель, сложность его патогенеза и возможность развития осложнений исключают бездумность и механистичность в выборе терапии этого синдрома, особенно у детей. Более того, изучение механизмов возникновения кашля позволяет не только определить наиболее оптимальный вариант противокашлевой терапии, но нередко помогает более точно установить характер поражения респираторного тракта. В настоящее время синдром кашля классифицируют в зависимости от его длительности на острый или «кашель семи дней» (продолжительностью от 1 до 3 недель) и хронический (продолжительностью свыше 3 недель). Некоторые авторы предлагают выделять подострый кашель (продолжительностью от 3 до 6 недель) как некий промежуточный вариант.

Острый кашель (и подострый) обычно обусловлен острой вирусной или вирусно-бактериальной инфекцией дыхательных путей и проходит в течение 5–10 дней. При вовлечении в инфекционный процесс бронхиального дерева и при некоторых видах возбудителей (например, хламидиоз, микоплазмоз) он может затягиваться до 3–6 недель и даже более.

Классификация лекарственных средств, используемых при кашле у детей, представлена в таблице 6.

В терапии острого (подострого) кашля основное значение имеют противокашлевые препараты периферического действия.

Эта группа противокашлевых средств реализует свое действие либо через афферентное, либо через эфферентное звено кашлевого рефлекса, либо имеет сочетанный эффект воздействия. Препараты с афферентным эффектом действуют как мягкие анальгетики

Таблица 6. Классификация лекарственных средств, используемых при кашле у детей

Противокашлевые		Муколитические	Отхаркивающие		Комбинированные
центрального действия	периферического действия		рефлекторного действия	резорбтивного действия	
наркотические	ненаркотические				
Кодеин	Бутамират (синекод)	Преноксдиазин	Амброксол	Гвайенезин, трава	Солутан
Этилморфин	Глауцин (глаувент)	(либексин)	(амбробене и др.)	термопсиса, мукал-	Аскорил
Димеморфан	Окселадин	Леводропропизин	Бромгексин	тин, корень алтея,	Стоптуссин
	(тусупрекс)	(левопронт)	Ацетилцистеин	корень солодки,	Туссин плюс
	Пентоксиверин		(АЦЦ и др.)	корень истода,	Бронхоли-
	(седотуссин)		Карбоцистеин	лист подорожника,	тин и др.
	Декстрометорфан		(мукодин и др.)	лист мать-и-маче-	
			Месна (мистаброн)	хи, трава чабреца	

или анестетики на рецепторный аппарат слизистой оболочки дыхательных путей и уменьшают рефлекторную стимуляцию кашлевого рефлекса. Кроме того, они способны влиять на образование и вязкость секрета и расслаблять гладкую мускулатуру бронхов. Препараты с эфферентным действием повышают подвижность секрета, как бы улучшая его «скольжение» по слизистой оболочке дыхательного тракта, снижают вязкость слизи. Противокашлевые препараты периферического действия включают препараты увлажняющего действия, обволакивающего действия, отхаркивающие, муколитики и мукорегуляторы.

Издавна одним из самых известных афферентных противокашлевых средств периферического действия является увлажнение (регидратация) слизистых оболочек. Это – использование аэрозолей, паровых ингаляций, спреев, полосканий, лечебных ванн и т.д. Увлажнение слизистых снижает раздражение слизистых оболочек, слегка уменьшает вязкость секрета, разжижая его.

Для увлажнения используют водяной пар, орошение физиологическим раствором или препаратами на основе морской воды (аква марис, салин, физиомер), также могут использоваться растворы гидрокарбоната натрия и растительных экстрактов. Наряду с этим может быть использовано обильное питье (включая лечебные чаи, в которых сочетается эфферентный и афферентный механизмы действия).

Возрастных ограничений этот метод терапии не имеет. Показан при кашле, вызванном любой острой респираторной инфекцией, особенно вначале заболевания, когда отмечается выраженная заложенность носа и затрудненное за счет этого дыхание, сухое покашливание или сухой кашель без откашливания, а также при надсадном грубом кашле, лающем кашле, особенно в сочетании с осиплостью голоса.

Не менее распространенными периферическими противокашлевыми средствами афферентного действия и не менее известными в нашей стране являются обволакивающие противокашлевые препараты. Основные препараты обволакивающего и отхаркивающего действия, используемые в педиатрии, представлены в таблице 7.

Действие их основано на создании защитного обволакивающего слоя на поверхности слизистой оболочки носо- и ротоглотки, что снижает рефлекторную стимуляцию кашля. Обычно средства обволакивающего действия представляют собой сборы для отваров, чаи, сиропы, капли, пастилки и таблетки для рассасывания, которые содержат растительные экстракты эвкалипта, белой акации, лакрицы, дикой вишни, сосновых почек, тимьяна и т.д., а также глицерин, мед, лимонную кислоту и другие компоненты.

В основном они применяются при кашле, возникающем при раздражении слизистой верхних отделов респираторного тракта. Особенностью этой группы

Таблица 7. Противокашлевые препараты отхаркивающего и сочетанного (отхаркивающего и обволакивающего) действия

Препарат	Состав
Бронхикум эликсир ¹	Тимьян, квебрахо, первоцвет
Бронхосан ²	Ментол, фенхель, анис, душица, мята
Глицерам ¹	Солодка
Грудной сбор №11	Алтей, душица, мать-и-мачеха
Грудной сбор №21	Мать-и-мачеха, подорожник, солодка
Грудной сбор №31	Шалфей, анис, сосновые почки, алтей, солодка, фенхель
Грудной эликсир ¹	Солодка, анисовое масло, аммиак
Доктор Мом ¹	Экстракты солодки, базилика, девятисила, алоэ и др.
Ликорин ¹	Солодка
Мукалтин ¹	Алтейный корень
Пектуссин ¹	Мята, эвкалипт
Пертуссин ¹	Багульник, чебрец
Термопсис	Термопсис

¹ Могут быть использованы в раннем детском возрасте.

² Разрешен у детей старше 8 лет, не рекомендуется при бронхиальной астме.

препаратов является кратковременность действия и низкая эффективность, практически ограниченная временем самого применения лекарства. Поэтому и применять их следует часто, каждые 3–4 ч, дробно, малыми порциями, в теплом виде.

Пастилки и таблетированные препараты используются у детей старше 3–4 лет, которые уже умеют длительно рассасывать их. До 3 лет следует использовать жидкие формы – чаи, сиропы, капли, отвары.

Преимуществом перед увлажняющей терапией эта группа противокашлевых средств не имеет, поэтому скорее ее можно использовать как дополнение к лечению, а не как основную противокашлевую терапию. При этом необходимо помнить, что широкое использование растительных экстрактов требует осторожности при наличии у ребенка аллергических реакций в анамнезе. Особенно необходимо соблюдать осторожность при использовании отваров, так как в этом случае используются не стандартизованные концентрации растительных экстрактов.

Отхаркивающие противокашлевые средства представляют собой группу препаратов периферического эфферентного действия. Они также включают растительные экстракты – алтея, аниса, девясила, багульника, душицы, мать-и-мачехи, подорожника, роснянки, солодки, сосновых почек, фиалки, тимьяна, термопсиса и др. Кроме того, отхаркивающим эффектом обладают терпингидрат, йодиды, гвайфенизин [12, 13, 14, 15, 16].

Механизм действия отхаркивающих средств основан на снижении вязкости слизи за счет увеличения ее объема. Большинство из них активно увеличивает секрецию слизи вследствие рефлекторного раздражения желез слизистой оболочки бронхов. Некоторые, например йодиды и ряд растительных препаратов (тимьян, роснянка, термопсис, ипекакуана), оказывают еще и прямое действие на секреторные бронхиальные клетки и выделяются в просвет бронхиального дерева, усиливая при этом секрецию слизи и тем самым также увеличивая ее объем. Они умеренно активируют моторную функцию бронхов и реснитчатого эпителия слизистой оболочки бронхов. Некоторые из отхаркивающих средств (термопсис, ипекакуана) усиливают деятельность рвотного и дыхательного центров продолговатого мозга, подавляя тем самым активность кашлевого центра.

Препараты, содержащие гвайфенизин, по механизму действия близки к отхаркивающим средствам, но не вызывают столь выраженного увеличения объема секреторируемой слизи. К ним относятся такие, как колдрекс бронхо, туссин, стоптуссин и др. Большинство из них имеют возрастные ограничения и могут быть использованы только после 3 лет. Эффект гвайфенезина, как и большинства отхаркивающих средств, кратковременный, поэтому принимать его следует каждые 4 ч. Побочных эффектов у гвайфенизина не отмечено, но нет и достоверных данных о его эффективности. В целом практически все противокашлевые препараты с обволакивающим и отхаркивающим эффектом по своей эффективности незначительно превосходят эффект

плацебо. В связи с этим в последние годы на первый план все более уверенно выходят противокашлевые препараты периферического действия, относящиеся к муколитикам и мукоурегуляторам.

Муколитики, применяемые в педиатрической практике, и режимы их дозирования представлены в таблице 8.

Особенностью механизма действия муколитиков является способность разжижать мокроту, практически не увеличивая ее объем, за счет нарушения целостности дисульфидных связей кислых мукополисахаридов и геля мокроты. Сфера применения препаратов довольно обширна. Это острый и хронический бронхиты, бронхообструктивный бронхит, бронхиолит, пневмонии, острый стенозирующий ларингит, бронхоэктазы, муковисцидоз, бронхиальная астма, ателектазы. Кроме того, муколитики включены в схему профилактики осложнений после операций на органах дыхания.

Необходимо отметить, что помимо эффективного противокашлевого действия муколитики и мукоурегуляторы широко используются как препараты, оказывающие патогенетическое влияние на процесс воспаления в дыхательных путях. При этом каждый из препаратов имеет свои особенности, что необходимо учитывать при назначении.

В группу муколитиков относят ацетилцистеин, бромгексин и амброксол. Ацетилцистеин нарушает целостность дисульфидных связей кислых мукополисахаридов геля мокроты, тем самым разжижая ее и снижая адгезивность. Он стимулирует синтез секрета мукозных клеток, лизирующих фибрин и кровяные сгустки. При

Таблица 8. Муколитики и мукоурегуляторы, применяемые в детском возрасте

Препарат	Дозирование
Ацетилцистеин	До 2 лет: 100 мг 2 раза в день, внутрь. От 2 до 6 лет: 100 мг 3 раза в день, внутрь Старше 6 лет: 200 мг 3 раза в день или АЦЦ лонг 1 раз на ночь, внутрь. Ингаляции – 150–300 мг на ингаляцию.
Амброксола гидрохлорид	До 2 лет: сироп 7,5 мг 2 раза в день. От 2 до 5 лет: сироп 7,5 мг 2–3 раза в день. От 5 до 12 лет: сироп 15 мг 2–3 раза в день. Старше 12 лет: 1 капсула (30 мг) 2–3 раза в день. Ингаляции – 2 мл раствора на ингаляцию.
Бромгексин	До 2 лет: сироп 4 мг/5 мл по 1/2 чайной ложки 3 раза в день. От 2 до 6 лет: сироп 4 мг/5 мл по 1 чайной ложке 3 раза в день. От 6 до 10 лет: сироп 8 мг/5 мл или таблетки 8 мг 3 раза в день. Старше 10 лет: таблетки 8 мг 3–4 раза в день.
Карбоцистеин	До 2 лет: 2% сироп по 1 чайной ложке (5 мл) 1 раз в день или по 1/2 чайной ложки 2 раза в день. От 2 до 5 лет: 2% сироп по 1 чайной ложке 2 раза в день. Старше 5 лет: 2% сироп по 1 чайной ложке 3 раза в день.

длительном применении ацетилцистеин повышает синтез глутатиона в лимфоидных клетках слизистых оболочек дыхательных путей, способствуя их функциональному созреванию и повышая детоксикационную активность клеточного аппарата слизистых оболочек. Таким образом, основным показанием к назначению препарата является наличие большого количества густого, вязкого, плохо удаляемого при кашле секрета, в том числе густого вязкого гноя, например, при синуситах, гнойных наложениях при остром ларингите и т.д. [16, 18, 24, 36, 39].

У детей ацетилцистеин чаще назначают внутрь, так как современные лекарственные формы препарата хорошо всасываются и создают эффективные концентрации в секрете желез респираторного тракта. В хирургической и эндоскопической практике ацетилцистеин используют также эндотрахеально, путем медленных инстилляций и при необходимости парентерально – внутримышечно или внутривенно. Действие препарата начинается через 30–60 мин и продолжается в течение 4 ч. Как отмечалось выше, в отоларингологии также широко используют выраженное муколитическое действие препарата при гнойных синуситах для улучшения оттока содержимого пазух носа. Но у больных с бронхиальной астмой препарат следует использовать с большой осторожностью, так как он может вызывать бронхоспазм и усугублять состояние пациента. Также определенной осторожности требует использование этого муколитика при остром бронхите, так как за ацетилцистеином замечена способность снижать продукцию лизоцима и IgA и повышать бронхиальную гиперреактивность. У маленьких детей быстрое разжижение мокроты при приеме ацетилцистеина может приводить к так называемому заболачиванию легких. В этой связи при использовании данного препарата должны быть обеспечены условия для адекватного удаления мокроты (постуральный дренаж, вибромассаж, бронхоскопия).

Бромгексин гидрохлорид, производное бензиламина, также характеризуется способностью снижать вязкость мокроты за счет разрушения кислых муцинов геля бронхиального секрета, но менее выраженной. Бромгексин умеренно стимулирует выработку нейтральных полисахаридов и высвобождение лизосомальных ферментов бронхиальными железами. Большое значение имеет способность бромгексина стимулировать синтез бронхиального сурфактанта, который обеспечивает стабильность альвеолярных клеток в процессе дыхания, защищает их от воздействия внешних неблагоприятных факторов, улучшает «скольжение» бронхиального секрета по эпителию слизистой бронхов. Снижение вязкости слизи и улучшение ее скольжения способствует большей эффективности кашля.

В целом фармакологическое действие бромгексина весьма умеренное, при длительном или многократном применении он может накапливаться в организме. Кумуляция препарата отмечается при почечной недостаточности. Функциональное состояние печени также оказывает существенное влияние на метаболизм и активность препарата.

В широкой медицинской практике препарат применяют в основном внутрь, но возможно и ингаляционное введение его раствора через небулайзер, а в хирургии – парентеральное введение внутримышечно или внутривенно. После ингаляции 2 мл раствора бромгексина эффект наступает через 20 мин и продолжается в течение 4–8 ч. При муковисцидозе и бронхиальной астме препарат используют с осторожностью, желательна на фоне бронхолитиков, так как препарат способен сам провоцировать кашлевой рефлекс.

В настоящее время бромгексин вытесняется препаратом его активного метаболита – амброксолом гидрохлоридом (амброгексал, лазолван, амбробене, мукосальван 1000 и др.). По клиническому эффекту амброксол гидрохлорид значительно превосходит бромгексин, особенно в отношении способности повышать уровень сурфактанта, так как помимо стимуляции синтеза сурфактанта он блокирует его распад. На этом основана его более выраженная по сравнению с бромгексином способность увеличивать мукоцилиарный клиренс, что широко используется во врачебной практике для лечения пневмонии, ателектазов, хронического бронхита. Амброксол назначают внутрь в виде ингаляций (через небулайзер) и парентерально. Склонность к недостаточности синтеза сурфактанта обосновывает приоритетное использование амброксола в неонатологической практике и у детей первых месяцев жизни.

Мукорегуляторы, также относящиеся к противокашлевым препаратам периферического действия, представлены на фармацевтическом рынке карбоцистеином (флудитек, бронкатар, мукопронт и др.). Карбоцистеин также представляет собой производное цистеина – карбоксиметилцистеин, но имеет ряд совершенно иных характеристик, существенно отличающих его от ацетилцистеина и производных бензиламина.

Карбоцистеин активен только при приеме внутрь. Поступая в железистые клетки слизистой респираторного тракта, карбоцистеин активирует сиаловую трансферазу, под влиянием которой замедляется продукция кислых муцинов. Это способствует нормализации соотношения нейтральных или кислых муцинов слизи, восстанавливается ее нормальная вязкость и эластичность. На примере флудитека, одного из препаратов карбоцистеина, было показано, что в результате оптимизации соотношения кислых и нейтральных сиаломуцинов, между слоем патологической слизи и слизистой оболочкой дыхательных путей образуется новая прослойка слизи с нормальными реологическими свойствами. Именно она контактирует с ресничками мерцательного эпителия, оттесняя вверх старую слизь. Это создает условия для возобновления нормального мукоцилиарного клиренса. Наряду с этим под влиянием карбоцистеина происходит уменьшение числа бокаловидных клеток и тем самым снижается секреция слизи. Причем этот эффект отмечается на протяжении всех слизистых оболочек организма. Кроме того, карбоцистеин стимулирует регенерацию слизистой оболочки, восстанавливает секрецию IgA, количество сульфгидрильных групп, потенцирует деятельность реснитчатых клеток. Клинический опыт свидетельствует, что карбоцистеин

повышает эффективность антибиотикотерапии и хорошо сочетается с ингаляционными кортикостероидами и бронхолитиками.

Учитывая фармакологические особенности карбоцистеина, его применение в педиатрической практике требует соблюдения некоторых предосторожностей. В частности, нежелательно сочетание карбоцистеина с другими лекарственными средствами, подавляющими секреторную функцию бронхиальных желез (противокашлевые препараты центрального действия, макролидные антибиотики, антигистаминные препараты I поколения и др.), не оправдано его назначение при скудном образовании секрета. Необходимо соблюдать осторожность при наличии запоров.

Своеобразие фармакологического действия карбоцистеина обуславливает выбор показаний к его назначению. Препарат показан в первую очередь в начальной стадии острого воспалительного процесса в респираторной системе, когда отмечается значительное увеличение секреции жидкой слизи и характерно повышенное образование бокаловидных клеток. Также показанием для назначения карбоцистеина является хроническое воспаление, сопровождающееся повышенной продукцией слизи с измененными физико-химическими характеристиками, но не гнойной. Так как действие препарата проявляется на всех уровнях респираторного тракта: как на уровне слизистой оболочки бронхиального дерева, так и на уровне слизистых оболочек носоглотки, придаточных пазух носа и слизистых оболочек среднего уха, карбоцистеин широко используется не только в пульмонологии, но и в оториноларингологии. Прямым показанием для их выбора является обильное образование слизистого секрета слизистыми оболочками верхних и нижних дыхательных путей.

К особым показаниям к применению карбоцистеина у детей первого года жизни могут быть следующие:

- «влажные» бронхиты, протекающие с обилием жидкой мокроты низкой вязкости и опасностью «заболачивания бронхов»;
- бронхолегочные заболевания с нарушением кашлевого рефлекса (на фоне органических и функциональных поражений ЦНС, черепно-мозговых травм, после оперативных вмешательств на ЦНС и др.)
- застойные бронхиты на фоне врожденных пороков сердца;
- бронхиты на фоне синдрома «неподвижных ресничек», синдрома Зиверта-Картагенера, после интубации, в послеоперационном периоде;
- профилактика хронических бронхитов при бронхолегочной дисплазии с целью предупреждения железистого перерождения слизистой оболочки.

Таким образом, большой арсенал противокашлевых препаратов периферического действия, существенно различающихся по своим фармакологическим характеристикам, позволяет осуществлять гибкий рациональный и целенаправленный выбор наиболее адекватной противокашлевой терапии острого кашля у детей.

Деконгестанты

В комплексное лечение детей с ОРВИ необходимо включать средства, направленные на уменьшение отека слизистой носа. При этом деконгестанты не только купируют клинические проявления ринита, но и снижают риск развития возможных осложнений.

В зависимости от способа применения выделяют системные и топические деконгестанты. В качестве системных деконгестантов используется фенилэфрин, который входит в состав многих комбинированных лекарственных средств «от простуды». Следует обратить внимание на то, что фенилэфрин разрешен к применению у детей старше 12 лет.

В качестве современных топических деконгестантов используются производные имидазолина. Терапевтический эффект имидазолинов обусловлен активацией адренорецепторов сосудов слизистой носа, что приводит к сосудосуживающему эффекту. В результате этого купируется гиперемия и отек слизистой, а также нормализуются процессы назальной секреции, улучшается дренаж параназальных синусов и аэрация среднего уха. Среди топических деконгестантов, в зависимости от продолжительности эффекта, выделяют препараты короткого, среднего и пролонгированного действия (таблица 9).

К препаратам короткого действия относятся производные нафазолина, тетризолина, инданазолина. При их применении сосудосуживающий эффект сохраняется не более 4-6 часов, что требует частого их использования – до 4 раз в сутки. Установлено, что среди всех назальных деконгестантов эти препараты оказывают наиболее выраженное токсическое действие на клетки реснитчатого эпителия. Поэтому использование данных препаратов в педиатрической практике должно быть ограничено, а у детей раннего возраста и дошкольников – нецелесообразно.

К топическим деконгестантам средней продолжительности действия (до 8-10 часов) относятся производные ксилометазолина. Эти препараты разрешены у детей старше 2 лет. При этом у детей в возрасте от 2 до 12 лет используется 0,05 % раствор ксилометазолина в виде назальных капель или спрея Ксимелин, а у детей старше 12 лет – 0,1 % раствор. Учитывая продолжитель-

Таблица 9. Назальные деконгестанты - производные имидазолина

Продолжительность терапевтического эффекта	Препарат
Короткая (до 4-6 ч)	Нафазолин (нафтизин, санорин и др.) Тетризолин (тизин и др.) Инданазолин (фариал и др.)
Средняя (до 8-10 ч) Длительная (до 12 ч)	Ксилометазолин (ксимелин, галазолин, длянос, отривин) Оксиметазолин (називин, назол, Назол беби, ноксивин)

ность действия ксилометазолина и его производных, кратность применения данных препаратов не должна превышать 3 раз в сутки.

К пролонгированным назальным деконгестантам местного действия относится оксиметазолин (Називин). Сосудосуживающий эффект этого препарата сохраняется на протяжении 10-12 часов. Благодаря этому клинический эффект достигается при 2-х или 3-х кратном введении в сутки. Установлено, что терапевтическая эффективность оксиметазолина достигается в более низких концентрациях, чем у других сосудосуживающих средств, поэтому созданы эффективные и безопасные лекарственные формы оксиметазолина (Називин 0,01 %), для новорожденных и детей грудного возраста. У детей в возрасте 1-6 лет рекомендуется использовать Називин 0,025 %. У детей старше 6 лет и у подростков используется Називин 0,05 % (назальные капли или спрей) – (таблица 10).

Следует отметить, что препараты оксиметазолина при применении в рекомендованных дозах не вызывают нарушений мукоцилиарного клиренса слизистых оболочек носовых ходов.

Для практического применения очень удобными оказались топические деконгестанты, выпускаемые в виде назальных спреев. Высокая терапевтическая эффективность при этом достигается благодаря более равномерному распределению препарата на слизистой оболочке носоглотки.

Установлено, что использование топических сосудосуживающих деконгестантов в течение 3-5 дней при соблюдении рекомендованного режима дозирования редко сопровождается развитием побочных и нежелательных реакций. Среди неблагоприятных эффектов описаны индивидуальная непереносимость, медикаментозный ринит, а также общие проявления

(головная боль, тошнота, повышенная возбудимость, сердцебиение и др.), которые чаще развиваются у пациентов с повышенной чувствительностью к адреномиметикам.

При нарушении режима дозирования местных сосудосуживающих препаратов может развиваться медикаментозный ринит. В качестве основной причины при этом обсуждается возникновение рефрактерности сосудов слизистой оболочки носа к адреномиметикам, что приводит к развитию вторичной назальной вазодилатации. Клинически медикаментозный ринит характеризуется повторным появлением гиперемии и отека слизистой носа, нарушением носового дыхания и заложенностью, несмотря на проводимую терапию. Чаще развитие данного осложнения встречается при использовании местных сосудосуживающих препаратов короткого действия.

При длительном и бесконтрольном использовании топических деконгестантов возможно развитие атрофии слизистой оболочки носа, поэтому применение данных препаратов не должно превышать 3-5 дней.

У детей, особенно раннего возраста, местное использование деконгестантов может сопровождаться развитием нежелательных системных эффектов. Это связано с тем, что у детей повышена резорбтивная способность слизистой оболочки полости носа из-за ее большей площади (относительно массы тела). Повышенному поступлению местных деконгестантов в системный кровоток также способствуют травмы слизистой оболочки, вследствие дефектов проводимого туалета полости носа (при резком сморкании, отсасывании слизи, кончиком пипетки при промывании и/или закапывании).

Нарушения рекомендуемого режима дозирования и способа введения (увеличение разовых доз или ча-

Таблица 10. Алгоритм выбора назальных деконгестантов при лечении детей с ОРВИ

Возраст	Топические деконгестанты		Системные деконгестанты
	препарат выбора	альтернативный препарат	
С периода новорожденности	Називин 0,01% (капли)	-	Не используются
1-2 года	Називин 0,025% (капли)	0,05% ксилометазолин	Не используются
2 года-6 лет	Називин 0,025% (капли) или Ксимелин 0,05% (спрей)	(капли): ксимелин 0,05%; отривин 0,05% галазолин 0,05%	Не используются
6-12 лет	Називин 0,05% (капли) или Оксиметазолин (спрей) (називин 0,05%, назол 0,05%)	0,05% ксилометазолин (капли): ксимелин 0,05% отривин 0,05% галазолин 0,05% или 0,1% ксилометазолин (спрей): ксимелин 0,1% и др.	
Старше 12 лет	Називин 0,05% (капли, спрей) или Ксилометазолин 0,1% (капли, спрей)	Нафазолин 0,1% (нафтизин 0,1%) или Тетризолин(тизин 0,1%)	Могут назначаться в составе комбинированных безрецептурных «средств от простуды», если у ребенка одновременно с насморком имеются такие симптомы ОРВИ, как лихорадка, головная боль и др. NB! Не использовать одновременно с местными антиконгестантами.

стоты использования, случайный прием внутрь в больших количествах) местных деконгестантов могут также привести к развитию системных побочных эффектов, вплоть до таких серьезных патологических состояний, как угнетение ЦНС, гипотермия и кома. Аналогичные клинические проявления отмечаются и при случайном оральном приеме данных препаратов. Поэтому местные деконгестанты, как и все другие лекарственные средства, необходимо хранить в местах, недоступных для детей, а их использование должно строго регламентироваться. При этом врач, назначая ребенку эти препараты, должен обязательно предупредить родителей о недопустимости превышения разовых доз и более частого введения препарата.

Эффективны также для очищения носа, особенно при густом экссудате, физиологический раствор (при приготовлении дома – на $\frac{1}{2}$ стакана воды необходимо поваренной соли на кончике ножа) – по 2-3 пипетки в каждую ноздрю 3-4 раза в день в положении лежа на спине со свешивающейся вниз и назад головой. С этой же целью можно использовать назальный спрей Салин. Солевые растворы разжижают густую слизь, размягчают корки и способствуют механическому удалению назального содержимого.

Иммунокорригирующая терапия воспалительных заболеваний нижних дыхательных путей

Проблема острых респираторных заболеваний в грудном и раннем детском возрасте остается актуальной не только из-за их частоты, но и в связи с необходимостью пересмотра, оптимизации лечебной тактики. Накопленные данные показывают, что преобладающие в практике педиатров подходы, по меньшей мере, не способствуют становлению иммунной системы ребенка, поэтому пересмотр тактики должен быть, в первую очередь, направлен на модификацию терапевтической активности. Поэтому создание рекомендаций по этим вопросам способствует дальнейшей рационализации лечения и профилактики острых респираторных заболеваний – самой распространенной патологии детского возраста.

