

Министерство здравоохранения Республики Беларусь
УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»
Белорусское научно-практическое общественное объединение
«Ассоциация акушеров-гинекологов и неонатологов»

Охрана материнства и детства

Рецензируемый научно-практический медицинский журнал
№ 2 (30)

Министерство здравоохранения Республики Беларусь
УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»
Белорусское научно-практическое общественное объединение
«Ассоциация акушеров-гинекологов и неонатологов»

Охрана материнства и детства

Рецензируемый научно-практический медицинский журнал
№ 2 (30)

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»

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

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

Рецензируемое издание

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

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.

© Издательство Витебского государственного медицинского университета, 2017

Верстка, дизайн – Т.Н. Петкевич, программист - И.Д. Ксениди

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:

д.м.н., профессор **Лысенко О.В.,**

доцент, к.м.н. **Занько Ю.В.,**

доцент, к.м.н. **Прусакова О.И.,**

ассистент, к.м.н. **Рождественская Т.А.,**

к.м.н. **Журавлев А.Ю.,**

СЕГОДНЯ В НОМЕРЕ:

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- 5.** Хронический эндометрит у пациенток репродуктивного возраста: клинико-микробиологические особенности
Ю.А. Лызикова, Е.И. Рублевская
(Республика Беларусь)
- 8.** Клиническая эффективность консервативного лечения аденомиоза в репродуктивном возрасте на начальных стадиях
Т.С. Дивакова, Л.Н. Елисеенко
(Республика Беларусь)
- 12.** Влияние своевременной диагностики внутриутробных инфекций плода и правильно проведенной реабилитации новорожденных на последующее качество жизни ребенка
И.М. Лысенко, Е.Г. Косенкова, Г.К. Бакун, Л.Н. Журавлева, В.Е. Потапова, Э.С. Домбьялова, Е.В. Веташков, А.Д. Никифорова
(Республика Беларусь)
- 18.** Трудные дыхательные пути. Состояние проблемы в акушерстве
А.Н. Кизименко, Л.Г. Захарова
(Республика Беларусь)
- 25.** Микробный спектр респираторного тракта у новорожденных с неонатальными пневмониями
Л.Н. Журавлева
(Республика Беларусь)
- 29.** Использование крайне высокочастотного излучения в лечении детей с атопической бронхиальной астмой
Е.Г. Асирян, П.Д. Новиков, А.В. Волотовская
(Республика Беларусь)
- 35.** Анемии у детей Витебского региона
О.Н. Мацук, Е.Г. Асирян, О.В. Матющенко, С.И. Скоков
(Республика Беларусь)
- 38.** Влияние хирургического лечения эндометриом на функциональное состояние яичника
Л.Н. Елисеенко, Т.С. Дивакова
(Республика Беларусь)

КЛИНИЧЕСКИЕ ЛЕКЦИИ

- 43.** Эмболия околоплодными водами (ЭОВ) и анафилактико-аллергический синдром беременности (АСБ)
Н.П. Жукова, Н.И. Киселева, И.М. Арестова, Н.С. Дейкало
(Республика Беларусь)
- 47.** Практические аспекты организации медицинской помощи пациентам с впервые развившимся судорожным припадком
А.Д. Наумов, Г.И. Наумова, О.И. Прусакова, Н.С. Дейкало, И.Г. Рандаренко, А.Г. Брестский, Ю.А. Сачек
(Республика Беларусь)
- 54.** Использование ресвератрола для предупреждения последствий, вызванных пренатальным стрессом
Л.Е. Беляева, В.А. Куликов
(Республика Беларусь)

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ

- 59.** Перинатальные аспекты и частота операции кесарева сечения
С.Д. Шилова, И.И. Замара, О.С. Лобачевская, М.М. Гончаревич
(Республика Беларусь)
- 62.** Применение бисфосфонатов в практике врача с точки зрения доказательной медицины
В.В. Шевцова
(Республика Беларусь)
- 67.** Проблемные вопросы восстановления биоценоза влагалища
А.В. Сторчак, О.В. Грищенко
(Украина)
- 76.** Применение препарата «Кагоцел» для профилактики заболеваемости ОРВИ у детей в детском саду с дневной формой пребывания
В.А. Матвеев, В.В. Шевцова, Т.Н. Шиндерова
(Республика Беларусь)

80. ВНИМАНИЮ АВТОРОВ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

**ХРОНИЧЕСКИЙ ЭНДОМЕТРИТ У ПАЦИЕНТОК РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА:
КЛИНИКО-МИКРОБИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ****Ю.А. Лызикова, Е.И. Рублевская**

УО «Гомельский государственный медицинский университет»

Реферат

Аннотация. Определить клинико-микробиологические особенности хронического эндометрита у пациенток репродуктивного возраста.

Материалы и методы. Всего обследовано 88 пациенток репродуктивного возраста. Основную группу составили 82,95 % пациенток, у которых с использованием морфологического и иммуногистохимического методов исследования диагностирован хронический эндометрит. Контрольную группу составили 17,05 % пациенток, у которых хронический эндометрит по данным исследования биоптатов эндометрия диагностирован не был.

Статистическая обработка данных осуществлялась с применением прикладного программного пакета «Statistica 10.0» (StatSoft, Ink.). Во всех случаях критическое значение уровня значимости принималось $p < 0,05$ (5 %).

Результаты. Частота выявления хронического эндометрита у пациенток репродуктивного возраста составила 83 %. Хронический эндометрит ассоциирован с высокой частотой патологии репродукции (OR=71, 95 % CI 12,11–416,18, $z=4,72$, $p < 0,0001$). Аэробный вагинит с одинаковой частотой встречается у пациенток с хроническим эндометритом и у пациенток контрольной группы (OR=0,96, 95 % CI 0,24–3,86, $z=0,047$, $p=0,96$). Патология шейки матки достоверно реже встречается у пациенток с хроническим эндометритом (OR=4,71, 95 % CI 1,25–7,76, $p=0,02$).

Ключевые слова: хронический эндометрит, аэробный вагиноз, патология шейки матки.

ВВЕДЕНИЕ

В последние годы особый интерес исследователей в области репродукции прикован к патологии эндометрия. Хронический эндометрит – клинико-морфологический синдром, при котором в результате длительного повреждения эндометрия инфекционным агентом возникают морфофункциональные изменения слизистой полости матки.

В течение долгого времени активно обсуждается вопрос о возможности существования хронического эндометрита с позиции классической патологии и с учетом факта ежемесячной десквамации эндометрия. В данном научном споре точка была поставлена профессором Б.И. Железновым, убедительно доказавшим вовлечение в хронический воспалительный процесс не только функционального, но и неотторгающегося базального слоя эндометрия.

Факторами риска развития хронического эндометрита являются все инвазивные вмешательства в полости матки, инфекционно-воспалительные осложнения после беременностей и родов, использование внутриматочных контрацептивов, инфекции влагалища и шейки матки, бактериальный вагиноз [1]. Изменения слизистой оболочки матки при хроническом эндометрите приводят к расстройству генеративной функции, обусловленному срывом процессов имплантации бластоцисты в условиях патологически измененного эндометрия. Это проявляется в бесплодии, невынашивании беременности, неудачах использования вспомогательных репродуктивных технологий и ведет к снижению рождаемости [2].

В настоящее время отсутствует единый подход к диагностике хронического воспалительного процесса в эндометрии. В то же время, отмечается высокая частота хронического эндометрита, достигающая 70 % среди пациенток с нарушением репродуктивной функции [3].

При воспалении эндометрия, как правило, отмечается и изменение состава микробиома цервикального канала. Так, при бактериологическом исследовании отделяемого из цервикального канала беременных женщин в сроки 38–41 неделя гестации с развившимся послеродовым эндометритом и нормальным послеродовым периодом было показано изменение количества отдельных представителей микробного сообщества [4]. Так, у пациенток с развившимся эндометритом отмечается увеличение частоты встречаемости бактерий рода *Staphylococcus*, за счет *S.epidermidis*. Различий в частоте встречаемости анаэробных бактерий и возбудителей ИППП в обеих группах не выявлено [4].

Таким образом, можно предположить влияние микробиома цервикального канала на развитие инфекционно-воспалительного процесса в полости матки у небеременных пациенток.

Изучение факторов риска, частоты хронического эндометрита способствует проведению более адекватных, эффективных диагностических и лечебных мероприятий.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Определить клинико-микробиологические особенности хронического эндометрита у пациенток репродуктивного возраста.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для проведения исследования обследовано 88 пациенток репродуктивного возраста. Биопсию эндометрия у пациенток производили на 21-22 день менструального цикла с помощью аспирационной кюретки Profi Combi (Симург, Беларусь).

Молекулярно-генетический анализ проводили методом полимеразной цепной реакции (ПЦР). Для выделения ДНК, проведения ПЦР использовали наборы торговой марки «АмплиСенс» производства ФБУН ЦНИИ эпидемиологии Роспотребнадзора (Россия). Амплификацию и анализ данных проводили согласно инструкции производителя, используя амплификатор Rotor-Gene 3000 «CorbettResearch» Австралия. Использованы наборы для молекулярно-генетического тестирования: «АмплиПрайм ДНК-сорб-АМ», «АмплиПрайм Флороценоз-Бактериальный вагиноз», «АмплиПрайм Флороценоз CMV», «АмплиПрайм Флороценоз-Аэробы».

Всем пациенткам производилась биопсия эндометрия. Полученный материал в течение 48 часов фиксировали в 10 % растворе формалина, забуференного по Лилли (pH 7, 34). Полученный материал фиксировали в 10 % растворе забуференного формалина в течение 24-36 часов. Затем производилась гистологическая вырезка патологоанатомических препаратов и помещение в гистологические кассеты. Проводка полученного материала производилась на тканевом процессоре Microm STP-120 («Thermo Scientific», Германия).

Проведенный материал заливали в парафиновые блоки. На ротормом микротоме Microm HM 304 E (Thermo Scientific, Германия) из парафиновых блоков изготавливали срезы толщиной 3-4 мкм, которые в дальнейшем монтировались на предметные силанизированные стекла (Thermo Scientific, США).

Результаты представлены в виде медианы (Me), в качестве квартильной оценки – нижний (0,25) и верхний квартили. Результаты представлены в виде (0,25; 0,75). Анализ данных проводился с прикладного программного пакета «Statistica 10.0» (StatSoft, Ink.). При сравнительном анализе рядов переменных, выраженных в интервальных шкалах, не имеющих нормального распределения, использовали Манна-Уитни U-тест. При анализе качественных признаков в группах сравнения использовали непараметрический критерий Фишера. Оценку статистической значимости показателей считали достоверной при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Всем пациенткам проведена биопсия эндометрия на 21-22 день менструального цикла. По результатам иммуногистохимического и морфологического исследования хронический эндометрит диагностирован у 73 (82,95±4,0 %) пациенток. Пациентки с хроническим эндометритом вошли в основную группу, контрольную группу составили 15 (17,05±4,01 %) пациенток с нормальным гистологическим строением эндометрия.

Хронический эндометрит был диагностирован с помощью иммуногистохимического исследования эндо-

метрия путем определения лимфоцитов, экспрессирующих маркеры NK - клеток CD56+ у 68 (93,15±2,96 %) пациенток основной группы. Морфологические признаки хронического эндометрита выявлены у 5 (6,55±2,96 %) пациенток основной группы.

Возраст пациенток в основной группе составил 31 (24,5; 35,0) год, в контрольной – 31 (27,0; 35,0) год.

Среди пациенток основной группы 2 (2,74±1,96 %) не отмечали нарушение репродукции, проходили прегравидарную подготовку, в анамнезе у всех пациенток были роды.

Патология репродуктивной функции отмечена у 71 (97,26±1,91 %) пациентки с хроническим эндометритом. Замершая беременность была у 6 (8,22±3,21 %) пациенток основной группы, бесплодие первичное – у 12 (16,34±3,34 %), самопроизвольный выкидыш у 7 (9,59±3,45 %). Вторичное бесплодие встречалось у 12 (16,34±4,34 %) пациенток основной группы, неудачные попытки ЭКО – у 2 (2,74±1,99 %) пациенток. Аномальное маточное кровотечение и синдром хронических тазовых болей с одинаковой частотой встречались у пациенток основной группы – 2 (2,74±1,99 %).

В контрольной группе нарушения репродуктивной функции диагностированы у 4 (26,67±11,82 %) пациенток: у 3 (20,0±10,69 %) было бесплодие, у 1 (6,67±6,67 %) – самопроизвольный выкидыш. Среди пациенток контрольной группы у 1 (6,67±6,67 %) было в анамнезе 2 неэффективные попытки ЭКО, 5 попыток инсеминации спермой мужа, лапароскопия с хромосальпингоскопией и метросальпингография. Таким образом, у пациентки было проведено 8 внутриматочных манипуляций, что является общепризнанным фактором риска развития хронического эндометрита.

Таким образом, патология репродуктивной функции статистически значимо чаще встречается у пациенток с хроническим эндометритом (OR=71, 95 % CI 12,11-416,18, $z=4,72$, $p<0,0001$).

В структуре нарушений репродуктивной функции среди обеих групп преобладает бесплодие – у 3 (20,0±10,69 %) пациенток контрольной группы и у 24 (32,80±5,50 %) пациенток основной группы (OR=1,95, 95 % CI 0,5048-7,604, $z=0,972$, $p=0,33$).

Гинекологические заболевания отметили 7 (46,67±13,33 %) пациенток контрольной группы и 23 (31,51±5,44 %) пациентки основной группы (OR=15, 95 % CI 0,61-5,87, $z=1,17$, $p=0,26$).

У 5 (33,33±12,60 %) пациенток контрольной группы были фоновые заболевания шейки матки. В основной группе фоновые заболевания шейки матки встречались у 7 (9,59±3,75 %) пациенток, у 1 (1,37±1,37 %) была дисплазия (CIN II). Патология шейки матки достоверно чаще встречалась у пациенток контрольной группы (OR=4,71, 95 % CI 1,25-17,76, $p=0,02$). Таким образом, патология шейки матки не ассоциирована с развитием хронического эндометрита.

Хронический сальпингоофорит и бартолинит с одинаковой частотой встречались в контрольной группе – 1 (6,67±6,67 %). В основной группе хронический сальпингоофорит был у 8 (10,96±3,66 %) пациенток. Гиперпластические процессы эндометрия диагности-

рованы у 4 ($5,48 \pm 5,66\%$) пациенток основной группы, в контрольной группе данная патология не встречалась ($p=0,35$). СПКЯ и доброкачественная опухоль яичника с одинаковой частотой встречалась у пациенток основной группы – 1 ($1,37 \pm 1,37\%$). В контрольной группе данная гинекологическая патология не встречалась.

В контрольной группе у 3 ($20,00 \pm 10,69\%$) пациенток в цервикальном канале выявлено ДНК аэробных микроорганизмов. У 1 ($6,67 \pm 6,67\%$) выявлена ДНК *Streptococcus* spp. Сочетание ДНК двух и более микроорганизмов встречалось с одинаковой частотой у пациенток основной группы: у 1 ($6,67 \pm 6,67\%$) *Streptococcus* spp.+*Staphylococcus* spp.+*Enterococcus* spp.; у 1 ($6,67 \pm 6,67\%$) *Enterococcus* spp.+*Streptococcus* spp. Цитомегаловирусная инфекция диагностирована в цервикальном канале у 2 ($13,33 \pm 9,09\%$) пациенток основной группы.

В основной группе у 19 ($26,03 \pm 5,14\%$) пациенток выявлена ДНК микроорганизмов в цервикальном канале: ДНК аэробных микроорганизмов выявлено у 15 ($20,55 \pm 4,73\%$), ДНК *Neisseria gonorrhoeae* у 1 ($1,37 \pm 1,37\%$), *Mycoplasma genitalium* – у 1 ($1,37 \pm 1,37\%$) пациентки.

В структуре возбудителей аэробного вагинита с одинаковой частотой – 3 ($4,11 \pm 2,32\%$) встречались *Streptococcus* spp.; *Staphylococcus* spp. и сочетание *Streptococcus* spp.+*Staphylococcus* spp.+*Enterococcus* spp. У 5 ($6,85 \pm 2,96\%$) пациенток основной группы выявлено сочетание ДНК *Streptococcus* spp.+*Staphylococcus* spp., у 1 ($1,37 \pm 1,37\%$) – сочетание *Staphylococcus* spp.+*Enterococcus* spp.

Таким образом, аэробный вагинит с одинаковой частотой выявлен у пациенток обеих групп ($OR=0,96$, 95 % CI 0,24-3,86, $z=0,047$, $p=0,96$). Инфекции, передаваемые половым путем, выявлены только у пациенток с хроническим эндометритом ($OR=1,083$, 95 % CI 0,049 - 23,71, $z=0,0512$, $p=0,95$).

ВЫВОДЫ

1. Патология репродуктивной функции статистически значимо чаще встречается у пациенток с хроническим эндометритом ($OR=71$, 95 % CI 12,11-416,18, $z=4,72$, $p<0,0001$).

2. Патология шейки матки достоверно чаще встречается у пациенток контрольной группы ($OR=4,71$, 95 % CI 1,25-17,76, $p=0,02$).

3. Аэробный вагинит с одинаковой частотой встречается у пациенток с хроническим эндометритом и у пациенток контрольной группы ($OR=0,96$, 95 % CI 0,24-3,86, $z=0,047$, $p=0,96$).

4. Применение иммуногистохимических и морфологических методов исследования позволяет выявить хронический эндометрит у 83 % обследованных пациенток.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Хронический эндометрит ассоциирован с высокой частотой развития патологии репродукции ($p<0,0001$), что требует изучения факторов риска данной патологии и поиска эффективных методов диагностики. Аэробный вагинит и патология шейки матки не ассоциированы с развитием хронического эндометрита. Диагностика хронического эндометрита должна проводиться с использованием иммуногистохимических и морфологических методов исследования, что позволяет выявить данную патологию у 83 % пациенток репродуктивного возраста.

ЛИТЕРАТУРА

1. Толибова, Г.Х. Сравнительная оценка морфологических критериев эндометриальной дисфункции у пациенток с первичным бесплодием, ассоциированным с воспалительными заболеваниями малого таза, наружным генитальным эндометриозом и миомой матки / Г. Х. Толибова // Журнал акушерства и женских болезней. – 2016. – №6. – С.52–60.
2. The reliability of the histological diagnosis of endometritis in asymptomatic IVF cases: a multicenter observer study / J.C. Kasius [et al.] // Human Reproduction. – 2012. – Vol.27, №1 – P. 153–158.
3. Buckley, C.H. Biopsy pathology of the endometrium / C.H. Buckley, H. Fox // NY: Arnold. – 2002. – 264 p.
4. Лебедева, О.П. Биотоп цервикального канала и экспрессия сигнальных рецепторов врожденного иммунитета у беременных / О. П. Лебедева [и др.] // Gynecology Endocrinology. – 2015. – №14 (115) – С. 42–48.

CHRONIC ENDOMETRITIS IN WOMEN OF REPRODUCTIVE AGE: CLINICAL AND MICROBIOLOGICAL FEATURES

Y. A. Lyzikova, E.I. Rublevskaya
Educational Establishment "Gomel State Medical University"

Abstract

To determine the clinical and microbiological features of chronic endometritis in women of reproductive age.

Materials and methods. We examined 88 patients of reproductive age. The main group consisted of 82,95 % patients with chronic endometritis. The control group consisted of 17,05 % of patients without chronic endometritis according to the results of biopsy of endometrium. Statistical data processing was carried out using software package "Statistica 10.0" (StatSoft, Ink.). In all cases, the critical value of significance level was accepted $p<0.05$ (5 %).

Results. The frequency of occurrence of chronic endometritis in women of reproductive age was 83%. Chronic endometritis is associated with the high frequency of pathology of reproduction ($OR=71$, 95 % CI 12,11-416,18, $z=4,72$, $p<0,0001$). Aerobic vaginitis with the same frequency is found in patients with chronic endometritis and patients of the control group ($OR=0,96$, 95 % CI 0,24-3,86, $z=0,047$, $p=0,96$). Pathology of cervix is significantly less common in patients with chronic endometritis ($OR=4,71$, 95 % CI 1,25-17,76, $p=0,02$).

Key words: chronic endometritis, aerobic vaginosis, pathology of cervix.

КЛИНИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОНСЕРВАТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ АДЕНОМИОЗА В РЕПРОДУКТИВНОМ ВОЗРАСТЕ НА НАЧАЛЬНЫХ СТАДИЯХ

Т.С. Дивакова, Л.Н. Елисеенко

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»

Реферат

В настоящее время пролиферативная патология занимает ведущие позиции в структуре гинекологической заболеваемости у женщин репродуктивного возраста. Эндометриоз негативно влияет на естественную фертильность и качество жизни. Основу современной терапии генитального эндометриоза составляет гормональное лечение, которое направлено на нормализацию нарушенных гормональных взаимоотношений как одного из ведущих патогенетических звеньев. Главными критериями эффективности проведенного лечения являются купирование клинических симптомов заболевания и восстановление детородной функции у пациентов репродуктивного возраста.

Ключевые слова: аденомиоз, болевой синдром малого таза, консервативное лечение.

Аденомиоз представляет собой доброкачественный патологический процесс, характеризующийся появлением в миометрии эпителиальных и стромальных элементов эндометриального происхождения.

В последние годы отмечена тенденция к увеличению частоты аденомиоза в структуре гинекологической патологии и генеративной функции и составляет в среднем 37-45 %, а в структуре эндометриоза 40 % [1, 4, 15].

При этом эндометриоз является не только особо значимой проблемой в медицинском, социальном и индивидуально-психологическом плане, но и становится болезнью века в связи с ростом заболеваемости и тенденцией к прогрессированию и рецидивирующему течению.

Несмотря на значительное количество исследований, посвященных различным аспектам эндометриоза, до сих пор лечение генитального эндометриоза представляет сложную и далеко не решенную проблему [2, 8, 17]. В настоящее время все большее предпочтение отдается медикаментозному лечению, которое должно по возможности повлиять на различные патогенетические звенья в развитии эндометриоза, особенно у пациентов репродуктивного возраста.

Большое количество исследований, связанных с гормональной терапией, в настоящее время не привело к полному выздоровлению [1, 5, 10]. Это связано с полисистемными нарушениями, которые являются основой в патогенезе данного заболевания. Поэтому лечение генитального эндометриоза направлено на коррекцию гормональных нарушений, иммунной, антиоксидантной терапии, улучшение процессов ангиогенеза, восстановление микроциркуляции и коррекции нейроэндокринных нарушений.

Целью исследования явилось изучение эффективности лечения начальных стадий аденомиоза у пациентов репродуктивного возраста с применением гестагена (диеногеста) и комбинированного орального контрацептива.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Данное исследование проведено на базе кафедры акушерства и гинекологии ФПК и ПК ВГМУ, в гинекологическом отделении Витебского областного клинического специализированного центра. В настоящее исследование вошли 91 пациент с начальными стадиями внутреннего эндометриоза.

Было проведено проспективное исследование гинекологических пациенток, обратившихся в данное учреждение с жалобами на хроническую тазовую боль, дисменорею, диспареунию, гиперменорею и бесплодие неясного генеза. Всем пациенткам было проведено комплексное обследование с целью исключения острых и хронических воспалительных заболеваний, вызванных специфической или неспецифической этиологией, и других заболеваний репродуктивной системы. Диагноз «аденомиоз» был выставлен на основании данных гинекологического исследования (бимануального), анамнеза, жалоб, лабораторных методов обследования, кольпоскопии, данных трансвагинальной сонографии с доплерометрией, магнитно-резонансной томографии, компьютерной томографии и гистологических.

Все пациентки с аденомиозом были разделены на две группы: 1-ю группу составили пациенты, получавшие гестаген (диеногест) в непрерывном режиме в течение 6 месяцев (51 пациент); 2-я группа – пациенты, получавшие контрацептивное средство комбинированное (этинилэстрадиол 0,03 мг + диеногест 2 мг) в контрацептивном режиме в течение 6 месяцев (40 пациентов); 3-я группа – контрольная (практически здоровые) 20 пациенток.

Для оценки выраженности болевого синдрома использовали бальную визуальную аналоговую шкалу (ВАШ). Для исследования изменения микроциркуляции изучали агрегацию тромбоцитов с использованием анализатора агрегации тромбоцитов AP 2110 производства Республики Беларусь. В работе использованы

Таблица 1. Показатели агрегатограммы пациентов с аденомиозом и контрольной группы перед началом исследования

	Группы с аденомиозом	Контрольная группа
Тромбоциты, $10^9/\text{л}$	278,6 (251,3; 377,4)*	242,9 (202,4; 265,1)
Степень агрегации, %	86,5 (79,5; 93,4)*	70,4 (67,0; 72,0)
Скорость агрегации, %/мин	50,7 (43,7; 71,4)*	35,1 (32,2; 37,8)
Время агрегации, мин	4,4 (2,2; 6,1)*	6,8 (6,4; 7,4)

– среднее рассчитано по медиане (1-й и 3-й квартиль)

* при $p < 0,005$ значимо при сравнении основной с контрольной группой по всем показателям

унифицированные методы, сертифицированные анализаторы и реагенты.

Статистический анализ полученных данных проводили с помощью современных программ: вычисляли среднее арифметическое, стандартное отклонение, вычисляли процентное соотношение, применяли критерии Колмагорова-Смирнова, парный критерий Стьюдента, коэффициент корреляции Спирмена. Статистические гипотезы считались подтвержденными при уровне значимости $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Средний возраст пациентов составил $30,8 \pm 6,3$ года. По возрасту и антропометрическим данным пациенты в группах были сопоставимы ($p > 0,05$). Средний возраст менархе у обследованных пациенток составил $14,5 \pm 0,6$ года, средняя продолжительность менструального цикла составила $28,1 \pm 1,6$ дня, средняя длительность менструации $6,5 \pm 1,4$ дня.

К основным жалобам можно отнести следующие: боли в области поясницы и внизу живота, усиливающиеся во время полового акта или при менструации; обильные и болезненные месячные; бесплодие. Синдром хронической тазовой боли внизу живота достоверно чаще встречался у пациентов с аденомиозом (78,1% против 5,0%; $\chi^2 = 26,63$; $p < 0,001$) по сравнению с контрольной группой. Диспареунию наблюдали у 47,3% пациентов с аденомиозом против 0%; $\chi^2 = 15,43$; $p < 0,001$. Бесплодие отмечали у 41,3% пациентов с аденомиозом против 0%; $\chi^2 = 13,21$; $p < 0,001$. Также пациенты с аденомиозом предъявляли жалобы по поводу снижения либидо – 29,7% ($\chi^2 = 7,84$; $p = 0,01$) и астеноневротического синдрома 42% ($\chi^2 = 14,85$; $p < 0,001$).

У пациентов с аденомиозом достоверно чаще было отмечено нарушение менструального цикла 70,3% пациентов ($\chi^2 = 24,76$; $p < 0,001$). В структуре нарушений менструальной функции превалировала преимущественно дисменорея (62,5%) и гиперменорея (50,0%). При анализе данных в подгруппах с аденомиозом отличий не отмечено до начала лечения. Анализируя характер нарушения менструальной функции у пациентов с аденомиозом и контрольной группы, статистически значимыми нарушениями явились в сравнении с контрольной: дисменорея ($\chi^2 = 13,74$; $p = 0,002$), гиперменорея ($\chi^2 = 9,88$; $p = 0,002$). Сочетание альгоменореи и гиперменореи отмечено у 38 пациентов, что составило 41,8%.

Перед началом лечения у обследуемых пациентов с аденомиозом было выявлено статистически значимое изменение параметров агрегатограммы в сравнении с контрольной группой (таблица 1).

У пациентов с аденомиозом при обследовании была отмечена гиперагрегация: повышение степени агрегации до 86,5 (79,5; 93,4)% и скорости агрегации тромбоцитов до 50,7 (43,7; 71,4)%/мин, снижение времени агрегации до 4,4 (2,2; 6,1) мин и повышение уровня количества тромбоцитов до 278,6 (251,3; 377,4) $10^9/\text{л}$. (в пределах допустимых норм) в сравнении с контрольной ($p < 0,005$). Различий между группами с аденомиозом выявлено не было. Это свидетельствует о том, что при эндометриозе происходит нарушение микроциркуляции, истощение компенсаторных механизмов и выраженная гипоксия.

Через 6 месяцев консервативного лечения, анализ результатов исследования сосудисто-тромбоцитарного гемостаза у пациентов с аденомиозом выявил определенные закономерности. Анализ степени агре-

Таблица 2. Показатели агрегатограммы через 6 месяцев лечения

		1 – группа	2 – группа	Контроль
Тромбоциты, $10^9/\text{л}$	До	286,9 (251,8; 381,0)	278,3 (248,3; 312,4)	242,9 (226,4; 248,4)
	После	269,4 (248,7; 281,3)*	266,9 (244,5; 293,1)	242,9 (202,4; 265,1)
Степень агрегации, %	До	87,2 (79,1; 100,6)	84,8 (79,4; 93,4)	70,4 (67,6; 71,3)
	После	72,3 (60,7; 78,4)*	79,3 (73,9; 85,9)*	68,7 (67,0; 71,4)
Скорость агрегации, %/мин	До	52,9 (43,3; 74,6)	50,7 (44,5; 70,6)	35,1 (33,6; 37,8) *
	После	36,6 (31,4; 42,5)*	44,5 (40,5; 50,4)*	36,2 (34,0; 37,4)
Время агрегации, мин	До	5,0 (2,0; 6,4)	4,0 (2,1; 6,1)	6,8 (6,5; 7,2)
	После	7,0 (6,0; 9,1)*	5,6 (4,1; 7,1)*	7,1 (6,4; 7,4)

– среднее рассчитано по медиане (1-й и 3-й квартиль)

* при $p < 0,005$ значимо внутри подгруппы

Таблица 3. Характеристика менструальной функции у пациентов с аденомиозом до и после лечения, через 6 месяцев

Характер менструальной функции		1 – группа, n =51(100 %)	2 – группа, n =40 (100 %)
Нормальный менструальный цикл	До	15 (29,4 %)**	12 (30 %)
	После	39 (76,5 %)	3 (7,5 %)*
Дисменорея	До	22 (43,1 %)**	18 (45,0 %)
	После	-	16 (40,0 %)
Гиперменорея	До	18 (35,3 %)**	14 (35,0 %)
	После	1 (2,0 %)	12 (30,0 %)
Гипоменорея	До	8 (15,7 %)	5 (12,5 %)
	После	7 (13,7 %)	15 (37,5 %)
Опсоменорея	До	3 (5,9 %)	2 (5,0 %)
	После	3 (5,9 %)	2 (5,0 %)
Ациклические кровянистые выделения	До	4 (7,8 %)	3 (7,5 %)
	После	-	3 (7,5 %)

* -при сравнении 1 и 2 – групп статистически значимо ($p < 0,05$).

** - при сравнении в 1 – группе до и после лечения ($p < 0,05$)

гации показал, что в 1 – группе отмечено статистически значимое снижение данного показателя: так, среднее снижение составило 15,4 (95 % ДИ 12,6÷18,3) %, при $p < 0,001$, а в 2 – группе отмечено также статистически значимое снижение – 5,0 (95 % ДИ 1,9÷8,0) %, при $p < 0,003$. Дисперсионный анализ с повторными измерениями значимости метода лечения выявил, что лечение диеногестом является эффективным ($F=26,82$; $p < 0,001$). Также данный анализ выявил, что метод лечения в 1 – группе является более эффективным на основе анализа скорости агрегации тромбоцитов до и после лечения ($F=14,08$; $p < 0,001$), времени агрегации 2,2 (95 % ДИ 1,6÷2,8) %, при $p < 0,001$. Данные представлены в таблице 2. Полученные данные свидетельствуют, что диеногест положительно влияет на нормализацию микроциркуляции, а значит, способствует регрессу данного патологического процесса.

Что касается болевого синдрома, то через 6 месяцев все пациенты с аденомиозом 1 группы отмечали отсутствие болевого синдрома по шкале ВАШ, что составило 0,91 балла, и в 98 % случаев исчезла диспареуния (0,98 балла). В то время пациенты 2 группы болевой синдром отмечали в 29 % (по шкале ВАШ составило 4,6 балла), и диспареуния отмечена у 21 % (3,8 балла).

Данные о характере менструальной функции после лечения в 1 и 2 – группе через 6 месяцев представлены в таблице 3. Как видно из таблицы 3, статистически значимое улучшение менструальной функции наблюдали в 1 – группе после применения диеногеста (29,4 % против 76,5 %; $\chi^2=22,67$; $p < 0,001$), дисменорея отсутствовала ($\chi^2=25,02$; $p < 0,001$), гиперменорея сохранилась лишь у 1-го пациента ($\chi^2=16,98$; $p < 0,001$). Нормализация менструальной функции отмечена и во второй группе, но анализируя характер менструальной функции, достоверное улучшение произошло в группе пациентов, получавших супрессивную гормонотерапию диеногестом.

ВЫВОДЫ

Несмотря на то, что золотым стандартом в диагностике эндометриоза является лапароскопия и гистология, нельзя игнорировать особенности характера менструальной функции и клинических проявлений,

что может позволить своевременно диагностировать аденомиоз на начальных стадиях и тем самым позволит своевременно провести необходимую терапию, влияющую не только на репродуктивную функцию, но и на соматическое здоровье.

Болевой синдром занимает ведущую роль в патогенезе эндометриоза в связи с повышением уровня медиаторов воспаления в эндометриоидном очаге. В настоящее время получены различные данные об эффективности диеногеста и уменьшении уровня TNF-а и IL1b1, и тем самым подавляется экспрессия ФРН в эндометриоидной ткани, что способствует уменьшению болевого синдрома. Поэтому данные, полученные у 2 группы, где синдром тазовых болей достоверно чаще сохранился у пациентов после применения комбинированных контрацептивов ($\chi^2=8,97$; $p < 0,001$) в отличие от 1 группы, где показатели были значительно выше, говорят в пользу применения диеногеста.

В результате анализа полученных нами данных было выявлено, что менструальная функция у пациентов после применения диеногеста статистически значимо улучшилась ($\chi^2=22,67$; $p < 0,001$). Альгодисменорея исчезла у всех пациентов ($\chi^2=34,42$; $p=0,001$), гиперменорея сохранилась только у одного пациента ($\chi^2=4,91$; $p=0,027$). Анализ менструальной функции подтверждает, что применение диеногеста приводит к лучшему результату, чем комбинированные оральные контрацептивы, а также позволило нормализовать сосудистотромбоцитарное звено.