Имуноглобулины, ранее широко используемые при лечении острых респираторных заболеваний у детей раннего возраста, в настоящее время применяются только по специальным показаниям. Говоря о преимущественном использовании «внутривенных» иммуноглобулинов для пассивной заместительной иммунотерапии, остановимся более подробно на некоторых эффектах, опосредованных иммуноглобулинами. Основные классы иммуноглобулинов (IgG, IgM, IgA), участвующие в осуществлении антибактериальной и противовирусной защиты и обладающие свойством нейтрализации патогенов, обладают также свойством уничтожения бактериальных токсинов [23, 25, 20, 38, 45, 46, 51]. Оказывая непосредственное разрушающее воздействие на патогенные вирусы и бактерии, иммуноглобулины активируют иммунокомпетентные клетки, участвующие в реализации процессов воспаления. Так,

активируя моноциты, макрофаги, нейтрофилы, они повышают эффективность иммунного фагоцитоза, активируя при этом систему комплемента, и способствуют тем самым элиминации и диссоциации патологических иммунных комплексов. Влияя на систему цитокинов, в частности, способствуя повышению продукции противовоспалительных цитокинов, иммуноглобулины оказывают существенный противовоспалительный эффект.

Перечисленные эффекты очерчивают круг показаний к проведению терапии «внутривенными» иммуноглобулинами в разрезе рассматриваемой нами проблемы. Во-первых, их назначают с заместительной целью в клинически благополучный период при персистирующем или хроническом вторичном ИДС с гуморальной недостаточностью, клинической маской которого является упорно-рецидивирующая вирусно-бактериальная инфекция респираторного тракта. Во-вторых, в период клинических проявлений ОРЗ на фоне развития тяжелых осложнений (например, пневмонии), при которых происходит нарушение межклеточных взаимодействий вследствие накопления эндогенных токсических субстанций.

Лечение должно быть начато в максимально ранние сроки и в достаточном объеме (400 мг/кг путем медленной внутривенной инфузии). Традиционная медикаментозная терапия, в том числе антибактериальная, при выраженных симптомах интоксикации, метаболических нарушениях может дать только минимальный эффект, так как эффективность лечения больного даже при правильном подборе препаратов зависит от способности клеток организма реагировать на проводимую терапию. Своевременно использованные «внутривенные» иммуноглобулины, связывая и элиминируя как самих возбудителей, так и их токсины, продукты клеточного реагирования, оказывая иммуномодулирующее действие, способствуют повышению чувствительности к антибактериальной терапии.

Острые респираторные инфекции (ОРИ) представляют одну из наиболее актуальных проблем в детской инфекционной патологии. Особенно это касается детей раннего возраста, когда заболеваемость характеризуется значительной частотой сочетанных вирусно-бактериальных инфекций с возможностью развития тяжелых форм и исходов болезни. В этой связи особое значение приобретают вопросы разработки и внедрения в практику здравоохранения новых форм иммунобиологических лекарственных препаратов. Одним из таких препаратов, получивших широкое применение для терапии инфекций у детей, стал «Кипферон, суппозитории». Кипферон представляет из себя комбинацию, состоящую из известного и хорошо зарекомендовавшего себя комплексного иммуноглобулинового препарата (КИП), содержащего иммуноглобулины трех классов: IgG, IgA и IgM, и рекомбинантного человеческого интерферона α -2. Комплексный иммуноглобулиновый препарат (КИП), являющийся результатом фракционирования плазмы крови доноров, протестирован на отсутствие в его составе антител к вирусу иммунодефицита человека (ВИЧ) 1 и 2 типов, вирусу гепатита С и поверхностного HBS Ag. В одном суппозитории Кипферона содержит

ся 500000 МЕ интерферона α -2 и 60 мг КИП. Доказано, что в комплексном иммуноглобулиновом препарате содержатся специфические антитела против герпес-вирусов, ротавирусов, хламидий, стафилококков, повышенные концентрации антител к энтеробактериям (шигеллы, сальмонеллы, эшерихии) и других патогенных микроорганизмов. КИП обладает свойственным иммуноглобулиновым препаратам иммуномодулирующим действием [6, 7, 12, 13, 14, 15]. Рекомбинантный альфа-2-интерферон ингибирует внутриклеточные стадии развития вирусов, цитомегаловирусов, хламидий, риккетсий, действует на бактерии, обладает иммунокорректирующими и противоопухолевыми свойствами, стимулирует антибактериальный, противовирусный и антипротозойный иммунитет. Сочетанное действие этих препаратов обуславливает мощное антивирусное и антимикробное как внутриклеточное действие, так и во внеклеточной среде организма за счет прямого действия на возбудителей заболеваний и стимуляции механизмов местного и общего иммунитета.

Клиническое применение препарата показало, что кипферон сочетает антихламидийное действие специфических антител, содержащихся в КИП, с антибактериальным, противовирусным, противовоспалительным и иммуномодулирующим действием интерферона α -2. Кипферон суппозитории широко используется для комплексного лечения не только урогенитальных и кишечных инфекций, но и заболеваний респираторного тракта (бронхитов, пневмоний), при вторичных иммунодефицитных состояниях, в том числе у доношенных, детей грудного возраста, находящихся на искусственном вскармливании. Практика применения кипферона подтвердила простоту и надежность этой лекарственной формы как для условий стационара, так и поликлиник, показала достоверное повышение эффективности общепринятой терапии острых и хронических инфекций у детей, в том числе с осложненным течением, и значительное сокращение сроков их выздоровления. Кроме того, было отмечено, что суппозитории кипферона позволяют предупредить развитие осложнений и неблагоприятных исходов заболеваний, усилить общую резистентность организма ребенка и сократить частоту возникновения рецидивов.

Все указанные характеристики предполагают эффективное использование кипферона для лечения ОРИ как вирусной, так и бактериальной этиологии в педиатрии. Схема применения препарата проста. Препарат при ректальном применении используется после естественного акта дефекации (или после очистительной клизмы) детям до 1 года по одному суппозиторию в день, в течение 5 дней на фоне базисной терапии. Учитывая высокую терапевтическую эффективность кипферона у детей и мягкое иммуномодулирующее действие на иммунную систему, целесообразно более широко применять этот препарат в педиатрической практике.

Среди препаратов, сочетающих высокую эффективность и безопасность, привлекает внимание иммуномодулятор липопид, созданный на основе глюкозаминилмурамилдипептида, который является его действующим началом. Так как это вещество входит в состав

клеточной стенки всех известных бактерий, липопид можно считать природным модулятором системы иммунитета, а воздействие его на организм человека приближено к процессу естественной иммуорегуляции. Липопид оказывает иммуномодулирующее действие за счет активации клеток фагоцитарной системы иммунитета (нейтрофилов и макрофагов). Последние путем фагоцитоза уничтожают патогенные микроорганизмы и, в то же время, секретируют медиаторы естественного иммунитета – цитокины (интерлейкин-1, фактор некроза опухоли, колоний-стимулирующий фактор, гамма-интерферон), которые, воздействуя на широкий спектр клеток-мишеней, вызывают дальнейшее развитие защитной реакции организма. В конечном итоге липопид воздействует на все три основных звена иммунитета: фагоцитоз, клеточный и гуморальный иммунитет, стимулирует лейкопоэз и регенераторные процессы. Достоинством липоида является его возможность использования в педиатрии, в том числе в неонатологии. Липопид используется при лечении бактериальных пневмоний у доношенных и недоношенных детей в суточной дозе 1 мг в течение 10 дней [11, 13, 57].

Новым подходом в лечении ОРЗ следует считать использование средств для местного воздействия и местной иммунизации. Такой подход позволяет кратчайшим путем создать необходимую концентрацию лекарства в очаге поражения и избежать нежелательного общего действия. Эффективно в этом отношении оказалось использование ИРС-19.

ИРС-19 является местным иммуномодулятором со свойствами вакцины в виде аэрозоля для назального введения. В составе препарата имеются антигены всех основных (19) возбудителей заболеваний верхних дыхательных путей. В их числе – *St. pneumoniae* I, II, III, V, VIII, XII типов, несколько типов пиогенного стрептококка A, C, G, лизаты *H. influenzae* и *M. catarrhalis*. При этом лизис микроорганизмов выполнен с использованием оригинальной методики, которая позволила сохранить их антигенные и иммуногенные свойства. Эти антигены непатогенны, однако их состав, количество (1 мл лизата содержит материал от 15 миллиардов микробных клеток) и свойства обеспечивают достоверный устойчивый эффект у взрослых и детей при профилактике и лечении ринитов, синуситов, отитов, ларингитов, трахеитов, фарингитов, ринофарингитов, тонзиллитов, бронхитов, а также вазомоторного ринита.

ИРС-19 оказывает и лечебное, и профилактическое действие за счет стимуляции местного неспецифического иммунитета, выражающейся в повышении активности фагоцитирующих макрофагов, выработки эндогенного лизоцима и интерферона, и специфического иммунитета, состоящей в увеличении числа иммунокомпетентных клеток в слизистой оболочке, индукции специфических и секреторных антител – sIgA, образовании защитной пленки из sIg на поверхности слизистой оболочки. Лечебный эффект реализуется через неспецифические факторы местной защиты, которые начинают вырабатываться в течение 1 часа после применения ИРС-19. Увеличение числа плазматических клеток в слизистой оболочке и выработка специфических

slgA начинается на 2-4 сутки, увеличивает лечебное действие и обеспечивает профилактический эффект ИРС-19, который сохраняется в течение 3-4 месяцев.

ИРС-19 предназначен для ингаляционного введения через носовые ходы. Путь введения через слизистую оболочку верхних дыхательных путей был выбран с учетом специфических анатомических, физиологических и иммунологических условий в носоглотке. Применение ИРС-19 в форме аэрозоля позволяет создать равномерный слой препарата на слизистой оболочке, что является оптимальным условием для всасывания.

У детей с ОРЗ терапия ИРС-19 способствует достоверному сокращению продолжительности интоксикационного синдрома, лихорадки, а также сроков появления продуктивного кашля с разжижением мокроты. Частота ОРЗ сокращается в 1,8 раза, уменьшается частота осложнений и рецидивов заболевания. В остром периоде респираторного заболевания ИРС-19 назначается по 1 инстилляций в каждый носовой ход 2-5 раз в день до купирования острых явлений [36, 12, 13, 14, 15].

Препарат обладает отличной местной и общей переносимостью. Его можно назначать детям (с 3-х месячного возраста), больным, страдающим аллергией и лицам с нарушениями иммунной системы различного генеза. Учитывая полную безвредность и простоту применения препарата, его можно использовать в качестве базового средства иммунопрофилактики и иммунореабилитации респираторных заболеваний (по 1 инстилляций в каждый носовой ход 2 раза в день на протяжении 14 суток).

Бронхо-мунал – комбинированный иммуномодулятор бактериального происхождения для приема внутрь. Бронхо-мунал стимулирует естественные механизмы защиты организма от инфекций дыхательных путей. Уменьшает частоту и тяжесть течения респираторных инфекций и снижает потребность в медикаментозной терапии, особенно в антибиотиках.

Бронхо-мунал стимулирует клеточный и гуморальный иммунный ответ, как местный (в слизистой оболочке дыхательных путей), так и системный. Лизат бактерий действует на иммунную систему организма через Пейеровы бляшки в слизистой оболочке пищеварительного тракта. Бронхо-мунал стимулирует активность периферических моноцитов и макрофагов, повышает число и активность циркулирующих Т-лимфоцитов (Т-хелперов, НК-клеток), увеличивает количество сыровороточных антител класса IgA, IgG и IgM, увеличивает выработку цитокинов: гамма-интерферона, интерлейкина-2, фактора некроза опухоли. Число антител IgA увеличивается как в пищеварительном тракте, так и на слизистой дыхательных путей [47, 48, 56, 57].

У больных с atopическими и хроническими обструктивными заболеваниями дыхательных путей (аллергический ринит, бронхиальная астма) Бронхо-мунал уменьшает сыровороточную концентрацию IgE.

Применяется для профилактики и лечения рецидивирующих инфекционно-воспалительных заболеваний ЛОР-органов, верхних и нижних дыхательных путей: бронхит, инфекционно-аллергическая бронхиальная астма, тонзилит, фарингит, ларингит, ринит, синусит, отит, бактериальные осложнения вирусных заболева-

ний дыхательных путей, в т.ч. гриппа.

Бронхо-мунал П лиофилизат в капсулах по 10 шт. в упаковке. 1 капсула Бронхо-мунал П (для детей) содержит 3,5 мг лиофилизированного лизата бактерий, наиболее часто встречаемых, возбудителей инфекций дыхательных путей: *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella ozaenae*, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus viridans*, *Streptococcus pyogenes*, *Moraxella catarrhalis*.

Бронхо-мунал принимают внутрь утром натощак. Детям Бронхо-мунал назначают в виде капсул по 3,5 мг. Курс лечения острой стадии инфекционных заболеваний ЛОР-органов и дыхательных путей длится 10-30 последовательных дней по 1 капсуле в сутки. Если необходима антибиотикотерапия, Бронхо-мунал назначают одновременно с антибиотиком.

Для профилактики инфекционных заболеваний ЛОР-органов и дыхательных путей назначают по 1 капсуле в сутки последовательно 10 дней в месяц на протяжении 3 месяцев. Каждый последующий месяц Бронхо-мунал следует принимать в те же дни, что и в предыдущий.

Побочные эффекты при приеме Бронхо-мунала возникают редко. Имеются сообщения о расстройствах пищеварения (боли в желудке, тошнота, рвота, диарея), реакциях гиперчувствительности (повышение температуры тела, кожные аллергические реакции) и слабости. Если перечисленные симптомы выражены слабо, отмены Бронхо-мунала не требуется; при развитии выраженных реакций препарат следует отменить. При развитии аллергических кожных реакций к Бронхо-муналу необходима его отмена.

Бронхо-мунал назначают детям в возрасте от 6 месяцев. Во избежание передозировки детям назначают только капсулы, содержащие 3,5 мг лиофилизата (Бронхо-мунал П).

Отдельно нам бы хотелось остановиться на использовании в схеме лечения Циклоферона (метилглюкозамина акридоната).

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 частоте респираторных заболеваний более 12-ти – 13-ти раз в год.

Метилглюкозамина акридоната («Циклоферон») является индуктором интерферона.

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

Таблица 11. Сравнительная характеристика иммунологического статуса ЧДБ до и после проведенного лечения (циклоферон)

Показатели		Здоровые дети, n=32	Группа ЧДБ	
			До лечения, n=32	После лечения, n=20
CD ₃	%	56,5 ± 5,9	50,4 ± 6,3	49,8 ± 5,0
	абс	1,83 ± 0,01	1,17 ± 0,008*	1,06 ± 0,01*
CD ₈	%	12,5 ± 0,6	10,9 ± 0,6*	13,8 ± 0,6
	абс	0,345 ± 0,01	0,244 ± 0,006*	0,299 ± 0,003
CD ₄	%	18,5 ± 2,4	11,2 ± 0,9	22,5 ± 1,8
	абс	0,72 ± 0,01	0,266 ± 0,008*	0,51 ± 0,005
Индекс супрессии	%	1,8 ± 0,1	0,9 ± 0,001	1,7 ± 0,001
	абс	2,1 ± 0,2	1,1 ± 0,01	1,7 ± 0,001
CD ₂₂	%	13,4 ± 0,6	19,2 ± 1,9	16,3 ± 1,8
	абс	0,365 ± 0,1	0,44 ± 0,01	0,302 ± 0,002
IgG	г/л	11,2 ± 0,1	10,6 ± 2,7	11,7 ± 0,7
IgM	г/л	1,1 ± 0,1	0,8 ± 0,3	1,2 ± 0,2
IgA	г/л	1,7 ± 0,1	1,3 ± 0,4	1,6 ± 0,3
НСТ		14,2 ± 0,1	14,5 ± 0,3	14,8 ± 0,4
ИНИ		0,4 ± 0,1	0,8 ± 0,1	0,6 ± 0,1

* - p < 0,05 по сравнению с показателями здоровых детей

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 [23].

Циклоферон полифункционален, обладает широким спектром фармакологических эффектов. Циклоферон является регулятором цитокинов, обладает иммуномодулирующей активностью, стимулирует образование дефект-интерферирующих вирусных частиц, обладает противовирусной активностью. Для

лечения детей мы использовали таблетированный препарат, покрытый кишечнорастворимой оболочкой (PN- 001049/02). По инструкции Циклоферон применяется у детей, начиная с 4-х лет.

В заключение мы приводим результаты лечения детей Циклофероном, о котором мы упоминали выше. Средний возраст наших пациентов составил 2,8-4,2 года. Под наблюдением находилось 32 ребенка (таблицы 11, 12, 13).

Вторую группу пациентов составили 42 ребенка, средний возраст которых составил 6,2±2,4 года. Применение «Циклоферона» осуществлялось согласно инструкции. Результаты проведенного лечения приводим ниже (таблицы 14, 15, 16).

В настоящее время повторный курс циклоферона проходят 20 пациентов в возрасте 3-4 года и 15 человек дошкольного возраста.

Применение циклоферона в сочетании с немедикаментозной терапией предотвратило вспышку вирусных инфекций в зимне-весенний период, способствова-

Таблица 12. Показатели неспецифической резистентности

Показатели	Ед. измерения	До лечения, n=35	После лечения, n=25
Лейкоциты	г/л	5,1 ± 0,6	6,7 ± 0,3
Нейтрофилы	%	54,09 ± 0,3*	40,0 ± 0,3
Фагоцитарное число	%	60,3 ± 0,3	45,1 ± 0,1
Фагоцитарный индекс	%	1,2 ± 0,1	1,0 ± 0,1
Коэффициент завершенности фагоцитоза	(абс)	0,61 ± 0,1	0,50 ± 0,1
Титр агглютина	(абс)	157 ± 1,5	150,0 ± 0,5
Активность лизоцима	%	57,7 ± 1,3	50,0 ± 1,3
ЦИК	г/л	0,43 ± 0,01	0,40 ± 0,001
ИПНР	(абс)	105,6 ± 1,2	110,1 ± 0,2

* - p < 0,05 по сравнению с показателями здоровых детей

Таблица 13. Частота и длительность у ЧДБ после применения циклоферона

Показатели	До лечения n=35	После лечения n=25
Кратность/год	13,9 ± 1,2	5,5 ± 1,2*
Общая продолжительность/год	122,5 ± 3,6	42,3 ± 2,7*
Длительность одного эпизода	15,5 ± 0,5	8,2 ± 0,1*

* - $p < 0,001$ по сравнению с показателями до лечения

ло снижению заболеваемости в 2,2 раза, уменьшило длительность эпизодов заболеваний и число дней с временной утратой трудоспособности у родителей пациентов. Эти мероприятия привели к снижению экономических затрат.

У тридцати пациентов, получавших комплексную терапию, после первого курса лечения отмечена нормализация или тенденция к нормализации показателей иммунологического статуса и, как следствие - изменение гормонального статуса. У 22-х пациентов при улучшении клинической картины лабораторные показатели

не изменились, и им был предложен повторный курс терапии, на который было получено информированное согласие. При повторных курсах циклоферона заболеваемость у этой группы детей снизилась уже в 2,3 раза, уменьшилась длительность отдельного эпизода на 2-3 дня, уменьшились проявления синдрома периферической лимфаденопатии. Прием циклоферона в сочетании с применением немедикаментозной терапии благоприятно повлиял на состояние клеточного и гуморального иммунитета. Побочных эффектов от применения препарата выявлено не было, отдаленные результаты приема препарата в течение полутора лет показали отсутствие осложнений от приема лекарственного средства.

Обширный арсенал лекарственных средств против острых респираторных инфекций делает возможным рациональную фармакотерапию этих заболеваний. Эффективная их профилактика и лечение могут быть достигнуты путем дальнейшей оптимизации схем профилактических и лечебных мероприятий. Прежде всего, имеется в виду наиболее эффективное сочетание

Таблица 14. Сравнительная характеристика иммунологического статуса ЧДБ дошкольного возраста до и после проведенного лечения (циклоферон)

Показатели		Здоровые дети, n=20	До лечения, n=40	После лечения, n=23
CD ₃	%	57,5 ± 5,9	50,4 ± 6,3	54,8 ± 5,0
	абс	1,73 ± 0,01	1,17 ± 0,008*	1,86 ± 0,01*
CD ₈	%	12,5 ± 0,6	9,9 ± 0,6*	13,8 ± 0,6
	абс	0,445 ± 0,01	0,144 ± 0,006*	0,399 ± 0,003
CD ₄	%	17,5 ± 2,4	11,2 ± 0,9	20,5 ± 1,8
	абс	0,62 ± 0,01	0,236 ± 0,008*	0,61 ± 0,005
Индекс супрессии	%	1,8 ± 0,1	0,9 ± 0,001	1,9 ± 0,001
	абс	2,1 ± 0,2	1,1 ± 0,01	2,5 ± 0,001
CD ₂₂	%	12,4 ± 0,6	18,2 ± 1,9	14,3 ± 1,8
	абс	0,265 ± 0,1	0,44 ± 0,01	0,302 ± 0,002
IgG	г/л	11,2 ± 0,1	10,6 ± 2,7	11,9 ± 0,7
IgM	г/л	1,1 ± 0,1	0,6 ± 0,3	1,2 ± 0,2
IgA	г/л	1,7 ± 0,1	1,3 ± 0,4	1,7 ± 0,3
НСТ		14,2 ± 0,1	134,5 ± 0,3	14,8 ± 0,4
ИНИ		0,4 ± 0,1	0,8 ± 0,1	0,5 ± 0,1

* - $p < 0,05$ по сравнению с показателями здоровых детей

Таблица 15. Показатели неспецифической резистентности

Показатели	Ед. измерения	До лечения, n=30	После лечения, n=25
Лейкоциты	г/л	5,1 ± 0,6	6,7 ± 0,3
Нейтрофилы	%	54,09 ± 0,3*	46,0 ± 0,3
Фагоцитарное число	%	62,3 ± 0,3	45,1 ± 0,1
Фагоцитарный индекс	%	1,4 ± 0,1	1,0 ± 0,1
Коэффициент завершенности фагоцитоза	(абс)	0,65 ± 0,1	0,50 ± 0,1
Титр агглютина	(абс)	159 ± 1,5	150,0 ± 0,5
Активность лизоцима	%	57,7 ± 1,3	50,0 ± 1,3
ЦИК	г/л	0,43 ± 0,01	0,40 ± 0,001
ИПНР	(абс)	105,6 ± 1,2	110,1 ± 0,2

* - $p < 0,05$ по сравнению с показателями здоровых детей

Таблица 16. Частота и длительность у ЧДБ после применения циклоферона

Показатели	До лечения, n=35	После лечения, n=25
Кратность/год	7,9 ± 1,2	4,5 ± 1,2*
Общая продолжительность/год	83,5 ± 3,6	39,3 ± 2,7*
Длительность одного эпизода	10,5 ± 0,5	8,2 ± 0,1*

* - $p < 0,001$ по сравнению с показателями до лечения

использования комплекса этиотропных, иммунокорригирующих, патогенетических и симптоматических препаратов. При этом необходимо учитывать сроки проведения терапии, этиологию инфекции и патогенетические особенности течения заболевания.

Литература

- Анатомо-физиологические особенности и методика исследования органов дыхания у детей: учеб.-метод. пособие / М.В. Чичко [и др.]. – Минск: Изд-во БГМУ, 2002. – 24 с.
- Антибактериальная терапия острой внебольничной пневмонии у детей / А.В. Папаян [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2001. – № 2. – С. 34–37.
- Артамонов Р.Г. Бронхиты у детей / Р.Г. Артамонов // Российский педиатрический журнал. – 2000. – № 5. – С. 58–59.
- Василевский, И.В. Особенности диагностики пневмоний у детей / И.В. Василевский // Медицинские знания. – 2008. – №1. – С. 7–8.
- Геппе, Н.А. Внебольничные пневмонии. Диагностика и лечение / Н.А. Геппе, М.Н. Снегоцкая, Е.М. Евдокимов // Практика педиатра. – 2005. – №10. – С. 3–7.
- Гобец, А.А. Комплексный подход к изучению патогенеза острой пневмонии у детей раннего возраста / А.А. Гобец // Педиатрия. – 1996. – № 6. – С. 86–87.
- Жерносек, В.Ф. Острые пневмонии у детей: стартовая антибактериальная терапия типичных пневмоний в условиях стационара / В.Ф. Жерносек // Медицинские новости. – 2006. – № 10. – С. 32–38.
- Жерносек, В.Ф. Рациональная антибиотикотерапия острых заболеваний органов дыхания у детей на догоспитальном этапе / В.Ф. Жерносек // Медицинские новости. – 2005. – № 11. – С. 39–44.
- Жерносек, В.Ф. Роль и место кипферона среди современных иммуномодуляторов в практике врача-педиатра / В.Ф. Жерносек, Т.П. Дюбокова // Медицинские новости. – 2006. – № 6. – С. 75–82.
- Иммунитет и микробиоценоз здоровых новорожденных детей (пособие для врачей) / Г.В. Яцык [и др.] // Справочник педиатра. – 2006. – № 5. – С. 9–33. Иммуноглобулины в комплексном лечении перинатальных инфекций у недоношенных новорожденных / И.О. Крыжановская [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2006. – № 2. – С. 24–26.
- Иммунокорригирующая терапия: препараты и перспективы / В.П. Кузнецов [и др.] // Иммунология. – 2000. – № 5. – С. 165–176.
- Иммунотерапевтические возможности применения ликопида в педиатрии: методическое пособие для врачей / Е.И. Алексеева [и др.]. – Москва: Пептек, 2005. – 27 с.
- Инфекции респираторного тракта у детей раннего возраста / Г.А. Самсыгина [и др.]; под общ. ред. Г.А. Самсыгиной. – М.: Миклош, 2006. – 279 с.
- Кондрашин, Ю.И. Перспективы использования нового отечественного иммунобиологического препарата «Кипферон, суппозитории для ректального и вагинального применения» в терапии вирусных и бактериальных инфекций у детей / Ю.И. Кондрашин, А.К. Денисов // Педиатрия. – 2007. – №2. – С. 83–86.
- Коровина, Н.А. Острые респираторные инфекции у детей: современные возможности иммунопрофилактики и иммунотерапии / Н.А. Коровина, А.Л. Заплатников // Вестник педиатрической фармакологии и нутрициологии. – 2007. – № 4. – С. 4–9.
- Коровина, Н.А. Принципы антибактериальной терапии тяжелых и осложненных пневмоний у детей раннего возраста / Н.А. Коровина, А.Л. Заплатников // Лечащий врач. – 2005. – № 1. – С. 44–47.
- Мартынова, И.А. Принципы терапии осложненного течения респираторно-вирусных инфекций у детей / И.А. Мартынова, О.В. Родионова, А.С. Кветная // Российский педиатрический журнал. – 2004. – № 4. – С. 38–43.
- Мачулина, Л.Н. Комплексная оценка состояния здоровья ребенка: учеб.-метод. пособие / Белорусская медицинская академия последипломного образования; авт.-сост. Л.Н. Мачулина. – Минск, 2004. – 120 с.
- Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем. Десятый пересмотр (МКБ 10): краткий вариант / редкол.: И.Б. Зеленкевич [и др.]. – Минск: ООО «Асар», 2001. – 400 с.
- Новиков, Д.К. Иммунокоррекция, иммунопрофилактика, иммунореабилитация / Д.К. Новиков, П.Д. Новиков, Н.Д. Титова. – Витебск: ВГМУ, 2006. – 198 с.
- Новые аспекты клинического применения интерферона и его индукторов / И.С. Горещкая [и др.] // Медицинские новости. – 2005. – № 4. – С. 9–11.
- Пневмонии у детей / С.Ю. Каганов [и др.]; под общ. С.Ю. Каганова. – М.: Медицина, 1995г. – 304 с.
- Рябова, Т.М. Антибактериальная терапия пневмоний у детей раннего возраста / Т.М. Рябова // Вестник Витебского Государственного медицинского университета. – 2004. – №1. – С. 69–73.
- Рябова, Т.М. Бронхиты у детей грудного возраста: современные подходы к терапии / Т.М. Рябова // Рецепт. – 2007. – №1. – С. 110–114.
- Рябова, Т.М. Клинико-рентгенологические особенности течения острых пневмоний у новорожденных и детей грудного возраста / Т.М. Рябова // Вестник Витебского Государственного медицинского университета. – 2005. – №3. – С. 52–56.
- Рябова, Т.М. Особенности гормонального статуса детей грудного возраста с острой бронхолегочной патологией / Т.М. Рябова // Охрана материнства и детства. – 2007. – №2. – С. 22–25.
- Рябова, Т.М. Острые пневмонии у детей раннего возраста / Т.М. Рябова // Вестник Витебского Государственного медицинского университета. – 2003. – №4. – С. 50–55.
- Самсыгина, Г.А. Антибиотики в лечении острых бронхитов у детей / Г.А. Самсыгина // Лечащий врач. – 2001. – № 1. – С. 12–16.