Таким образом, применение диеногеста 2 мг у пациентов с начальными стадиями аденомиоза в репродуктивном возрасте является эффективным на основании оценки характера менструальной функции и болевого синдрома. Проведение супрессивной гормонотерапии, ориентированной на коррекцию основных жалоб и патогенетических звеньев заболевания, позволяет существенно улучшить качество жизни пациенток с генитальным эндометриозом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Адамян, Л.В. Роль современной гормонопродуцирующей терапии в комплексном лечении генитального эндометриоза

- / Л.В. Адамян, Е.Н. Андреева // Проблемы репродукции. – 2011. – №6. – С. 66–77.
2. Бесплодный брак. Современные подходы к диагностике и лечению: рук. / под ред. Г.Т. Сухих, Т.А. Назаренко. – 2-е изд. – М.: ГЭОТАР - Медиа, 2010. – 784 с.
 3. Бурлев, В.А. Клеточная пролиферация и апоптоз в эндометриозе / В.А. Бурлев, С.В. Павлович, Н.И. Волков // Проблемы репродукции. – 1999. – №2. – С. 48–51.
 4. Волчкова, В.А. Актуальность исследования и лечения болезненных синдромов / В.А. Волчкова, В.И. Страшнов // Актуальные проблемы анестезиологии, реаниматологии и интенсивной терапии. – СПб.: СПбГМУ, 2001. – С. 29–31.
 5. Гинекология. Национальное руководство. Краткое издание / под ред. Г. М. Савельевой, Г. Т. Сухих, И. Б. Манухина. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 704 с.
 6. Грищенко, В.И. Гормонально-иммунологический гомеостаз у больных эндометриозом / В.И. Грищенко, Н.А. Щербина, Л.В. Потапова // Междунар. мед. журн. – 2001. – №4. – С. 29–32.
 7. Гинекология: от пубертата до постменопаузы. Руководство / под ред. Э.К. Айламазян: МЕДпресс-информ, 2007. – 512 с.
 8. Давыдов, Ф.И. Генитальный эндометриоз: нерешенные вопросы / Ф.И. Давыдов, В.М. Пашков // Вopr. гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2003. – Т. 2, №4. – С. 53–60.
 9. Клинико-гормональная характеристика больных с эндометриозом-ассоциированным бесплодием / Е.В. Ермолова [и др.] // Бюл. ВСНЦ СО РАМ. – 2005. – №5(43). – С. 28–32.
 10. Руководство по амбулаторно-поликлинической помощи в акушерстве и гинекологии / под ред. В.Е. Радзинского. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. – 944 с.
 11. Пересада, О.А. Эндометриоз: диагностические, клинические, онкологические и лечебные аспекты / О.А. Пересада // Мед. новости. – 2009. – №14. – С. 38–41.
 12. Эндометриоз: диагностика, лечение и реабилитация. Клинические рекомендации по ведению больных / Под ред. Л.В. Адамян, Е.Н. Андреева, И.А. Аполихина. – Москва, 2013. – 86 с.
 13. Оперативная гинекология / В.И. Краснопольский, С.Н. Буянова, Н.А. Щукина и др. – М.: МЕДпресс-информ, 2017. – 320.
 14. Ярмолинская, М.И. Наружный генитальный эндометриоз и бесплодие / – СПб., 2013. – 64 с.
 15. Bedaiwy, M.A. Long-term management of endometriosis: medical therapy and treatment of infertility / M.A. Bedaiwy // SRM. – 2011. – Vol. 8, №3. – P. 10–14.
 16. Bulun, S.E. Mechanisms of Disease-Endometriosis / S.E. Bulun // N Engl J Med. – 2009. – Vol. 360. – P. 94–103.
 17. Dienogest is as effective as leuprolide acetate in treating the painful symptoms of endometriosis: a 24-week, randomized, multicentre, open-label trial / T. Strowitzki [et al.] // Hum Reprod. – 2014. – Vol. 25. – P. 633–641.
 18. Leyland N, Casper R, Laberge Ph, et al. Endometriosis: Diagnosis and Management. SOGC Clinical Practice Guideline. J Obstet Gynaecol Can 2010; 32 (7):1-28.
 19. Liu, J.H. Management of the adnexal mass / J.H. Liu, K.M. Zhanotti // Obstet Gynaecol. – 2011. – Vol. 117, №6. – P. 1413–1428.
 20. Ovarian endometrioma-Risks factors of ovarian cancer development / H. Kobayashi [et al.] // Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. – 2007. – №24. – P. 362–368.
 21. Ovarian Endometrioma: What the Patient Needs / Endometriosis Treatment Italian Club // J.Minim. Invasive Gynecol. – 2014. – Vol. 21, №4. – P. 505–516.
 22. Templeman, C. Adolescent endometriosis / C. Templeman // Obstet Gynecol Clin North Am. – 2009. – Vol. 36. – P. 1901–1910.

CLINICAL EFFICACY OF CONSERVATIVE TREATMENT OF ADENOMYOSIS IN THE REPRODUCTIVE AGE AT THE INITIAL STAGES

T.S. Divakova, L.N. Eliseenko

The Department of Obstetrics and Gynecology Faculty of Higher Qualification
Educational institution "Vitebsk State Order of People's Friendship Medical University"

Abstract

At present, proliferative pathology occupies leading positions in the structure of gynecological morbidity and fertility disorders in women of time reproductive age. Endometriosis negatively affects the natural fertility and quality of life. The basis of modern therapy of genital endometriosis is hormonal treatment, which is aimed at normalizing disturbed hormonal relationships as one of the leading pathogenetic links. The main criteria for the effectiveness of treatment are the relief of clinical symptoms of the disease and restoration of reproductive function in the patients of reproductive age.

Key words: adenomyosis, pelvic pain syndrome, conservative treatment.

ВЛИЯНИЕ СВОЕВРЕМЕННОЙ ДИАГНОСТИКИ ВНУТРИУТРОБНЫХ ИНФЕКЦИЙ ПЛОДА И ПРАВИЛЬНО ПРОВЕДЕННОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ НОВОРОЖДЕННЫХ НА ПОСЛЕДУЮЩЕЕ КАЧЕСТВО ЖИЗНИ РЕБЕНКА

И.М. Лысенко, Е.Г. Косенкова, Г.К. Баркун, Л.Н. Журавлева, В.Е. Потапова,
Э.С. Домбьялова, Е.В. Веташков, А.Д. Никифорова

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»

Реферат

Введение: В настоящее время внутриутробные инфекции широко распространены среди новорожденных по всему миру. Внутриутробные инфекции во многом определяют показатели мертворождаемости, неонатальной и младенческой смертности.

Цель: Разработать и внедрить пошаговую схему диагностики реализации внутриутробного инфицирования с клинической оценкой состояния здоровья новорожденных из группы риска с учетом патоморфологических изменений пуповинно-плацентарного комплекса матерей для прогнозирования отдаленных последствий неблагоприятного воздействия инфекции.

Материалы и методы: В статье представлены данные анализа неонатального периода 247 новорожденных детей. Проведена оценка состояния их здоровья с использованием антропометрических, общеклинических и инструментальных методов исследований.

Результаты: Установлено, что физическое развитие детей с клиническим проявлением внутриутробной инфекции и детей с высокой и средней степенью риска внутриутробного инфицирования достоверно ниже, по сравнению со здоровыми и детьми с низкой степенью риска. Диагноз внутриутробной инфекции подтвержден с помощью оценки показателей белков острой фазы воспаления, полимеразной цепной реакции и показателей плацентарно-пуповинного комплекса. Установлены критерии обязательного и отсроченного назначения антибактериальной терапии.

Выводы: Установленные критерии обязательного и отсроченного назначения антибактериальной терапии позволяют рационально реабилитировать детей и снизить количество случаев необоснованного назначения антибактериальной терапии.

Ключевые слова: новорожденные, внутриутробная инфекция, белки воспаления, прогнозирование.

ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на достигнутые в последние годы успехи в диагностике и лечении перинатальных инфекционно-воспалительных заболеваний, в структуре заболеваемости и смертности детей первого года жизни сохраняется значительный удельный вес пациентов с внутриутробными инфекциями. Это может быть связано как с улучшением диагностики, так и с истинным распространением воздействия различных инфекционных агентов на детский организм [1, 2].

Перинатальные инфекции во многом определяют показатели мертворождаемости, неонатальной и младенческой смертности, являются одними из наиболее серьезных заболеваний плода и новорожденного [1, 3]. Значимость проблемы обусловлена не только существенными перинатальными потерями, но и тем, что у выживших детей в дальнейшем развиваются различные нарушения в состоянии здоровья. При этом отдаленными последствиями перенесенных перина-

тальных инфекций являются психо-неврологические, нейро-сенсорные, соматические, эндокринные и другие нарушения, часто приводящие к инвалидизации детей и значительному снижению качества их жизни в целом [3, 4].

В настоящее время разработаны достаточно информативные методы и критерии ранней диагностики инфекций (иммуноферментный анализ, полимеразная цепная реакция, ДНК-гибридизация), однако далеко не все учреждения родовспоможения имеют возможность их использовать. Высокий уровень младенческой смертности диктует необходимость разработки доступных критериев ранней диагностики прогнозирования внутриутробных инфекций у новорожденных [5].

Инфекции, специфичные для перинатального периода, имеют большое значение в патогенезе многих патологических состояний, формирующихся в последующие годы жизни детей [6]. При этом можно отметить значение таких изменений, вызванных внутриутробной инфекцией, как формирование мальформации мозга,

дисплазии органов, дисфункции систем [7]. Однако у инфицированной матери может родиться и здоровый ребенок, т.е. без каких-либо симптомов заболевания, но проявления, связанные с инфицированием, могут диагностироваться значительно позже. Кроме того, не определены закономерности формирования патологических состояний при внутриутробном инфицировании не только в период новорожденности, но и в более поздние сроки. Вместе с тем, их изучение позволит определить объем медико-педагогических рекомендаций при наблюдении за такими детьми. Исследования, касающиеся изучения отсроченной патологии, единичны [8].

Поэтому **целью** нашего исследования является разработка и внедрение пошаговой схемы диагностики, реализации внутриутробного инфицирования с клинической оценкой состояния здоровья новорожденных из группы риска с учетом патоморфологических изменений пуповинно-плацентарного комплекса матерей для прогнозирования отдаленных последствий неблагоприятного воздействия инфекции.

МЕТОДЫ

Проанализирован преморбидный фон, акушерско-гинекологический анамнез, характер течения беременности и родов 238 женщин и состояние здоровья их 247 новорожденных детей (128 доношенных и 119 недоношенных). Выделено 3 группы детей:

I группа – 76 женщин и рожденных ими 80 детей, имеющих клинические проявления реализованной внутриутробной инфекции (ИСПП – 46 (57,50±5,53 %), врожденная пневмония – 29 (36,25±5,37) %, врожденный кардит – 2 (2,50±1,75 %), менингит – 2 (2,50±1,75 %), сепсис – 1 (1,25±1,24 %). В эту группу вошли 42 доношенных ребенка и 38 недоношенных детей;

II группа – 79 женщин и 80 новорожденных с высокой степенью риска развития инфекции (по шкале Гнедько Т.В. и соавт. от 15 баллов и выше, по шкале Смирновой О.В. и соавт. от 5 баллов и выше), из них 36 доношенных и 44 недоношенных новорожденных;

III группа или группа сравнения – 83 женщины и 87 новорожденных, имеющих низкий риск реализации ВУИ и без риска реализации ВУИ (по шкале Гнедько Т.В. и соавт. до 15 баллов, по шкале Смирновой О.В. и соавт. 1-4 балла), из них 41 доношенных и 46 недоношенных ребенка.

Проведены следующие диагностические исследования:

- сбор данных анамнеза (оценка данных акушерско-гинекологического и соматического анамнеза матерей);
- оценка состояния ребенка при рождении (оценка по шкале Апгар, масса, длина, окружности головы, груди, оценка неврологического статуса);
- течение раннего неонатального периода;
- лабораторное обследование новорожденных включало: общий анализ крови с подсчетом количества тромбоцитов; общий анализ мочи; биохимическое исследование крови (определение общего содержания белка, глюкозы, мочевины, билирубина, опреде-

ление содержания гаптоглобина, антитромбина III, ферритина, ультрачувствительного С-реактивного белка и свободного железа);

- инструментальные методы исследования: рентгенография органов грудной клетки; электрокардиографическое исследование; ультразвуковое исследование головного мозга, сердца, органов брюшной полости;
- методы специфической диагностики внутриутробных инфекций (бактериологическое обследование, метод полимеразной цепной реакции (ПЦР), иммуноферментный анализ) (ИФА).

На каждого пациента заполнялась разработанная нами карта наблюдения, в которой отражались данные анамнеза, клинического наблюдения и дополнительных методов обследования.

Методы исследования включали: определение маркеров острой фазы воспаления (гаптоглобин, антитромбин III и С-реактивный белок), морфологический метод, метод полимеразной цепной реакции.

С целью оценки плацентарно-пуповинного комплекса женщин был проведен ретроспективный анализ (макроскопическое и гистологическое исследование) 238 плацентарно-пуповинных комплексов исследуемых групп. Последы после родов замораживали целиком и направляли на гистологическое исследование. Морфологическое исследование последов выполнялось по стандартной методике в детском отделении патолого-анатомического бюро г. Витебска.

Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием программы Microsoft Office 2003 и STATISTICA v10,0, ROC-анализ с применением программы AtteStat v12.0.5. Статистический анализ полученных результатов исследования включал как параметрические, так и непараметрические методы. Достоверность различий оценивали по критерию Стьюдента-Фишера и Манна-Уитни. ROC-анализ с применением программы AtteStat v12.0.5. Отношение шансов (ОШ) в группах и 95 % доверительный интервал рассчитывались из четырехпольных таблиц сопряженности для каждого из наблюдений.

Расчет оптимального значения антитромбина 3, гаптоглобина, ферритина, С-реактивного белка проводился методом ROC-анализа с применением программы AtteStat v12.0.5.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Нами проанализировано состояние здоровья 238 женщин, родивших 247 новорожденных ребенка. Средний возраст женщин I группы (76 человек) – 28,4±4,9 лет. Экстрагенитальная патология выявлена у 46 из 76 (60,5±5,6 %) беременных женщин. Наиболее часто встречающиеся заболевания – хронический пиелонефрит, хронический гастрит, нейроциркуляторная дистония, миопия. Экстрагенитальная патология в I группе отмечалась статистически чаще ($\chi^2=4,0$, $p<0,05$), чем в III группе (37 женщин из 83). Наиболее частыми осложнениями беременности явились: аномальное количество околоплодных вод – многоводие 13 (17,1±4,3 %)

или маловодие 15 (19,7±4,6 %), фетоплацентарная недостаточность (ФПН) – 41 из 76 (54,0±5,7 %), задержка внутриутробного развития (ЗВУР) – 9 (11,8±3,7 %), истмико-цервикальная недостаточность (ИЦН) – 13 (17,1±4,3 %), угроза преждевременных родов – 39 (51,3±5,7 %) и преждевременное излитие околоплодных вод (ПИОВ) – 22 (28,9±5,2 %).

Средний возраст женщин II группы (79 человек) составил 26,0±5,3 лет. Экстрагенитальная патология во II группе встречалась чаще – 56,9±5,6 %, ($\chi^2=4.1$, $p<0,05$), что незначительно чаще ($\chi^2=2,5$, $p>0,05$), чем в III группе (у 37 женщин из 83 (44,6±5,5 %)). Патологическое течение беременности и родов у пациенток II группы встречалось чаще, чем в группе сравнения. У четверти беременных было ПИОВ – 22,7 % в 18 (22, 8±4,7 %) случаев, аномальное количество околоплодных вод – многоводие 15 (19,0±4,4 %) или маловодие 8 (10,1±3,4 %), ФПН – 63,3±5,5 %, ЗВУР – 27,9±5,0 %, ИЦН – 24,1±4,8 %, угроза преждевременных родов – 45,6±4,7 %.

Таким образом, у беременных женщин I и II группы достоверно чаще прослеживается инфекционный анамнез на фоне более позднего возраста наступления беременности.

Новорожденные дети (247 человек) разделены по данным «Американской педиатрической ассоциации» на III группы:

1. 26-33 недели гестации – значительно недоношенные дети;
2. 34-36 недель гестации – почти доношенные дети;
3. 37 недель гестации и более – доношенные дети.

В зависимости от риска внутриутробного развития и срока гестации в каждой группе выделены 3 подгруппы:

I – новорожденные дети, имеющие клинические проявления внутриутробного инфицирования;

II – новорожденные с высокой и средней степенью риска развития инфекции;

III – здоровые новорожденные, имеющие низкий риск реализации ВУИ. Антропометрические измерения показали, что у детей с внутриутробной инфекцией и сроком гестации 26-33 недели, а также 34-36 недель массо-ростовой коэффициент был достоверно ниже ($p<0,05$), чем у здоровых детей с аналогичным сроком (35,2 [28,0; 39,4] и 41,1 [35,9; 51,9] в сравнении с 49,5 [40,3; 53,3] и 50,0 [45,4; 52,8]). Массо-ростовой коэффициент у доношенных детей с высоким риском внутриутробного инфицирования, статистически ниже (63,2 [56,9; 71,7]), чем в группе сравнения (69,2 [67,6; 74,2]).

Первичная оценка витальных функций и степени тяжести асфиксии проводилась по шкале Апгар в конце 1-ой и 5-ой минуты жизни. Асфиксия умеренная выявлена у 74 (30,0±2,9 %), тяжелая – у 3 (1,2±0,7 %) детей. У новорожденных с клиническими проявлениями внутриутробного инфицирования и детей группы высокого риска реализации ВУИ асфиксия встречалась в три раза чаще, чем у детей с низким риском внутриутробного инфицирования, и, соответственно, эти дети чаще нуждались в искусственной вентиляции легких. При оценке показателей крови выявлено, что у детей I и II группы количество лейкоцитов, процентное содержание нейтрофилов и эозинофилов

достоверно больше, чем в группе сравнения ($p<0,05$).

Таким образом, физическое развитие детей с клиническим проявлением внутриутробной инфекции и детей с высокой и средней степенью риска внутриутробного инфицирования достоверно ниже по сравнению со здоровыми и детьми с низкой степенью риска, а частота рождения в асфиксии, наоборот, в три раза чаще.

В своей работе в целях подтверждения диагноза внутриутробной инфекции мы использовали оценку показателей белков острой фазы воспаления, полимеразную цепную реакцию и показатели плацентарно-пуповинного комплекса.

Нами проведено определение в пуповинной крови антитромбина III, гаптоглобина, С-реактивного белка ультрачувствительного, ферритина, сывороточного железа.

При сравнении показателей белков острой фазы воспаления у детей основной группы (новорожденные с реализованной ВУИ) и детей группы сравнения (таблица 1) можно отметить, что в основной группе имеется тенденция к увеличению гаптоглобина, С-реактивного белка ультрачувствительного, а содержание антиромбина III достоверно выше.

Мы оценили уровни белков острой фазы воспаления и сывороточного железа пуповинной крови у обследованных детей. Однако полученные нами показатели не отражали взаимосвязи с реализацией инфекции, специфичной для перинатального периода. Поэтому мы провели оценку искомых показателей с помощью ROC-анализа.

По результатам ROC-анализа получили характеристическую кривую зависимости уровня белков острой фазы воспаления (фактор чувствительности) от вероятности реализации инфекции, специфичной для перинатального периода при меньших цифровых значениях белков острой фазы воспаления (ложноположительный результат прогноза или фактор специфичности). Выбор оптимальной «точки разделения» – значение уровня белка острой фазы воспаления, которое обеспечивает максимальные значения чувствительности и специфичности, проводили по точке перегиба кривой (максимально удаленная точка от линии равновероятного прогноза, для которого показатели чувствительности и специфичности равны 50,0 %). Такой подход позволяет оценить прогностическую ценность получаемых положительных и отрицательных результатов при использовании данного диагностического метода. В качестве положительного результата в проведенном исследовании рассматривали реализацию инфекции, специфичной для перинатального периода. Оптимальной «точкой разделения» для антитромбина III является величина 36,7 мг/л. В этой точке чувствительность равна 52,5 %, а специфичность – составила 96,1%. AUC (площадь под кривой) составляет 0,8, что свидетельствует о высокой диагностической эффективности сформированной модели. А значит, при значениях антитромбина III 36,7 мг/л и более мы можем с высокой степенью достоверности говорить о развитии ИСПП. Аналогичные данные получены в предсказании ИСПП исходя из значений гаптоглобина и СРБ у младенцев с ИСПП и без ее реа-

Таблица 1. Сравнительные данные уровня белков острой фазы воспаления и свободного железа пуповинной крови у доношенных и недоношенных новорожденных в исследуемых группах

Группа	Гаптоглобин, мг/л, Ме [25;75]	Антитромбин III, мг/л, Ме [25;75]	С-реактивный белок, мг/л, Ме [25;75]	Ферритин, мкг/л, Ме [25;75]	Сывороточное железо, мкмоль/л, Ме [25;75]
Доношенные					
I группа	n=22 12,59 [11,05;13,68]	n= 21 33,86 [30,37;40,60]	n= 19 0,554 [0,336;1,548]	n= 13 206,0 [101,0;311,0]*	n= 21 24,88 [14,33;27,31]
II группа	n= 10 11,29 [11,09;11,71]	n= 10 26,65 [21,07;32,00]**	n= 8 0,473 [0,293;0,580]	n= 8 136,00 [58,5;196,0]	n= 10 19,54 [17,58;25,42]
III группа	n=23 11,34 [11,01;11,97]	n=23 31,07 [25,72;32,47]***	n=17 0,331 [0,262;0,458]***	n=20 171 [71,0;316,0]	n=23 19,61 [16,36;25,96]
Недоношенные					
I группа	n=25 12,59 [12,01;14,24]	n=25 34,79 [28,98;41,77]	n=23 0,700 [0,370;1,389]	n=11 151,0 [61,0; 391,0]	n= 24 23,73 [20,01;31,64]
II группа	n= 12 11,22 [10,52;21,10]	n= 12 17,0 [10,95;22,70]	n= 12 0,437 [0,331;0,869]	n= 9 291,0 [191,0;391,0]	n= 12 20,82 [16,67; 25,22]
III группа	n=27 11,25 [10,39;11,75]	n=27 20,84 [17,12;27,12]	n=23 0,421 [0,325;0,854]	n=19 116,0 [21,0;241,0]	n=25 22,45 [16,09;25,83]

* – $p < 0,05$ сравнение I группы доношенных и I группы недоношенных;** – $p < 0,05$ сравнение II группы доношенных и II группы недоношенных;*** – $p < 0,05$ сравнение III группы доношенных и III группы недоношенных.

лизации. Оптимальной «точкой разделения» для гаптоглобина является величина 11,9 мг/л. В этой точке чувствительность равна 78,1 %, а специфичность – составила 77,6 %. AUC составляет 0,8, что свидетельствует о хорошей диагностической эффективности сформированной модели. Соответственно, при значениях гаптоглобина 11,9 мг/л и более мы можем с высокой степенью достоверности говорить о развитии ИСПП. Оптимальной «точкой разделения» для СРБ является величина 0,6 мг/л. В этой точке чувствительность равна 63,9 %, а специфичность – 70,8 %. AUC составляет 0,7, что свидетельствует о хорошей диагностической эффективности сформированной модели. Поэтому, при значениях СРБ 0,6 мг/л и более мы можем с высокой степенью достоверности говорить о развитии ИСПП. Несмотря на то, что все три вышеприведенных теста обладают высокой чувствительностью, для прогноза реализации ИСПП необходимо определять сразу три показателя (антитромбин III, гаптоглобин и СРБ), что, несомненно, улучшит прогнозную модель. Мы применили данную модель в клинической практике в реализации такой нозологии, как ИСПП. Всем новорожденным (25 человек, 1 группа), у которых уровень хотя бы одного показателя был выше порогового, была назначена традиционная антибактериальная терапия. Младенцам, у которых данные показатели находились ниже пороговых уровней (25 человек, 2 группа), антибактериальная терапия не назначалась. В первой группе ИСПП реализовалась у 24 новорожденных, во второй – у 4-х. Далее мы оценили показатель отношение шансов (ОШ) в зависимости от факта реализации ИСПП: 126,0 (95 % ДИ 13,0-121,5, $p < 0,0001$), т.е. шанс реализации ИСПП в первой группе в 126 раз больше, а возможность ис-

пользования предложенной нами прогнозной модели подтверждается высокой статистической достоверностью. Кроме того, предложенная нами модель позволила избежать необоснованного назначения антибактериальной терапии в $84,0 \pm 7,3$ % случаев. Полученные научно обоснованные результаты позволяют избежать ненужной полипрагмазии в лечении новорожденных группы риска реализации ВУИ.

Методом ПЦР мы детектировали ДНК *Ureaplasma urealyticum et parvum*, *Mycoplasma hominis*, *Chlamydia trachomatis*, CMV, HSV 1/2 type, *Candida albicans* в мазках из задней стенки глотки, взятых в первый день жизни у 116 новорожденных. Использовались диагностические тест-системы торговой марки АмплиСенс® (Россия). Моноинфекции регистрировалась в 24 случаях ($20,7 \pm 3,8$ %) от всего исследованного материала, в 9 ($7,8 \pm 2,5$ %) случаев в исследованных образцах являлась ДНК двух возбудителей. Результаты, представленные в таблице 2, свидетельствуют о том, что чаще всего у новорожденных выявлялись *Ureaplasma urealyticum et parvum*, *Mycoplasma hominis* и *Candida albicans*. Отсутствие положительных результатов выявления *Chlamydia trachomatis* связана с массовым скринингом всех беременных женщин методом ИФА. Мы оценили уровень острофазных белков у детей с положительными результатами ПЦР и выявили, что среднее количество антитромбина III – $39,5 \pm 2,5$ мг/л, гаптоглобина – $12,9 \pm 1,2$ мг/л, С-реактивного белка ультрачувствительного $0,9 \pm 0,1$ мг/л, что соответствует установленным нами критериям высокого риска инфекции, специфичной для перинатального периода (СРБ ультрачувствительного от 0,6 мг/л и более; гаптоглобина от 11,9 мг/л и более; антитромбина III от 36,7 и более).

Таблица 2. Микробный пейзаж исследований методом полимеразных цепных реакций

Возбудитель	Группа		
	I группа n=43	II группа n=38	III группа n=35
Ureaplasma urealyticum et parvum	8	1	-
Mycoplasma hominis	7	2	1
Chlamydia trachomatis	-	-	-
CMV	5	1	-
HSV 1/2 type	-	2	-
Candida albicans	9	4	2

Таким образом, использование молекулярно-биологического метода в диагностике ВУИ у новорожденных детей позволяет выявлять сочетанные и латентные инфекции, отслеживать персистенцию возбудителей в организме.

Несмотря на интенсивное использование новейших методов диагностики, недостаточность функции плаценты остается ведущей причиной высокого уровня заболеваемости и смертности детей как в перинатальном периоде, так и на последующих этапах развития [10].

Абсолютная масса плаценты при доношенной беременности 500-600 гр. Для характеристики соответствия ее состояния и развития плода может быть использован плацентарно-плодный коэффициент (ППК), который является отношением массы плаценты к массе плода. В норме он колеблется от 0,13 до 0,19. Величина меньшая, чем 0,13, может свидетельствовать о недоразвитии (гипоплазии) плаценты, а большая, чем 0,2 - о недозрелости плода [11].

Мы рассчитали площадь плаценты по формуле:

$$S = \frac{(A \times B \times 3,14)}{4}$$

где: S – площадь базальной поверхности плаценты;

A – длина базальной поверхности плаценты;

B – ширина базальной поверхности.

Мы проанализировали результаты макроскопического и гистологического исследования 238 плацентарно-пуповинных комплексов. В результате анализа установлено, что у детей с клиническим проявлением внутриутробного инфицирования вес плаценты, плодно-плацентарный коэффициент (ППК) и площадь плаценты достоверно меньше, чем у здоровых новорожденных детей ($p < 0,05$).

Сравнивая наши данные с показателями плаценты при нормально протекавшей беременности в разные сроки гестации (Цинзерлинг В.А., 1998 г.), установлено, что у детей с клиническим проявлением внутриутробной инфекции масса, ППК и площадь плаценты меньше нормы, а у новорожденных с высокой и средней степенью риска ВУИ показатели находятся на нижней границе нормы ($p < 0,05$). Мы оценили показатель ОШ в зависимости от факта реализации ИСПП: 27,6 (95 % ДИ 9,8-77,4, $p < 0,0001$), т.е. шанс реализации ИСПП при наличии воспалительных изменений в послегде в 28 раз больше, а возможность использования предложенной нами прогнозной модели подтверждается высокой статистической достоверностью.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Матери детей групп риска по реализации внутриутробного инфицирования и детей с клиническими проявлениями внутриутробной инфекции имели более поздний возраст наступления настоящей беременности, отягощенный гинекологический анамнез (кольпит, цервицит, эрозия шейки матки и т.д.), отягощенный акушерский анамнез (медицинские аборт, самопроизвольные выкидыши и т.д.), патологическое течение настоящей беременности (истмико-цервикальная, фетоплацентарная недостаточность, преждевременное излитие околоплодных вод, хроническая гипоксия плода).

2. Физическое развитие детей с клиническим проявлением внутриутробной инфекции и у детей с высокой и средней степенью риска внутриутробного инфицирования достоверно ниже ($p < 0,05$), по сравнению со здоровыми детьми и детьми с низкой степенью риска реализации внутриутробной инфекции.

3. Критерием высокого риска инфекции, специфичной для перинатального периода, является уровень гаптоглобина 11,9 мг/л и более; СРБ ультрачувствительного 0,6 мг/л и более; антитромбина III от 36,7 мг/л и более. Метод обладает высокой чувствительностью (52,5-78,05 %) и специфичностью (70,8-96,1%).

4. Следует считать ребенка инфицированным и назначить антибактериальную терапию сразу после рождения в случае манифестации инфекции у новорожденного (пневмония, менингоэнцефалит), а также при наличии высокой и средней степени риска реализации внутриутробного инфицирования и показателей гаптоглобина в пуповинной крови от 11,9 мг/л и более и/или СРБ ультрачувствительного от 0,6 мг/л и более, и/или антитромбина III от 36,7 мг/л и более. При показателях гаптоглобина ниже 11,9 мг/л и/или СРБ ультрачувствительного ниже 0,6 мг/л, и/или антитромбина III ниже 36,7 мг/л от назначения антибактериальной терапии следует воздержаться, оставив ребенка под наблюдением неонатолога, параллельно следует провести определение инфекционного агента методом ПЦР.

5. Вес и площадь плаценты матери, ППК у новорожденных с клиническими проявлениями внутриутробного инфицирования меньше, чем у здоровых детей ($p < 0,05$), а при наличии воспалительных изменений в послегде шанс реализации внутриутробной инфекции в 28 раз больше, чем при нормальной ги-

стологической картине. У новорожденных с высокой и средней степенью риска реализации ВУИ показатели веса и площади плаценты, ППК находятся на нижней границе нормы, хотя и имеют достоверную разницу ($p < 0,05$) с аналогичными показателями у женщин без риска ее реализации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Фризе К. Инфекционные заболевания беременных и новорожденных: монография. – М.: Медицина, 2003. [Frize K. Infekcionnye zabolevaniya beremennyh i novorozhdennyh: monografiya. – Moscow: Medicina, 2003. (In Russ).]
2. Краснопольский В.И., Логунова Л.С., Малиновская В.В. Диагностика, профилактика и лечение инфекционно-воспалительных заболеваний у новорожденных: учебно-методическое пособие. – М., 2011. [Krasnopol'skij V.I., Logunova L.S., Malinovskaja V.V. Diagnostika, profilaktika i lechenie infekcionno-vospalitel'nyh zabolevanij u novorozhdennyh: uchebno-metodicheskoe posobie. – Moscow, 2011. (In Russ).]
3. Парамонова Н.С., Янковская Н.И., Конюх Е.А. Современные представления о этиопатогенезе, клинике, диагностике и лечении внутриутробных инфекций у новорожденных: учебное пособие. – Гродно: ГрГМУ, 2005. [Paramonova N.S., Jankovskaja N.I., Konjuh E.A. Sovremennye predstavlenija o jetiopatogeneze, klinike, diagnostike i lechenii vnutriutrobnnyh infekcij u novorozhdennyh: uchebnoe posobie. – Grodno: GrGMU, 2011. (In Russ).]
4. Перинатальные инфекции / Под ред. А.Я. Сенчука, З.М. Дубровской. – М.: МИА, 2005. [Perinatal'nye infekcii. Ed by A.Ja. Senchuka, Z.M. Dubrovskoj. Moscow: MIA; 2007. (In Russ).]
5. Попова О.В. Клиника, диагностика и лечение внутриутробных (TORCH) инфекций новорожденных и детей первого года жизни: учебно-методическое пособие. – Минск: БелМАПО, 2006. [Popova O.V. Klinika, diagnostika i lechenie vnutriutrobnnyh (TORCH) infekcij novorozhdennyh i detej pervogo goda zhizni: uchebno-metodicheskoe posobie. – Minsk: BelMAPO, 2006. (In Russ).]
6. Абилова Е.И. Определение риска манифестации ВУИ у детей // Современная педиатрия. – 2012. – Т. 46 – №6. – С.78-83. [Abilova E.I. Opredelenie riska manifestacii VUI u detej. Sovremennaja pediatrija. 2012; 6 (46): 78-83. (In Russ).]
7. Сидорова И.С., Макаров И.О., Матвиенко Н.А. Внтриутробная инфекция: ведение беременности, родов и послеродового периода: учебное пособие. 3-е изд. – М.: МЕДпресс-информ, 2012. [Sidorova I.S., Makarov I.O., Matvienko N.A. Vnutriutrobnaja infekcija: vedenie beremennosti, rodov i poslerodovogo perioda: uchebnoe posobie. 3d ed.– Moscow: MEDpress-inform, 2012. (In Russ).]
8. Ткаченко А.К. Современные аспекты клиники, диагностики и лечения внутриутробных инфекций у новорожденных: учебно-методическое пособие. – Минск, 2007. [Tkachenko A.K. Sovremennye aspekty kliniki, diagnostiki i lechenija vnutriutrobnnyh infekcij u novorozhdennyh: uchebno-metodicheskoe posobie. – Minsk, 2007. (In Russ).]
9. William A. Late-Preterm Infants: A Population at Risk. Pediatrics. 2014; 4: 1390-1401. doi: 10.1016/j.siny. 2009. 10. 004.
10. Цинзерлинг В.А. Мельникова В.Ф. Перинатальные инфекции (вопросы патогенеза, морфологической диагностики и клинко-морфологических сопоставлений). Руководство для врачей. – Санкт-Петербург: Сотис, 2002. [Cinzerling V.A. Mel'nikova V.F. Perinatal'nye infekcii (voprosy patogeneza, morfologicheskoy diagnostiki i kliniko-morfologicheskikh sopostavlenij). Rukovodstvo dlja vrachej. – Sankt-Peterburg: Sotis, 2002. (In Russ).]
11. Цирильников Н.И. Гистофизиология плаценты человека. – Новосибирск: Наука, 1980. [Cinzerling V.A. Mel'nikova V.F. Perinatal'nye infekcii (voprosy patogeneza, morfologicheskoy diagnostiki i kliniko-morfologicheskikh sopostavlenij). Ruko-vodstvo dlja vrachej. – Novosibirsk: Nauka, 1980. (In Russ).]

THE INFLUENCE OF MODERN DIAGNOSTICS OF CONGENITAL INFECTIONS AND CORRECT REHABILITATION OF NEWBORNS ON THE FURTHER LIFE QUALITY OF A CHILD

I.M. Lysenko, E.G. Kosenkova, G.K. Barkun, L.N. Zhuravleva, V.E. Potapova, E. S. Dombyalova, E.V. Vetashkov, A.D. Nikiforova
Educational institution "Vitebsk State Order of People's Friendship Medical University"

Abstract

Introduction. Nowadays congenital infection is a wide spread pathology among children. Congenital infections to a large extent determine stillbirth, neonatal and infantile mortality.

Objective. To develop and introduce a step of diagnostic algorithm of realization of congenital infection with clinical estimation of newborn's health status from risk group taking into account pathomorphological changes of placenta-umbilical complex for the prognosis of long-term effects of unfavorable influence of the infection.

Materials and methods. The analysis of data of neonatal period in 247 newborns is given in this article. We've carried out the estimation of their health condition using anthropometric, general clinical and instrumental methods of investigation.

Results. It was established that physical development of children with the clinical manifestation of congenital infections and of children with high or moderate risk of congenital infections development is statistically lower in comparison with healthy children and of children with low risk. The diagnosis of congenital infections was confirmed by the estimation of the acute phase inflammation proteins, polymerase chain reaction and data of placenta-umbilical complex. The criteria of the obligatory and delayed administration of antibiotic therapy were set.

Conclusions. Set mandatory and delayed criteria of the appointment of antibiotic therapy will rationally help to rehabilitate children and reduce the number of cases of unjustified assignment of antibacterial therapy.

Key words: newborns, congenital infection, inflammatory proteins, prognosis.