29. Самсыгина, Г.А. Аугментин в лечении инфекции дыхательных путей у детей / Г.А. Самсыгина // Педиатрия. – 2000. – № 1. – С. 38–40.
30. Самсыгина, Г.А. Длительный кашель у детей: причины, патогенез и принципы терапии / Г.А. Самсыгина // Педиатрия. – 2005. – № 5. – С. 85–91.
31. Самсыгина, Г.А. Кларитромицин в лечении острых бактериальных бронхитов у детей раннего возраста / Г.А. Самсыгина, К.А. Охлопкова // Педиатрия. – 2001. – №1. – С. 47–49.
32. Самсыгина, Г.А. Клиническая эффективность Октагама – иммуноглобулина для внутривенного введения у детей первого года жизни / Г.А. Самсыгина, Т.А. Дудина // Педиатрия. – 2001. – № 3. – С. 83–85.
33. Самсыгина, Г.А. Лечение кашля у детей / Г.А. Самсыгина // Педиатрия. – 2004. – № 3. – С. 84–92.
34. Сапа, Ю.А. Острые бронхиты у детей / Ю.А. Сапа, В.А. Прокура // Справочник педиатра. – 2005. – №10. – С. 50–58.
35. Сенцов Т.Б. Возможности иммуномодулирующей терапии в практике педиатра / Т.Б. Сенцов // Справочник педиатра. – 2006. – № 6. – С. 30–45.
36. Синдром воспаления дыхательных путей у детей. Особенности иммунного ответа, персистенции вирусов, дифференциальная диагностика, подходы к лечению и профилактике/ под редакцией М.Г.Романцова. - «Просвещение-Юг», Краснодар, 2012.- С.113-125.
37. Стремоухов, А.А. Лечение острых респираторных вирусных инфекций / А.А. Стремоухов, А.Ф. Комлев // Медицинские новости. – 2004. – № 12. – С. 47–51.
38. Сукало, А.В. Лечение и профилактика заболеваний верхних дыхательных путей / А. В. Сукало // Рецепт. – 2007. – № 5. – С. 47–49.
39. Таточенко, В.К. Пневмония у детей / В.К. Таточенко // Справочник педиатра. – 2006. – № 7. – С. 5–29.
40. Таточенко, В.К. Антибактериальная терапия пневмонии у детей / В.К. Таточенко, Е.Ф. Середа, А.М. Федоров // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2000. – № 1. – С. 77–88.
41. Таточенко, В.К. Лечение острых респираторных заболеваний у детей / В.К. Таточенко // Лечащий врач. – 2005. – № 7. – С. 50–55.
42. Шабалов, Н.П. Пневмонии у детей раннего возраста / Н.П. Шабалов // Лечащий врач. – 2003. – № 2. – С. 16–22.
43. Щегловитова, О.Н. Новые возможности топической противовирусной терапии острых респираторных вирусных инфекций / О.Н. Щегловитова // Медицинские новости. – 2007. – №3. – С. 19–20.
44. Эффективность иммуномодулирующего препарата Кипферон в комплексной терапии острых пневмоний у детей / В.А. Алешкин [и др.] // Педиатрия. – 2007. – № 3. – С. 94–98.
45. Berti, I. Pneumonia in children / I. Berti, D. Faraguna // N Engl J Med. – 2002. – Vol. 346, № 24. – P. 1916.
46. Etiology and treatment of community acquired pneumonia in children / B. Ostro [et al.] // J Pharm Belg. – 2007. – Vol. 62, № 1. – P. 21–24.
47. File, T.M. The epidemiology of respiratory tract infections / T.M. File // Semin Respir Infect. – 2000. – Vol. 15, № 3. – P. 184–194.
48. Fleming, D.M. The management of acute bronchitis in children / D.M. Fleming, A.J. Elliot // Expert Opin Pharmacother. – 2007. – Vol. 8, № 4. – P. 415–426.
49. Gendrel, D. Community-acquired pneumonia in children: etiology and treatment / D. Gendrel // Arch Pediatr. – 2002. – Vol. 9, № 3. – P. 278–288.
50. Hale, K.A. Antibiotics in childhood pneumonia / K.A. Hale, D. Isaacs // Paediatr Respir Rev. – 2006. – Vol. 7, № 2. – P. 145–151.
51. Lerou, P.H. Lower respiratory tract infections in children / P.H. Lerou // Curr Opin Pediatr. – 2001. – Vol. 13, № 2. – P. 200–206.
52. Lozano, J.M. Bronchiolitis / J.M. Lozano // Clin Evid. – 2005. – № 14. – P. 285–297.
53. Malek, E. Etiology and treatment of community acquired pneumonia in children / E. Malek, P. Lebecque // J Pharm Belg. – 2007. – Vol. 62, № 1. – P. 21–24.
54. McCracken, G.H. Diagnosis and management of pneumonia in children / G.H. McCracken // Pediatr Infect Dis J. – 2000. – Vol. 19, № 9. – P. 924–928.
55. Olivier-Weil, C. Lower respiratory tract infections in the child / C. Olivier-Weil // Presse Med. – 2002. – Vol. 31. – P. 13–14.
56. Plusa, T. Fenspiride in patients with acute bronchitis / T. Plusa, A. Ochwat // Pol Merkurius Lekarski. – 2005. – Vol. 109, № 19. – P. 32–36.
57. Klig, J.E. Lower respiratory infections in children / J.E. Klig, L. Chen // Curr Opin Pediatr. – 2003. – Vol. 15, №1. – P. 121–126.
58. Wark, P. Bronchitis (acute). / P.Wark // Clin Evid. – 2006. – № 6. – P. 1996–2005.

Etiopathogenic aspects of treatment of respiratory diseases in children and adolescents

I.M. Lysenko, G.K. Barkun, L.N. Zhuravleva, O.V. Matsiushchanka

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

Abstract

This article contains information about etiological and pathogenetic treatment of respiratory diseases in children of different ages. The role of cycloferon in treatment of such pathologies is separately described in this article. The results of our study will be very helpful in the work of doctors in pediatrics, allergology, immunology and rehabilitation of frequently ill children.

Key words: respiratory diseases, immunomodulating therapy, cycloferon, children.

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ

Возможности консервативного лечения пролапса тазовых органов у женщин

¹ А.А. Куликов, ¹ О.А. Пересада, ² С.В. Соловей, ¹ Г.С. Котова¹ ГУО БелМАПО, Республика Беларусь² УЗ «3-я городская клиническая больница им. Е.В. Клумова» г. Минск

Реферат

Пролапс тазовых органов – одна из наиболее распространенных гинекологических патологий в современном мире. Это состояние может протекать как бессимптомно, так и существенно снижать качество жизни женщин. Консервативное лечение пролапса тазовых органов способно устранить симптомы данного заболевания и существенно улучшить качество жизни пациента. Консервативное лечение является безопасным, эффективным и экономически выгодным.

Ключевые слова: пролапс тазовых органов, вагинальные конусы, пессарии, тренировка мышц тазового дна, дисфункция тазового дна.

О проблеме: ООН прогнозирует, что к 2025 году число лиц старше 60 лет достигнет 1,2 миллиарда, а к 2050 году пожилых людей в развитых странах будет вдвое больше, чем детей [1]. Пролапс тазовых органов (ПТО) является бичом современной гинекологии. По данным официальной статистики, в Республике Беларусь каждая пятая пациентка, обратившаяся к гинекологу, предъявляет жалобы, связанные с различной степенью данной патологии [2]. В современной медицине особое внимание сосредоточено на улучшении качества жизни (КЖ) пациентов, минимизации осложнений и улучшении отдаленных результатов лечения. Учитывая распространенность данной патологии и, соответственно, ее коммерциализацию, многие источники информации по данной тематике, особенно в сети Интернет часто являются не только неполными, но и предвзятыми [7]. **Целью** данной работы был поиск научных работ по заданной теме, их анализ и обобщение полученных результатов, что позволит объективно судить о возможностях консервативного лечения ПТО.

ПТО – сложная медико-социальная проблема, которая усугубляется как нежеланием женщины обсуждать данную ситуацию даже с врачом, так и невниманием к I и II стадиям заболевания со стороны акушеров-гинекологов первичного звена.

Одним из старейших способов лечения данной патологии является тренировка мышц тазового дна (МТД). За время развития гинекологии было предложено немало способов тренировки МТД. Наиболее известный способ предложил в 1952 году американский акушер-гинеколог Арнольд Кегель [14]. На сегодняшний день тренировка МТД прочно вошла не только в международные протоколы лечения ПТО I-II стадии [6] и реабилитации в послеродовом периоде, но и с успехом применяются во время беременности [4]. К сожалению, несмотря на простоту, эффективность, экономическую

целесообразность и безопасность, как показывают проведенные исследования, даже в развитых странах данная методика используется не так часто, как следовало бы [3].

В 2016 году было опубликовано исследование о влиянии на КЖ терапии ПТО с использованием тренировок МТД и изменением образа жизни, по сравнению с изолированным изменением образа жизни (группа контроля) у пациенток с опущением тазовых органов. При сравнении двух групп, эффективность от комплексной терапии (с тренировкой МТД) была выше на 15 %, чем в контрольной группе [9].

В опубликованном в 2015 году мета-анализе об эффективности тренировок МТД при ПТО, включающем в себя 13 исследований (2 340 пациентов), было продемонстрировано значительное улучшение КЖ и показателей мышечной работы при применении тренировок МТД. В тоже время, влияния на необходимость дальнейшего лечения обнаружено не было. Однако, вопрос о результативности последующего хирургического лечения у пациентов с тренировкой МТД и без остался без ответа и требует дальнейших научных изысканий [10].

Отдельного внимания заслуживает вопрос по ведению пациенток в постменопаузе. Будет ли эффективна тренировка МТД в данной возрастной группе? В 2015 году в журнале «Maturitas» (официальный журнал Европейской ассоциации по менопаузе и андропаузе) была опубликована работа, посвященная данной проблеме, в которой было продемонстрировано улучшение состояния пациентов с передним пролапсом и стрессовым недержанием мочи (СНМ) при тренировке МТД [12].

Как следует из вышеизложенного, тренировка МТД у пациентов с ПТО является не только обоснованной, но и необходимой для улучшения их КЖ. Соответственно возникает вопрос о том, как ее лучше осуществлять.

Метод который предложил Арнольд Кегель, прост и не требует финансовых затрат ни от пациента, ни от системы здравоохранения [14]. В 1985 С. Плевник предложил использовать влагалищные конусы, как более эффективный, по его мнению, способ тренировки МТД [13], хотя подобные приспособления человечество использовало задолго до его работ, именно он является официальным пионером данного направления в медицине (рисунок 1).

На протяжении многих лет велись споры о сравнительной эффективности данных методов, которые были окончательно решены лишь в 2013 году, после публикации в Библиотеке Кохрейновского сотрудничества систематического обзора, свидетельствующего о большей эффективности упражнений с использованием влагалищных конусов относительно упражнений Кегеля для укрепления МТД и лечения СНМ [5].

Говоря о консервативном лечении ПТО, нельзя не учитывать возможности одного из древнейших лечебных направлений медицины – физиотерапии. Физиотерапевтическое лечение патологии тазового дна прочно вошло в современную гинекологическую практику. Такие методы как, электростимуляция и тренировка МТД с применением биологической обратной связи (БОС) продемонстрировали лучший эффект, чем упражнения Кегеля [38], но в сравнении с применением влагалищных конусов данные не столь однозначны. Использование электростимуляции МТД по сравнению с использованием влагалищных конусов статистически не увеличивает силу МТД, а также не улучшает исход лечения СНМ и не уменьшает количество эпизодов подтекания мочи [33].

Хотя данные методы сопоставимы как по клиническим исходам, так и по возникновению дискомфорта при их использовании [34], электростимуляция МТД имеет ряд существенных недостатков по сравнению с использованием влагалищных конусов. Основной недостаток электростимуляции МТД – это невозможность выполнения данной методики женщиной самостоятельно и, соответственно, необходимость постоянной явки в лечебное учреждение, что существенно снижает социальную активность женщины.

При сравнении БОС и тренировки с влагалищными конусами в одном многоцентровом исследовании, было продемонстрировано улучшение результата в группе БОС [36]. Во многом данный эффект был обусловлен,

по мнению авторов, более длительной работой физиотерапевта с пациентом и большей приверженности к лечению со стороны женщин в группе БОС. К сожалению, БОС пока несет в себе те же неудобства, что и электростимуляция: «привязка» пациента к врачу, что ограничивает социальную активность женщины и, соответственно, пагубно сказывается на ее КЖ. Внушают оптимизм публикации в международных журналах об эффективном использовании «домашних БОС аппаратов» для тренировки МТД с использованием смартфонов через Bluetooth [35].

Информацией к размышлению являются данные многоцентрового исследования, проведенного в Китае, о различных вариантах реабилитации тазового дна у женщин после родов [37]. По результатам данного исследования следует, что электростимуляция и БОС статистически улучшили объективные показатели состояния тазового дна, по сравнению с влагалищными конусами. Но по КЖ и качеству сексуальной жизни статистической разницы нет. Поскольку ПТО не поддается радикальному консервативному лечению, основной целью данного лечения является улучшение КЖ пациента, соответственно, на данном этапе влагалищные конусы являются более предпочтительными в основной массе пациенток с незначительными степенями ПТО.

Сегодня происходит активное внедрение лазерных технологий в стандарты лечения многих заболеваний, и терапия ПТО не является исключением. Применение лазера в лечении ПТО последние годы активно рекламируется в СМИ как новый безопасный и эффективный способ лечения ПТО I-II ст. Но, к сожалению, в настоящее время нет объективных данных об эффективности данного метода в лечении ПТО. На проходившем XXIX международном конгрессе «НОВЫЕ ТЕХНОЛОГИИ в диагностике и лечении гинекологических заболеваний» в Москве было доложено о наработках в данной области [39]. В последующей дискуссии с участием ведущих мировых специалистов так и не было выработано единое мнение о применении лазерной технологии в коррекции ПТО. Примечательно мнение академика Адамян Л.В., о том, что лазерные технологии могут применяться по желанию женщины как безопасная процедура с краткосрочным эффектом и, что немало важно, дающая хороший психологический эффект. Вопрос о ее долгосрочных эффектах будет решен позже, когда будет накоплен больший массив пациентов.

На сегодняшний день с уверенностью можно утверждать, что ПТО не поддается радикальному консервативному лечению, а симптомы ПТО III и IV стадии по POP-Q невозможно устранить с помощью тренировок и электростимуляции МТД и БОС-терапии. Данную ситуацию разрешить возможно только хирургически, однако, в силу многих факторов, это не всегда возможно и целесообразно. Симптоматическая терапия ПТО тяжелых степеней занимала умы многих поколений практикующих гинекологов. Еще до эры «безопасной хирургии» были попытки восстановить нормальную анатомию тазового дна с помощью различных конструкций (рисунок 2).



Рисунок 1. Современные влагалищные конусы производства компании ЗАО «Медицинское предприятие Симург»

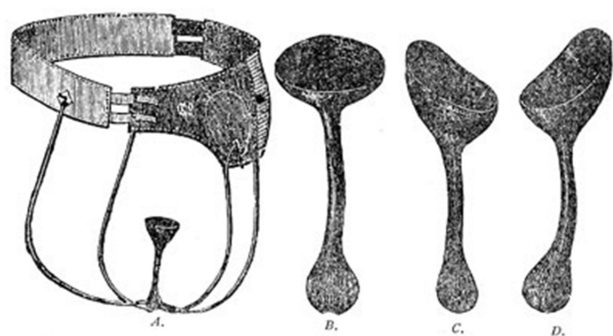


Рисунок 2. Приборы для коррекции ПТО (From Diseases of Women, 1922, by Dr. Harry Crossen)

Эволюция консервативных способов лечения тяжелых ПТО шла вместе с разработкой новых способов их хирургической коррекции. Постепенно данные системы преобразились в хорошо узнаваемые гинекологами во всем мире pessaries. Несмотря на то, что в настоящее время проведение реконструктивных операций на тазовом дне не несет большого риска жизни и здоровью пациента, pessaries прочно вошли в гинекологическую практику. На сегодняшний день в продаже имеется множество модификаций pessaries, которые отличаются по форме, размеру и материалу изготовления (рисунок 3).

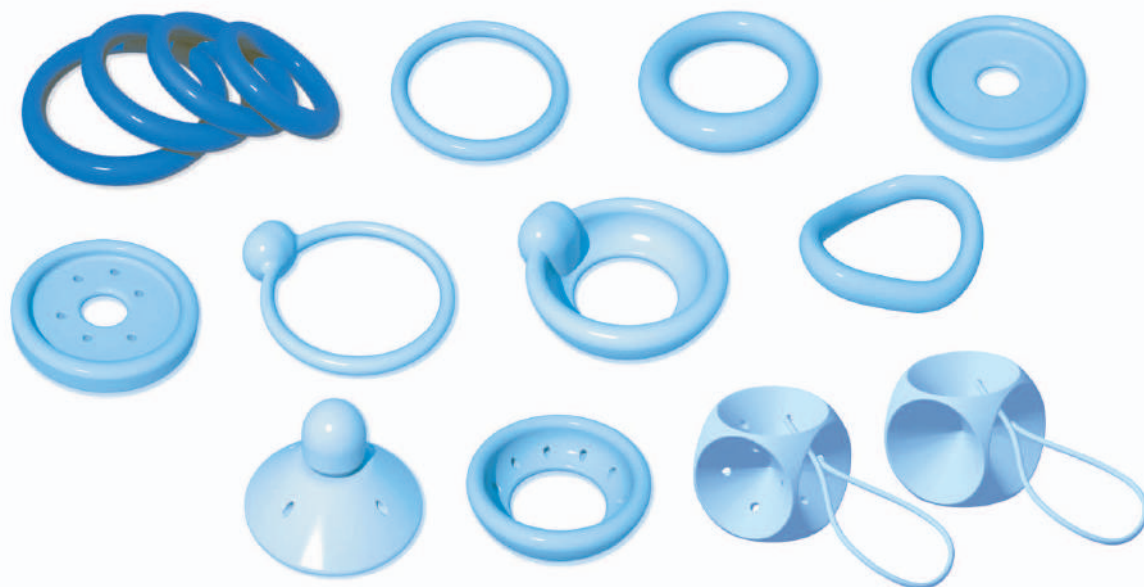


Рисунок 3. Пессарии производства компании ЗАО «Медицинское предприятие Симург»

За столетия их принцип действия не изменился: приблизить анатомию тазовых органов к физиологической норме за счет создания дополнительной опоры структурам таза (рисунок 4). Правильно подобранный pessary не мешает женщине в повседневной жизни и незаметен для окружающих, что немаловажно для ее психоэмоционального состояния.

Результативность применения pessaries для коррекции ПТО является бесспорным фактом [17, 18, 19, 21, 25, 30] и с успехом применяется многими поколениями практикующих гинекологов во всем мире [8, 26]. Хотя пес-

сарии не способны к радикальному лечению ПТО, они позволяют устранить симптомы пролапса, что положительно влияет на КЖ женщин [18]. Так, в 2006 в Канаде завершилось многоцентровое исследование, целью которого была в том числе и оценка эффективности применения pessaries у женщин с ПТО. В приведенном исследовании, которое включало 1216 женщин, эффективность pessaries совместно с заместительной гормональной терапией (системной или местной) была успешна в 83 % случаев [15]. Такими показателями обладают далеко не все способы хирургической реконструкции тазового дна. В 2015 году экспертами FIGO было продемонстрировано, что в случае апикального ПТО эффективность pessaries сопоставима по результатам и эффективности с сакрокольповагинопексией [17] – «золотым стандартом» в хирургическом лечении данной патологии, по мнению экспертов FDA [16]. Таким образом, применение pessaries при ПТО демонстрирует отличную эффективность при минимальных рисках для пациента.

Приняв во внимание меньшую частоту осложнений и более низкую стоимость, pessaries предстают в более выгодном свете по сравнению с хирургическими способами коррекции ПТО. Не удивительно, что многие авторы рекомендуют pessaries в качестве первой линии коррекции ПТО, в том числе и осложненного СНМ [29, 31, 32].

При анализе причин неудовлетворенности женщин при применении pessaria, основной является трудность в установке и извлечении. В приведенном исследовании справедливо указывается на необходимость более пристального «внимания» со стороны врача к пациентке, решившей установить pessary, в течение первых 6 месяцев его использования [20].

Правильный подбор pessaria зависит не только от объективного состояния пациента, но и от фирмы производителя данного изделия. Особо стоит подчеркнуть, что стандартные правила не являются абсолютными, т.к.

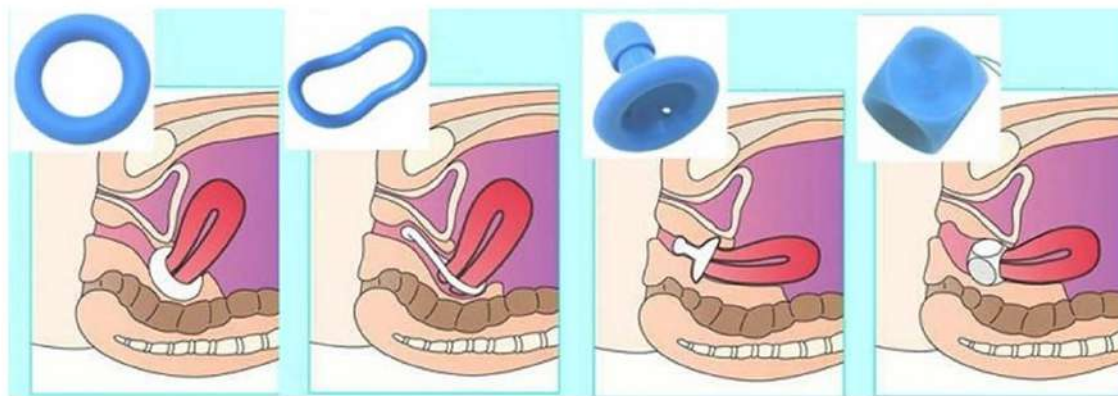


Рисунок 4. Схематическое расположение пессариев в теле пациентки

каждая женщина уникальна, выработать универсальные правила невозможно, а, следовательно, подбор оптимального пессария во много зависит от знаний, опыта и «клинического чутья» лечащего врача.

Основными осложнениями при использовании пессариев являются обильные выделения из половых путей и эрозии слизистой влагалища. Важным прогностическим фактором развития данных осложнений является длина влагалища менее 6 см и ширина входа во влагалище более 4 поперечных пальцев [19]. Для минимизирования рисков возникновения осложнений необходим грамотный подбор пессария и правильный уход за ним, согласно указанию компании производителя.

Особый вопрос: применение пессариев в гериатрической практике. К сожалению, далеко не редкие ситуации, когда в общении с пожилым пациентом, страдающим ПТО, фигурирует давнишний стереотип: Какие в вашем возрасте операции? В консультации пусть «кольцо» поставят! Досаден тот факт, что это может сказать не только обыватель, но и практикующий гинеколог. В умах многих закрепился тот факт, что пессарии единственный выбор у пожилых пациентов, а молодых женщин нужно оперировать. Это утверждение неверно по своей сути! Да, безопасность пессариев превышает хирургические способы лечения, а эффективность – не уступает оным, но не стоит рассматривать пессарии у пожилых пациентов как единственный вариант лечения, о чем справедливо указывают в современной научной литературе [11]. Хотя действительно, пессарии в гериатрической практике – основной способ лечения ПТО [27], но далеко не единственный. Обратная сторона медали – не каждая молодая пациентка готова к операции, и для них пессарий – тот выбор, которого их пытаются лишиться патерналистски настроенные врачи. В современных реалиях к каждой пациентке с ПТО необходим индивидуальный подход с оценкой возможных рисков, основанный на современных знаниях и клиническом опыте практикующих врачей, для достижения того результата, который хочет пациент, приемлемым для него способом.

Резюмируя вышеизложенное, приведем данные обзора, опубликованного в 2013 году, касающегося применения пессариев при ПТО и СНМ в *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada*, одном из самых авторитетных медицинских журналов в мире [28]:

1. Пессарии необходимо рассматривать у всех женщин с ПТО и/или СНМ (II-1A).
2. Осложнения при использовании пессария обычно минимальны, вагинальные выделения – наиболее распространенная жалоба (II-3).
3. Вагинальные эрозии можно лечить путем удаления пессария и опционального добавления эстрогенов вагинально (II-2).
4. Уровень удовлетворенности при использовании пессария обычно очень высок (II-2).

При всех достоинствах пессариев, в этой методике есть один явный изъян, пессарии – это симптоматическая терапия ПТО, которая не устраняет причины заболевания. Соответственно – необходимо постоянное их ношение. Это может вызывать психоэмоциональный дискомфорт у пациента, что отражается в более высоком уровне «удовлетворенности» женщин от хирургического лечения [22]. Этот факт, предположительно, объясняется посылом: «Раз и навсегда!». Хотя рецидивы после операции по поводу хирургической коррекции ПТО, особенно при классических операциях, далеко не редки [23, 24], операция рассматривается пациентом как средство радикального лечения, в то время как пессарии – лишь убирают симптоматику заболевания. В современной медицине приоритетным направлением является КЖ пациента, соответственно, выбор того или иного метода во много определяет пациент. Задача хорошего врача гинеколога – дать женщине выбрать из многих методов именно тот метод, который устроит именно ее. Соответственно, врачи как первичного звена, так и стационаров должны быть осведомлены обо всех возможностях терапии ПТО, будь то тренировка МТД, пессарии или хирургическое лечение, а не быть пренебрежительно невежественными в этой сложной и деликатной теме женского здоровья.

Резюмируя: пессарии – хорошая альтернатива хирургическому лечению ПТО, а у женщин с противопоказанием к хирургическому лечению или отказавшимся от него – основной способ лечения.

Выводы

Проблема ПТО в современном мире является актуальной и востребованной. Начинать лечение ПТО необходимо с момента его выявления, не дожидаясь жалоб

пациентов и снижения их КЖ. Консервативное лечение малых форм ПТО – первая линия терапии данной патологии, должно быть шире внедрено в практику здравоохранения. Физиотерапевтическое лечение ПТО может применяться у женщин с ПТО при отсутствии эффекта от тренировок МТД с/без влагалищных тренажеров.

Пессарии – простой и эффективный способ коррекции ПТО. Применение пессариев безопаснее хирургического лечения, но не способно радикально вылечить пациента. Решение о выборе метода лечения ПТО должен принять пациент после предоставления врачом полной и объективной информации о возможностях и рисках как хирургического, так и консервативного лечения.