ТРУДНЫЕ ДЫХАТЕЛЬНЫЕ ПУТИ. СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ В АКУШЕРСТВЕ

А.Н. Кизименко, Л.Г. Захарова

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»

Реферат

Цель. Оценить распространенность в популяции женщин, находящихся под наблюдением и лечении в акушерском стационаре, вероятности трудной интубации при помощи шкал ИТИ, LEMON, Wilson, ШОТИ, Arne.

Материалы и методы. По результату оценки дыхательных путей (мнемоника МОСКВА-ТД) 167 пациенток акушерского стационара в сроке беременности 21-40 недель, были разделены на четыре группы. В дальнейшем у них изучались антропометрические показатели: масса тела, рост, индекс массы тела (ИМТ), паритет родов, они были оценены по классам физического состояния шкалы ASA. Проведён анализ риска трудной интубации по шкалам LEMON, Wilson, ШОТИ, Arne.

Результаты. Во второй половине беременности имеется высокий риск трудной интубации, что было подтверждено применением оценочных шкал ИТИ, LEMON, Wilson, ШОТИ, Arne. Статистически достоверные результаты были получены при оценке антропометрических показателей (индекс массы тела (ИМТ), рост, масса тела). Так увеличение ИМТ от 1 группы к 4-ой коррелировало с ростом риска трудной интубации. Оценка дыхательных путей по шкалам LEMON, Wilson, ШОТИ, Arne достоверно подтвердило результаты, полученные при помощи ИТИ, которым пользуются анестезиологи при осмотре пациентов, готовящихся к оперативному вмешательству.

Заключение. Оценен риск трудной интубации у женщин во второй половине беременности, и обнаружена связь данной проблемы с индексом массы тела.

Ключевые слова: трудные дыхательные пути, беременность, шкалы ИТИ, LEMON, Wilson, ШОТИ, Arne, индекс массы тела.

ВВЕДЕНИЕ

Акушерская анестезиология является одним из наиболее сложных и трудоемких разделов анестезиологии и реаниматологии. Все беременные женщины, поступающие для родов в родовспомогательные учреждения, являются потенциальными кандидатами на плановое или экстренное оперативное вмешательство, следовательно, и на анестезиологическое обеспечение [1]. Результаты многочисленных исследований показали, что при оперативном родоразрешении у здоровых беременных наиболее оптимальной методикой обезболивания является регионарная анестезия [1, 2], однако в ряде случаев общая анестезия, несомненно, является методом выбора.

При выборе метода общей анестезии врач анестезиолог-реаниматолог неизбежно сталкивается с проблемами, связанными как с физиологическими изменениями, происходящими при беременности (трудная интубация, рвота, аспирация и регургитация), так и с действием средств для наркоза на плод (медикаментозная депрессия) [3].

Трудная и неудачная интубация рожениц остается весьма актуальной проблемой. Неудачная интубация женщин - самая частая причина смерти, прямо связанной с анестезией, и составляет 50 из 103 случаев летальности по отчетам конфиденциальных запросов с 1976 до 2005 годов. В то время как абсолютные цифры остаются небольшими, влияние летальности среди рожениц, обусловленной неудачной интубацией, огромно

по воздействию на семью пациентки; кроме того, каждый случай неизменно сопровождается освещением в национальной прессе [4].

Большинство связанных с анестезией случаев материнской смерти во всем мире обусловлены аспирацией желудочного содержимого и/или невыполнимой интубацией трахеи. По данным ретроспективных обзоров, в последнее время частота развития аспирационного синдрома в акушерстве уменьшилась, составляя 1:1067 анестезий без интубации трахеи [5].

Частота случаев неудавшейся интубации трахеи в акушерской практике почти в восемь раз превышает таковую в других группах оперируемых пациентов. Трудная интубация и связанная с ней фатальная гипоксия и/или аспирация желудочного содержимого составляет 23 % всех причин смертных случаев, связанных с акушерской общей анестезией. Большинство этих осложнений (87 %) происходит при срочном кесаревом сечении и 69 % – в ночное время или выходные дни, т. е. у менее квалифицированного персонала и в отсутствие консультантов. Только у 1/3 пациенток в предоперационном периоде предвиделась трудная интубация [6].

Во многих случаях трудную интубацию можно предсказать, поэтому большое значение приобретают сбор анестезиологического анамнеза, осмотр и обследование пациента [7].

Перед предстоящей анестезией следует обращать внимание на анатомо-топографические особенности строения лицевой части черепа, полноту открытия рта, наличие длинных верхних резцов, состояние и под-

вижность нижней челюсти, подбородка, строение шеи (длинная, короткая), тембр голоса, его звучание, подвижность шейного отдела позвоночника, максимальное сгибание и разгибание шеи, наличие ожирения, пороков развития, наследственных болезней и синдромов [8].

Необходимо отметить, что на сегодняшний момент существует много оценочных систем, которые имеют различную чувствительность при прогнозировании трудной интубации трахеи и лёгочной вентиляции вообще.

По мнению ряда авторов, три теста имеют почти 100 % надёжность при оценке возможных трудностей с интубацией трахеи: тест Mallampati; тироментальная дистанция; подвижность в атлантоаксиальном соединении.

Тест Mallampati модифицирован Samsoon и Young [9, 10, 11]. Этот тест очень известен, он основан на визуализации фарингеальных структур при полном открытии рта пациента. Классификация Маллампати, хотя и является простой и привлекательной, не позволяет предсказать до 50 % трудных интубаций. При этом отмечается высокая частота ложноположительных результатов. Недостаточная точность системы Маллампати привела к тому, что на свет появился ряд альтернативных исследований в надежде найти простую и надёжную систему предсказания трудной интубации.

Тироментальная дистанция – расстояние между щитовидным хрящом и подбородком по средней линии (симптом Патила) [12].

Подвижность в атлантоаксиальном сочленении. При нормальной подвижности в атлантоаксиальном сочленении проблем с интубацией трахеи чаще всего не возникает, в то время как ограничение движений (менее 35°) – еще один признак трудной интубации.

Мнемоническая шкала LEMON служит собирательным тестом, не менее широко известным, чем тест Маллампати [13].

В прогнозировании трудной интубации также имеет значение наличие приобретенных заболеваний, таких как последствия травмы и ожогов, келоидные рубцы, перелом нижней или верхней челюсти, повреждения шейного отдела позвоночника, анкилоз нижнечелюстного сустава, наличие воспалительных заболеваний ротоглотки, флегмоны, паратонзиллярного абсцесса, заложенность носа, атрезия хоан, акромегалия, опухоли и доброкачественные образования ротоглотки и гортани [8].

Капиллярный застой и отек гортани в течение беременности, как считают, является следствием влияния эстрогена на основное вещество соединительной ткани. Гипергидратация всех тканей, особенно выраженная у пациентов с преэклампсией и эклампсией, усиливая отек языка и глотки, еще больше осложняет работу анестезиолога. Возможной альтернативой общепризнанным способам преодоления трудной интубации – фиброоптической интубации при сохраненном сознании, ретроградной интубации и т. п., тягостных для пациентов, требующих для своего выполнения сложного оборудования или специальных навыков, таящих осложнения и не всегда выполнимых, является использование ларингеальной маски (ЛМ) [14].

Уменьшение функционального резерва легких, увеличенная потребность в кислороде, феномен кратковременного апноэ беременных при любой причине уменьшения вентиляции очень быстро приводят к гипоксемии. Важно подчеркнуть, что отек и изменение анатомических взаимоотношений структур языка и ротоглотки, препятствующие выполнению ларингоскопии и интубации трахеи, наиболее вероятны у беременных с преэклампсией. Трудная интубация в акушерской практике чаще всего встречается у беременных с преэклампсией (более 70 % случаев). Предложенные способы прогнозирования трудной интубации у акушерских пациенток не всегда достаточно информативны. Поэтому в экстренных ситуациях анестезиолог может столкнуться с трудностями в момент интубации, когда достаточно сложно изменить выбранный ранее план проведения анестезии при невозможности интубировать трахею. Предложено, учитывая актуальность вопроса, большое количество схем поведения анестезиолога в подобной ситуации. Алгоритм действий анестезиолога при осложненной интубации трахеи предполагает следующие варианты: а) при возможности использовать регионарную анестезию (эпидуральную или спинальную); б) интубировать трахею с помощью фиброоптического ларинго- или бронхоскопа [14].

Однако невозможность проведения регионарной анестезии при наличии анатомических изменений позвоночника или при абсолютных противопоказаниях для ее использования, отсутствие фибробронхоскопа ставят анестезиолога в безвыходное положение в экстренных ситуациях. Как показывает опыт, в случаях, требующих обязательного проведения общей анестезии (разрыв матки, кровотечение, внутриутробная асфиксия), предлагаемые способы преодоления трудностей интубации трахеи и повторные попытки ее выполнения только пролонгируют и усугубляют гипоксию и являются причиной еще более грозных осложнений. Одним из возможных вариантов является использование ЛМ, конструкция, которой обеспечивает практически 100 % успешную ее установку над голосовыми связками и достаточную герметизацию, и изоляцию дыхательных путей [15]. Применение ЛМ при плановом кесаревом сечении у 1067 пациенток без угрозы аспирации и при отсутствии признаков трудной интубации доказало ее эффективность и безопасность, явилось основанием для дальнейшего расширения показаний для использования ЛМ в акушерской анестезиологии [16].

ЦЕЛЬ

Оценить распространенность в популяции женщин, находящихся под наблюдением и на лечении в акушерском стационаре, вероятности трудной интубации при помощи шкал ИТИ, LEMON, Wilson, ШОТИ, Arne.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Нами было проведено одномоментное (поперечное) исследование. В исследовании принимали участие

Оценка дыхательных путей		
	признак	баллы
Маллампати тест		0 0 1 2
Открывание рта	>4 см <4 см	01
Сгибание/разгибание головы	<90°/ <135°	01
Клинические данные	наруш. анатомии ДП, гипер/короткая шея, ожирение	01
Выдвижение нижней челюсти	Да/нет	01
Анамнез	трудная интубация в прошлом, сонное апное, храп	01
TD тироментальная дистанция	>6 см <6 см	01

Рисунок 1. Оценка дыхательных путей

167 пациенток акушерского отделения УЗ «Витебская городская больница скорой медицинской помощи». Пациенткам, включенным в исследование, не предполагалось выполнение оперативного вмешательства. Паспортный возраст составлял от 18 до 41 года (в среднем $29,8 \pm 5,3$ лет). Все имели одноплодную беременность. Срок беременности был от 21 до 40 недели (в среднем 33 ± 6 нед.).

Основным опросником была шкала оценки дыхательных путей с мнемоникой МОСКВА-ТД из осмотра

анестезиолога для определения индекса трудной интубации (ИТИ) (рисунок 1).

В случае отсутствия признака, это касается любого, выставляется 0 баллов, в случае присутствия – 1, максимум 2 балла (по тесту Маллампати). Далее проводят суммирование баллов по семи позициям и выставляют оценку дыхательных путей (ИТИ). Трактовка числового значения ИТИ представлена в таблице 1.

Опираясь на вышеуказанные значения ИТИ, мы разделили всех обследованных пациенток на четыре груп-

Используемые шкалы и симптомы	Нормальные значения	Повышенный риск трудной интубации трахеи
L — Look externally, внешний осмотр	Отсутствие деформации в области лица и трахеи	Аномалии развития лицевого черепа, адентия, микрогнатия, «бычья» шея, впалые щеки, малое отверстие рта, морбидное ожирение и т.д.
E — Evaluate the 3-3-2-1 rule, оценка правила 3-3-2-1	Открывание рта — не менее ширины трёх пальцев. Расстояние от подъязычной кости до подбородка — не менее ширины трёх пальцев. Расстояние между верхней щитовидной вырезкой и дном ротовой полости — не менее ширины двух пальцев. Выдвижение нижних резцов относительно верхних — не менее одного пальца	Открывание рта — менее ширины трёх пальцев. Расстояние между подъязычной костью и подбородком — менее ширины трёх пальцев. Расстояние между дном ротовой полости и щитовидным хрящом (верхний край) — менее ширины двух пальцев. Выдвижение нижних резцов относительно верхних — менее ширины одного пальца
M — Mallampati test, тест Маллампати	Класс I — видны дужки, миндалины, язычок, задняя стенка глотки, твёрдое и мягкое нёбо. Класс II — ограничена видимость языка, дужек, миндалин, задней стенки глотки	Класс III — визуализируется только мягкое и твёрдое нёбо. Класс IV — видно только твёрдое нёбо
O — Obstruction, выявление признаков обструкции	Нет	Наличие храпа во сне. Патология гортани или окологортанных тканей (перитонзиллярный абсцесс, стеноз гортани, эпиглоттит, заглоточный абсцесс)
N — Neck mobility, оценка подвижности в шейном отделе позвоночника	Разгибание шеи не менее 35°	Разгибание шеи менее 35°

Рисунок 2. Шкала прогнозирования интубации трахеи LEMON (Reed M.J., 2004, 2005)

Таблица 1. Числовое значение, полученное при оценке дыхательных путей (ИТИ)

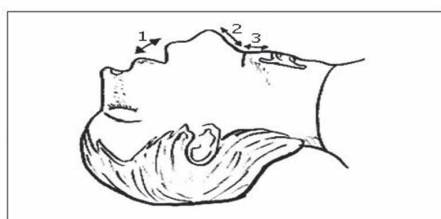
Числовое значение, полученное при оценке дыхательных путей	Трудность интубации трахеи
0	Не ожидается
1-2	Возможна
3-4	Высокая вероятность
5 и более	Облигатная трудная интубация

пы: 1 группа – 0 баллов, 2 группа – 1-2 балла, 3 группа – 3-4 балла, 4 группа – 5 и более.

Для более широкой и достоверной оценки вероятности трудной интубации нами были использованы несколько известных шкал, представленных на рис. 2-5.

За наличие признака при оценке прогнозирования интубации трахеи по шкале LEMON начисляется 1 балл.

Интерпретация правила 3-3-2-1. Это правило означает, что в норме открывания рта должна быть не менее ширины трех пальцев, расстояние от подъязычной кости до подбородка также не менее ширины трех пальцев, расстояние между верхней щитовидной вырезкой и дном ротовой полости не менее ширины двух пальцев, а выдвижение нижней челюсти (нижних резцов относительно верхних) не менее одного пальца (рисунок 3).



1-Открывание рта
2- Расстояние от подъязычной кости до подбородка
3- Расстояние между щитовидной вырезкой и дном ротовой полости

Рисунок 3. Внешняя оценка дыхательных путей (шкала LEMON)

Результирующий интервал при оценке прогнозирования интубации трахеи по шкале LEMON составляет от 0 до 9 баллов.

Максимально получаемая оценка риска по шкале Wilson – 10. Оценка 3 балла предсказывает 75 % трудных интубаций, оценка 4 балла – до 90 %. Однако при этом необходимо отметить, что тест обладает слабой специфичностью и может не предсказать до 50 % трудных интубаций.

Шкала ШОТИ, по интерпретации данных схожа с ИТИ. Числовое значение 0 баллов соответствует состоянию, когда трудностей при интубации трахеи не ожидается, 1-2 балла – возможна трудная интубация, 3-4 балла – высокая степень трудности, 5 и более – необходимо принятие альтернативного решения.

Уверенно предсказывать трудную интубацию при оценке ее по комплексной шкале Arne можно лишь при сумме 11 баллов и более.

Некоторые показатели в вышеназванных шкалах перекликаются, однако отличие показателей в опросниках позволяет максимально уверенно оценить дыхательные пути пациента при осмотре перед оперативным вмешательством.

Нами также изучались антропометрические показатели: масса тела, рост, индекс массы тела (ИМТ) и паритет родов. Ряд пациенток имели акушерскую и экстрагенитальную патологию, поэтому все обследуемые пациентки были оценены нами по классам физического состояния шкалы американского общества анестезиологов ASA.

Для статистической обработки полученных данных использовался пакет прикладных программ Майкрософт Офис (Microsoft Excel) 2007. Выявление достоверности различий между выборками выполняли с помощью t-критерия Стьюдента. Достоверными различия считались при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЯ

Характеристика групп. Согласно полученным данным, пациентки в группах распределились следующим образом (таблица 2).

Число пациенток в 2-4 группах составило 83 % всех обследованных женщин, в 3 и 4 группах – 38 %.

Следующие антропометрические и акушерские данные исследования представлены в таблице 3.

Группы между собой достоверно не отличались по возрасту, сроку беременности, количеству бере-

Таблица 2. Распределение пациенток исследуемых групп

Группа	Числовое значение ИТИ	Количество пациенток	
		Число женщин	%, от общего числа
1	0	29	17,4
2	1-2	74	44,3
3	3-4	43	25,7
4	5 и более	21	12,6
Итого:		167	100

Таблица 3. Антропометрические и акушерские данные, полученные при обследовании пациенток четырёх групп

Исследуемые показатели		Группы				Достоверность p, между группами		
		1	2	3	4	1 и 2-4	2 и 3, 4	3 и 4
Возраст, лет		30,2±4,02	28,9±5,1	30,6±6,3	30,3±4,8	0,18 0,79 0,99	0,15 0,29	0,82
Срок гестации	нед.	32,5±5,6	33,1±5,8	32,7±5,8	34,1±5,0	0,64 0,88 0,30	0,73 0,44	0,33
	дни	232±38	232±41	231±41	239±35	0,97 0,91 0,47	0,86 0,42	0,38
Кол-во беременностей у женщины		2,07±1,10	2,15±1,15	2,74±2,22	2,05±1,02	0,75 0,09 0,94	0,11 0,70	0,09
Кол-во родов у женщины		1,54±0,58	1,58±0,68	1,67±0,75	1,52±0,60	0,74 0,38 0,94	0,50 0,71	0,39
Класс физического состояния по шкале ASA		2,14±0,35	2,27±0,48	2,35±0,57	2,38±0,50	0,13 0,06 0,06	0,45 0,37	0,82
Рост, см		167,8±5,6	165,6±5,3	166,7±5,9	163,1±4,8	0,08 0,42 0,001	0,34 0,04	0,01
Масса тела, кг		69,9±8,4	71,9±10,7	81,9±15,5	83,3±12,9	0,32 0,001 0,001	0,001 0,001	0,70
Индекс массы тела (ИМТ)		24,82±2,56	26,08±3,36	29,55±4,61	30,64±4,13	0,05 0,001 0,001	0,001 0,001	0,37

менностей, родов, классу физического состояния. Достоверные отличия были выявлены по таким показателям как рост, масса тела и ИМТ. Причем, рост имел тенденцию к снижению от первой группы к четвертой, масса тела и ИМТ возрастали от первой группы к четвертой (рисунки 7-9).

Исследование проблемы трудной интубации шкалами LEMON, Wilson, ШОТИ, Arne. Пациентки, разделенные на четыре группы по результатам оценки

дыхательных путей по шкале ИТИ, были осмотрены с использованием шкалы прогнозирования интубации трахеи LEMON, шкалы суммарного риска по Wilson, шкалы оценки трудностей интубации (ШОТИ) и комплексной шкалы Arne. Полученные результаты представлены в таблице 4.

Полученные нами значения по каждой шкале достоверно отличались в группах: между 1 и 2, 2 и 3, 3 и 4.

Факторы риска	Баллы	Вариабельность
Вес	0	<90 кг
	1	90-110 кг
	2	>110 кг
Подвижность головы и шеи	0	>90°
	1	Около 90° (т.е. ±10°)
	2	<90°
Подвижность сустава нижней челюсти	0	IG≥5 см или SLux >0
	1	IG≤5 см или SLux= 0
	2	IG≤5 см или SLux< 0
Скошенность нижней челюсти	0	Нормальная
	1	Средняя
	2	Сильная
Подвижность зубов	0	Нормальная
	1	Средняя
	2	Сильная

ВДП – верхние дыхательные пути;

IG – расстояние между резцами при открывании рта, в см;

SLux – смещение (максимальная протрузия вперед) нижних резцов относительно верхних резцов.

Рисунок 4. Шкала суммарного риска по Wilson

Таблица 4. Результаты вероятности трудной интубации по шкалам LEMON, Wilson, ШОТИ, Arne (среднее значение и медиана)

Шкалы Группы	LEMON	Wilson	ШОТИ	Arne
1	0 0 (0)	0,10±0,41 0 (0; 2)	1,00±0,27 1 (0; 2)	2,00±0,53 2 (0; 4)
2	1,51±0,67 1 (0; 4)	0,66±1,02 0 (0; 4)	2,08±0,70 2 (1; 5)	5,46±2,47 6 (2; 11)
3	2,79±0,83 3 (1; 5)	1,72±1,35 1 (0; 6)	3,58±0,82 3 (2; 6)	10,35±4,61 9 (6; 25)
4	5,05±1,24 5 (3; 7)	3,19±1,78 3 (0; 7)	5,81±1,40 6 (4; 8)	18,33±7,88 15 (10; 43)
ориентиры	0-9	3 6. – 75% 4 6. – 90%	0; 1-2; 3-4; 5 и более	≥ 11

Признаки	Характер нарушений/баллы	
Маллампати	I-II/0	III/I, IV/2
Открытие рта	>4 см/0	<4 см/1
Сгибание головы	<90°/0	>90°/1
Клинические данные	короткая шея, ожирение/0-1	
Выдвижение нижней челюсти	да/0	нет/1
Анамнез: трудная интубация в прошлом	да/0	нет/1
Тироментальная дистанция (ТД)	>6 см/0	<6 см/1
Грудиноментальная дистанция (ГД)	>12,5 см/0	<12,5 см/1
Итого баллов _____		

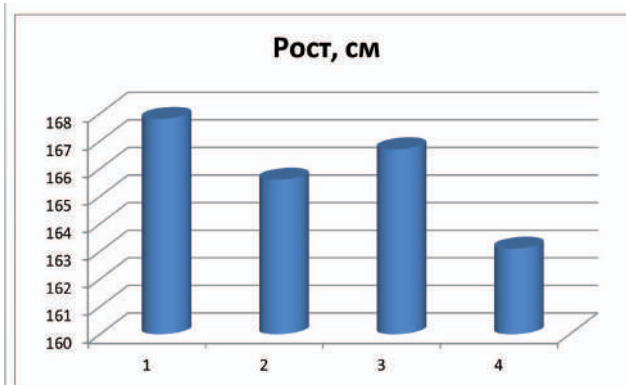
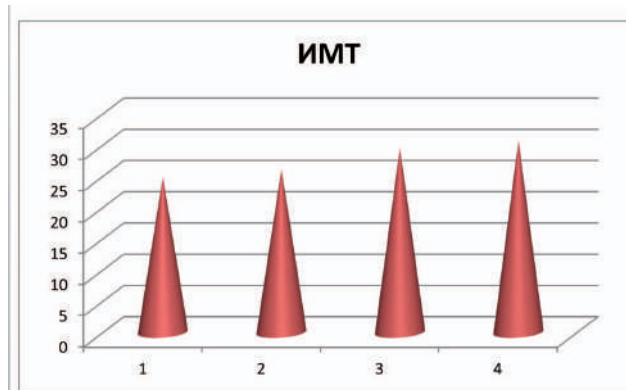
Рисунок 5. Шкала оценки трудностей интубации (ШОТИ)

Факторы риска	Баллы
Предварительный анамнез трудной интубации	
Нет	0
Да	10
Наличие заболеваний, ассоциированных с трудной интубацией	
Нет	0
Да	5
Клинические симптомы патологии ВДП	
Нет	0
Да	3
IG и смещение (сублюксация) нижней челюсти	
IG≥5 см или SLux >0	0
IG≤5 см или SLux= 0	3
IG≤5 см или SLux< 0	13
Тироментальное расстояние	
≥6,5 см	0
<6,5 см	4
Максимальный диапазон движения головы и шеи	
Менее чем 100°	0
Около 90°	2
менее чем 80°	5
Шкала Маллампати	
Класс 1	0
Класс 2	2
Класс 3	6
Класс 4	8
Общая сумма	48

Рисунок 6. Комплексная шкала Arne

ВЫВОДЫ

1. Вероятность трудной интубации в популяции женщин, находящихся в акушерском стационаре, согласно индексу трудной интубации составляет 83 %.
2. Вероятность трудной интубации возрастает с ростом индекса массы тела (ИМТ) от 24,82 до 30,64.
3. При равной массе тела, чем ниже рост, тем выше риск трудной интубации и наоборот, при равном росте, чем выше масса тела, тем выше риск трудной интубации.
4. Для оценки дыхательных путей можно использовать шкалы: ИТИ, LEMON, Wilson, ШОТИ, Arne, которые обеспечивают адекватную оценку вероятности трудной интубации.

**Рисунок 7.** Значения роста по группам**Рисунок 8.** Значения массы тела по группам**Рисунок 9.** Индекс массы тела по группам

ЛИТЕРАТУРА

1. Пырегов А.В. Профилактика активации синдрома системной воспалительной реакции при абдоминальном родоразрешении беременных с гестозом / Пырегов А.В., В.А. Гурьянов, Л.В. Кречетова [и др.] // Проблемы репродукции. - 2006. - Т. 12, №6. - С. 108-110.
2. Кизименко, А.Н. Регионарная анестезия в акушерстве / А.Н. Кизименко // Тезисы докл. VII съезда анест.-реанимат. РБ, Минск 31 мая – 1 июня 2012 г. / БелМАПО; редкол.: Г.В. Илюкевич [и др.]. - Минск, 2012. - С. 137-139.
3. Тюков, В.И. Оптимизация анестезиологического пособия при абдоминальном родоразрешении беременных с гестозом / В.И. Тюков, А.В. Пырегов, Н.И. Шепетовская и др. // Анестезиол и реаниматол. 2007. - №6. - С. 25-29
4. Confidential enquiry into maternal and child health. Saving Mothers Lives: Reviewing Maternal Deaths to Make Motherhood Safer-2003–2005. London: CEMACH publications, 2007.
5. Department of Health. Why Mothers Die. Report on Confidential Enquiries into Maternal Deaths in the United Kingdom 1994–1996. London: The Stationary Office, Ch. 9, 1998.
6. Preston R. The evolving role of the laryngeal mask airway in obstetrics // Can J. Anesth. 2001; 48: 1061–1065.
7. Буров Н.Е., Волков О.И. Тактика и техника врача-анестезиолога при трудной интубации. Клин. анестезиол. и реаниматол. 2004; 1 (2): 68–74. [Burov N.E., Volkov O.I. Tactics and technique of anesthesiologist in difficult intubation. Klinicheskaya anesteziologiya i reanimatologiya. 2004; 1 (2): 68–74. (In Russ.)]
8. Алгоритмы действий при критических ситуациях в анестезиологии. Рекомендации Всемирной федерации обществ анестезиологов. Под ред. Брюса Маккормика (Bruce McCormick). Рус. изд. под ред. Э.В. Недашковского, В.В. Кузькова. Архангельск: СГМУ. 2012; 122 с. [Update in Anaesthesia. Education for anaesthetists worldwide. Ed. by B. McCormick. 2012;]
9. Mallampatti S.R., Gatt S.P., Gugino L.D. et al. A clinical sign to predict difficult intubation: a prospective study. Can. Anaesth. Soc. J. 1985; 32: 429–434.
10. Walker R., Ellwood J. Review article: The management of difficult intubation in children. Paediatr. Anaesth. 2009; 19 (1): 77–87.
11. Weiss M., Engelhardt T. Proposal for the management of the unexpected difficult paediatric airway. Paediatric. Anaesth. 2010; 20: 454–464.
12. Reed M.J., Dunn M.J., McKeown D.W. Can an airway assessment score predict difficulty at intubation in the emergency department? Emerg. Med. J. 2005; 22 (2): 99–102.
13. Holst B., Hodzovic I., Francis V. Airway trauma caused by the Airtraq laryngoscope. Anaesthesia. 2008; 63: 889–890.
14. Brain A. The development of the laryngeal mask – a brief history of the invention early clinical studies and experimental work from which the laryngeal mask evolved // Europ. J. Anaesth. 1991; Suppl. 4: 5–17.
15. Han T-H., Brimacombe J., Lee E-Ju, Yang H. S. The laryngeal mask airway is effective (and probably safe) in selected healthy parturients for elective Cesarean section: a prospective study of 1067 cases // Can. J. Anesth. 2001; 48: 1117–1121.
16. Keller C., Brimacombe J., Lirk P., Puhlinger F. Failed Obstetric Tracheal Intubation and Postoperative Respiratory Support with the ProSeal Laryngeal Mask Airway // Anesth. Analg. 2004; 98 (5): 1467–1470.

DIFFICULT AIRWAYS. PROBLEM STATE IN OBSTETRICS

A.N. Kizimenko, L.G. Zakharova

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

Abstract

Objective. To estimate the prevalence in the population of women under supervision and treatment in an obstetric clinic of the probability of difficult intubation using scales ITI, LEMON, Wilson, the scale of assessment of difficulty of intubation, Arne.

Materials and methods. Based on the result of the evaluation of the respiratory airways (mnemonic MOSCOW-TD), 167 patients in the obstetric hospital, gestational age 21-40 weeks were divided into four groups. Their anthropometric indices: weight, height, body mass index (BMI), parity of birth were studied, they were rated according to the classes of physical status of ASA scale. The analysis of the risk of difficult intubation according to scales LEMON, Wilson, the scale of assessment of difficulty of intubation, Arne was carried out.

Results. In the second half of pregnancy there is a high risk of difficult intubation, this was confirmed by the use of rating scales ITI, LEMON, Wilson, the scale of assessment of difficulty of intubation, Arne. Statistically significant results were obtained during the assessment of anthropometric indices (body mass index (BMI), height, body weight). The increase of BMI from 1 group to 4 correlated with the increased risk of difficult intubation. The evaluation of the respiratory airways according to scales LEMON, Wilson, the scale of assessment of difficulty of intubation, Arne reliably confirmed the results obtained by the index of difficult intubation, which is used by anaesthesiologists during the examination of patients prepared for surgical intervention.

Conclusion. The risk of difficult intubation in women in the second half of pregnancy was estimated, and the relationship of this problem to the body mass index was found.

Key words: difficult airways, pregnancy, ITI, LEMON, Wilson, SHOTI, Arne scales, body mass index.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

МИКРОБНЫЙ СПЕКТР РЕСПИРАТОРНОГО ТРАКТА У НОВОРОЖДЕННЫХ С НЕОНАТАЛЬНЫМИ ПНЕВМОНИЯМИ**Л.Н. Журавлева**

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»

Реферат

Этиологическая структура пневмоний у новорожденных представлена широким спектром возбудителей. Изучены особенности микробного спектра респираторного тракта у новорожденных с неонатальными пневмониями на современном этапе. Установлено, что в этиологии неонатальных пневмоний из бактериальной флоры превалирует грамположительная флора, в первую очередь стафилококки, а из вирусов – цитомегаловирус.

Ключевые слова: пневмония, микробный спектр, этиология, новорожденные, недоношенные, стафилококк; цитомегаловирус.

Патология дыхательной системы является одной из основных причин высокой заболеваемости и смертности новорожденных детей [1]. Широкое внедрение современных методов лечения дыхательных расстройств у новорожденных, прежде всего, использование препаратов экзогенного сурфактанта, новых подходов к выхаживанию недоношенных детей позволили значительно снизить летальность новорожденных [2, 3].

Этиологическая и нозологическая структура инфекционно-воспалительных заболеваний новорожденных в родовспомогательных учреждениях имеет внутрибольничные и региональные особенности [4, 5].

Этиологическая структура пневмоний у новорожденных существенно отличается от других возрастных периодов. По мнению некоторых авторов в этиологии неонатальной пневмонии при трансплацентарном пути инфицирования особое значение имеет цитомегаловирусная, герпетическая инфекции, краснуха, туберкулез, сифилис. При перинатальном инфицировании важная роль отводится стрептококкам группы В, кишечной палочке, анаэробным бактериям, хламидиям, микоплазме, цитомегаловирусу, *Haemophilus influenzae*, *Listeria monocytogenes* [6, 7]. По данным D.M. Popovich, A. McAlhany (2004) *Chlamydia trachomatis* является самым распространенным в США возбудителем микробных инфекций, передающихся половым путем, при этом хламидийная пневмония развивается у 33 % новорожденных [8].

Постнатальный путь инфицирования обусловлен коагулазонегативными стафилококками, золотистым стафилококком, синегнойной палочкой, аденовирусами, энтеровирусами, цитомегаловирусами, вирусами гриппа А, В, парагриппа, РС-вирусами, кандидами, кишечной палочкой, микобактериями туберкулеза и др. [9, 10].

Цель работы – изучить этиологическую структуру пневмоний у новорожденных для направленной этиотропной терапии в последующем.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Данное исследование проводилось в 2015-2017 годах на базах роддомов города Витебска и Витебского областного детского клинического центра. Под нашим наблюдением находилось 54 новорожденных с неонатальными пневмониями (23 ребенка с врожденной пневмонией и 31 пациент с респираторным дистресс-синдромом, осложненным пневмонией). Проведено бактериологическое исследование содержимого трахеобронхиального дерева при нахождении пациента на искусственной вентиляции легких или мазка из задней стенки глотки (в тех случаях, когда пациент не находился на ИВЛ). По данным ряда авторов проведенные микробиологические исследования эндотрахеального аспирата и материала со слизистой задней стенки глотки демонстрируют, что микрофлора, выделяемая из эндотрахеального аспирата и с задней стенки глотки, практически идентична [2, 7]. Забор материала был проведен в первые-вторые сутки жизни детей через стерильные одноразовые катетеры в асептических условиях в заранее подготовленные стерильные пробирки и флаконы. Идентификацию микроорганизмов проводили по общепринятым схемам. Исследование на ВУИ проводилось при помощи иммуноферментного анализа (ИФА) крови и полимеразной цепной реакции (ПЦР) крови на микоплазмы, хламидии, цитомегаловирус (ЦМВ), вирус простого герпеса (ВПГ).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

В исследуемой группе было 54 новорожденных ребенка с пневмониями (I группа – 23 ребенка с врожденной пневмонией и II группа – 31 пациент с респираторным дистресс-синдромом, осложненным пневмонией), у которых в раннем периоде адаптации отмечалась дыхательная недостаточность. Среди пациентов

данной группы 38 пациентов были недоношенными (28-36 недель), а 16 пациентов были доношенными (37-41 неделя). Все дети данной группы родились от осложненно протекавшей беременности (угроза прерывания, кольпит, ОРВИ, гестоз, истмико-цервикальная недостаточность, анемия, обострение хронического пиелонефрита). Роды были самостоятельными в 17 случаях (31,48%), оперативными – кесарево сечение по поводу (недоношенность, тяжелый гестоз, преэклампсия, слабость родовой деятельности и т.д.) – в 37 случаях (68,52 %).

Средняя оценка по шкале Апгар на 1-й минуте жизни составляла $5,6 \pm 0,7$ балла, на 5-й минуте жизни было $6,4 \pm 0,8$ балла, а 37 детей находились на ИВЛ. Все новорожденные дети родились в тяжелом или средней тяжести состоянии, обусловленном дыхательной недостаточностью и перинатальным поражением центральной нервной системы гипоксического генеза, и нуждались в проведении комплекса реанимационных мероприятий и интенсивной терапии уже в родильном доме. 37 детям (68,52 %) проводилась искусственная вентиляция легких (ИВЛ) средней длительностью $8 \pm 2,1$ дня, инфузионная и посиндромная медикаментозная терапия с учетом кислотно-щелочного состояния, гемоглобина, электролитного состава и биохимических показателей сыворотки крови. В клинической картине часто наблюдались признаки дыхательной недостаточности и нарушения деятельности ЦНС (угнетения нервной деятельности, судорожный синдром). По мере стабилизации витальных функций организма все дети были переведены в УЗ «Витебский детский областной клинический центр».