Литература

1. Пан Ги Мун / Послание по случаю Международного дня пожилых людей // URL: <http://www.un.org/ru/sg/messages/2013/olderpersonsday.shtml>
2. Форма №1 Государственной статистической отчетности (заболеваемость) за 2010 год: утв. постановлением Национального статистического комитета Республики. Беларусь 10.09.2009. № 162.
3. Lamin E et al / Pelvic Floor Muscle Training: Underutilization in the USA. // *Curr Urol Rep.* 2016 Feb; 17(2):10.
4. Sangsawang B et al / Is a 6-week supervised pelvic floor muscle exercise program effective in preventing stress urinary incontinence in late pregnancy in primigravid women?: a randomized controlled trial. // *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2016 Feb;197:103-10.
5. Herbison GP, Dean N. / Weighted vaginal cones for urinary incontinence. // *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 Jul 8; 7.
6. Hagen S et al / Individualised pelvic floor muscle training in women with pelvic organ prolapse (POPPY): a multicentre randomised controlled trial. // *Lancet.* 2014 Mar 1; 383 (9919): 796-806.
7. Kakos AB et al / Quality of information on pelvic organ prolapse on the Internet // *Int Urogynecol J.* 2015 Apr; 26(4):551-5.
8. Кривский Л.А. и др. / Руководство по женским болезням // Ленинград – 1927 – с. 640-641.
9. Due U et al / Lifestyle advice with or without pelvic floor muscle training for pelvic organ prolapse: a randomized controlled trial // *Int Urogynecol J.* 2016 Apr; 27(4):555-63.
10. Li C et al / The efficacy of pelvic floor muscle training for pelvic organ prolapse: a systematic review and meta-analysis // *Int Urogynecol J.* 2015 Sep 25.
11. Thiagamoorthy G et al / Management of prolapse in older women // *Post Reprod Health.* 2014 Mar 13;20(1):30-35.
12. Fabíola K. Alves et al / A pelvic floor muscle training program in postmenopausal women: A randomized controlled trial // *MATURITAS the European Menopause Journal* 2015 Jun. 81(2):300-305.
13. Plevnik, S. New method for testing and strengthening of pelvic floor muscles / S. Plevnik // *Proceedings of the 15th Annual Meeting of the International Continence Society.* – London, 1985. – P. 267–268.
14. Kegel, A. H. The nonsurgical treatment of genital relaxation; use of the perineometer as an aid in restoring anatomic and functional structure / A.H. Kegel // *Ann West Med Surg.* – 1948. – № 2(5). – P. 213-216.
15. Hanson LA et al / Vaginal pessaries in managing women with pelvic organ prolapse and urinary incontinence: patient characteristics and factors contributing to success // *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct.* 2006 Feb;17(2):155-9
16. Urogynecologic Surgical Mesh: Update on the Safety and Effectiveness of Transvaginal Placement for Pelvic Organ Prolapse / FDA July 2011
17. Betschart C. et al / Management of apical compartment prolapse (uterine and vault prolapse): A FIGO Working Group report. // *Neurourol Urodyn.* 2015 Oct 20.
18. Lekskulchai O, Wanichsetakul P. / Factors Affecting Successfulness of Vaginal Pessary Use for the Treatment of Pelvic Organ Prolapse. // *J Med Assoc Thai.* 2015 Apr; 98 Suppl 3:S115-20.
19. Manchana T / Ring pessary for all pelvic organ prolapse. // *Arch Gynecol Obstet.* 2011 Aug; 284(2):391-5.
20. Yang JF et al / Clinical study on silicone pessary in the treatment of pelvic organ prolapse // *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi.* 2012 Jul; 47(7):487-91.
21. Barber MD, Walters MD, Cundiff GW / Responsiveness of the Pelvic Floor Distress Inventory (PFDI) and Pelvic Floor Impact Questionnaire (PFIQ) in women undergoing vaginal surgery and pessary treatment for pelvic organ prolapse. // *Am J Obstet Gynecol.* 2006 May; 194(5):1492-8.
22. Mamik MM et al / Goal attainment after treatment in patients with symptomatic pelvic organ prolapse // *Am J Obstet Gynecol.* 2013 Nov; 209(5):488.e1-5.
23. Groutr, A. / Pregnancy, childbirth and pelvic floor injury. // *Femaleurology* – 3 rd ed., 2008. – P. 533 – 541.
24. M.A. Denman et al. / Reoperation 10 years after surgically managed pelvic organ prolapse and urinary incontinence // *American Journal of Obstetrics & Gynecology.* – 2008. – Vol. 198, № 5. – P. 555–556.
25. Nemeth Z, Nagy S, Ott J. / The cube pessary: an underestimated treatment option for pelvic organ prolapse? Subjective 1-year outcomes // *Int Urogynecol J.* 2013 Oct; 24(10):1695-701.
26. Oliver R, Thakar R, Sultan AH. / The history and usage of the vaginal pessary: a review. // *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2011 Jun; 156(2):125-30.
27. Griebeling TL / Vaginal pessaries for treatment of pelvic organ prolapse in elderly women. // *Curr Opin Urol.* 2016 Mar; 26(2):201-6.
28. Robert M et al. / Technical update on pessary use // *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada.* 2013 Jul; 35(7):664-74.
29. van Geelen JM, Dwyer PL. / Where to for pelvic organ prolapse treatment after the FDA pronouncements? A systematic review of the recent literature. // *Int Urogynecol J.* 2013 May; 24(5):707-18.
30. Gorti M, Hudelist G, Simons A. / Evaluation of vaginal pessary management: a UK-based survey. // *J Obstet Gynaecol.* 2009 Feb; 29(2):129-31.
31. Ding J, et al. / Changes in Prolapse and Urinary Symptoms After Successful Fitting of a Ring Pessary With Support in Women With Advanced Pelvic Organ Prolapse: A Prospective Study. // *Urology.* 2016 Jan; 87:70-5.
32. Culligan PJ / Nonsurgical management of pelvic organ prolapse. // *Obstet Gynecol.* 2012 Apr; 119(4):852-60.
33. Hay-Smith J., et al. / Pelvic floor muscle training for urinary incontinence in women // *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2008, Issue 3.

34. Delneri C. / Pelvic floor rehabilitation. A comparison of two methods of treatment: Vaginal cones versus functional electrical stimulation // *Europa Medicophysica*. – 2000. – № 36(1). – P. 45-48.
35. Starr JA, Drobnis EZ, Cornelius C. / Pelvic Floor Biofeedback via a Smart Phone App for Treatment Of Stress Urinary Incontinence. // *Urol Nurs*. 2016 Mar-Apr;36(2):88-91, 97.
36. Thubert T, Bakker E, Fritel X. / Pelvic floor muscle training and pelvic floor disorders in women // *Gynecol Obstet Fertil*. 2015 May;43(5):389-94.
37. Sun Z. et al. / Postpartum pelvic floor rehabilitation on prevention of female pelvic floor dysfunction: a multicenter prospective randomized controlled study // *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi*. 2015 Jun;50(6):420-7.
38. Lee JB, Choi SY / Effects of Electric Stimulation and Biofeedback for Pelvic Floor Muscle Exercise in Women with Vaginal Rejuvenation Women // *J Korean Acad Nurs*. 2015 Oct;45(5):713-22.
39. Аполихина И.А., Горбунова Е.А. / Опыт применения лазерных технологий в эстетической гинекологии // XXIX международный конгресс «НОВЫЕ ТЕХНОЛОГИИ в диагностике и лечении гинекологических заболеваний» Москва 2016 г.

Possibilities of conservative treatment of pelvic organ prolapse in women

¹A.A. Kulikou, ¹O.A. Peresada, ²S.V. Salavei, ¹H.S. Kotova

¹State Educational Institution "Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education", the Republic of Belarus

²Health care institution "3-rd city clinical hospital named after E.V. Klumov", Minsk

Abstract

Prolapse of pelvic organs is one of the most common gynecological diseases in the world today. This condition can occur as asymptomatic and significantly reduce the quality of life of women. Conservative treatment of pelvic organ prolapse is able to eliminate the symptoms of the disease and significantly improve the quality of life of the patient. Conservative treatment is safe, effective and cost-effective.

Key words: pelvic organ prolapse, vaginal cones, vaginal pessary, training muscles of the pelvic floor, pelvic floor dysfunction.

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ

Пневмонии у новорожденных: особенности этиологии, клинической картины, диагностики**Л.Н. Журавлева**

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»

Реферат

Пневмонии у новорожденных являются одной из тяжелых патологий, обуславливающих повышенную неонатальную заболеваемость и смертность. В период новорожденности пневмония развивается гораздо чаще, чем в другие возрастные периоды. Начало самостоятельного дыхания является одним из самых важных факторов приспособления ребенка к внеутробному существованию; внутриутробное инфицирование и развитие воспалительного процесса – одна из основных причин высокой частоты нарушений респираторной адаптации. Статья содержит обзор данных литературы по этиологии, патогенезу и диагностике пневмонии у новорожденных.

Ключевые слова: новорожденные, пневмония, этиология, клинические проявления, диагностика, недоношенные дети.

Патология дыхательной системы является одной из основных причин высокой заболеваемости и смертности новорожденных детей [1, 2]. Одним из наиболее тяжелых её проявлений являются неонатальные пневмонии. Актуальность изучения неонатальных пневмоний обуславливается ростом тяжести и исхода заболевания. Все чаще стали регистрироваться неонатальные пневмонии с крайне тяжелым и «молниеносным» течением, появляются антибиотикоустойчивые и антибиотикозависимые микроорганизмы, затрудняющие лечение и прогноз заболевания [3, 4].

Заболеваемость пневмонией составляет около 2 % среди доношенных и около 10 % среди недоношенных детей и достигает до 40 % у новорожденных, находящихся в отделении реанимации и интенсивной терапии на различных видах респираторной терапии [5, 6, 7]. В 2007 году M.D. Nissen опубликовал данные о том, что ежегодно в мире от пневмонии умирает от 750 000 до 1,2 млн. новорожденных, что составляет 10 % от мировой детской смертности [8].

Врожденная пневмония – термин, используемый для обозначения воспаления в легких, развившегося у плода еще до рождения или в течение 3-х суток после рождения, при котором поражение легких является основной формой заболевания или частью генерализованного инфекционного процесса [2]. Однако при выявлении пневмонии у ребенка в возрасте старше 48 часов, находящегося в условиях акушерского или педиатрического стационара, довольно трудно провести дифференциальный диагноз между врожденной и нозокомиальной пневмониями, поскольку клиническая манифестация часто не имеет специфических отличий. Вместе с тем, по мнению N.J. Mathers [9], врожденной пневмонией считается заболевание, возникшее с ро-

ждения при наличии положительного теста на культуру трахеального аспирата в течение первых 4 ч после родов.

Некоторые исследователи применяют термин неонатальная пневмония (НП), – объединяющий врожденную, аспирационную и приобретенную пневмонии [1, 2, 4].

Этиология неонатальных пневмоний

Этиология и эпидемиология врожденных и нозокомиальных пневмоний отличаются в зависимости от популяции, к которой принадлежит младенец, установок клиники, особенностей перинатального периода, гестационного возраста и определений пневмонии, принятых в данном регионе [7].

Предрасположенность новорожденных к возникновению инфекционных осложнений может быть обусловлена не только особенностями госпитальных штаммов микроорганизмов, но и состоянием иммунной системы новорожденных детей [10, 11]. Массивная и длительная антибиотикотерапия, проводимая пациентам ОРИТ новорожденных, негативно влияет на биоценоз слизистых оболочек, становление местного и общего иммунитета новорожденного ребенка [12].

Возникновению воспаления в легких у плода и новорожденного способствует отягощенный соматический и акушерско – гинекологический анамнез матери:

- хронические воспалительные заболевания почек (пиелонефриты), особенно если наблюдались обострения заболевания во время беременности;
- нелеченная хроническая очаговая инфекция генитальной сферы (сальпингоофорит, кольпит);
- острые инфекционные заболевания матери во

время беременности (ОРВИ, трахеобронхит, пневмония);

- патологическое протекание беременности (угроза прерывания беременности, истмико-цервикальная недостаточность шейки матки с наложением шва после 20 недели гестации);
- интранатально: преждевременное излитие околоплодных вод с длительным (более 12 часов) безводным периодом;
- имеет значение высокая вирулентность инфицирующих агентов и угнетение иммунологической реактивности у матери, плода и новорожденного (на фоне гестоза более 4 недель, хронической фетоплацентарной недостаточности, хронической внутриматочной гипоксии плода).

Этиологическая структура пневмоний у новорожденных существенно отличается от других возрастных периодов [12]. В этиологии неонатальной пневмонии при трансплацентарном пути инфицирования особое значение имеет цитомегаловирусная, герпетическая инфекции [10]. При перинатальном инфицировании важная роль отводится стрептококкам группы В, кишечной палочке, анаэробным бактериям, хламидиям, микоплазме, цитомегаловирусу, *Haemophilus influenzae*, *Listeria monocytogenes* [7, 8]. Постнатальный путь инфицирования обусловлен коагулазонегативными стафилококками, золотистым стафилококком, синегнойной палочкой, аденовирусами, энтеровирусами, цитомегаловирусами, вирусами гриппа А, В, парагриппа, РС-вирусами, кандидами, кишечной палочкой.

Анализируя данные ряда исследователей следует констатировать, что в современных условиях этиология пневмоний у новорожденных полиморфна. Из микробной инфекции в этиологии заболевания в первую очередь играет роль грамположительная флора, особенно стрептококк с превалированием его пиогенного штамма [13, 14, 15].

Пневмококк, который является одним из основных этиологических факторов внебольничных пневмоний, у новорожденных с врожденными пневмониями отмечается в 3 раза реже. Из группы стафилококков наиболее часто выявляется эпидермальный штамм, и он преобладает над золотистым [8]. На втором месте по частоте в этиоструктуре врожденных пневмоний стоит грамотрицательная флора с преобладанием энтеробактеров [9].

В этиоструктуре отмечается и сочетанная бактериально-бактериальная флора. Причем, по данным ряда авторов, преобладают те же микроорганизмы, что и при моноинфекциях. При микробных ассоциациях также чаще высеваются энтеробактеры. Так, в основном отмечается сочетание энтеробактеров с гемолитическим стрептококком, золотистым стафилококком, синегнойной палочкой. При сочетанной инфекции энтеробактеры с синегнойной палочкой не исключена контаминация. Большинство исследователей также считают ее контаминационной инфекцией, хорошо развивающейся во влажных средах неонатальных реанимационных отделений [7, 8].

При ИФА в крови новорожденных детей с пневмониями в основном выявляются Ig класса G к ЦМВ и ВПГ

и в единичных случаях – к микоплазмам и хламидиям. Так как микоплазма и хламидии не проходят плацентарный барьер, инфицирование происходит интранатально при прохождении плода по родовым путям. А инфицирование ЦМВ и ВПГ происходит в антенатальном периоде, так как Ig класса G выявляются сразу после рождения ребенка [10, 11].

Особую медико-социальную значимость имеют неонатальные инфекции у недоношенных детей. Ранние инфекции у них представлены бактериемией, пневмонией, менингитом, инфекцией мочевой системы, они характеризуются тяжелым течением и смертность от них достигает 40 %, что в 3 раза превышает таковую у недоношенных новорожденных при отсутствии инфекции. Основными их возбудителями являются стрептококки группы В и *Escherichia coli* [12]. Поздние неонатальные инфекции у недоношенных, в том числе и пневмонии, как правило, вызываются нозокомиальной флорой. При этом основные возбудители – коагулазонегативные стафилококки (около 50 % инфекций), *Staphylococcus aureus*, энтерококки, *E. coli*, *Klebsiella* spp., *Pseudomonas* spp., грибы. Риск развития инфекции обратно пропорционален гестационному возрасту и массе тела при рождении и прямо пропорционален степени тяжести состояния новорожденного [8, 12]. По результатам российского исследования, у недоношенных, находившихся на ИВЛ, заболеваемость вентилятор-ассоциированной пневмонией составила 45,8 %, а у детей, находившихся в отделениях выхаживания, – 19,2 %, причем показано, что продолжительность ИВЛ увеличивает риск развития пневмонии [6]. Проведенное микробиологическое исследование эндотрахеального аспирата и материала со слизистой задней стенки глотки показало, что микрофлора, выделяемая из эндотрахеального аспирата и с задней стенки глотки, практически идентична. Все микроорганизмы, выделенные из эндотрахеального аспирата и материала с задней стенки глотки, были типичными представителями нозокомиальной флоры. Наиболее часто выделялись *P. aeruginosa* и *K. pneumoniae*. Грамотрицательные энтеробактерии и анаэробы выделялись редко [8].

Клинические проявления пневмоний

Говоря о клинике и диагностике неонатальной пневмонии, следует подчеркнуть, что ранние клинические симптомы могут быть неспецифичны [13, 14]. Часто дети рождаются в критическом состоянии, требующем проведения реанимационных мероприятий. Очень важно оценить анамнез и выделить в нем инфекционные факторы [16, 17].

Так как нарушения в становлении дыхательной функции при рождении могут быть постасфиктического и постаспирационного характера, но генез этих патологических синдромов может быть обусловлен инфекционной патологией. В зависимости от времени и обстоятельств проникновения инфекционного агента в легкие плода и новорожденного, выделяют следующие варианты врожденной пневмонии, этиология которых может быть различной:

- врожденные трансплацентарные пневмонии (возбудитель проникает от матери к плоду гематогенным путем через плаценту или аспирационно-бронхогенное инфицирование из околоплодных вод);
- врожденные интранатальные пневмонии обусловлены возбудителями, проникшими в легкие в процессе родов также путем аспирации инфицированных околоплодных вод или контаминационным путем при прохождении ребенка через инфицированные родовые пути матери;

По данным литературы, в клиническом течении врожденной интранатальной пневмонии имеет место два варианта:

- Первый вариант: новорожденный рождается в асфиксии, и при проведении реанимационных мероприятий отсутствует положительная динамика вследствие воспалительного процесса в легких, и ребенок нуждается в проведении ИВЛ;
- Второй вариант протекает со «светлым» промежутком, когда клинические симптомы пневмонии проявляются через 3-5 часов после рождения новорожденного.

Важное значение в развитии врожденной пневмонии новорожденных играют предрасполагающие факторы, влияющие на иммунологическую реактивность организма [16, 18]. Длительная внутриутробная гипоксия вызывает повреждение легкого, снижает дренажные функции воздухоносных путей, приводит к дефициту и недостаточной активности легочных макрофагов, что является благоприятным фоном для развития пневмонии.

В клинической картине возможны такие проявления пневмонии у новорожденного, как цианоз, угнетение ЦНС или, напротив, возбудимость, нарушение температурного контроля и т.д. Со стороны органов дыхания возможны тахипноэ, апноэ, раздувание крыльев носа, ретракция грудной клетки, «хрюкающее» дыхание, нарастание проявлений дыхательной недостаточности. Кашель может отсутствовать или быть слабовыраженным, хотя возможно пенистое отделяемое изо рта. Могут иметь место нарушения гемодинамики, серый цвет кожи, желтуха, геморрагические проявления и другие симптомы [13].

Аускультативно на фоне ослабленного дыхания часто выслушиваются влажные хрипы и/или крепитация.

Диагностика неонатальных пневмоний

Однако все описанные клинические проявления неспецифичны и могут наблюдаться у новорожденных детей на фоне респираторного дистресс-синдрома, а нередко в сочетании с внутриутробной респираторной инфекцией [19, 20]. Поэтому в диагностике большое значение имеют рентгенологическое и лабораторное обследования [21].

Рентгенологическая картина пневмоний определяет типом инфильтрации ткани и стадией воспаления [22].

Типы инфильтрации:

- альвеолярный тип инфильтрации наблюдается при заполнении воспалительным экссудатом воздухо-

содержащих альвеол (air-space consolidation, уплотнение, консолидация воздуховодящих пространств).

- интерстициальный тип инфильтрации – наблюдается при заполнении экссудатом межальвеолярных пространств, при этом альвеолы содержат воздух (ground-glass opacity, симптом матового стекла).

Стадии пневмонии:

1. Стадия инфильтрации (первая неделя болезни). Затенение легочной ткани без четких контуров и границ, которое, как правило, локализуется в периферических отделах сегментов, доли. В определенных участках затенение может быть ограничено межсегментарными или междолевыми перегородками, в смежных сегментах выявляется реакция интерстициума.
2. Стадия рассасывания (вторая неделя болезни). Протяженность и интенсивность инфильтрации уменьшаются, возможна визуализация дольковых затенений и очаговых теней различного размера в сочетании с участками легочной ткани обычной или повышенной пневматизации на фоне усиления легочного рисунка за счет интерстициального компонента.
3. Стадия интерстициальных изменений (конец второй – начало третьей недели). Инфильтративные изменения отсутствуют, и выявляются интерстициальные изменения на месте инфильтрации в виде перибронхиальных изменений, сетчатой деформации легочного рисунка, тяжистости.

Согласно Национальному руководству по неонатологии диагноз врожденной пневмонии может быть подтвержден, если выявлен хотя бы один основной или три (и более) вспомогательных диагностических признака [1] (Антонов, Е.Н. Байбарина, 2003):

Основные:

- очаговые инфильтративные тени на рентгенограмме грудной клетки (при проведении рентгенографического исследования в первые трое суток жизни в 30% случаев могут отсутствовать);
- высев у матери и ребенка идентичной микрофлоры (при условии взятия материала в первые сутки жизни);
- при аспирационном синдроме развитие пневмонии в течение первых трех суток жизни (этот критерий применим в тех случаях, когда аспирация произошла интранатально и была подтверждена при отсасывании содержимого из трахеи непосредственно после рождения ребенка).

Вспомогательные диагностические критерии:

- лейкоцитоз более $21 \times 10^9/\text{л}$ (в сочетании со сдвигом лейкоцитарной формулы влево более 11% или без него) в общем анализе крови на первые сутки жизни;
- отрицательная динамика в общем анализе крови на 2–3-и сутки жизни;
- усиление бронхосудистого рисунка при рентгенологическом исследовании (в сочетании с локальным снижением прозрачности легочных полей или без него) в первые трое суток жизни;
- наличие инфекционных заболеваний у матери;

- наличие других гнойно-воспалительных заболеваний у ребенка в первые трое суток жизни;
- наличие гнойной мокроты при первой интубации трахеи в первые трое суток жизни;
- увеличение размеров печени в первые сутки жизни (более 2,5 см по среднеключичной линии; для детей с массой тела менее 1500 г – более 2 см), иногда в сочетании с доступностью для пальпации селезенки (в отсутствие гемолитической болезни новорожденных);
- тромбоцитопения менее $170 \times 10^9/\text{л}$;
- концентрация иммуноглобулина М в сыворотке крови более 21 мг% в первые сутки жизни;
- наличие жидкости в плевральных полостях с первых суток жизни;
- воспалительные изменения, обнаруженные при гистологическом исследовании плаценты.

В неонатологии при бактериальных инфекциях большая диагностическая роль отводится определению С-реактивного белка [9, 23, 24]. По наблюдению Н.Н. Володина и соавт. (2001), определение концентрации белков острой фазы в сыворотке крови в динамике может иметь не только диагностическое, но и прогностическое значение. Так, повышение уровня С-реактивного белка более 6 мг/л является ранним признаком бактериальной инфекции у доношенных детей, тогда как подобная закономерность между его концентрацией в крови у недоношенных детей и наличием у них инфекционной патологии четко не доказана [24, 25].

Прокальцитонин (ПКТ) в последнее время считается чувствительным маркером воспалительной реакции. Повышение уровня ПКТ в сыворотке крови у новорожденных более 0,5 нг/мл определяет высокую вероятность инфекционного процесса [24, 26, 27].

Заключение

Этиологическая структура пневмоний у новорожденных представлена широким спектром возбудителей. Широкий спектр микроорганизмов и тяжелое течение заболевания связаны с иммунодефицитным состоянием у новорожденных. Клиническая картина неонатальной пневмонии зависит от гестационного возраста ребенка и редко характеризуется классическими клинико-рентгенологическими признаками. Ранние клинические проявления пневмонии у новорожденных неспецифичны и определяются на основании нарушения общего состояния. Все это позволит оптимально купировать воспалительный процесс респираторного тракта, сократить сроки искусственной вентиляции легких и предотвратить развитие осложнений у новорожденных.

Литература

1. Неонатология – национальное руководство / под ред. академика РАМН проф. Н.Н. Володина. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 749 с.
2. Геппе, Н.А. Новая рабочая классификация бронхолегочных заболеваний у детей / Н.А. Геппе, Н.Н. Розина, И.К. Волков // Доктор. Ру. – 2009. – № 2. – С. 7-13.
3. Barton, L. Causes of death in the extremely low birth weight infant / L. Barton, J.E. Hodgman, Z. Pavlova // Pediatrics. – 1999. – Vol. 103. – №2. – P. 446-51.
4. Stoll, B.J. Very low birth weight preterm infants with early onset neonatal sepsis: the predominance of gram-negative infections continues in the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network, 2002-2003 / B.J. Stoll, N.I. Hansen, R.D. Higgins // Pediatr. Infect. Dis. J. – 2005. – Vol. 24. – №7. – P.635-9.
5. Черняховский, О.Б. Внутриутробные инфекции у новорожденных, факторы риска / О.Б. Черняховский, И.В.Абрамова, О.Л. Поляничкова // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2009. – № 1. – С. 80-88.
6. Popovich, D.M. Practitioner care and screening guidelines for infants born to Chlamydia-positive mothers/ D.M. Popovich, A. McAlhany // NBIN. — 2004. — V. 4. — P. 1-9.
7. Зубков, В.В. Результаты проведения клинического аудита инфекционно-воспалительных заболеваний у новорожденных / В.В. Зубков, И.И. Рюмина, Н.В. Евтеева // Акушерство и гинекология. – 2012. – №7. – С. 74-79.
8. Nissen, M.D. Congenital and neonatal pneumonia/ M.D. Nissen // Paediatr. Respir. Rev. – 2007. – V. 8. – №3. – P. 195-203.
9. Mathers, N.J. Diagnostic audit of C-reactive protein in neonatal infection / N.J. Mathers, F. Pohlandt // Eur. J. Pediatr. – 1987. – Vol. 146. – №2. – P. 147-51
10. Fischer, C. Severe postnatally acquired cytomegalovirus infection presenting with colitis, pneumonitis and sepsis-like syndrome in an extremely low birthweight infant/ C. Fischer, P. Meylan, M. Bickle // Neonatology. – 2010. – Vol. 97. – №4. – P.339-45.
11. Duke, T. Neonatal pneumonia in developing countries / T. Duke // Arch. Dis. Child Fetal Neonatal Ed. – 2005. – Vol. 5. – P. 90-94.
12. McGuire, W. Infection in the preterm infant / W. McGuire, L. Clerihew, P.W. Fowlie // BMJ. – 2004. – Vol. 2. – P. 329-41.
13. Антонов, А.Г. Диагностические критерии внутриутробной пневмонии и основные аспекты ее лечения / А.Г. Антонов, Е.Н. Байбарина, Н.В. Евтеева // Вестник акушера-гинеколога. – 1996. – №3. – С. 7-10.
14. Зубков, В.В. Диагностическая значимость признаков пневмонии у новорожденных детей / В.В. Зубков, Е.Н. Байбарина, И.И. Рюмина // Акушерство и гинекология. – 2012. – №7. – С. 68-73.
15. Педиатрия. Избранные лекции / под ред. Самсыгина Г.А.: Учебное пособие. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 656 с.
16. Chen, C.H. Prenatal and postnatal risk factors for infantile pneumonia in a representative birth cohort / C.H. Chen, H.J. Wen, P.C. Chen, // Epidemiol. Infect. – 2012. – Vol. 140. – №7. – P.1277-85.
17. Boo, N.Y. Risk factors associated with necrotising enterocolitis in very low birth weight infants in Malaysian neonatal intensive care units / N.Y. Boo, I.G. Cheah // Singapore Med. J. – 2012. – Vol. 53. – №12. – P.826-31.
18. Saugstad, O.D. Perinatal health in Europe: neonatal aspects / O.D. Saugstad // Proceedings of the 5-th World Congress of Perinatal Medicine. - Barcelona, 2001. – С. 1-4.
19. Barnett, E.D. Bacterial infections of the respiratory tract. / E.D. Barnett, J.O.Klein // Infectious diseases of the fetus and newborn infant. – Boston, PA, 2001. – P. 1006-18.
20. Sherman, M.P. Tracheal aspiration and its clinical correlates in

- the diagnosis of congenital pneumonia / M.P. Sherman, B.W. Goetzman, C.E. Ahlfors // *Pediatrics*. – 1980. – Vol. 65. – №2. – P. 258–63.
21. Гнедько, Т.В. Комплексное обследование новорожденных с клиническими проявлениями врожденных инфекций / Т.В. Гнедько, Н.Г. Капура // *Мед. панорама*. – 2009. – №8. – С.34 – 39.
22. Haney, P.J. Radiographic findings in neonatal pneumonia / P.J. Haney P.J., M. Bohlman, C.C. Sun // *Am. J. Roentgenol.* – 1984. – Vol.143. – №1. – P.23-6.
23. Lisboa, T. C-reactive protein correlates with bacterial load and appropriate antibiotic therapy in suspected ventilator-associated pneumonia / T. Lisboa, R. Seligman, E. Diaz // *Crit. Care. Med.* – 2008. – Vol. 36. – №1. – P. 166-171.
24. Бирюкова, Т.В. Диагностическая информативность уровня прокальцитонина в сыворотке крови новорожденных при раннем неонатальном сепсисе / Т.В. Бирюкова, И.Г. Солдатова, О.И. Милева // *Вопросы практической педиатрии*. – 2007. – № 3. – С. 5-11.
25. Володин, Н.Н. Белки «острой фазы» воспаления при бактериальных инфекциях у новорожденных детей / Н.Н. Володин, В.В. Долгов, Д.Н. Дегтярев // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*, 2000. – Том 45. – № 1. – С. 10-13.
26. Зосимов, А.Н. Детская пульмонология. Принципы терапии. / А.Н. Зосимов, В.К. Ходзицкая, С.А. Черкасов // М.: Эксмо, 2008. – С. 187 – 189.