По данным бактериологического исследования, положительные результаты посевов на флору мазков со слизистых респираторного тракта и содержимого трахеобронхиального дерева отмечались у детей I группы в 69,0 % случаев (16 пациентов), во II группе - 77,0 % (24 новорожденных).

При анализе вышеприведенных данных можно сделать вывод, что достоверно чаще ($p < 0,05$) в обеих исследуемых группах высевается грамположитель-

ная флора (62,5 % и 50 % соответственно), чем грамотрицательная (18,75 % и 29,17 %) флора (таблица 1). Среди микробной флоры преобладали стафилококки, которые достоверно чаще колонизировали слизистые респираторного тракта у новорожденных детей, и преобладали коагулозонегативные штаммы стафилококков (гемолитический и эпидермальный) над золотистым стафилококком.

Однако, хотелось бы отметить достоверно более частое обнаружение золотистого стафилококка у детей во второй группе (12,5 %) по сравнению с детьми с врожденными пневмониями (6,25 %). Также в группе детей с респираторным дистресс-синдромом достоверно чаще встречалась грамотрицательная флора (29,17 %), и выявлялись такие микроорганизмы как *Acinetobacter baumannii*, *P. aeruginosa*, *Citrobacter*, которые отсутствовали у детей с врожденной пневмонией. Данный факт можно рассмотреть как контаминационную инфекцию, которая хорошо развивается во влажных средах неонатальных реанимационных отделений. Грибки рода *Candida* высевались достаточно редко.

В этиоструктуре отмечалась и сочетанная бактериально-бактериальная флора у 5 пациентов (по 12,5 % в обеих группах). Причем преобладали такие же микроорганизмы, что и при моноинфекциях. Так, отмечалось сочетание энтеробактера с гемолитическим (3 случая) и золотистым стафилококком (2 пациента в группе детей с респираторным дистресс-синдромом, осложненным пневмонией).

Помимо бактериальной флоры, пневмония у новорожденных может быть одним из специфических проявлений внутриутробной инфекции и вызываться другими микроорганизмами – вирусами, атипичной флорой, простейшими. Поэтому при изучении этиоструктуры неонатальных пневмоний нами проведен ИФА и ПЦР крови на наиболее значимые внутриутробные инфекции: ЦМВ, ВПГ, хламидии и микоплазмы (таблица 2).

Из 54 пациентов обеих групп с неонатальными пневмониями у 10 пациентов (18,52 %) была выявлена инфекция, специфичная для перинатального перио-

Таблица 1. Микробный спектр респираторного тракта у доношенных и недоношенных новорожденных с пневмониями

Показатели	I группа (n=16)	II группа (n=24)
Грамположительные бактерии:	10 (62,5%)*	12 (50%)*
<i>Staph. epidermidis</i>	3 (18,5%)	2 (8,33%)
<i>Staph. haemolyticus</i>	2 (12,5%)	2 (8,33%)
<i>Str. viridans</i>	3 (18,5%)	2 (8,33%)
<i>Staphylococcus aureus</i>	1 (6,25%)	3 (12,5%)
<i>Enterococcus faecalis</i>	1 (6,25%)	1 (4,17%)
<i>Enterococcus faecium</i>	0	1 (4,17%)
Грамотрицательные бактерии:	3 (18,75%)	7 (29,17%)
<i>Acinetobacter baumannii</i>	0	2 (8,33%)
<i>Escherichia coli</i>	2 (12,5%)	2 (8,33%)
<i>Klebsiella pneumoniae</i> ,	1 (6,25%)	1 (4,17%)
<i>P. aeruginosa</i>	0	1 (4,17%)
<i>Citrobacter</i>	0	1 (4,17%)
Грибы: <i>Candida alb</i>	1 (6,25%)	2 (8,33%)
Микст инфекция	2 (12,5%)	3 (12,5%)

Таблица 2. Результаты ПЦР исследования крови у пациентов с неонатальными пневмониями.

	ЦМВ	Хламидии	Микоплазмы
I группа (n=23)	2 (13,04%)	2 (13,04%)	1 (4,35%)
II группа (n=31)	5 (16,12%)	0	0

да. При ПЦР исследовании в крови новорожденных в основном выявлялась цитомегаловирусная инфекция 7 (12,96%) пациентов из 54 новорожденных и в единичных случаях – микоплазмы и хламидии, но только у детей с врожденной пневмонией. Так как микоплазма и хламидии не проходят плацентарный барьер, инфицирование, скорее всего, происходит интранатально при прохождении плода по родовым путям. А инфицирование ЦМВ, вероятно, произошло в антенатальном периоде. У пациентов второй группы более часто наблюдалась цитомегаловирусная инфекция, что можно объяснить большим количеством недоношенных детей и отягощенным протеканием беременности.

При анализе данных ИФА исследований крови нами не было получено значимой информации. В крови пациентов ни у одного ребенка не был выявлен IgM, указывающий на ответную иммунную реакцию ребенка на острое инфицирование, так как материнский IgM не проникает через маточно-плацентарный барьер. В основном, выявлялись Ig класса G к ЦМВ и ВП и в единичных случаях – к микоплазмам и хламидиям. Однако, мы не смогли дифференцировать происхождение Ig класса G, так как они легко проходят через маточно-плацентарный барьер и могут быть материнского происхождения. ИФА крови мы проводили однократно.

ВЫВОДЫ

1. Микробный спектр респираторного тракта у новорожденных с неонатальными пневмониями на современном этапе полиморфен.

2. Из бактериальной флоры превалирует грамположительная флора, в основном преобладали коагулозонегативные штаммы стафилококков (гемолитический и эпидермальный) над золотистым стафилококком.

3. У детей с респираторным дистресс-синдромом, осложнившимся пневмонией, отмечается более частое присутствие золотистого стафилококка (12,5%) по сравнению с детьми с врожденными пневмониями (6,25%). Также в группе детей с респираторным дистресс-синдромом достоверно чаще встречалась грамотрицательная флора (29,17%) и выявлялись такие микроорганизмы как *Acinetobacter baumannii*, *P. aeruginosa*, *Citrobacter*, которые отсутствовали у детей с врожденной пневмонией.

4. В этиологии неонатальных пневмоний играют роль и инфекции, специфичные для перинатального периода, преимущественно цитомегаловирус (в 12,96%).

ЛИТЕРАТУРА

1. Неонатология – национальное руководство / под ред. академика РАМН проф. Н.Н. Володина. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 749 с.
2. Зубков, В.В. Результаты проведения клинического аудита инфекционно-воспалительных заболеваний у новорожденных / В.В. Зубков, И.И. Юмина, Н.В. Евтеева // Акушерство и гинекология. – 2012. – №7. – С. 74-79.
3. Черняховский, О.Б. Внутриутробные инфекции у новорожденных, факторы риска / О.Б. Черняховский, И.В. Абрамова, О.Л. Полянчикова // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2009. – №1. – С. 80-88.
4. McGuire W. Infection in the preterm infant / W. McGuire, L. Clerihew, P.W. Fowlie // British Medical Journal. – 2004. – Vol. 329. – P. 1121–1126.
5. Nissen, M.D. Congenital and neonatal pneumonia/ M.D. Nissen // Paediatr. Respir. Rev. – 2007. – V. 8. – №3. – P. 195–203.
6. Duke, T. Neonatal pneumonia in developing countries / T. Duke // Arch. Dis. Child Fetal Neonatal Ed. – 2005. – Vol. 5. – P. 90-94.
7. 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. 58–63.
8. 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.
9. 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.
10. 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.

THE MICROBIAL SPECTRUM OF THE RESPIRATORY TRACT IN NEWBORNS WITH NEONATAL PNEUMONIA

L.N. Zhuravleva

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

Abstract

The etiological structure of pneumonia is presented by a wide spectrum of pathogens in newborns. The microbial spectrum of the respiratory tract in newborns with neonatal pneumonia has been studied at the present stage. We have determined that in the etiology of neonatal pneumonia the bacterial flora is dominated by gram-positive flora, primarily staphylococci, and from viruses, cytomegalovirus.

Key words: pneumonia, microbial spectrum, etiology, newborns, preterm newborn, staphylococcus; cytomegalovirus.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ КРАЙНЕ ВЫСОКОЧАСТОТНОГО ИЗЛУЧЕНИЯ В ЛЕЧЕНИИ ДЕТЕЙ С АТОПИЧЕСКОЙ БРОНХИАЛЬНОЙ АСТМОЙ**Е.Г. Асирян¹, П.Д. Новиков¹, А.В. Волотовская²**¹УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»²ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования»**Реферат**

Цель. Изучение динамики клинических, инструментальных и аллергологических исследований у детей с atopической бронхиальной астмой после применения крайне высокочастотной (КВЧ) терапии.

Материалы и методы. Обследовано 67 детей с atopической бронхиальной астмой в возрасте от 6 до 18 лет: группа А (35 детей) получала КВЧ-терапию одновременно с базисным лечением, группа В (32 ребенка) – базисную терапию. В ходе исследования изучали динамику качества жизни, функцию внешнего дыхания, уровень IgE-антител к бытовым, эпидермальным и пищевым аллергенам у детей с atopической бронхиальной астмой после применения КВЧ-терапии.

Результаты. В течение периода наблюдения в обеих группах установлено статистически значимое повышение качества жизни, в то же время в группе А этот показатель достоверно выше, чем в группе В через 82-90 дней ($p_{A-B} < 0,05$). В группе А установлено статистически значимое повышение объема форсированного выдоха за 1 секунду, индекса Тиффно, мгновенной объемной скорости после выдоха 25 %, 50 %, 75 % форсированной жизненной емкости легких, тогда как в группе В достоверные отличия установлены только в отношении двух первых показателей. Индекс Тиффно, мгновенная объемная скорость после выдоха 25 %, 50 % в группе А статистически значимо выше через 82-90 дней, чем в группе В ($p < 0,05$). При определении уровня IgE-антител к аллергену клеща постельного *D. pteronyssinus*, через 82-90 дней от начала исследования установлено статистически значимое снижение в группе А в сравнении с исходным показателем ($p < 0,01$). Уровень IgE-антител к аллергену шерсти кошки и собаки, а также к пищевым аллергенам (яичный белок, коровье молоко) в группе А достоверно отличался при повторном определении через 82-90 дней в сравнении с исходным уровнем ($p < 0,05$). В группе В статистически значимых отличий при определении уровня IgE-антител к используемым аллергенам не установлено ($p > 0,05$).

Выводы. Крайне высокочастотная терапия способствует повышению качества жизни детей с бронхиальной астмой, улучшает показатели функции внешнего дыхания, а также приводит к статистически значимому снижению уровня IgE-антител к аллергенам в сыворотке крови.

Ключевые слова: бронхиальная астма, IgE-антитела, крайне высокочастотная терапия.

ВВЕДЕНИЕ

Бронхиальная астма (БА) является заболеванием, которое по распространенности, тяжести течения, сложности диагностики и лечения, экономическим затратам на терапию занимает лидирующие позиции среди других хронических неинфекционных заболеваний [1, 2].

Количество людей, страдающих бронхиальной астмой, растет с каждым годом и составляет от 4 до 10 % населения, достигая в некоторых странах 30 % [3]. В течение последних лет медицинская наука добилась значительных успехов в лечении бронхиальной астмы. Однако широко используемые при этом заболевании противовоспалительные и симптоматические лекарственные средства позволяют лишь контролировать заболевание у части пациентов, не приводя к полному выздоровлению. Рост тяжелых, резистентных к фармакотерапии форм заболевания способствует поиску

других методов лечения [4, 5]. Оптимальное сочетание медикаментозной терапии с немедикаментозными методами будет способствовать повышению эффективности лечения, что является актуальным и необходимым в настоящее время [6].

Одним из методов немедикаментозного лечения является крайне высокочастотная (КВЧ) терапия, представляющая собой воздействие на организм электромагнитными волнами миллиметрового диапазона с лечебно-профилактической целью. В медицине чаще всего используют фиксированные частоты 53,5 ГГц (длина волны 5,6 мм) и 42,2 ГГц (длина волны 7,1 мм). Действие этого физического фактора основано на свойствах живого организма вырабатывать собственные акустоэлектрические колебания на клеточном уровне, частота которых соответствует миллиметровому диапазону длин волн. При различных нарушениях, возникающих в организме, амплитуда клеточных ко-

лебаний недостаточна, что и восполняется внешним воздействием [7].

В то же время установлено, что терапевтическое действие КВЧ-волн зависит от исходного состояния организма. Воздействие на организм при нормальных лабораторных данных не оказывает никакого влияния, однако при сниженных показателях иммунной системы данный физический фактор способствует их нормализации или приближению к нормальному уровню. Реакция различных звеньев иммунной системы на микроволновое облучение зависит от локализации воздействия, продолжительности и кратности излучения [8].

В ряде исследований представлены данные о том, что физиотерапевтические методы, в частности КВЧ-терапия, могут улучшить показатели внешнего дыхания, уменьшить симптомы бронхиальной астмы, а также ограничить использование лекарственных средств [9].

Считают, что в патогенезе бронхиальной астмы, особенно в детском возрасте, иммунологический механизм развития является основным [2]. Применение такого физиотерапевтического метода, который способен улучшать не только клиническую картину, но и воздействовать на иммунологические показатели и способствовать их нормализации является оптимальным.

Для КВЧ-терапии характерен ряд лечебных эффектов, одним из которых является иммуномодулирующий, характеризующийся нормализацией количественных и качественных показателей системы иммунитета, усилением функциональной активности лейкоцитов, восстановлением соотношения субпопуляций лимфоцитов [10]. Установлено, что воздействие ЭМИ КВЧ приводит к значительному снижению концентрации IL-1B, IL-6, но в то же время концентрация IL-2, IL-4 и ФНО-6 увеличивается [11, 12].

Учитывая представленную в литературе клиническую эффективность КВЧ-терапии, а также возможности иммунокоррекции с применением этого физиотерапевтического метода, изучение использования его при бронхиальной астме является актуальным и перспективным. Требуется дальнейшие исследования

и разработка методов воздействия, а также четких рекомендаций по использованию КВЧ-терапии при бронхиальной астме [13].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В обследование включено 67 детей в возрасте от 6 до 18 лет, наблюдающихся по поводу atopической бронхиальной астмы легкого персистирующего течения. Диагноз заболевания установлен на основании клинической картины, результатов аллергологических и инструментальных исследований с учетом международных рекомендаций [3]. Исследование проводили по протоколу открытого контролируемого исследования в параллельных группах пациентов на фоне стандартной терапии основного заболевания. Информированное согласие на участие в исследовании получено у всех родителей, дети которых включены в обследование. Базисная терапия назначалась согласно международным консенсусам и протоколам лечения, включала ингаляционные глюкокортикостероиды (и-ГКС) в низких дозах, а также короткодействующие β_2 -агонисты по потребности.

С целью оценки клинической эффективности предлагаемого метода КВЧ-терапии изучали качество жизни пациентов, с этой целью проводили анкетирование с использованием опросника. Анкета составлена на основании русской версии специфического опросника качества жизни пациентов с бронхиальной астмой AQ20, адаптированного для детского возраста [14]. Анкета включала 14 вопросов. На каждый из вопросов ребенок вместе с родителями должен выбрать один из трех вариантов ответов: «да», «нет», «затрудняюсь ответить». Подсчитывали количество положительных ответов, чем выше сумма баллов, тем хуже качество жизни пациентов. Минимальная оценка в ноль баллов соответствует высокому показателю качества жизни, максимальная оценка в 14 баллов – низкому качеству жизни. Анкетирование проводили до начала исследования, а также через 3 месяца от начала терапии (таблица 1).

Таблица 1. Анкета для оценки качества жизни пациентов с бронхиальной астмой

№	Вопрос	да	нет	з/о
1.	Беспокоят ли Вас приступы в дневное время?			
2.	Бывают ли у Вас одышка или чувство нехватки воздуха во время физической нагрузки?			
3.	Беспокоит ли Вас, что в доме, куда Вы идете в гости, могут быть какие-то факторы, провоцирующие приступы одышки?			
4.	Возникает ли затрудненное дыхание при воздействии сильных запахов?			
5.	Бывает ли у Вас одышка, когда Вы пытаетесь заснуть?			
6.	Волнуют ли Вас побочные эффекты лекарств, которые Вы вынуждены принимать из-за Вашей болезни?			
7.	Ухудшают ли эмоциональные стрессы проявление Вашего легочного заболевания?			
8.	Беспокоит ли Вас одышка из-за легочного заболевания в школе?			
9.	Беспокоит ли Вас одышка из-за легочного заболевания при подъеме по лестнице?			
10.	Возникает ли у Вас одышка из-за легочного заболевания при смехе?			
11.	Часто ли Вы раздражаетесь из-за проявления легочного заболевания?			
12.	Считаете ли Вы, что из-за Вашей болезни Вы не живете полной жизнью?			
13.	Чувствуете ли Вы ухудшение состояния органов дыхания после простуды (ОРВИ, ОРЗ)?			
14.	Очень ли Вас волнует Ваша болезнь?			

Количество баллов _____

В оценке функции внешнего дыхания изучали следующие показатели: объем форсированного выдоха за 1 секунду (ОФВ1), индекс Тиффно (ОФВ1/ФЖЕЛ), мгновенная объемная скорость после выдоха 25 % (МОС₂₅), 50 % (МОС₅₀), 75% (МОС₇₅) форсированной жизненной емкости легких (ФЖЕЛ). Спирометрию проводили перед включением в исследование, а также через 82-90 дней.

Иммуноглобулины Е в сыворотке крови определяли иммуноферментным методом с использованием фотометра универсального «Витязь Ф300» (Беларусь) и наборов Specific IgE REAST с биотинилированными жидкофазными аллергенами для количественного определения содержания концентраций специфических IgE-антител в человеческой сыворотке (Номер по каталогу 0520960FL на 96 определений) Dr. Fooke. До начала исследования, а также на 82-90 день определяли уровень IgE антител к аллергенам (клещ постельный *D. pteronyssinus*, шерсть кошки, шерсть собаки, яичный белок, молоко коровье).