Pneumonia in newborns: peculiarities of etiology, clinical aspects, diagnosis

L.N. Zhuravleva

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

Abstract

Pneumonia in newborns is one of severe pathologies, leading to increased neonatal morbidity and mortality. During the neonatal period pneumonia develops much more frequently than in other age periods. Starting of the spontaneous breathing is one of the most important factors in the child's adaptation to extrauterine existence; intrauterine infections and the development of the inflammatory process - one of the main reasons for the high frequency of respiratory adaptation disorders. The article contains a review of the literature data on the etiology, pathogenesis and diagnosis of pneumonia in newborns.

Key words: newborn, pneumonia, etiology, clinical manifestations, diagnosis, premature newborns.

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ

Пути минимизации акушерских рисков у беременных с ожирением

И.А. Жабченко, Т.Н. Коваленко, О.Р. Сюдмак

ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины»

Реферат

В статье представлены современные взгляды на проблему ожирения с точки зрения репродуктивных проблем. Отмечена широкая распространенность данной патологии во всем мире, особенно у женского населения, и серьезная тенденция к возрастанию численности людей с ожирением. Рассмотрены вопросы влияния избыточной жировой ткани на женскую репродуктивную сферу, нежелательные эффекты при беременности для матери и плода. Предложен комплекс организационно-лечебных мероприятий для женщин с ожирением накануне и во время беременности, включающий как медикаментозные, так и немедикаментозные методы.

Ключевые слова: ожирение, жировая ткань, бесплодие, беременность, осложнения, лечение.

На сегодняшний день ВОЗ рассматривает ожирение как эпидемию, охватившую свыше 300 млн. людей и продолжающую неуклонно возрастать среди женщин, достигая 25-30 %. Доля лишнего веса и ожирения составляет 5 % от общего количества случаев смерти в мире (ВОЗ, 2010). В экономически развитых странах частота ожирения у беременных составляет 35-38 %. Количество людей, страдающих от ожирения, стремительно растет, и к 2025 году может достигнуть 1000 000 000 [9].

Согласно последним статистическим данным, за последние четыре года количество людей с ожирением выросло с 11,5 % (565 млн. человек) до 13 % (670 млн. людей), и продолжает стремительно расти. Если в дальнейшем тенденция не изменится, то к 2025 году от ожирения будут страдать уже около 17 % людей. Также стремительно растет количество людей с избыточной массой тела, которые еще не достигли ожирения. Их количество может составить 2,7 млрд. до 2025-го года против 2 млрд. в 2010-м [9].

Украину также не обошла эта проблема. Так, ожирение наблюдается у 20-30 % населения Украины (среди них в среднем 26 % у женщин и в 16 % у мужчин), среди беременных - 10-29,6 % случаев от общего числа беременных женщин. Женская часть населения больше всего поражена этим недугом: частота ожирения у женщин старше 20 лет – до 35 %; у женщин в возрасте 30-39 лет – в 2 раза чаще [7].

Существует много определений, что же представляет собой ожирение. Так, по мнению Del Parigi (2010), ожирение – это состояние избыточного накопления жировой ткани.

Американская ассоциация диетологов определяет ожирение как хроническое заболевание обмена веществ, которое проявляется избыточным развитием жировой ткани, прогрессирует при естественном течении, имеет определенный круг осложнений и высокую вероятность рецидива после окончания курса лечения.

По определению ВОЗ (2011), избыточный вес и ожирение – это аномальные и излишние жировые отложения, которые могут нанести вред здоровью.

Выделяют следующие основные формы ожирения:

- *обменно-алиментарная (экзогенно-конституциональное)* – наиболее распространенная;
- *церебральная*;
- *эндокринно-обменная*.

Однако, существуют и другие классификации данной патологии (рисунок 1).

Для оценки массы тела и выявления ожирения используется показатель *индекс массы тела* (ИМТ). Для его вычисления следует массу тела (в кг) поделить на квадрат роста (в м).

Полученное значение оценивается по следующим критериям:

- ≤18,49 – дефицит массы тела
- 18,5 – 24,9 – нормальная масса
- 25 – 29,9 – избыток массы тела
- 30 – 34,9 – ожирение (I степень)
- 35 – 39,9 – ожирение (II степень)
- ≥40 – ожирение (III степень и морбидное ожирение)

(рисунок 2).

Частой ошибкой врачей является выставление диагноза IV степени ожирения, которого не существует по современной классификации.

Среди основных причин развития ожирения можно выделить следующие:

- несбалансированное питание с большим количеством легкоусвояемых углеводов;
- ограничение физических нагрузок;
- наследственность: при нормальной массе тела родителей ожирение встречается только у 9 % детей, при одном из родителей с ожирением – у 50 % детей, при ожирении обоих родителей – у 70 % детей [2, 7].

Для беременных женщин существует такая угроза, как патологическая прибавка массы тела, что может в дальнейшем привести к определенным проблемам для матери и ребенка [13]. Нормативным документом, регламентирующим допустимую прибавку массы тела беременных, в нашей стране является Приказ МОЗ Украины №417 от 15.07. 2011 г. «Про організацію амбулаторної акушерсько-гінекологічної допомоги» [8]. Наши норма-



тивы согласуются и с рекомендациями ACOG (American College of Obstetricians & Gynecologists, 2013).

Сочетание ожирения и беременности приводит к развитию существенных изменений в соматическом статусе таких женщин, что может существенно влиять на течение и исход беременности.

рою, чему способствует и увеличенный объем матки. Характерным также является наличие повышенной частоты жировой инфильтрации печени, холестаза, холелитиаза, портальной гипертензии, и увеличенное внутрибрюшное давление. В связи с выраженными изменениями ЖКТ нарушается метаболизм лекарствен-

Таблица 1. Рекомендуемая прибавка массы тела во время беременности

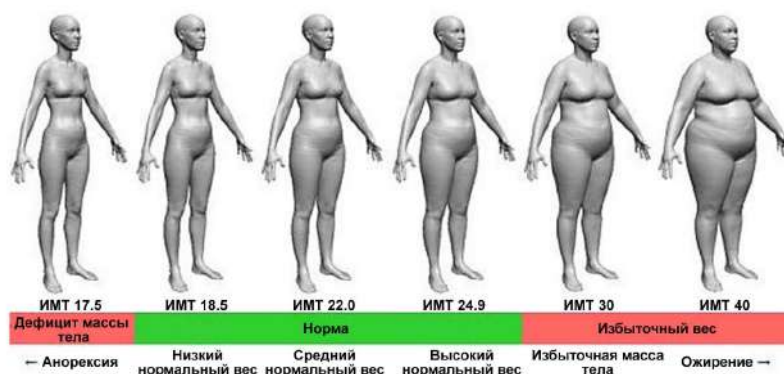
Индекс массы тела	низкий	нормальный	чрезмерный	ожирение
Показатель	<19,8	19,9-26,0	26,1-29,0	>29,0
Вес	12,5-18,0	11,5-16,0	7,0-11,5	≈7,0

Так, в отношении *дыхательной системы* следует отметить наличие ограничения экскурсии грудной клетки и диафрагмы, нарушения механики дыхания, снижение емкости легких, их растяжимости, а в результате – пониженный дыхательный резерв и тахипное.

Изменения в *желудочно-кишечном тракте* проявляются пониженным тонусом сфинктера пищевода, что часто вызывает развитие рефлюкс-эзофагита. В то же время наблюдаются увеличенный объем желудка и повышенная кислотность. Выраженная гипотония нижнего отдела кишечника приводит к запорам, гемор-

ных средств, а также большим становится риск коагулопатии вследствие выраженной гепатопатии.

Сердечно-сосудистая система у беременных с ожирением реагирует увеличением ОЦК и преднагрузки на сердце, развитием дилатационной кардиомиопатии. Пропорционально степени ожирения возрастает и сердечный выброс на 30-50 мл/мин с каждыми лишними 100 г жира. Одновременно повышаются сосудистое сопротивление, систолическое давление с каждыми 10 кг - на 3-4 мм рт. ст., диастолическое – на 2 мм рт. ст. При наличии жировых отложений в миокарде повы-



шается риск аритмий, а риск сердечной недостаточности является пропорциональным продолжительности ожирения. Высокая гипертензия сопровождается морбидное ожирение у 5-10 % беременных. Также наблюдается повышенный риск варикозной болезни вен малого таза и нижних конечностей, тромбоэмболических осложнений.

В *мочевыделительной системе* беременных с ожирением наиболее значимыми изменениями являются снижение почечного кровотока и скорости клубочковой фильтрации. У таких женщин повышен риск развития мочекаменной болезни, гестационного пиелонефрита, глюкозурии. Часто беременность сопровождают повышенные уровни ренина и ангиотензин-превращающего фермента.

Микроальбуминурию можно считать ранним специфическим маркером эндотелиальной дисфункции и гиперфильтрации, что позволяет прогнозировать преэклампсию и плацентарную дисфункцию у женщин с ожирением.

Характерным проявлением со стороны *эндокринной системы* при беременности на фоне ожирения является инсулинорезистентность. Повышенные уровни в крови инсулина, лептина, свободных жирных кислот стимулируют активность симпатической нервной системы. На этом фоне развивается гипертензия, задерживаются вода и ионы натрия. Пропорционально росту ИМТ возрастает риск сахарного диабета, как следствие – риск раневой инфекции в случае родового травматизма или оперативного родоразрешения [1,7].

Исходя из вышеизложенного, можно сделать вывод о высокой вероятности развития акушерских и перинатальных осложнений у женщин с ожирением. Следует также отметить, что у женщин с выраженным и длительным течением ожирения проблемы в состоянии репродуктивного здоровья наступают еще на этапе планирования беременности. Самыми частыми репродуктивными нарушениями при ожирении является нарушение менструального цикла в виде аменореи и олигоменореи, а также ановуляции. Значительными проблемами для наступления беременности является частое развитие синдрома поликистоза яичников (СПКЯ) и недостаточности лютеиновой фазы менструального цикла (НЛФ). Как следствие указанных нарушений, может наступать бесплодие, что требует длительного лечения и довольно часто применения вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) [6].

Но даже при наступлении желанной беременности женщины с ожирением могут ожидать серьезные акушерские проблемы. В первую очередь, это невынашивание беременности как за счет гормонального дисбаланса с преобладанием эстрогенного влияния, так и за счет неполноценных ооцитов [2, 6].

Значительную роль в увеличении эстрогенного влияния у женщин с ожирением играет именно жировая ткань (ЖТ). ЖТ является одним из главных участков по производству и метаболизма стероидов и способствует накоплению в ней стероидных гормонов - эстрогенов, андрогенов (стероидов, способных вызвать гиперэстрогению и гиперандрогению и, таким образом, изменять

гормональный фон организма), а также прогестерона и 17-гидроксипрогестерона. Содержание этих гормонов в 3-7 раз выше в ЖТ, чем в крови, а их увеличение пропорционально степени ожирения. В то же время и повышение уровня холестерина в крови также является пропорциональным степени ожирения.

Обменные процессы в ЖТ способствуют изменению инсулинорезистентности, секреции SHBG (Sex Hormone Binding Globulins), то есть способствует гиперинсулинизму. Отмечаются нарушения и в гипоталамо-гипофизарной системе (нарушение секреции гонадотропинов - ФСГ, ЛГ, гонадотропных релизинг-гормонов).

В ЖТ происходит ароматизация андрогенов и образуется 1/3 циркулирующих эстрогенов. Избыток ЖТ приводит к накоплению в ней стероидов, поэтому количество и активность циркулирующих в крови эстрогенов снижается, однако при этом возрастает значимость андрогенных эффектов [2, 6].

Другими проблемами для женщин во время беременности, родов и после них могут стать:

- Гестационный диабет.
- Гестационная гипертензия и преэклампсия.
- Пороки развития у плода (сердце, нервная трубка)
- Высокий инфекционный риск (после родов, оперативных вмешательств).
- Плацентарная дисфункция.
- Несвоевременное излитие околоплодных вод.
- Перенашивание беременности, аномалии родовой деятельности, оперативные вмешательства.
- Разрыв матки.
- Патологическая кровопотеря.
- Тромбоэмболические осложнения.
- Послеродовая депрессия.

Среди основных рисков для плода и новорожденного следует отметить дистресс во время беременности и в родах (пропорционально степени ожирения – от 7 до 30 % соответственно), макросомии плода – 8-12 %, гипотрофию плода – 5-8 %, родовый травматизм, развитие ожирения и сахарного диабета в будущем, гипогалактию у матери, которая вынуждает родителей к искусственному вскармливанию новорожденного, что также является фактором риска развития ожирения у ребенка [2, 3, 7, 11].

По данным отделения патологии беременности и родов ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», в течение последнего десятилетия частота преэклампсии у женщин с ожирением составила в разные годы 33-38 %, дистресс плода – 11,5-38,5 %, гипотонических кровотоков – 12-28 %, макросомии плода – 8-10 %, слабости родовой деятельности – до 30 %, случаев родоразрешения путем операции кесарева сечения – 12-16 %, перенашивание беременности – 8-14 % [3, 5].

Большое количество акушерских и перинатальных осложнений и особенности функционирования организма беременных с ожирением требуют разработки комплекса диагностических, профилактических и лечебных мероприятий для данного контингента пациенток.

При планировании беременности у женщин с ожирением и СПКЯ, НЛФ и прочими проблемами в репро-

дуктивной сфере первым шагом должно быть снижение веса, поскольку доказано, что даже потеря 5 % веса приводит к существенному повышению фертильности [6].

Если же беременность уже наступила на фоне избыточного веса, чтобы избежать многих осложнений, следует придерживаться следующих рекомендаций.

Диагностические мероприятия:

- определение ИМТ и контроль прибавки массы в течение беременности;
- генетический скрининг в определенные сроки беременности;
- проведение теста толерантности к глюкозе при первом обращении в ЖК и дополнительно 2-3 раза в течение беременности;
- контроль АД, ЭКГ в динамике беременности;
- коагулограмма в динамике гестации;
- выявление микроальбуминурии (МАУ) при мониторинге анализа мочи;
- УЗИ внутренних органов;
- УЗИ+доплерометрия плода и плаценты;
- рН вагинального содержимого;
- экспресс-тест готовности шейки матки к родам.

К лечебно-организационным мероприятиям по ведению беременных с ожирением следует отнести следующие:

- сбалансированное рациональное питание и физические нагрузки в соответствии с ИМТ, сроком беременности и состоянием женщины;
- препараты фолиевой кислоты в суточных дозах 400-500 мкг при подготовке к беременности и до 12-14 нед. (Гесталидер, Адамед, Польша);
- при угрозе прерывания беременности – микронизированный прогестерон (Лютеина (Адамед, Польша) в сублингвальной/вагинальной формах по 100-200 мг 2-3 раза в сутки), при ИЦН – пессарий/серкляж;
- для профилактики кардиомиопатии у матери и СЗВРП, улучшения липидного обмена и функции печени – L-карнитин (Алмита, Гранд Медикал, Швейцария, по 1000 мг 2-3 раза в сутки);
- при варикозной болезни, угрозе тромбоэмболических осложнений – компрессионный трикотаж, бандаж, низкомолекулярные гепарины;
- при нарушении микробиоценоза влагалища – двухэтапная санация;
- препараты Ca 1 г/сут (в пересчете на элементарный кальций) с 16 недель;
- аспирин 75-150 мг в сутки с целью профилактики гипертензивных осложнений с 12 недель и до родов;
- госпитализация за 1,5-2 недели до срока родов (обследование беременной, определение состояния плода, выбор метода родоразрешения, подготовка родовых путей, обработка кожи).

На этапе прегравидарной подготовки женщин с ожирением, которые должны снизить массу тела, очень важно обеспечить их организм адекватными дозами жизненно важных микроэлементов и витаминов на фоне ограниченного пищевого рациона для наступления беременности при оптимальных условиях и обеспечения правильного развития эмбриона и плода. Этим

требованиям в полной мере отвечает минерало-витаминный комплекс Гесталидер, в состав которого входят фолиевая кислота (400 мкг), витамин B12 (2,5 мкг), железо (21 мг) и йод (225 мкг).

Именно такая доза фолиевой кислоты (400 мкг) в сочетании с цианкобаламином (2,5 мкг) является действенным профилактическим фактором в отношении врожденных пороков развития нервной трубки у плода и обеспечивает нормальный уровень гомоцистеина в организме женщины. Таким образом, происходит предотвращение микротромбоза сосудов маточно-плодово-плацентарного бассейна и предупреждение репродуктивных потерь у женщин с ожирением, у которых всегда повышен риск гиперкоагуляционных осложнений.

Достаточная доза железа (21 мг) обеспечивает надежную профилактику анемии у беременных, а доза йода (225 мкг) соответствует суточной потребности беременной женщины в этом микроэлементе.

Особое значение в подготовке женщин с ожирением к беременности при наличии у них СПКЯ, НЛФ и других проблем в репродуктивной сфере имеет гестагенная терапия. Препаратом выбора в данных случаях является микронизированный прогестерон Лютеина, который представлен в двух удобных для использования формах – вагинальной и сублингвальной. Вагинальная форма препарата обеспечивает длительное действие эффективной концентрации прогестерона благодаря так называемому эффекту «первого прохождения» через матку, то есть орган-мишень. Применение Лютеины в вагинальной форме позволяет проводить длительное лечение НЛФ, СПКЯ, нарушений менструального цикла при подготовке к беременности или использования ВРТ, а также продолжать эффективную гестагенную поддержку при наступлении беременности. Целесообразность использования именно Лютеины у женщин с ожирением доказано многими исследованиями, которые показали безопасность данного препарата, его метаболическую инертность и отсутствие влияния на функцию печени [10].

Благодаря использованию сублингвальной формы микронизированного прогестерона становится возможным достичь быстрого эффекта уже через 30 минут после приема вследствие максимальной концентрации прогестерона в крови на это время. Эта форма препарата становится достойной альтернативой вагинальной форме при необходимости проведения санации половых путей и обеспечивает непрерывность лечения. Быстрое наступление терапевтического эффекта предоставляет новые возможности использования этой формы Лютеины при выраженной угрозе прерывания беременности с последующим переводом на вагинальную форму для длительного лечения [14].

Для профилактики кардиомиопатии у матери и СЗВРП, улучшения липидного обмена и функции печени, как на этапе подготовки к беременности, так и во время нее, показано применение L-карнитина (Алмита по 1000 мг 2-3 раза в сутки).

L-карнитин является главным кофактором обмена жирных кислот в сердце, мышцах, печени, а также ос-

новным переносчиком ДЦЖК к митохондриям с последующим их окислением и образованием молекул АТФ, и, тем самым, повышением энергетических резервов организма. За счет этого улучшаются метаболические процессы и снижается количество жира в адипо- и гепатоцитах, что является очень важным при ожирении, поскольку уменьшается содержание холестерина в крови. L-карнитин способствует выведению из цитоплазмы токсических веществ и метаболитов, стимулирует тканевый иммунитет, повышает концентрацию внимания. В то же время он уменьшает симптомы физического и психического перенапряжения. Таким образом, можно отметить нейро-, гепато- и кардиопротекторное действие препарата. L-карнитин синтезируется в организме человека в печени и почках из предшественника глутаминовой кислоты при участии витаминов С, В3, В6, В9, В12, железа, аминокислот лизина и метионина, ряда ферментов.

Нормы потребления L-карнитина:

- Для взрослых - 200-500 мг в сутки.
- При повышенных энергозатратах - до 2000 мг.
- В период беременности и лактации потребности возрастают в 4-20 раз.

В последние годы L-карнитин нашел свое достойное место в комплексе лечения мужского и женского бесплодия. По результатам исследований А.М. Ismail et al. (2014), при оценке эффективности применения L-карнитина для нормализации овуляции и увеличения частоты беременностей, а также оценке метаболических показателей у женщин с СПКЯ, резистентных к кломифену, выявлен тройной эффект: снижение уровня оксидативного стресса, улучшение метаболизма липидов, улучшение метаболизма глюкозы. Именно поэтому такая терапия может быть рекомендована в качестве терапии первой линии при СПКЯ и бесплодии [15].

Кроме медикаментозной поддержки беременности у женщин с ожирением, важным звеном обеспечения благоприятного завершения периода гестации для матери и ребенка является применение методов физической реабилитации.

Известно, что при беременности применение фармакологических средств должно быть ограничено до минимума, поэтому использование и активное внедрение средств физической реабилитации будет способствовать повышению действия компенсаторно-защитных механизмов на организм беременных с ожирением и останется актуальной в процессе их реабилитации [4].

Применение лечебных физических факторов у женщин с ожирением предусматривало их дифференцированный выбор, который у беременных имеет определенные особенности. В современной литературе мы не встретили программы дородовой физической реабилитации для беременных с ожирением, в зависимости от степени ожирения, выявленных функциональных нарушений, имеющих у указанного контингента беременных.

Учитывая особенности течения периода гестации у беременных с ожирением, основываясь на теории и

методике физического воспитания, физической реабилитации и проведении аналитического анализа литературы по проблемам реабилитации тематических беременных, на базе отделения патологии беременности и родов ГУ «ИПАГ НАМНУ» была разработана и внедрена с достаточной эффективностью программы дородовой физической реабилитации в комплексном лечении беременных с ожирением, которая проводится в условиях стационара. Представленная программа является принципиально новой в сфере физической реабилитации в акушерстве и гинекологии и необходима в практической деятельности специализированных учреждений [4, 5, 12].

Дородовая программа предназначалась для оздоровления, профилактики акушерских осложнений и подготовки беременных к родам. Она включала: утреннюю гигиеническую гимнастику, комплексы лечебной гимнастики в зависимости от степени ожирения, а также адекватности реакции на физическую нагрузку (по результатам теста шестиминутной ходьбы), дыхательную гимнастику, прогулки, дозированную лечебную ходьбу, сбалансированное питание и аутогенную тренировку.

Разработанная программа дородовой физической реабилитации входила в комплексное лечение беременных отделения патологии беременности и родов ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины» и длилась с 37 недель беременности и до родов (3-4 недели).

Основой физической реабилитации беременных с ожирением на стационарном этапе является режим отдыха и физических нагрузок. Реабилитационные мероприятия назначались в зависимости от реакции на физическую нагрузку в зависимости от степени ожирения: адекватная – щадяще-тренирующий режим, неадекватная реакция – щадящий режим. Основное содержание занятий представлено в таблице 2.

Установлено, что степень ожирения не влияет на частоту возникновения угрозы преждевременных родов, однако при ожирении III степени осложнения наблюдаются чаще именно перед родами, чем у беременных с I степенью ожирения. Отмечено снижение количества осложнений течения беременности у женщин основной группы относительно группы сравнения. Так, частота дистресса плода у беременных основной группы снизилась в 2,5 раза, травматизм родовых путей снизился в 1,4 раза, частота осложненных родов встречалась реже в 1,2 раза, кесарево сечение проведено в 2,2 раза реже. У женщин основной группы лишь каждые третьи роды заканчивались этой операцией, в отличие от группы сравнения, где каждая вторая женщина рожала путем операции кесарева сечения [5, 12].

Обобщая результаты проведенных исследований, следует отметить высокую эффективность и безопасность разработанной программы дородовой физической реабилитации в комплексном лечении беременных с ожирением в условиях стационара, которая дает основание рекомендовать ее к широкому внедрению в практику с целью снижения материнской и перинатальной патологии у женщин при алиментарно-конституционной форме ожирения.

Таблица 2. Программа дородовой физической реабилитации беременных с ожирением

I степень ожирения	II степень ожирения	III степень ожирения
Утренняя гигиеническая гимнастика Комплексы лечебной гимнастики с дыхательной гимнастикой и аутогенной тренировкой		
Лечебная дозированная ходьба: 500-900 м (первые 3 занятия), темп 70-80 шаг./мин.	Лечебная дозированная ходьба: 400-800 м (первые 3 занятия), темп 60-75 шаг./мин	Лечебная дозированная ходьба: 300-700 м (первые 3 занятия), темп 50-60 шаг./мин.
Потом до 1500 м-90 шаг./мин.	Потом до 1200 м-80 шаг./мин.	Потом до 1000 м-70 шаг./мин
Прогулки: дистанция 1500 м Сбалансированное питание: (5 раз в сутки)	Прогулки: дистанция 1000 м Сбалансированное питание: (5 раз в сутки и один разгрузочный день)	Прогулки: дистанция 500 м Сбалансированное питание: (5 раз в сутки и два разгрузочных дня)

Заключение

1. Ожирение является всемирной проблемой и представляет значительную угрозу жизни и здоровью населения.
2. Частота ожирения у населения Украины неуклонно растет, особенно среди женщин.
3. Ожирение может стать основной причиной нарушения репродуктивного здоровья женщины, вызывая гормональный дисбаланс в организме и приводя в конечном итоге к бесплодию или репродуктивным потерям.
4. Прегравидарная подготовка у женщин с ожирением должна начинаться не менее, чем за 6 мес. до планируемой беременности и включать на I этапе снижение массы тела на 5-15% с привлечением диетологов, психологов, тренеров.
5. При положительной динамике снижения веса на II этапе назначается терапия, направленная на нормализацию гормонального баланса и обменных нарушений (микронизированный прогестерон Лютеина в вагинальной/сублингвальной формах; с целью профилактики врожденных пороков развития у плода, гипергомоцистеинемии и анемии у женщин с ожирением на этапе прегравидарной подготовки в I триместре беременности следует назначать минерально-витаминный комплекс Гесталидер с адекватным поставленным задачам содержанием фолиевой кислоты, витамина B12, йода и железа; гепатопротекторы; L-карнитин/Алмоба) и лечение сопутствующей патологии.
6. Разработанная терапия должна продолжаться и в I триместре беременности для обеспечения ее физиологического течения.
7. Приступать к применению ВРТ без снижения массы тела женщины заранее обречено на неудачу.
8. Разработанная программа дородовой физической реабилитации в комплексном лечении беременных с ожирением в условиях стационара показала высокую эффективность и безопасность, что дает основание рекомендовать ее к широкому внедрению в практику с целью снижения материнской и перинатальной патологии у женщин при алиментарно-конституционной форме ожирения.

Литература

1. Анестезия беременных с ожирением (Национальные клинические рекомендации по анестезиологическому обеспечению беременных с ожирением) / Маршалов Д.В., Шифман Е.М., Петренко А.П. и др. // StatusPraesens. – 2015. - № 1 (24). – С. 119-125.
2. Байрамова М.А. Оптимизация тактики ведения беременных с ожирением: Дис. канд. м.н.- 14.01.01. - М., 2012. – 132 с.
3. Жабченко І.А., Бондаренко О.М., Скрипченко Н.Я. Особливості перебігу вагітності та пологів у жінок з лейоміомами матки та ожирінням // Збірник наукових праць «Актуальні питання медичної науки та практики». – Запоріжжя: Дике Поле, 2004. – Вип. 67, Книга 1. - С. 266-272.
4. Жабченко І.А., Владимірова Н.І., Коваленко Т.М. Спосіб підготовки вагітних із ожирінням до пологів. – Інформаційний лист № 370-2014, Вип. 28 з проблеми «Акушерство та гінекологія». - К., 2014. – 6 с.
5. Коваленко Т.М. Фізична реабілітація при комплексному лікуванні вагітних з ожирінням. Автореф. дис. канд. н. 24.00.03.- К., 2012.- 20 с.
6. Колода Ю.А. Особенности программ вспомогательных репродуктивных технологий у пациенток с избыточной массой тела и ожирением: Дис. канд. м.н.-14.01.01.- М., 2010. – 130 с.
7. Медведь В.И., Грицай И.Н. Ожирение и беременность // Мисцетство лікування. – 2013. - № 4-5. – С.28-31.
8. Наказ МОЗ України №417 від 15.07.2011 «Про організацію амбулаторної акушерсько-гінекологічної допомоги» – К., 2011.
9. Нашествие толстяков. Как «потолстеет» Украина и мир к 2025 году // Корресподент. net, 19.10.2015. – 1 с.
10. Опришко В.И., Носивец Д.С. Инновации и тренды в клинической фармакологии вагинальных форм гестагенов // Медицинские аспекты здоровья женщины. - 2016. - № 5 (102). – С. 55-61.
11. Парашук Ю.С., Сафонов Р.А. Клінічна характеристика особливостей перебігу вагітності та пологів у жінок з аліментарно-конституційним ожирінням // Збірник наукових праць «Актуальні питання медичної науки та практики». – Запоріжжя: Дике Поле, 2004. – Вип. 67, Книга 1.-С. 308-312.
12. Програма допологової фізичної реабілітації для вагітних з аліментарно-конституційним ожирінням (методичні рекомендації) /Коваленко Т.М., Жабченко І.А., Владиміров О.А., Марченко О.К., Владимірова Н.І. – К., 2012. – 23 с.

13. Тутченко Л. И. Прибавка массы тела у беременных женщин: значение для исхода беременности [Обзор литературы] / Л. И. Тутченко, И. М. Меллина, А. А. Гудыменко, Е. М. Горелая // Здоровье женщины. – 2009. – № 6 (42). – С. 104–107.
14. Хомяк Н.В., Мамчур В.И., Хомяк Е.В. Клинико-фармакологические особенности современных лекарственных форм микронизированного прогестерона, применяющихся во время беременности // 3 турботою про жінку. – 2016. - № 5(71). –С. 6-9.
15. Adding L-carnitine to clomiphene resistant PCOS women improves the quality of ovulation and the pregnancy rate. A randomized clinical trial / Ismail A.M., Hamed A.H., Saso S., Thabet H.H. // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. 2014. - Sep; 180:148-52.

The ways of obstetrical risks minimization in pregnant women with obesity

I.A. Zhabchenko, T.N. Kovalenko, O.R. Sudmak

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

Abstract

The article presents modern views on the problem of obesity from the reproductive problematic point of view. Wide spread of this pathology all over the world and serious tendency to increase the number of people with obesity, especially in female population was underlined. Issues that deal with the influence of excessive adipose tissue on the female reproductive system and undesirable effects on mother and fetus during pregnancy were discussed. The organizational and therapeutic measures complex which includes medical and non-medical methods for females with obesity before and during pregnancy was proposed.

Key words: obesity, adipose tissue, infertility, pregnancy, complications, treatment.

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ

Особенности системы гемостаза у новорожденных детей

¹Е. Ю. Леонова, ²О. Ю. Синякин¹Белорусская медицинская академия последипломного образования²УЗ «Клинический родильный дом Минской области»

Реферат

Система гемостаза претерпевает ряд изменений в течение неонатального периода. В совокупности эти сдвиги обуславливают меньшую устойчивость системы гемостаза, значительно большую частоту развития как кровоточивости, так и тромбозов у новорожденных по сравнению с детьми старшего возраста и взрослыми. Для характеристики системы гемостаза существует ряд методик, которые позволяют оценить количество и функцию тромбоцитов, ферментативное звено, а также интегративные методы, позволяющие судить о всех компонентах системы гемостаза в их взаимодействии.

Ключевые слова: система гемостаза, тромбоциты, новорожденные, тромбоэластография.

В период внутриутробного развития в системе гемостаза плода происходят выраженные изменения. Первые белки-прокоагулянты появляются у плода на 12-й неделе онтогенеза, а фибриноген удаётся обнаружить уже на 5-й неделе. Способность крови эмбриона к свертыванию появляется на 12-й неделе развития. В период 12–24 недель активность факторов II, VII и X составляет всего 20–23 %, а фактора IX – 14–40 % от аналогичных показателей взрослых. На сравнительно низком уровне находятся также и показатели агрегации тромбоцитов [1].

Концентрация большинства прокоагулянтов, антикоагулянтов и белков участвующих в фибринолизе изменяется в течение раннего неонатального периода. У новорожденных детей снижено количество прокоагулянтов по сравнению с детьми старшего возраста и взрослыми, и наибольший гипокоагуляционный сдвиг наблюдается у доношенных младенцев на 3–4-е сутки жизни, а у недоношенных на 1-е [2]. При этом отмечается достоверное увеличение прокоагулянтов к 10–14 суткам жизни. Ранняя гипокоагуляция объясняется выраженной недостаточностью синтеза витаминов К-зависимых факторов коагуляции (II, VII, IX, X), дефицитом факторов контакта (XI, XII, прекалликреина, высокомолекулярного кининогена) в ассоциации с определенной незрелостью сосудисто-тромбоцитарного гемостаза [3]. В постнатальном периоде уровень факторов свертывания увеличивается в различные периоды. У доношенных новорожденных значения факторов VII и XIII достигают показателей взрослых к 3-м неделям жизни, в то время как факторы II, IX, XI, прекалликреин, антитромбин III и протеин С достигают значения взрослых только к 3–6 месяцам постнатального возраста. Активность фактора Виллебранда одинаково повышена как у доношенных, так и недоношенных новорожденных, по сравнению с детьми старшего возраста, что приводит к повышенной адгезии тромбоцитов. Последние исследования показали, что тромбоциты новорожденных гипореактивны по отношению к акти-

вации тромбином, коллагеном, тромбоксаном в течение первых дней жизни и достигают активности взрослых между 5-м и 9-м днями жизни. Снижение активности может быть следствием недостатка фосфолипидного метаболизма, мобилизации кальция, секреции гранул тромбоцитов [4].

Фетальный фибриноген имеет повышенное содержание сиаловой кислоты и фосфора, более короткие и тонкие фибриллы и сниженное количество N-терминального аланина в Aα-цепи по сравнению с фибриногеном взрослых. Поэтому тромбиновое время в плазме пуповинной крови удлинено [5]. В плазме здоровых детей повышено содержание растворимых фибрин-мономерных комплексов – продуктов усиленной ферментативной деятельности тромбина. В динамике этот показатель быстро и прогрессивно увеличивается, достигая максимума к 3–5-му дням жизни. В последующем количество этих промежуточных продуктов фибринообразования заметно снижается и к концу периода новорожденности становится нормальным [6].

В первый час жизни наблюдается транзиторный фибринолиз с последующим более глубоким его угнетением при очень низком уровне плазминогена и антикоагулянтов (антитромбина III, протеинов C, S) [7].

В совокупности эти сдвиги обуславливают меньшую устойчивость системы гемостаза, значительно большую частоту развития как кровоточивости, так и тромбозов у новорожденных по сравнению с детьми старшего возраста и взрослыми [8–9]. Установлено, что у детей с хронической гипоксией, недоношенностью отмечается более позднее формирование равновесия между отдельными звеньями системы гемостаза – прокоагулянтной, антикоагулянтной и фибринолитической [10].

1. Тромбоцитарный компонент гемостаза

Важным компонентом системы гемостаза являются тромбоциты. Продолжительность жизни тромбоцитов

составляет 7-10 дней. Тромбоциты начинают вырабатываться на 5 неделе внутриутробного развития, с последующим увеличением количества данных форменных элементов с достижением нормы взрослого в 22 недели гестационного возраста [11]. Тромбоцитарный гемостаз осуществляется посредством адгезии, агрегации, секреции, ретракции сгустка. Количество тромбоцитов в крови у новорожденных детей в течение раннего неонатального периода не отличается от таковой у взрослых и находится в пределах $150-450 \times 10^9/\text{л}$ [4].

Увеличение количества тромбоцитов после рождения имеет два пика (рисунок 1): первый в 2-3 недели жизни ребенка, второй – в 6-7 недель [12]. Первый пик связан с увеличением продукции тромбопоэтина, который происходит сразу после рождения и длится 14 дней [13].

Причина второго пика тромбоцитов не изучена. Существует множество клинических ситуаций, таких как инфекции (бактериальные и вирусные), гипоксия, а также респираторные и кардиальные нарушения, железодефицитная анемия, которые могут приводить к росту продукции тромбопоэтина или других тромбопоэтических факторов [14]. Другой причиной данного

пика может быть реактивный тромбоцитоз вследствие физиологического падения уровня гемоглобина. В работе Wiedmeier et al. показали, что значение количества тромбоцитов после первой недели жизни может быть значительно выше $450 \times 10^9/\text{л}$ и достигать значения $750 \times 10^9/\text{л}$ [12].

Развитие тромбоцитопении у новорожденных детей происходит вследствие различных причин.

А. Тромбоцитопения вследствие сниженной продукции тромбоцитов.

1. Тромбоцитопения развивается у детей с задержкой внутриутробного развития, а также у детей от матерей с артериальной гипертензией. Плацентарная недостаточность, а также гипоксия плода приводят к снижению продукции тромбоцитов [15].
2. Тромбоцитопения развивается при некоторых генетических заболеваниях, таких как трисомия 13, 18, 21, синдромах Тернера, Нунан, Альпорта, Вискотта-Олдрича, некоторых метаболических нарушениях. TAR-синдром (Thrombocytopenia – Absent Radius syndrome), который характеризуется тромбоцитопенией и двусторонней аплазией лучевой кости [4].

В. Тромбоцитопения вследствие повышенного разрушения тромбоцитов.

1. Аллоиммунная тромбоцитопения новорожденных встречается с частотой 1 на 2000 новорожденных. Патогенез данного заболевания аналогичен гемолитической болезни новорожденного по резус-фактору. Тромбоциты плода несут антигены (обычно HPA-1a), которые чужеродны для материнских тромбоцитов и приводят к сенсibilизации. Продуцируемые матерью антитела способны проникать трансплацентарно уже в начале второго триместра беременности и разрушать фетальные тромбоциты [16].
2. Аутоиммунная тромбоцитопения развивается у детей, матери которых страдают идиопатической тромбоцитопенической пурпурой, системной красной волчанкой, лимфопролиферативными заболеваниями или гипертиреозом. Материнские антиромбоцитарные антитела проходят через плаценту и разрушают фетальные тромбоциты. Тромбоцитопения может сохраняться и при грудном вскармливании.

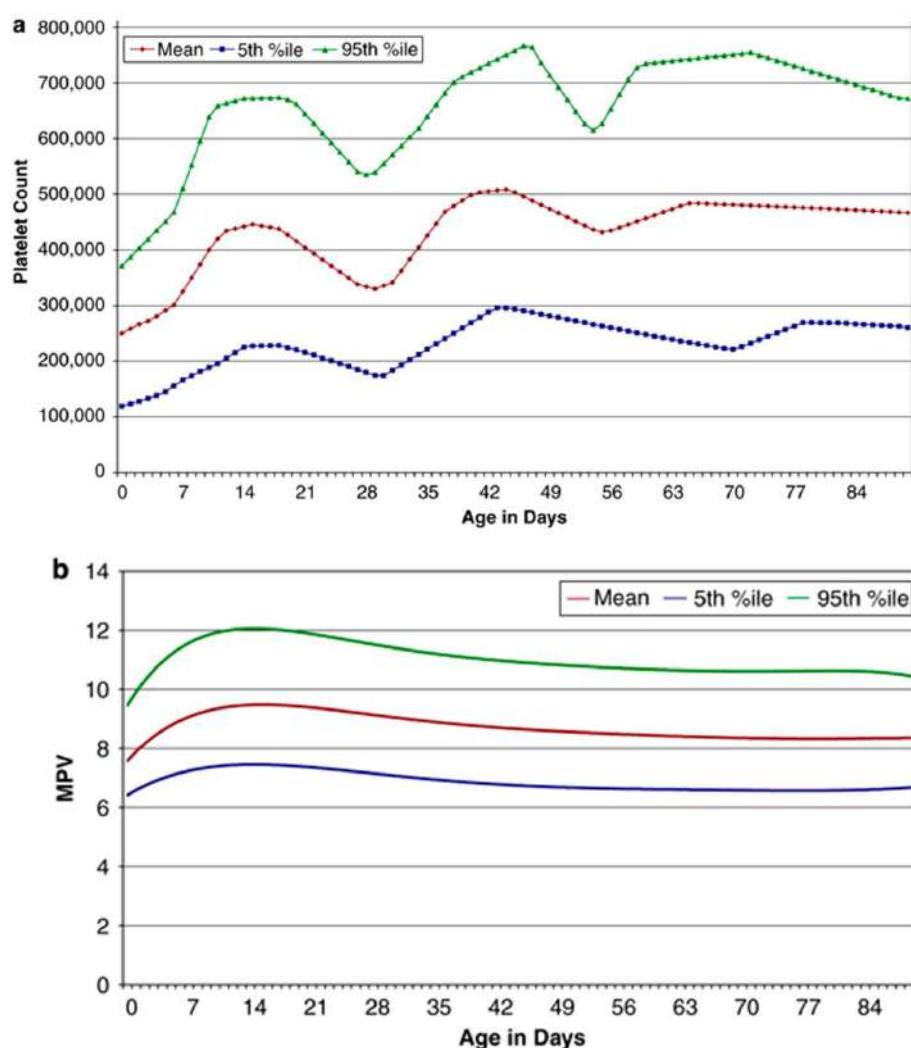


Рисунок 1. Референтные значения уровня тромбоцитов (верхний рисунок) и среднего объема тромбоцитов в течение 90 дней после рождения [12].

вании, поскольку IgG способны проникать в грудное молоко, поддерживая разрушение тромбоцитов у новорожденных [17].

3. Бактериальная инфекция вызывает повреждение эндотелия, тем самым ускоряя разрушение тромбоцитов и их удаление при помощи ретикулоэндотелиальной системы, приводит к тромбоцитопении.

4. Вирусные инфекции вызывают тромбоцитопению путем сочетания сокращения производства тромбоцитов, их ускоренного разрушения, вследствие гиперактивности ретикулоэндотелиальной системы и развития гиперспленизма. Тромбоцитопения является универсальным проявлением для TORCH инфекции, аденовируса, вирусов Эбштейн-Барр, Коксаки В и ECHO 11 и приводит не только к тяжелой тромбоцитопении, но и к развитию миокардита с вовлечением центральной нервной системы. Также парвовирус В19 может привести к снижению количества тромбоцитов, анемии и водянке плода. ВИЧ-инфекция, как правило, не влияет на тромбоцитопоз у новорожденного [18].

Для оценки тромбоцитарного компонента гемостаза необходимо выполнить клинический анализ крови: с подсчетом количества тромбоцитов и определением тромбоцитарных индексов. К ним относятся средний объем тромбоцитов (MPV), ширина распределения тромбоцитов, количественно характеризующая гетерогенность популяции клеток по размерам, т.е. степени анизотоза (PDW), коэффициент больших тромбоцитов (P-LCR), тромбоцитокрит (PCT).

При активации тромбоциты изменяют свою форму от дисковидной к сферической (рисунок 2), образуют псевдоподии, что приводит к увеличению размеров клетки и увеличению таких показателей, как MPV, PDW, P-LCR. Большие тромбоциты ферментативно и метаболически более активны и имеют больший тромбоцитический потенциал по сравнению с тромбоцитами меньшего размера [19, 20]. Таким образом, данные параметры могут быть использованы для диагностики тромбоэм-

болических нарушений на самых ранних стадиях заболевания. Средний объем тромбоцитов колеблется от 7,5 до 9,0 фл. Wiedmeier et al. в своей работе показали, что средний объем тромбоцитов увеличивается в первые 14 дней постнатального развития и составляет 7,5-12 фл (рисунок 1), с последующим снижением данного показателя [12].

В центре – тромбоцит, выпустивший много псевдоподий и уплотившийся при прикреплении к твердой поверхности. Рядом – еще не активировавшийся дисковидный тромбоцит без псевдоподий. По периферии – тромбоциты с единичными псевдоподиями (самая начальная стадия активации). Сканирующая электронная микрофотография. Препарат Е.Ю. Васильевой [19].

У недоношенных детей, маловесных к сроку гестации, а также у младенцев, родившихся в состоянии асфиксии, отмечается снижение количества тромбоцитов в периферической крови и увеличение тромбоцитарных индексов, что, в свою очередь, приводит к риску развития тромбоцитарных и геморрагических осложнений. Задержка внутриутробного развития может сопровождаться плацентарной недостаточностью, а также дисфункцией сосудов плаценты, которые сопровождаются чрезмерной свертываемостью крови и повышенным потреблением тромбоцитов [21]. Ширина распределения тромбоцитов может увеличиваться при таких патологических состояниях, как увеличение потребления тромбоцитов, а также при нарушении их агрегации. Kannar V. et al. показали снижение количества тромбоцитов, а также увеличение среднего объема тромбоцитов и ширины распределения тромбоцитов у детей, рожденных в состоянии асфиксии по сравнению со здоровыми новорожденными [22].

Было показано, что снижение количества тромбоцитов, а также увеличение MPV, P-LCR и PDW ассоциируется с тяжестью эклампсии у беременных женщин, плохим материнским и неонатальным прогнозом [23]. Тромбоцитопения может способствовать развитию перивентрикулярных кровоизлияний у доношенных младенцев. В группе недоношенных детей с экстремально низкой массой тела при рождении с перивентрикулярными кровоизлияниями отмечается увеличение MPV по сравнению с детьми без геморрагических осложнений [24].

Для оценки функциональной активности тромбоцитов при анализе наследственных и приобретенных нарушений агрегации тромбоцитов, для контроля за проведением антиагрегантной терапии можно использовать агрегатограмму. Принцип ее записи основан на изменении оптической плотности плазмы, содержащей тромбоциты, в которую вносится один из агрегирующих агентов (АДФ, адреналин, коллаген, тромбоксан А2, ристотин и др.). При этом регистрируется кривая, отражающая скорость агрегации тромбоцитов. Функциональная активность тромбоцитов у новорожденных детей снижена, по сравнению со взрослыми. У младенцев отмечается меньшая чувствительность к агонистам тромбоцитов (адреналин, коллаген, эпинефрин) за счет меньшего количества α_2 -адренорецепторов, нарушения мобилизации ионов кальция



Рисунок 2. Тромбоциты человека, находящиеся на разных стадиях активации.

[24], что является фактором риска развития внутрижелудочковых кровоизлияний. Несмотря на сниженную функцию тромбоцитов, ультракрупные мультимеры факторов Виллебранда в плазме новорожденных опосредуют ускоренную адгезию тромбоцитов к коллагену, проявляющуюся в сокращении времени кровотечения по сравнению со взрослыми, что отражается в повышении агрегации тромбоцитов, индуцированной ристоцетином [11]. Сепсис, материнская гипертензия и гестационный сахарный диабет индуцируют уменьшение адгезии неонатальных тромбоцитов. Лекарственные средства (особенно индометацин, ибупрофен) могут замедлять агрегацию тромбоцитов и увеличивать время кровотечения [24].

2. Ферментативный компонент гемостаза

Для оценки системы гемостаза чаще всего используются традиционные коагулологические тесты, такие как активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), тромбиновое время (ТВ), протромбиновое время (ПВ), международное нормализованное отношение (МНО), а также уровень фибриногена. Для оценки противосвертывающей системы чаще всего используют определение уровня протеинов С и S, антитромбина III.

В неонатальном периоде отмечается увеличение АЧТВ, что указывает на торможение протромбинообразования и отражает низкую активность факторов контактной фазы свертывания крови. Также происходит увеличение ПВ, особенно выраженное на 3-4-е сутки жизни, что свидетельствует о снижении активности факторов протромбинового комплекса [10].

На результаты показателей коагулограммы влияет множество факторов, такие как гемолиз, липидемия, методология проводимого исследования, реактивы, оборудование, поэтому каждая лаборатория нуждается в выработке своих нормативных значений для новорожденных детей различного гестационного возраста. Также на результаты исследования влияет значение гематокрита, увеличенная масса эритроцитов в крови у доношенного младенца обуславливает более быстрое образование фибрина [6, 10, 24]. Поэтому для новорожденных детей, для которых характерна склонность к полицитемии, расчет антикоагулянта осуществляется по формуле: $X = V \times (1 - Htc) / (5.95 - Htc)$, где: X – объем антикоагулянта (мл); V – объем крови вместе с коагулянтом (мл); Htc – величина гематокрита пациента.

Одним из крупнейших исследований системы гемостаза у новорожденных детей получены Andrew et al

(1987, 1988, 1990). Представленные результаты (таблица 1) были получены, входе забора венозной крови от здоровых доношенных новорожденных, не ранее чем через 12 часов после введения им 1 мг витамина К [24].

Кроме того традиционные коагулологические тесты, такие как АЧТВ, ТВ, ПВ выявляют только недостаточность прокоагулянтов, не давая представления о балансе в системе гемостаза между прокоагулянтами и антикоагулянтами, а также системой фибринолиза в их взаимодействии.

3. Интегративный метод оценки системы гемостаза – тромбоэластография

Наиболее информативными являются методы, позволяющие интегративно охарактеризовать систему гемостаза. Одной из таких методик является тромбоэластография (ТЭГ), которая позволяет получить данные о характере образования тромба, его стабильности и прочности, а также об изменении свойств тромба при фибринолизе.

Тромбоэластография была предложена в 1948 г. Н. Hartert, и представляла собой метод для оценки вязкоупругих свойств фибринового сгустка, формирующегося в крови. Данный метод позволяет оценить основные компоненты гемостаза (коагуляционный каскад, функцию тромбоцитов, противосвертывающие механизмы и систему фибринолиза) в их взаимодействии. С его помощью можно выявить ранние признаки внутрисосудистого свертывания крови и гипокоагуляцию, обусловленную дефицитом факторов свертывающей системы крови, диагностировать нарушения агрегации тромбоцитов, гиперфибринолиз, оценить эффективность антикоагулянтной и антиагрегантной терапии [25, 26].

Материалом для исследования служит венозная кровь, которая забирается в пластиковую пробирку, содержащую в качестве стабилизатора 3,8 % цитрат натрия. При взятии венозной крови содержимое пробирки аккуратно перемешивается и проба доставляется как можно раньше в лабораторию, но не позднее 30 минут от момента забора. Температура при транспортировке образцов крови должна быть комнатной, поскольку при охлаждении происходит активация и агрегация тромбоцитов. Для выполнения исследования в режиме ТЭГ native citrated образец крови объемом 0,34 мл помещают в специальную одноразовую цилиндрическую кюветку с 0,2 мл кальция-хлорида, которая совершает вращательные движения вокруг своей оси на угол 4°45' при заданной температуре. Каждый вращательный цикл длится 10 секунд. В образец крови помещается стержень, подвешенный на скручивающей нити, соединенный с датчиком движений. Крутящий момент вращающейся чашечки передается на погруженный в образец стержень только после того, как образующийся за счет фибрин-тромбоцитных связей сгусток начинает соединять чашечку и стержень вместе. Когда в кювете формируется сгусток, стержень начинает вращаться вместе со сгустком. Амплитуда отклонения стержня регистрируется как функция времени. Вращательное движение стержня преобразуется из механического

Таблица 1. Показатели коагулограммы у здоровых доношенных новорожденных и взрослых

Тест	1-е сутки	5-е сутки	30-е сутки	Взрослые
ПВ, сек	13,0±1,43	12,4±1,46	11,8±1,25	12,4±0,78
АЧТВ, сек	42,9±5,80	42,6±8,62	40,4±7,42	33,5±3,44
ТВ, сек	23,5±2,38	23,1±3,07	24,3±2,44	25,0±2,66
Фибриноген, г/л	2,83±0,58	3,12±0,75	2,70±0,54	2,78±0,61
АТ III, Ед/мл	0,63±0,12	0,67±0,13	0,78±0,15	1,05±0,13
Протеин С, Ед/мл	0,35±0,09	0,42±0,11	0,43±0,11	0,96±0,16
Протеин S, Ед/мл	0,36±0,12	0,50±0,14	0,63±0,15	0,92±0,16

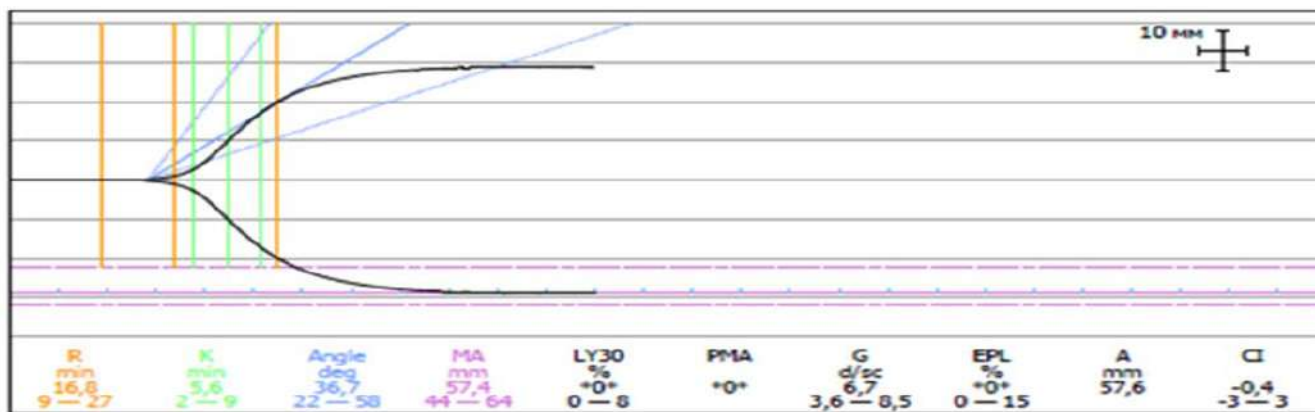


Рисунок 3. Тромбоэластограмма (native citrated) здорового новорожденного К. на 3-е сутки жизни

в электрический сигнал, который фиксируется с помощью компьютера [25]. В результате компьютерной обработки полученной информации отображается характерная кривая, графически отражающая процесс тромбообразования и фибринолиза (рисунок 3).

Метод ТЭГ сейчас широко используется для диагностики и выбора тактики коррекции нарушений системы гемостаза в акушерстве и гинекологии, гематологии, кардиологии, онкологии, травматологии, хирургии, неврологии и сердечно-сосудистой хирургии [27]. Принципиальное отличие тромбоэластографии от стандартных коагулологических тестов состоит в том, что из известных компонентов системы гемостаза ТЭГ одновременно оценивает четыре основных (коагуляционный каскад, тромбоциты, противосвертывающие механизмы и систему фибринолиза), причем оценивает их во взаимодействии [25]. За пределами внимания остается только сосудистая стенка. Другими словами, ТЭГ позволяет оценить состояние гемостаза в целом, наличие и степень компенсации расстройств в этой системе, общую динамику при критических состояниях и ответ на лечебные мероприятия. Областью клинического применения тромбоэластографии являются скрининг гемостаза, дифференциальная диагностика кровотечений, динамический контроль гемостаза при кровопотере и критических состояниях (сепсис, ДВС-синдром), динамический контроль гемостатической терапии, динамический контроль антиагрегантной и антикоагулянтной терапии, прогнозирование геморрагических и тромботических осложнений [25, 27].

Показатели тромбоэластограммы претерпевают изменения в течение неонатального периода, а также отличаются от референтных значений детей старшего возраста и взрослых [26]. Goldenberg N.A et al. показал, что результаты глобальных коагуляционных тестов при исследовании цельной крови указывают на повышенную свертываемость (укорочение времени реакции и увеличение максимальной амплитуды) цельной крови новорожденного [28].

Тромбоэластография нашла свое применение в неонатологии: в хирургии и кардиохирургии для оценки риска геморрагических и тромботических осложнений, для ранней диагностики нарушений в системе гемостаза, как раннее проявление сепсиса, для оценки перинатальных гипоксических поражений центральной нерв-

ной системы [26, 29, 30]. В сравнении со стандартными гемостазиологическими тестами тромбоэластограмма имеет ряд преимуществ [25], к которым относятся: работа с цельной кровью, быстрота выполнения (с целью ускорения теста возможна активация процесса свертывания каолином или комплексом каолина и тканевого фактора), не требуется центрифугирования образца крови (уменьшается время выполнения анализа), оценка гемостаза при реальной температуре пациента с учетом гипо- или гипертермии при различных состояниях пациента, возможность выявления гиперфибринолиза, малое количество крови необходимое для выполнения метода. Недостаткам применения ТЭГ являются невозможность оценить вклад сосудистой стенки в первичный гемостаз и затруднительность массовых параллельных анализов (возможность одномоментной постановки только 2-х проб).

Таким образом, система гемостаза плода и новорожденного ребенка имеет ряд отличий от детей старшего возраста и взрослых. При этом существует баланс между свертывающей и противосвертывающей системами, предотвращающий развитие как тромбозов, так и геморрагических нарушений. Для характеристики системы гемостаза существует ряд методик, которые позволяют оценить тромбоцитарный компонент, ферментативное звено, а также интегративные методы, позволяющие судить о всех компонентах системы гемостаза в их взаимодействии.

Литература

1. Manco-Johnson, M.J. Development of hemostasis in the fetus // *Thrombosis Research*. – 2005. – Vol. 115, suppl. 1, – P. 55-63.
2. Чупрова, А.В. Система неонатального гемостаза в норме и патологии // *Бюллетень сибирского отделения Российской академии медицинских наук*. – 2005. – № 4 (118). – С. 13-19.
3. Pichler, E. The neonatal coagulation system and the vitamin K deficiency bleeding: A mini review / E. Pichler, L. Picher // *Wien. Med. Wochenschr.* – 2008. – Vol. 158. – P. 385-95.
4. Buonocore, G. Neonatology. A Practical Approach to Neonatal Diseases / G. Buonocore, R. Bracci, M. Weindling. – Milan: Springer-Verlag Italia, 2012. – 1348 p.
5. Hathaway, W. E. Hemostatic disorders of the pregnant woman and newborn infant / W. E. Hathaway, J. Bonnar // *Elsevier, New York*. – 1987. – С. 60-61.

6. Low tissue factor pathway inhibitor (TFPI) together with low antithrombin allows sufficient thrombin generation in neonates / G. Cvirn, [et al.] // *J. Thromb. Haemost.* – 2003. – Vol. 1, № 2. – P. 263–268.
7. Evolution of blood coagulation activators and inhibitors in the healthy human fetus / P. Reverdiau-Moalic [et al.] // *Blood.* – 1996. – Vol. 88. – P. 900–906.
8. Шабалов, Н. П. Гемостаз в динамике первой недели жизни как отражение механизмов адаптации к внеутробной жизни новорожденного / Шабалов Н. П., Иванов Д. О., Шабалова Н. Н. // *Педиатрия.* – М., 2000. N 3. – С. 84–91.
9. Williams, M. D. Haemostasis and thrombosis task force, British Committee for Standards in Haematology. The investigation and management of neonatal haemostasis and thrombosis / M. D. Williams, E. A. Chalmers, B. E. Gibson // *Br. J. Haematol.* – 2002. – Vol. 119. – P. 295–309.
10. Дмитриев, В. В. Практическая коагулология / В. В. Дмитриев // – Мн.: Бел. Наука, 2004. – 544 с.
11. Israels, S. J. Neonatal platelet function / S. J. Israels, M. L. Rand, A. D. Michelson // *Semin. Thromb. Hemost.* – 2003. – Vol. 29. – P. 363–372.
12. Wiedmeier, S. E. Platelet reference ranges for neonates, defined using data from over 47,000 patients in a multihospital healthcare system / S.E. Wiedmeier [et al.] // *J. Perinatol.* – 2009. – Vol. 29. – P. 130–136.
13. Ishiguro, A. Age-related changes in thrombopoietin in children: reference interval for serum thrombopoietin levels / A. Ishiguro [et al.] // *Br J Haematol.* – 1999. – Vol. 106. – P. 884–884.
14. Dame, C. Primary and secondary thrombocytosis in childhood // C. Dame, A. H. Sutor // *J. Haematol.* – 2005. – Vol. 129. – P. 165–177.
15. Murray, N.A. Circulating megakaryocytes and their progenitors in early thrombocytopenia in preterm neonates // N.A. Murray, I.A. Roberts // *Pediatr. Res.* – 1996. – Vol. 40. – P. 112–119.
16. Bussel, J.B. Current approaches to the evaluation and management of the fetus and neonate with immunothrombocytopenia // J.B. Bussel, M.Sola-Visner // *Semin. Perinatol.* – 2009. – Vol. 33. – P. 35–42.
17. Roberts, I. Thrombocytopenia in the neonate / I. Roberts, S. Stanworth, N.A. Murray // *Blood. Rev.* – 2008. – Vol. 22. – P. 173–186.
18. Sola-Visner, M. Neonatal thrombocytopenia: what we do and don't know // M. Sola-Visner, M.A. Saxonhouse, R.E. Brown // *Early Hum. Dev.* – 2008. – Vol. 84. – P. 499–506.
19. Васильев, Ю. М. Клетка как архитектурное чудо. Ч. 1. Живые нити / Ю. М. Васильев // *Соросовский Образовательный Журнал.* – 1996. – N 2. – С. 36–43.
20. Andres, O. Platelets in neonates: central mediators in haemostasis, antimicrobial defence and inflammation / O. Andres, H. Schulze, C. P. Speer // *Thromb. Haemost.* – 2015. – Vol. 113. – P. 3–12.
21. Platelet indices in SGA newborns / A. Wasiluk [et al.] // *Adv. Med. Sci.* – 2011. – Vol. 56, № 2. – P. 361–365.
22. Effect of gestational age, prematurity and birth asphyxia on platelet indices in neonates / V. Kannar [et al.] // *J. Clin. Neonatol.* – 2014. – Vol. 3. – P. 144–147.
23. Evaluation of platelet indices and their significance in preeclampsia / Wael Ahmed Ezzat kamel Ammar [et al.] // *Nature and Science.* – 2014. – Vol. 12, № 3. – P. 147–153.
24. Neonatal hematology: pathogenesis, diagnosis, and management of hematologic problems / [edited by] Pedro de Alarcón, Eric Werner, Robert D. Christensen. – 2nd ed. – Published in the United States of America by Cambridge University Press, New York. – 2013. – 440 p.
25. Тромбоэластография как метод предоперационного скрининга состояния системы гемостаза у нейрохирургических больных / Л. А. Израелян [и др.] // *Анестезиология и реаниматология.* – 2009. – № 3. – С. 3–7.
26. Parameters of thromboelastography in healthy newborns / R. M. Edwards [et al.] // *Am. J. Clin. Pathol.* – 2008. – Vol. 130. – P. 99–102.
27. Heindl, B. Perioperative coagulation monitoring – medical and economic aspects / B. Heindl // *Anesthesiol Intensivmed. Notfallmed. Schmerzther.* – 2010. – Vol. 45, № 5. – P. 292–296.
28. A new global assay of coagulation and fibrinolysis / N. A. Goldenberg [et al.] // *Thromb. Res.* – 2005. – Vol. 116, № 4. – P. 345–356.
29. Grant, H.W. Prediction of neonatal sepsis by trompoelastography / H.W. Grant, G.P. Hadley // *Pediatr. Surg. Int.* – 1997. – Vol. 12. – P. 289 – 292.
30. Оценка состояния гемостаза у новорожденных с перинатальным гипоксическим поражением центральной нервной системы методом тромбоэластографии / С.Б Бережанская [и др.] // *Современные проблемы науки и образования.* – 2014. – № 1.

Peculiarities of hemostatic system in newborns

¹E.Y. Leonova, ²O.Y. Sinyakin

¹ Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education

²Health care institution "Clinical maternity hospital of Minsk region"

Abstract

Hemostatic system undergoes a number of changes during the neonatal period. In total these changes cause lower stability of hemostatic system, significantly more frequent development of both bleeding and thrombosis in neonates comparing with older children and adults. There are some methods of hemostatic system evaluation which allow to assess a platelet count and function, enzymatic part, as well as integrative methods allowing the evaluation of all hemostatic system components interaction.

Key words: hemostatic system, platelet, neonates, thromboelastography.

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ

Легочный сурфактант и патогенетическая роль сурфактантных протеинов SP-A и SP-D

Л.Н. Журавлева

УО «Витебский государственный ордена дружбы народов медицинский университет»

Реферат

В обзоре рассмотрены современные представления о функциях легочного сурфактанта (ЛС), сделан акцент на защитных и барьерных свойствах, а также свойствах поддержания врожденного локального и адаптивного иммунитета. Механизмы врожденного компонента иммунитета играют важную роль в первичном ответе на инфекцию. Врожденный иммунитет легких связан с функционированием белков SP-A и SP-D легочного сурфактанта. В данной статье рассматриваются вопросы, связанные с ролью легочного сурфактанта в иммунной защите и в иммунопатогенезе заболеваний легких и дыхательных путей.

Ключевые слова: сурфактант, протеин SP-D, протеин SP-A, легкие, альвеолярные макрофаги, иммунопатогенез.

Легочный сурфактант (ЛС) представляет собой липопротеидный комплекс, покрывающий поверхность альвеолярного эпителия и располагающийся на границе раздела фаз воздух – гликокаликс [1, 2]. ЛС был описан более 60 лет назад. В 1947 году Grunewald заметил, что легкие детей, умерших, как он называл, «от ателектазов», также лучше раздуваются, будучи заполненными физиологическим раствором. Он также показал, что введение в дыхательные пути таких легких поверхностно-активного вещества амилацетата уменьшает давление, необходимое для раздувания их воздухом. Он выдвинул гипотезу, что лёгкие синтезируют вещество, уменьшающее силы поверхностного натяжения в альвеолах. В 1956 году Clements выделил вещество, которое мы сейчас называем сурфактантом и исследовал роль сил поверхностного натяжения в поддержании стабильности альвеол [3]. В 1959 году Avery и Mead первыми доказали недостаточность сурфактанта у детей, умерших от РДС [4].

Слой сурфактанта состоит на 90 % из липидов, преимущественно фосфолипидов. Главными фосфолипидами являются фосфатидилхолин (ФХ) - 25 %, дипальмитоилфосфатидилхолин (ДПФХ) - 45 %, который впервые был идентифицирован Clements, и фосфатидилглицерол - 5 % [2, 3]. Также в состав фосфолипидной фракции входят фосфатидилинозит, фосфатидилэтаноламин, фосфатидилсерин (всего 5 %). К липидам сурфактанта относятся холестерин, триглицериды, ненасыщенные жирные кислоты, сфингомиелин (10 %). Оставшиеся 10% приходится на долю белковой фракции сурфактанта, которая представлена белками-апопротеинами, среди которых выделяют SP-A (Surfactant Protein A, ~5,3 %), SP-D (~0,6 %), SP-B (~0,7 %), and SP-C (~0,4 %) [2, 5].

Сурфактант синтезируется альвеолоцитами 2-го типа, которые развиваются из кубовидного эпителия дистального отдела дыхательных путей с 25-26 неде-

ли гестации [2, 5]. Липиды сурфактанта синтезируются в эндоплазматическом ретикулуме микросомальной фракции альвеолоцитов 2-го типа и транспортируются через комплекс Гольджи и пластинчатые тельца в просвет альвеол. Сурфактант существует в различных физических формах. Липиды сурфактанта первоначально секретируются как пластинчатые тельца, которые затем «распутываются» в тубулярный миелин перед секрецией и поверхностной адсорбцией в виде монослоя липидов и протеинов сурфактанта на границе раздела воздух-жидкость. Молекулы ФХ синтезируются преимущественно по цитидил-трифосфатному пути, и этот процесс регулируется такими ферментами, как фосфорилхолинцитидилтрансфераза и холинфосфотрансфераза. Протеины сурфактанта гликозилируются в аппарате Гольджи и перемещаются в пластинчатые тельца, где соединяются с фосфолипидами [5]. Представляется, что компоненты сурфактанта вместе секретируются из пластинчатых телец в просвет альвеол. Секреция происходит путем экзоцитоза. Процесс секреции контролируют несколько факторов. Адреномиметики напрямую воздействуют на рецепторы альвеолоцитов 2-го типа, повышая уровень цАМФ, который, по-видимому, стимулирует секрецию сурфактанта, в то время как агонисты холинэргических рецепторов, такие как пилокарпин, стимулируют секрецию сурфактанта опосредованно через стимуляцию освобождения адренэргических агонистов. Было показано, что и простагландины увеличивают секрецию фосфатидилхолина как напрямую, так и опосредованно. Наконец механические факторы, такие как раздувание легких и гипервентиляция, могут приводить к секреции сурфактанта [1, 2, 5].

Метаболизм протеинов сурфактанта несколько отличается от такового для ФХ у недоношенных животных. Так, эндогенно синтезированный SP-A быстро секретируется в просвет альвеол после рождения, хотя секре-

ция ФХ начинается только спустя 5 часов после родов. Вскоре после рождения пластинчатые тельца уже не содержат SP-A, таким образом, начальная секреция этого протеина происходит по независимым от ФХ путям. Меченый SP-A исчезал из просвета альвеол гораздо быстрее, чем фосфатидилхолин, опять-таки показывая различия в путях клиренса этих различных компонентов сурфактанта. О путях метаболизма протеинов SP-B и SP-C пока известно немного [1, 2, 7].

Количество протеинов SP-A, SP-B и SP-C возрастает в процессе гестации, эти изменения идут параллельно с возрастанием липидных компонентов. Так изменения количества SP-A в амниотической жидкости происходят вместе с изменением количества ФХ.

Примерно с 20 недель гестации плод аккумулирует сурфактант в пластинчатых тельцах примитивных альвеолоцитов 2-го типа. До наступления периода доношенности наблюдается прогрессивное увеличение количества альвеолоцитов 2-го типа, увеличение в них количества пластинчатых телец и повышение содержания сурфактанта в амниотической жидкости. Аккумуляция ФХ в легочной ткани протекает линейно, начиная с 20 недель и до периода доношенности. При нормальной беременности достоверная секреция сурфактанта в амниотическую жидкость как отражение его аккумуляции не происходит вплоть до 35 недели гестации. У доношенного ребенка в амниотической жидкости присутствует большое количество сурфактанта, показывая большие запасы его в легких плода.

Известно, что легкие выполняют две главные функции в организме: обеспечение дыхания и функционирование механизмов врожденного иммунитета [2, 7].

Компоненты липидной фракции и гидрофобные белки SP-B и SP-C участвуют в снижении поверхностного натяжения в легких, что позволяет предотвращать слипание альвеол в конце выдоха. Гидрофильные белки SP-A и SP-D отвечают за регулирование механизмов врожденного иммунитета [7, 8]. Нарушение состава и свойств сурфактанта связано с такими заболеваниями, как респираторный дистресс-синдром новорожденных, острый респираторный дистресс-синдром взрослых, бронхиальная астма, пневмония, туберкулез легких [1, 2, 6].

Сурфактантный белок А (SP-A, Surfactant Protein A) является основным белком легочного сурфактанта, обладающим выраженными иммуномодулирующими свойствами. Белок SP-A функционирует как в качестве опсонизирующего агента, так и в качестве иммуномодулятора. Опсонизация и агрегация патогенных микроорганизмов белком SP-A способствует их последующему фагоцитозу и уничтожению. Было показано, что SP-A воздействует на рост и жизнеспособность микроорганизмов, повышая проницаемость микробной клеточной мембраны [8, 9]. Более того, SP-A регулирует механизмы иммунной защиты в легких путем связывания звеньев врожденного и приобретенного компонентов иммунитета [10]. Среди регуляторных функций SP-A - его способность стимулировать хемотаксис макрофагов [11], влиять на пролиферацию клеток иммунного ответа [14] и на продукцию провоспалительных цитокинов [12], повышать продукцию

реактивных оксидантов, регулировать продукцию оксида азота [13], повышать фагоцитоз клеток, подвергшихся апоптозу, и стимулировать фагоцитоз [14, 15]. Роль SP-A во многих процессах была также доказана при использовании генетически модифицированных SP-A (-/-) нокаут мышей, у которых отсутствует ген SP-A [16]. Такие мыши проявляли повышенную чувствительность к ряду патогенных микроорганизмов, включая группу В *Streptococcus* (GBS), *Pseudomonas aeruginosa*, *Haemophilus influenza*, *Pneumocystis carinii*, *Klebsiella pneumonia* [10, 11, 16].

Исследования последних лет показали, что SP-A, являясь частью системы врожденного иммунитета, способен координировать врожденный и приобретенный компоненты иммунитета посредством взаимодействия с дендритными клетками и Т-клетками, регулируя, таким образом, иммунный ответ в легких [17, 18]. Функция дендритных клеток в регулировании иммунного ответа зависит от уровня их «созревания». «Незрелые» дендритные клетки обладают фагоцитирующей способностью, в то время как «зрелые» дендритные клетки презентуют антиген Т-клеткам и стимулируют Т-клетки в региональных лимфатических узлах и тканях. SP-A ингибирует пролиферацию Т-клеток двумя способами [18, 19, 20]:

1. опосредованно, т.е. через торможение созревания дендритных клеток;
2. путем прямого взаимодействия с Т-клетками.

На основании накопленных данных было предложено [21], что основной функцией SP-A в легких является регулирование «иммунологической среды» и предотвращение чрезмерной активации каскадов воспалительного ответа, что потенциально может привести к повреждению легочной ткани и, как следствие, к нарушению газообмена.

Кроме описанных выше функций, SP-A опосредует механизмы аллергических реакций в легких, участвуя в удалении аллергена, ингибировании связывания IgE и аллергена и освобождения гистамина, супрессии активации сенсibilизированных базофилов, тучных клеток или эозинофилов, супрессии пролиферации В- и Т-клеток, и модуляции иммунного ответа дендритными клетками и макрофагами [11, 12, 13].

SP-A человека состоит из двух генных продуктов, SP-A1 и SP-A2, структура и функция которых различна. Генетический локус SP-A человека расположен на хромосоме 10 и представлен двумя функциональными генами - *sftpa 1* (или SP-A1) *usftpa 2* (или SP-A2), расположенными в противоположной транскрипционной ориентации [9, 10, 11]. Белок SP-A собирается как октадекамер, состоящий из шести тримерных субъединиц. Каждый тример SP-A человека состоит из двух молекул SP-A1 и одной молекулы SP-A2 [9]. В то же время, тримеры, состоящие только из одного SP-A варианта, также могут обладать функциональной активностью [22]. «Зрелый» белок SP-A, являясь членом семейства коллектинов С-типа, состоит из четырех доменов:

1. N-терминальная последовательность;
2. коллагеноподобный домен;
3. углевод-узнающий домен (CRD, carbohydrate recognition domain);

4. «шейка» между коллагеноподобным и углевод-углеводным доменами. Различия в аминокислотной последовательности между вариантами SP-A1 и SP-A2 локализованы в коллагеноподобном домене.

Функциональные различия между SP-A1 и SP-A2 включают их способность стимулировать фагоцитоз, ингибировать секрецию сурфактанта, стимулировать продукцию TNF- α , так же, как и различия в их агрегации и олигомеризации [10, 11, 22, 23]. Во всех этих случаях SP-A2 обладал большей активностью, чем SP-A1. Более того, SP-A2 в большей степени, чем SP-A1, связывал углеводы [23, 24]. Все это указывает на то, что структурные особенности SP-A2 в большей степени, чем SP-A1, способствуют связыванию с углеводами [23].

Наиболее важное различие в структуре SP-A1 и SP-A2 – аминокислотная позиция 85 коллагеноподобного региона белка SP-A, где SP-A1 имеет цистеин, а SP-A2 – аргинин. Дополнительный цистеин в SP-A1 может быть вовлечен в формирование межтримерной или внутритримерной дисульфидной связи и может отвечать за различия в олигомеризации SP-A1 и SP-A2 [30]. Было показано, что замена Arg⁸⁵ на Cys⁸⁵ в SP-A2 приводит к снижению функциональной активности SP-A2 до уровня SP-A1, а замена Cys⁸⁵ на Arg⁸⁵ в SP-A1 повышает активность SP-A1 до уровня SP-A2. Таким образом, структурные различия в коллагеноподобном домене между SP-A1 и SP-A2 могут отвечать за функциональные различия между ними [23, 24].

Поскольку продукты гена SP-A2 более функциональны, чем SP-A1, общая активность SP-A в легких может зависеть не только от общего содержания SP-A, но и от соотношения SP-A1 к SP-A2. Известно, что заболевания легких сопровождаются изменением как общего содержания белка SP-A в бронхоальвеолярной жидкости у различных индивидуумов [10, 11, 24], так и соотношения SP-A1 и SP-A2 в бронхоальвеолярном лаваже [11, 23, 36]. Следовательно, нарушения экспрессии генов SP-A1 и SP-A2 могут привести к неадекватному соотношению SP-A вариантов в легких, что, в свою очередь, может внести вклад в неэффективное модулирование механизмов иммунной защиты в легких и соответственно повлиять на остроту и продолжительность инфекционных заболеваний легких [25, 26].

В ходе проведенных исследований было показано, что компонент сурфактанта легких сурфактантный белок D (SPD) является уникальным фактором репрограммирования, действующим по принципу «два в одном», т.е. способным репрограммировать макрофаги и на M1, и на M2 фенотип [7, 19, 27]. SP-D – представитель семейства коллагеноподобных лектинов (коллектинов), играющих значимую роль во врожденном иммунитете и антителонезависимом иммунном ответе [28]. SP-D – компонент сурфактанта легких, продуцируемый альвеолярными клетками II типа и нецелиарными клетками бронхиол легких – клетками Клара [28, 29, 30]. Основная функция SP-D заключается в модулировании иммунной защиты и воспаления [31, 32, 33, 34]. Понимание важности SP-D для иммунной защиты легких в целом и адекватного функционирования альвеолярных макрофагов, в частности, возникло после

экспериментов на мышах, геном которых не имел гена SP-D (SP-D (-/-)). Показано, что отсутствие гена SP-D у экспериментальных мышей приводит к значительному увеличению воспалительных реакций в легких [8, 19], и в частности, увеличению уровня провоспалительных цитокинов, таких, как IL-6 и IL-12, прогрессивному развитию фиброза в субплевральных зонах и, в конечном итоге, развитию эмфиземы легких. Кроме того, у SP-D (-/-) мышей отмечалось снижение массы тела, и возрастала восприимчивость к инфекциям. Установлено, что SP-D стимулирует хемотаксис нейтрофилов и связывается с альвеолярными макрофагами *in vitro*, а также участвует в усилении захвата микробов макрофагами. В легких SP-D (-/-) мышей также увеличивалось содержание макрофагов, находящихся на разных стадиях некроза и апоптоза. Важно, что добавление экзогенного SP-D ограничивало гибель макрофагов. При этом SP-D за счет связывания с углеводными и липидными частями на поверхности апоптотических клеток облегчал процесс фагоцитоза уже погибших клеток и, таким образом, способствовал нормальному разрешению воспаления [20, 37].

Результаты проведенных исследований показали, что SP-D может существовать в различных олигомерных состояниях – в форме мономера, тримера, додекамера или мультимера [20, 27]. Белок SP-D содержит 7 цистеиновых остатков, 2 из которых могут быть мишенью для S-нитрозилирования (в положении 15 и 20), что является важной структурной особенностью SP-D [35].

Современные исследования показали, что олигомеризация SP-D является ключевым моментом в регуляции воспалительного ответа в легких [18]. Кроме того, было установлено, что разные олигомерные формы SP-D альтернативно влияют на активность и функции альвеолярных макрофагов. Это связано с тем, что мультимеры и додекамеры SP-D взаимодействуют с одним типом рецепторов на поверхности альвеолярных макрофагов, тогда как S-нитрозилированные тримеры – с другим типом рецепторов [24].

SP-D, являясь компонентом микроокружения макрофагов в легких, представляет собой также и один из ключевых регуляторов их активности. Показано, что SP-D не только регулирует баланс макрофагальных цитокинов Th1 и Th2 профиля [24, 27], но и вовлечен в регуляцию стресс-ответа макрофагов [27]. При анализе продукции цитокинов у мышей, имеющих ген SP-D (SP-D (+/+)) и лишенных гена SP-D (SP-D (-/-)), установлено, что SP-D фенотипзависимо регулирует баланс макрофагальных цитокинов Th1 и Th2 профиля. Показано, что зависимость влияния SP-D на продукцию разных Th1 и Th2 цитокинов от фенотипа макрофагов предопределяет изменение баланса Th1/Th2 цитокинов. Так, в ЛПС-стимулированном нативном M0 фенотипе SP-D (-/-) макрофагов за счет снижения продукции Th2 цитокинов IL-10 и IL-13 Th1/Th2 баланс цитокинов сдвигается в сторону Th1 цитокинов. В M1 фенотипе отсутствие SP-D оказывает разнонаправленный эффект на разные Th1 и Th2 цитокины. В M2 фенотипе за счет усиления продукции продукции Th2 цитокинов баланс Th1/Th2 цитокинов сдвигается в сторону Th2 [27].

Представленные данные позволяют предположить, что SP-D играет роль эндогенного фактора репрограммирования макрофагов. К настоящему времени обнаружены факторы, под воздействием которых возможно репрограммирование макрофагов на M1 фенотип. Установлено, что к ним относятся Th1 цитокины (IFN- γ , ФНО- α), патоген-ассоциированные молекулярные комплексы – ЛПС, липопротеины, различные грамположительные и грамотрицательные микроорганизмы, цитомегаловирус, белки теплового шока, компоненты внеклеточного матрикса [20, 27, 28, 37]. Установлены также факторы, действие которых программирует макрофаги на M2 фенотип: это Th2 цитокины (IL-4, IL-13), иммунореактивные комплексы в сочетании с IL-1 β , IL-10, TGF- β , в некоторых ситуациях – внутриклеточные патогены (*Coxiella burnetii*, *Leishmania*), витамин D3, гормоны (глюкокортикоиды), апоптотические клетки [29, 33, 37, 38]. Но лишь SP-D – уникальный эндогенный фактор, действующий по принципу «два в одном», т.е., способный в зависимости от своей олигомерной структуры репрограммировать макрофаги как на M1, так и на M2 фенотип [29, 30, 34]. Таким образом, возможность воздействия на патогенетические звенья воспалительной реакции с помощью SP-D зависимого репрограммирования макрофагов и достижения необходимой сбалансированности Th1/Th2 ответов можно рассматривать как новую стратегию управления иммунным ответом при заболеваниях с воспалительным компонентом, в том числе и заболеваниях легких [39, 40, 41, 42].

В заключение хотелось бы отметить, что полученные к настоящему времени данные о структуре сурфактантных белков A и D и особенностях их взаимодействия с альвеолярными макрофагами при различных заболеваниях легких свидетельствуют о том, что белки могут быть использованы не только как маркеры повреждения легких, но и как агенты воздействия на патогенетические звенья воспалительной реакции, что открывает новые возможности для решения фундаментальных проблем клинической медицины.

Особенности продукции белков, их роль и функции подлежат дальнейшему изучению, особенно у новорожденных и в детском возрасте. Результаты такого рода исследований, безусловно, откроют новые перспективы для поиска патогенетически обоснованных направлений диагностики и лечения заболеваний легких и верхних дыхательных путей.

Литература

1. Антонов, А.Г. Сурфактант БЛ в комплексной терапии респираторных нарушений у новорожденных детей / А.Г. Антонов, А.Ю. Рыбин // Вопросы практической педиатрии. – 2007. – Т.2. № 4. – С. 61–64.
2. Вауэр, Р. Сурфактант в неонатологии. Профилактика и лечение респираторного дистресс-синдрома новорожденных: пер. с нем. – М: Медлит, 2011. – 96 с.
3. King, R. J. Surface active materials from dog lung: composition and physiological correlations / R. J. King, J. A. Clements // *Am. J. Physiol.* – 1972. – Vol. 223. – P. 715–726.
4. Avery M. E., Mead J. Surface properties in relation to atelectasis and hyaline membrane disease / M. E. Avery, J. Mead // *Am. J. Dis. Child.* – 1959. – Vol.97. – P. 517–523.
5. Розенберг, О.А. Легочный сурфактант и его применение при заболеваниях легких / О.А. Розенберг // *Общая реаниматология.* – 2007. – Т.3, № 1. – С. 66–77.
6. Ерохин, В.В. Избирательное влияние легочного сурфактанта на разные субпопуляции альвеолярных макрофагов при туберкулезе / В.В. Ерохин, Л.Н. Лепеха, М.В. Ерохина // *Актуальные вопросы фтизиатрии.* – 2012. – №11. – С. 22–28.
7. Chroneos, Z.C. Pulmonary surfactant: an immunological perspective / Z.C. Chroneos, Z. Sever-Chroneos, V.L. Shepherd // *Cell Physiol. Biochem.* – 2010. – Vol. 25. – P.13–26.
8. Pastva, A.M. Immunomodulatory roles of surfactant proteins A and D: implications in lung disease / A.M. Pastva, J.R. Wright, K. L. Williams // *Proc. Am. Thorac. Soc.* – 2007. – Vol.4. – P. 252–257.
9. Oberley, R.E. Recombinant human SP-A1 and SP-A2 proteins have different carbohydrate-binding characteristics / R.E. Oberley, J.M. Snyder // *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* – 2003. – Vol. 284. – P. 871–881.
10. Mikerov, A.N. Surfactant protein A2 (SP-A2) variants expressed in CHO cells stimulate phagocytosis of *Pseudomonas aeruginosa* more than do SP-A1 variants / A.N. Mikerov, G. Wang, T.M. Umstead // *Infection and Immunity.* – 2007. – Vol. 75. – P. 1403–1412.
11. Микеров, А.Н. Роль сурфактантного белка А в иммунной защите легких / А.Н. Микеров // *Фундаментальные исследования.* – 2012. – №2. – С. 204–207.
12. Borron, P. Surfactant protein A inhibits T cell proliferation via its collagen-like tail and a 210-kDa receptor / P. Borron, F.X. McCormack, B.M. Elhalwagi // *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* – 1998. – Vol. 275. – P.679–686.
13. Borron, P. Surfactant-associated protein A inhibits LPS-induced cytokine and nitric oxide production in vivo / P. Borron, J.C. McIntosh, T.R. Korfhagen // *Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol.* – 2000. – Vol. 278. – P. 840–847.
14. Garcia-Verdugo, I. Structural analysis and lipid-binding properties of recombinant human surfactant protein A derived from one or both genes / I. Garcia-Verdugo, G. Wang, J. Floros // *Biochemistry.* – 2002. – Vol. 41. – P. 14041–14053.
15. Gardai, S.J. By binding SIRPalpha or calreticulin/CD91, lung collectins act as dual function surveillance molecules to suppress or enhance inflammation / S.J. Gardai, Y.Q. Xiao, M. Dickinson // *Cell.* – 2003. – Vol. 115. – P. 13–23.
16. Hickman-Davis, J.M. Role of surfactant protein-A in nitric oxide production and mycoplasma killing in congenic C57BL/6 mice / J.M. Hickman-Davis, J. Gibbs-Erwin, J.R. Lindsey // *Am. J. Resp. cell and mol. biology.* – 2004. – Vol.30. – P. 319–325.
17. Kishore, U. Surfactant proteins SP-A and SP-D: structure, function and receptors / U. Kishore, T.J. Greenhough, P. Waters // *Mol. Immunol.* – 2006. – Vol. 43. – P. 1293–1315.
18. Kremlev, S.G. Surfactant protein A stimulation of inflammatory cytokine and immunoglobulin production / S.G. Kremlev, D.S. Phelps // *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* – 1994. – Vol. 267. – P. 712–719.
19. Le Vine, A.M. Distinct effects of surfactant protein A or D deficiency during bacterial infection on the lung / A.M. LeVine, J.A. Whitsett, J.A. Gwzdz // *J. Immunol.* – 2000. – Vol. 165. – P.3934–3940.
20. Phelps, D.S. Surfactant regulation of host defense function in

- the lung: a question of balance / D.S. Phelps // *Pediatr. Pathol. Mol. Med.* – 2001. – Vol. 20. – P. 269-292.
21. Schagat, T.L. Surfactant protein A enhances alveolar macrophage phagocytosis of apoptotic neutrophils / T.L. Schagat, J.A. Wofford, J.R. Wright // *J. Immunol.* – 2001. – Vol. 166. – P. 2727-2733.
 22. Tagaram, H.R. Characterization of a human surfactant protein A1 (SP-A1) genespecific antibody; SP-A1 content variation among individuals of varying age and pulmonary health / H.R. Tagaram, G. Wang, T.M. Umstead // *Am. J. Physiol.* – 2007. – Vol. 292. – P. 1052-1063.
 23. Wang, G. Differences in biochemical properties and in biological function between human SP-A1 and SP-A2 variants, and the impact of ozone-induced oxidation / G. Wang, S.R. BatesKenney, J.Q. Tao // *Biochemistry.* – 2004. – Vol. 43. – P. 4227-4239.
 24. Wright, J.R. Immunoregulatory functions of surfactant proteins / J.R. Wright // *Nat. Rev. Immunol.* – 2005. – Vol. 5. – P. 58-68.
 25. Wu, H. Surfactant proteins A and D inhibit the growth of Gram-negative bacteria by increasing membrane permeability / H. Wu, A. Kuzmenko, S. Wan // *J. Clin. Invest.* – 2003. – Vol. 111. – P. 1589-1602.
 26. Филоненко, Т.Г. Роль сурфактант-ассоциированного белка SP-A в системе местной защиты легких / Т.Г. Филоненко // *Патология.* – 2012. – № 3. – С. 117.
 27. Вассерман, Е.Н. SP-D контролирует баланс Th1 и Th2 цитокинов и обладает признаками эндогенного фактора репрограммирования макрофагов / Е.Н. Вассерман, С.В. Лямина, Ш.Л. Шимшелашвили // *Фундаментальные исследования.* – 2010. – № 6. – С. 28-36.
 28. Лямина, С.В. Новая стратегия управления иммунным ответом при заболеваниях легких – роль сурфактантного белка D как бивалентного фактора репрограммирования макрофагов / С.В. Лямина, С.В. Круглов, Т.Ю. Веденикин // *Фундаментальные исследования.* – 2011. – № 1. – С. 90-98.
 29. Лямина, С.В. Новая стратегия управления иммунным ответом при заболеваниях легких / С.В. Лямина // *Терапевт.* – 2011. – № 2. – С. 47-48.
 30. Малышев, И.Ю. Функциональные ответы альвеолярных макрофагов, сурфактантный белок D и заболевания легких / И.Ю. Малышев, С.В. Лямина, Ш.Л. Шимшелашвили // *Пульмонология.* – 2011. – № 3. – С. 101-107.
 31. Хамидуллина, Л.И. Полиморфизм генов белков сурфактанта В и D как фактор предрасположенности к развитию дыхательных нарушений у новорожденных / Л.И. Хамидуллина, К.В. Данилко, Р.М. Файзуллина // *Педиатрия.* – 2010. – Т. 89, № 1. – С. 51-55.
 32. Atochina, E.N. Surfactant protein-D, a mediator of innate lung immunity, alters the products of nitric oxide metabolism / E.N. Atochina, M.F. Beers, S. Hawgood // *Am. J. Respir. CellMol. Biol.* – 2004. – Vol. 30. – P. 271-279.
 33. Barrow, A.D. Is a Receptor for Surfactant Protein D That Activates TNF- α Release from Human CCR2+ Inflammatory Monocytes / A.D. Barrow, Y. Palarasah, M. Bugatti // *J. Immunol.* – 2015. – Vol. 194, № 7. – P. 3317-3326.
 34. Cai, G.Z. Recombinant SP-D carbohydrate recognition domain is a chemoattractant for human neutrophils / G.Z. Cai, G. Griffin, R. Senior // *Am. J. Physiol.* – 1999. – Vol. 276. – P. 131.
 35. Crouch, E.C. Structure, biologic properties and expression of surfactant protein D / E.C. Crouch // *Biochim. Biophys. Acta.* – 1998. – Vol. 1408. – P. 278-289.
 36. Dodagatta-Marri, E. Purification of surfactant protein D (SP-D) from pooled amniotic fluid and bronchoalveolar lavage / E. Dodagatta-Marri, A.S. Qaseem, N. Karbani // *Methods Mol. Biol.* – 2014. – Vol. 1100. – P. 273-290.
 37. Hillaire, M.L., Assessment of the antiviral properties of recombinant surfactant protein D against influenza B virus in vitro / M.L. Hillaire, M. van Eijk, S.E. Vogelzang-van Trierum // *Virus Res.* – 2015. – Vol. 195. – P. 43-46.
 38. Kati, C. The effectiveness of the serum surfactant protein D (Sp-D) level to indicate lung injury in pulmonary embolism / C. Kati, H. Alacam, L. Duran // *Clin. Lab.* – 2014. – Vol. 60, № 9. – P. 1457-1364.
 39. Lock-Johansson, S. Surfactant protein D, Club cell protein 16, Pulmonary and activation regulated chemokine, C-reactive protein, and Fibrinogen biomarker variation in chronic obstructive lung disease / S. Lock-Johansson, J. Vestbo, G.L. Sorensen // *Respir. Res.* – 2014. – Vol. 15, №1. – P.147.
 40. Sato, S. Idiopathic pleuroparenchymal fibroelastosis is characterized by an elevated serum level of surfactant protein-D / S. Sato, M. Hanibuchi, A. Fukuya // *Lung.* – 2014. – Vol. 192, №5. – P. 711-717.
 41. Sin, D.D. Surfactant Protein D: A Lung Specific Biomarker in COPD: Potential Biological Roles of SP-D in COPD / D.D. Sin, P.S. Pahlavan, P.S. Man // *Ther. Adv. Resp. Dis.* – 2008. – Vol. 2, № 2. – P. 65-74.
 42. Xu, J. Expression of surfactant protein D in airways of asthmatics and interleukin-13 modulation of surfactant protein D in human models of airway epithelium / J. Xu, G. K. Singhera, D.R. Dorscheid // *Respir. Res.* – 2015. – Vol. 16, № 1. – P. 26.

Lung surfactant and pathogenic role of surfactant proteins SP-A and SP-D

L. N. Zhuravleva

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

Abstract

The review considers the present views of lung surfactant (LS) functions with emphasis on its protective and barrier properties and ability to maintain local and adaptive immunity. The mechanisms of the innate immune defence play an important role in the primary response to infection. The lung innate immunity is associated with the function of proteins SP- A and SP-D of lung surfactant. This article discusses the issues related to the role of lung surfactant in immune defence and in the immunopathogenesis of diseases of lungs and respiratory tract.

Key words: surfactant, protein SP-D, protein SP-A, lungs, alveolar macrophages, immunopathogenesis.

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ

Современные методы ведения беременных, страдающих эпилепсией

¹О.И. Прусакова, ¹С.Н. Занько, ¹А.Г. Бресский, ²Г.И. Наумова¹УО «Витебский государственный орден Дружбы народов медицинский университет»²УЗ «ВОДЦ»

Реферат

Эпилепсия - одно из самых частых неврологических заболеваний, встречающихся у беременных. По предлагаемому алгоритму за 8-летний период проведено 765 беременных, страдающих эпилепсией. Благоприятный исход беременности и родов наблюдался у 96 % пациенток.

Ключевые слова: ведение беременных, эпилепсия, алгоритм.

Эпилепсия-одно из самых частых неврологических заболеваний, встречающихся у беременных[1].

Активное развитие фармакологии, внедрение новых противоэпилептических препаратов (ПСП) позволило совершить определенный прорыв в лечении эпилепсии. Современная стратегия терапии эпилепсии позволяет добиться полной ремиссии эпилептических приступов у 70-80 % пациентов с полной социальной адаптацией и высокими стандартами жизни. Это привело к тому, что за последние десять лет количество беременных женщин с эпилепсией возросло в 4 раза [2, 4, 5]. Согласно обобщенным данным, обострение эпилепсии или учащение эпилептических припадков во время беременности наблюдается в 8-46 % случаев [9]. Считают, что это связано с развитием токсикоза (тошноты и рвоты), нарушением режима приема противоэпилептических препаратов и неадекватным уменьшением их дозы, снижением концентраций препаратов (фенитоина, карбамазепина, фенобарбитала, ламотриджина) в плазме крови во время беременности, недосыпанием, соматической патологией [8]. В 5 % случаев происходит уменьшение частоты припадков, а в 49-87 % – существенной динамики не отмечается [3, 6, 7, 10].

Все это диктует необходимость выработки оптимальных подходов к выявлению, наблюдению и лечению эпилепсии у женщин во время беременности, согласованности в работе акушера-гинеколога и невролога [1, 2, 11]. Касаясь непосредственно проблемы беременности, следует акцентировать внимание самой пациентки и ее родственников на том, что беременность у больных эпилепсией должна быть планированной.

В связи с этим нами были разработаны и внедрены в лечебно-диагностические медицинские учреждения соответствующий алгоритм и схема наблюдения, что представлено на рисунке 1 и в алгоритме ведения, которые приведены ниже.

I этап – предгравидарное консультирование.

Выделение из неврологической базы данных больных эпилепсией группы женщин детородного возраста, планирующих беременность.

Установление доверительного психологического контакта акушера-гинеколога, генетика, невролога или психиатра с пациенткой.

Выявление и лечение гинекологической патологии, ИППП.

Коррекция терапии ПЭП. Определение концентрации ПЭП для установления базового уровня. Проведение ЭЭГ.

Консультация генетика для выявления у родственников дефектов нервной трубки (по возможности исключить из схемы лечения препараты группы карбамазепина и вальпроовой кислоты) и определения риска пороков развития и наследования ребенком эпилепсии.

Назначение фолиевой кислоты по 5 мг в день до зачатия и на протяжении первого триместра беременности с целью профилактики пороков развития плода.

Регистрация женщин в базе данных пациенток, страдающих эпилепсией, для проведения эффективной предгравидарной подготовки, независимо от того, принимают эти женщины ПЭП или нет.

II этап – первый триместр беременности.

Прием фолиевой кислоты по 5 мг в день.

При компенсированном состоянии эпилепсии с ремиссией эпилептических припадков регулярность наблюдения акушером гинекологом и неврологом – 1 раз в 4 недели. Проведение ЭЭГ 1 раз в два месяца. При наблюдающихся припадках обязательна консультация акушера-гинеколога и невролога дополнительно после каждого генерализованного припадка, сопровождавшегося падением с обязательным проведением ЭЭГ.

Определение концентрации ПЭП в начале триместра, при учащении припадков или появлении побочных эффектов препарата.

Динамическое скрининговое ультразвуковое исследование плода проводить в сроке 11-12 недель трансагинально. При выявлении пороков развития показано прерывание беременности, при отрицательном результате – пролонгирование беременности.

Госпитализация беременных в сроке 12-14 недель

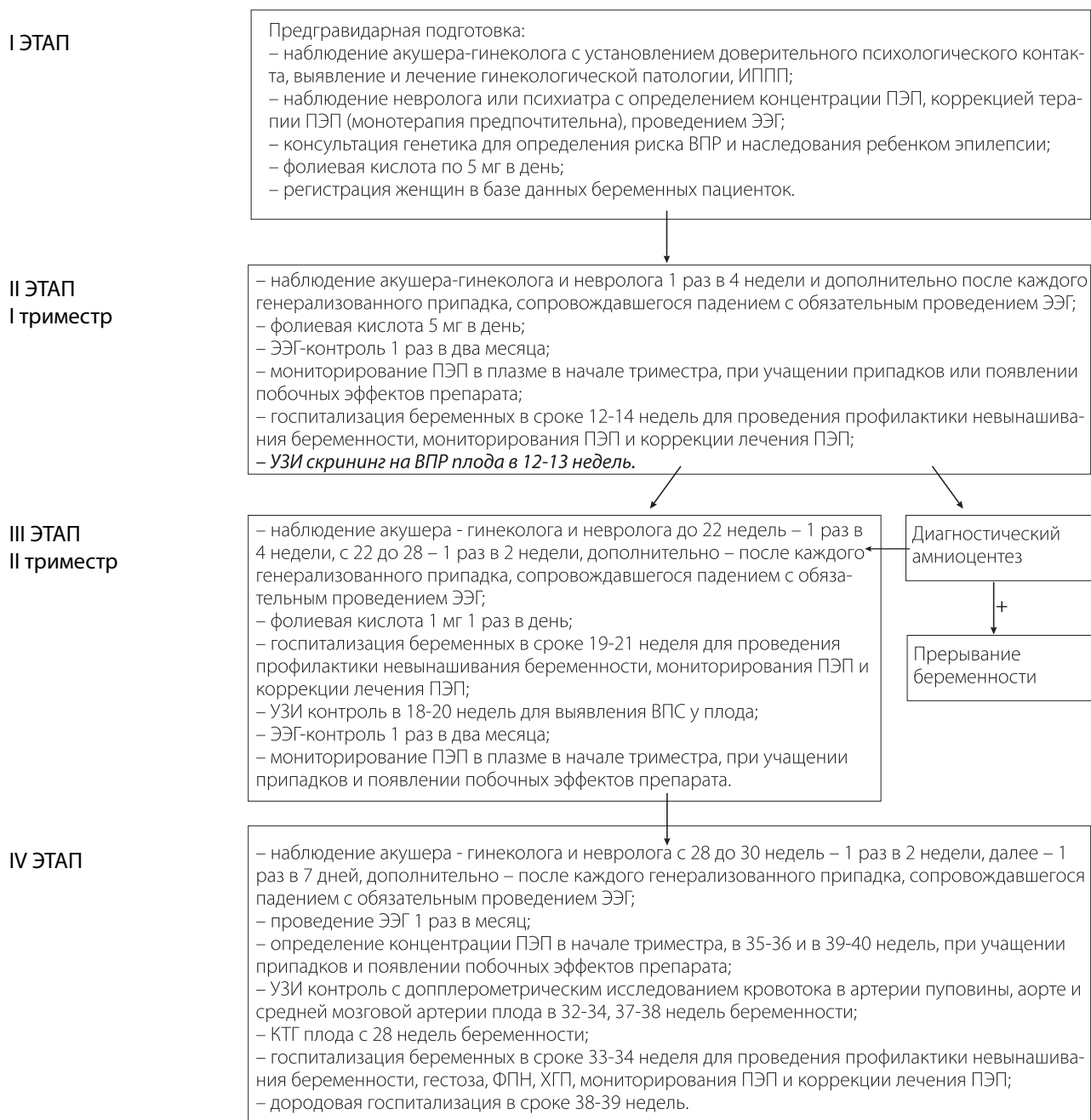


Рисунок 1. Схема ведения беременных, страдающих эпилепсией.

при угрозе прерывания беременности для лечения невынашивания беременности, мониторинг ПЭП и коррекции лечения ПЭП.

Женщинам группы риска по фетоплацентарной недостаточности показано назначение лекарственных средств, улучшающих метаболизм и антиоксидантную защиту (витамин Е 100 мг 1 раз в день, аскорбиновая кислота по 100 мг 3 раза в день, поливитамины с минеральными добавками, хофитол по 2 таблетки 3 раза в день перед едой, актовегин 200 мг 2-3 раза в день, дротаверин по 0,04 мг 2-3 раза в день). Продолжительность терапии составляет 2-3 недели.

Выявление и коррекция анемии беременных

Определение печеночных ферментов и коррекция функции печени (назначение гепатопротекторов).

III этап – второй триместр беременности.

Прием фолиевой кислоты по 1 мг в день.

При компенсированном состоянии эпилепсии с ремиссией эпилептических припадков регулярность наблюдения акушером гинекологом и неврологом до 22 недель – 1 раз в 4 недели, с 22 до 28 – 1 раз в 2 недели. Проведение ЭЭГ 1 раз в два месяца. При наблюдающихся припадках обязательна консультация акушера-гинеколога и невролога дополнительно после каждого генерализованного припадков, сопровождавшегося падением с обязательным проведением ЭЭГ.

Определение концентрации ПЭП в начале триместра, при учащении припадков или появлении побочных эффектов препарата.

Эхокардиография плода в сроке 18-20 недель. При выявлении пороков развития показано прерывание беременности, при отрицательном результате – пролонгирование беременности.

В 26-28 недели провести ультразвуковое исследо-

вание с доплерометрическим измерением кровотока в артерии пуповины, аорте и средней мозговой артерии плода.

Госпитализация беременных в сроке 19-21 неделя при угрозе прерывания беременности для лечения невынашивания беременности, мониторингирования ПЭП и коррекции лечения ПЭП.

Терапия фетоплацентарной недостаточности проводится соответственно тяжести клинических проявлений. Воздействие медикаментозных средств направлено на расслабление мускулатуры матки (гексопреналин, фенотерол, препараты магния, витамин В6), расширение сосудов маточного и плодово-плацентарного отделов плаценты (дротаверин, папаверин), улучшение клеточного и тканевого метаболизма (витамин Е, аскорбиновая кислота, метионин, эссенциальные фосфолипиды, актовегин, кокарбоксилаза). Не следует использовать пирацетам, эуфиллин, инстенон, эстрогенсодержащие лекарственные средства и большое количество жидкости (более 1000 мл) даже под прикрытием фуросемида из-за возможного провоцирования припадков.

Выявление и коррекция анемии беременных

Определение печеночных ферментов и коррекция функции печени (назначение гепатопротекторов).

IV этап – третий триместр беременности.

Прием фолиевой кислоты по 1 мг в день.

При компенсированном состоянии эпилепсии с ремиссией эпилептических припадков регулярность наблюдения акушером гинекологом и неврологом с 28 до 30 недель – 1 раз в 2 недели, далее 1 раз в 7 дней. Проведение ЭЭГ 1 раз в месяц. При наблюдающихся припадках обязательна консультация акушера-гинеколога и невролога дополнительно после каждого генерализованного припадка, сопровождавшегося падением, с обязательным проведением ЭЭГ.

Определение концентрации ПЭП в начале триместра, на 35-36, 39-40 неделе, при учащении припадков или появлении побочных эффектов препарата.

УЗИ контроль с доплерометрическим исследованием кровотока в артерии пуповины, аорте и средней мозговой артерии плода в 32-34, 37-38 недель беременности.

КТГ плода с 28 недель беременности

Госпитализация беременных в сроке 33-34 недели для проведения профилактики преждевременных родов, гестоза, ФПН, ХГП, мониторингирования ПЭП и коррекции лечения ПЭП.

Дородовая госпитализация в сроке 38-39 недель в стационар 2-3 уровня.

Наблюдение и ведение беременных женщин, страдающих эпилепсией с регистрацией их в базе данных Государственного регистра информационного ресурса (свидетельство №3760800593 от 25. 09. 2008), позволило накопить положительный опыт ведения и лечения данного контингента больных, согласно разработанного алгоритма. По предлагаемому алгоритму за 8-летний период нами проведено 765 беременных, страдающих эпилепсией. Благоприятный исход беременности и родов наблюдался у 96 % пациенток.

Литература

1. Белоусов Ю.Б., Леонова М.В., Штейнберг Л.Л. и др. Терапевтический лекарственный мониторинг антиконвульсантов в реальной практике // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2013. № 5 (3). С. 6–16.
2. Броун, Т. Эпилепсия : клиническое руководство / Т. Броун, Г. Холмс. – Москва : Издательство БИНОМ, 2006. – 288 с.
3. Власов, П.Н. Терапевтическая тактика при эпилепсии во время беременности : методические указания № 2001/130 / П.Н Власов. – Москва, 2001. – С. 15.
4. Власов П.Н. Беременность при эпилепсии, проблемы и перспективы // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2011. № 4. С. 45–46.
5. Гехт А.Б., Мильчакова Л.Е. Эпилепсия в отдельных субъектах Российской Федерации: эпидемиология, клиника, социальные аспекты. Возможности оптимизации фармакотерапии. М., 2008. 189 с.
6. Карлов В.А. Эпилепсия у детей и взрослых, женщин и мужчин. М., 2010. 720 с.
7. Мухин К.Ю., Миронов М.Б., Петрухин А.С. Эпилептические синдромы. Диагностика и терапия: Руководство для врачей. М., 2014. 376 с.
8. Antiepileptic drug regimens and major congenital abnormalities in the offspring / Samren E.B. [et al.] // Annals of Neurology. – 1999. – № 46. – P. 739-746.
9. Malformations in offspring of women with epilepsy : a prospective study / Canger R. [et al] // Epilepsia. – 1999. – Vol. 40. – P. 1231-1236.
10. Management Issues for Women with Epilepsy // American Academy of Neurology Guideline Summary for Clinicians. – 2005. – № 3 (7). – P. 30.

Modern methods of management of pregnant women with epilepsy

¹O. I. Prusakova, ²G. I. Naumova

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

2Health care institution "Vitebsk regional children's clinical center"

Abstract

Epilepsy – is one of the most frequent neurological diseases among pregnant women. According to the proposed algorithm during the 8-year period were managed 765 pregnant women with epilepsy. Favorable pregnancy and labor outcome was observed in 96 % of patients.

Key words: management of pregnant women, epilepsy, algorithm.

Вниманию авторов

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 (28)

Зарегистрирован в Госкомпечати 25.03.2009 г., № 119

Подписано в печать _____ Формат 62х84^{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.