Процедуры КВЧ-терапии проводили в условиях физиотерапевтического кабинета. Воздействие осуществляли последовательно на 5 точек согласно инструкции по применению, утвержденной Министерством здравоохранения Республики Беларусь 01.06.2017 г., регистрационный № 026-0417 [15].

1, 2 точки - подключичные области справа и слева;

3, 4 точки - паравerteбрально в межкостном промежутке Th3-Th4;

5 точка - зона проекции селезенки.

На каждую точку оказывали воздействие КВЧ-излучением в непрерывном режиме генерации с частотой $53,53 \pm 0,010$ ГГц (длина волны 5,6 мм) при интенсивности 10 мВт/см². Продолжительность воздействия: первые 3 процедуры – 2,5 минуты, затем с 4-й по 10-ю процедуру – по 3 минуты на каждую точку. Общее время процедуры – до 12,5-15 минут. Процедуры проводили ежедневно, общее количество процедур на курс лечения – 8-10.

Статистическую обработку данных проводили с использованием стандартного пакета прикладных программ «Statistica 6.0». Критерий Шапиро-Уилка использовали для решения вопроса о виде распределения количественного признака. Среднее значение и среднее квадратическое отклонение использовали для характеристики признака при нормальном распределении. Для описания признака, распределение которого отличается от нормального, использовали медиану и интерквартильный интервал. Использовались непараметрические методы статистического исследования: критерий Манна-Уитни (для анализа различий в двух независимых группах по количественному признаку), критерий Вилкоксона (для анализа различий в двух

зависимых группах по количественному признаку). Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Пациенты, включенные в исследование, разделены на 2 группы: группа А – дети с БА, получающие КВЧ-терапию одновременно с базисным лечением, группа В – пациенты с БА, получающие только базисную терапию. До начала обследования обе группы пациентов сопоставимы по полу и возрасту ($p > 0,05$) (таблица 2).

Таблица 2. Группы детей с бронхиальной астмой, включенных в обследование, (M±s)

Показатели	Группа А, (n=35)	Группа В, (n=32)
Возраст, г	10,31±3,57	10,10±3,99
Пол, м/ж	20/15	18/14

n – количество пациентов в группе

При анализе результатов анкетирования установлено, что до начала исследования статистически значимых различий между группами не было ($p > 0,05$). Через 3 месяца результаты опроса достоверно отличались от исходных значений как в группе А ($p_{1-2} < 0,00001$), так и в группе В ($p_{1-2} < 0,0001$). В то же время, при сопоставлении результатов в обеих группах через 82-90 дней качество жизни у детей группы А статистически значимо выше, чем у детей группы В ($p_{A-B} < 0,05$) (таблица 3).

При оценке функции внешнего дыхания сравнивали показатели ОФВ₁, ОФВ₁/ФЖЕЛ, МОС₂₅, МОС₅₀, МОС₇₅, выраженные в процентах от должных величин. В группе А статистически значимые отличия установлены через 82-90 дня от начала исследования при определении всех исследуемых показателей ($p < 0,05$). В группе достоверное повышение через 82-90 дней установлено для ОФВ₁, ОФВ₁/ФЖЕЛ, МОС₇₅ ($p < 0,05$). При сравнении показателей между группами выявлены следующие особенности. ОФВ₁, ОФВ₁/ФЖЕЛ в группе А статистически значимо выше при повторном определении, чем в группе В ($p < 0,05$) (таблица 4).

В ходе работы изучались уровни IgE-антител до лечения, а также через 3 месяца от начала исследования. Референтные значения уровня IgE-антител в сыворотке крови к используемым аллергенам равны $< 0,35$ МЕ/мл. До начала лечения достоверных отличий уровня IgE-антител к аллергенам в обеих группах не установлено ($p > 0,05$) (таблица 5). При определении уровня IgE-антител наиболее высокие показатели установлены к аллергену клеща постельного *D. pteronyssinus* в обеих группах. Через 82-90 дней от начала исследования уровень статистически значимо снижался в группе А

Таблица 3. Результаты оценки качества жизни детей с бронхиальной астмой (M±s)

Группы пациентов	До лечения (1)	82-90 день (2)	Достоверность различий внутри группы
Группа А (n=35)	8,91±1,64	5,38±1,16	$p_{1-2} < 0,00001$
Группа В (n=32)	8,63±1,99	6,28±0,96	$p_{1-2} < 0,0001$
Достоверность различий между группами	$p_{A-B} > 0,05$	$p_{A-B} < 0,01$	

Таблица 4. Динамика показателей функции внешнего дыхания у пациентов (Ме [1Pr; 3Pr])

Критерий (% от должных величин)	Дни обследования	Группа А (n=35)	Группа В (n=32)	Достоверность различий между группами
ОФВ1	1 день	88,00 [80,00; 92,00]	86,50 [80,00; 90,00]	p>0,05
	82-90 день	96,00 [92,00; 99,00]****	91,00 [82,00; 101,00]*	p<0,01
ОФВ1/ФЖЕЛ	1 день	84,00 [79,00; 90,00]	83,00 [79,00; 87,00]	p>0,05
	82-90 день	90,00 [89,00; 96,00]*****	86,00 [80,00; 92,00]*	p<0,05
МОС ₂₅	1 день	79,00 [66,00; 91,00]	72,00 [66,00; 86,00]	p>0,05
	82-90 день	89,00 [85,00; 94,00]**	88,00 [72,00; 97,00]	p>0,05
МОС ₅₀	1 день	82,00 [63,00; 90,00]	73,00 [59,00; 87,00]	p>0,05
	82-90 день	91,00 [85,00; 95,00]***	83,00 [61,00; 99,00]	p>0,05
МОС ₇₅	1 день	80,00 [62,00; 87,00]	68,00 [64,00; 80,00]	p>0,05
	82-90 день	88,00 [86,00; 90,00]****	90,00 [69,00; 96,00]*	p>0,05

- * – достоверные различия внутри группы с p<0,05;
 ** – достоверные различия внутри группы с p<0,01;
 *** – достоверные различия внутри группы с p<0,001;
 **** – достоверные различия внутри группы с p<0,0001;
 ***** – достоверные различия внутри группы с p<0,00001

в сравнении с исходным показателем (p<0,01). Уровень IgE-антител к аллергену шерсти кошки в группе А в начале лечения равен 1,41 МЕ/мл [0,70-11,04 МЕ/мл], тогда как после лечения – 1,09 МЕ/мл [0,60-8,75 МЕ/мл] (p<0,05). В динамике IgE-антител к аллергену шерсти собаки также были установлены достоверные отличия при повторном определении через 82-90 дней в сравнении с исходным уровнем (p<0,05). При определении уровня IgE-антител к пищевым аллергенам показатели в 2-7 раз превышали референтные значения, хотя и были значительно ниже, чем уровень IgE-антител к клещу постельному. После проведенного лечения показатель в группе А снизился и статистически значимо отличался от исходного значения (p<0,05).

В группе В статистически значимых отличий при определении уровня IgE-антител не установлено. Следует отметить, что уровень IgE-антител к клещу постельному, шерсть кошки и собаки снижался, однако показатели до и после лечения достоверно не отличались друг от друга (p>0,05). В то же время уровень IgE-антител к пищевым аллергенам несколько увеличивался к 82-90 дню от начала исследования (таблица 5).

ОБСУЖДЕНИЕ

Включение в программу лечения пациентов с бронхиальной астмой физиотерапевтических методов является обоснованным, учитывая тот факт, что ряд физи-

ческих факторов, в том числе и воздействие волнами крайневисокой частоты, характеризуется широким спектром терапевтических эффектов, а также обладает иммуномодулирующей активностью [10, 16]. Известно, что использование КВЧ-акупунктуры у пациентов с бронхиальной астмой способствует сокращению числа обострений заболевания [17]. Курс КВЧ-терапии на фоне базисной терапии в условиях предгорья пациентам с бронхиальной астмой средней степени тяжести способствовал урежению дневных и ночных симптомов астмы, повышению физической активности, снижению потребности в β₂-агонистах короткого действия, повышению уровня контроля над течением заболевания на фоне снижения дозы ИГКС [18].

В ходе нашего исследования установлено, что включение КВЧ-терапии в лечение детей с atopической бронхиальной астмой способствовало повышению качества жизни, наблюдались достоверно более высокие результаты в сравнении с пациентами, получавшими только базисное лечение.

Одним из важных видов исследования у пациентов с хронической бронхолегочной патологией является спирография. Этот метод функционального исследования лёгких позволяет не только диагностировать различные заболевания легких, установить степень тяжести бронхиальной астмы, но использовать полученные результаты для оценки эффективности проводимой терапии. У пациентов при использовании КВЧ-

Таблица 5. Динамика уровня IgE-антител к аллергенам у пациентов с бронхиальной астмой после проведенного лечения (МЕ/мл) (Ме [1Pr; 3Pr])

Аллергены	Группа А (I) (n=35)	Группа А (II) (n=35)	Группа В (I) (n=32)	Группа В (II) (n=32)
IgE-антитела к аллергену D. pteronyssinus	28,05 [19,50-28,76]	24,98 [5,49-28,25]**	27,55 [0,51-50,57]	24,46 [0,56-46,62]
IgE-антитела к аллергену шерсть кошки	1,41 [0,70-11,04]	1,09 [0,60-8,75]*	0,95 [0,36-3,39]	0,78 [0,31-5,11]
IgE-антитела к аллергену шерсть собаки	0,71 [0,28-1,29]	0,38 [0,22-1,23]*	0,54 [0,33-1,66]	0,40 [0,31-0,87]
IgE-антитела к аллергену яичный белок	0,90 [0,35-2,28]	0,72 [0,17-1,83]*	0,67 [0,46-1,40]	0,80 [0,31-1,64]
IgE-антитела к аллергену молоко коровье	1,25 [0,48-2,18]	1,17 [0,55-2,08]*	1,12 [0,61-1,79]	1,19 [0,54-2,85]

- * – достоверные различия внутри группы с p<0,05;
 ** – достоверные различия внутри группы с p<0,01

терапии показатели спирометрии имели статистически значимые отличия от исходных результатов, выявлено повышение всех исследуемых критериев. В группе детей, получавших только базисное лечение, через 3 месяца от начала исследования результаты спирометрии были достоверно ниже, чем у детей, получавших физиотерапевтическое лечение.

При изучении влияния КВЧ-терапии на показатели иммунного статуса имеются данные о снижении уровня Т-лимфоцитов за счет Т-хелперной субстанции, увеличении иммунорегуляторного индекса. В гуморальном звене наблюдается повышение исходно сниженной концентрации сывороточных иммуноглобулинов А и G и уменьшение исходно повышенного уровня иммуноглобулина М [19].

Известно, что концентрация иммуноглобулинов класса IgE в сыворотке крови увеличивается при аллергии. Отмечается, что в большинстве случаев развитие atopической БА у детей и взрослых связано с IgE-опосредованными механизмами [20]. Учитывая это, необходимым является изучение динамики именно IgE-антител, увеличение концентрации которых является одним из патогенетических факторов при бронхиальной астме. Так, в ходе нашей работы установлено статистически значимое снижение IgE-антител к бытовым, эпидермальным и пищевым аллергенам при использовании КВЧ-терапии по разработанному нами методу у детей с atopической бронхиальной астмой.

Учитывая полученные нами результаты, можно говорить о клинической эффективности метода КВЧ-терапии, в то же время установленная динамика аллергологических показателей, говорит о влиянии этого физического фактора на механизм заболевания. Данный способ терапии бронхиальной астмы может быть рекомендован для широкого использования в лечении и реабилитации пациентов как в стационаре, так и в амбулаторно-поликлинических условиях.

ЛИТЕРАТУРА

- Сизякина Л.П., Чурюкина Э.В. Клинико-иммунологическая характеристика фенотипа бронхиальной астмы с синдромом вторичной иммунной недостаточности // Российский аллергологический журнал. 2015; № 2: 11-14.
- Беляева Л.М., Микульчик Н.В., Войтова Е.В., Панулина Н.И. Место антилейкотриеновых препаратов в лечении детей с бронхиальной астмой // Международные обзоры: клиническая практика и здоровье. 2014; 5(11): 112-129.
- Global Initiative for asthma – NHLBI/WHO Workshop Report. National Heart Lung Blood Institute, updated 2016 //www.ginasthma.org.
- Lauer S., Renz H. (2013) The Advance of Personalized and Stratified Therapies in Bronchial Asthma: Phenotypes – Endotypes – Biomarkers. The Journal of the International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine, vol. 24, no 3, pp. 113-125.
- Выхристенко Л.Р. Терапия антагонистами лейкотриеновых рецепторов с учетом фенотипических особенностей бронхиальной астмы // Медицинские новости. 2015; № 10: 7-13.
- Хан М.А., Иванова Д.А., Чукина И.М. Физические факторы в реабилитации детей с бронхиальной астмой // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. 2012; 6: 47-53.
- Улащик В.С. Основы общей физиотерапии / Мн.: Книжный дом, 2008; с. 640.
- Частная физиотерапия / под ред. Г.Н. Пономаренко // М.: Медицина, 2005. – 744 с.
- Bruurs M.L., van der Giessen L.J., Moed H. (2013) The effectiveness of physiotherapy in patients with asthma: a systematic review of the literature. Respir Med, vol. 107, no 4, pp. 483-494.
- Улащик В.С. Иммунокоррекция: использование лечебных физических факторов // Здоровоохранение. 2017. № 3. С. 9-17.
- Жаворонок И.П., Молчанова А.Ю., Улащик В.С. Влияние электромагнитного излучения крайне высоких частот и низкоинтенсивного лазерного излучения на температуру и основной обмен у крыс при системном воспалении // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. 2012; 89 (4): 44-49.
- Chuian O.M., Temur'iants N.A., Makhonina M.M., Zaiachnikova T.V. (2005) Effect of hypokinetic stress and low intensity electromagnetic field of extremely high frequency on changes of cytokine concentration in rat blood. Fiziol. Zh, vol. 51, no 6, pp. 70-78.
- Nowobilski, R., Plaszewski M., Wloch T., Mika P., Gajewski P., Brożek J.L. (2013) Physiotherapy in asthma-seeking consensus. J. Asthma, vol. 50, no 6, pp. 681-686.
- Бримкулов Н.Н., Дуйсенова Ж., Калиева А.Д. Качество жизни у больных бронхиальной астмой: влияние недокромила натрия (тайледа). Пульмонология. 1999; 2: 50-53.
- Асирян Е.Г., Новиков П.Д., Волотовская А.В., Голубева А.И. Метод крайне высокочастотной терапии детей с бронхиальной астмой. Инструкция по применению: утв. М-вом Здравоохранения Респ. Беларусь 01.06.2017 г., регистрационный № 026-0417, Витебск, 2017.
- Lio P.A. (2013) Non-pharmacologic therapies for atopic dermatitis. Curr Allergy Asthma Rep, vol. 13, no 5, pp. 528-538.
- Никинтин А.В., Андреевцева Е.С. Клинико-функциональная оценка эффективности КВЧ-пунктуры и лазерного излучения в лечении бронхиальной астмы // Проблемы и перспективы современной науки: сб. научн. тр. – Томск, 2008. – Вып. 1. – С. 73-74.
- Бичекуева Ф.Х., Хутуева С.Х. Клинико-иммунологическая оценка эффективности КВЧ - терапии в комплексном лечении бронхиальной астмы в условиях горного климата // Цитокины и воспаление. 2008. Том 7. № 3. С. 37-38.
- Поважная Е.Л., Саралинова Г.М. Возможности КВЧ-терапии в реабилитации больных с бронхолегочной патологией // Медицина на стыке тысячелетий: материалы научно-практического республиканской конференции медицинских работников. – Бишкек, 2000. – С. 126-131.
- Ненашева Н.М., Буриев Б.Б. Особенности atopической бронхиальной астмы у взрослых // Российский аллергологический журнал. 2009; № 4: 12-16.

THE USE OF EXTREMELY HIGH-FREQUENCY RADIATION IN THE TREATMENT OF CHILDREN WITH ATOPIC BRONCHIAL ASTHMA

E.G. Asiry¹, P.D. Novikov¹, A.V. Volotovskaya²

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

² Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education

Abstract

The purpose of our study was to study the dynamics of clinical, instrumental and allergological studies in children with atopic bronchial asthma after applying extremely high frequency (EHF) therapy.

Materials and methods. 67 children with atopic bronchial asthma aged from 6 to 18 years were examined: group A (35 children) received EHF-therapy simultaneously with basic treatment, group B (32 children) - basic therapy. During the study, the dynamics of the quality of life, the function of external respiration, the level of IgE antibodies to household, epidermal and food allergens in children with atopic bronchial asthma after applying EHF-therapy were studied.

Results. During the follow-up period, a statistically significant improvement in the quality of life was established in both groups, while in group A this was significantly higher than in group B in 82-90 days ($p_{A-B} < 0.05$). In group A, a statistically significant increase in the forced expiratory volume in 1 second, the Tiffno index, the instant volumetric rate after expiration of 25 %, 50 %, 75 % of the forced vital capacity of the lungs was established, whereas in group B, only two first indicators. Tiffno index, instant volumetric rate after expiration of 25 %, 50 % in group A is statistically significantly higher in 82-90 days than in group B ($p < 0.05$). When determining the level of IgE antibodies to the mite allergen of *D. pteronyssinus*, in 82-90 days after the start of the study, a statistically significant decrease in group A was found in comparison with the baseline ($p < 0.01$). The level of IgE antibodies to the cat and dog allergens, and to the food allergens (egg white, cow's milk) in group A was significantly different after re-determination after 82-90 days compared to baseline ($p < 0.05$). In group B statistically significant differences in the level of IgE-antibodies to the used allergens is not established ($p > 0.05$).

Conclusion. Extremely high frequency therapy improves the quality of life of children with bronchial asthma, improves the function of external respiration, and also leads to a statistically significant decrease in the level of IgE antibodies to allergens in serum.

Key words: bronchial asthma, IgE-antibodies, extremely high-frequency therapy.

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

АНЕМИИ У ДЕТЕЙ ВИТЕБСКОГО РЕГИОНА

О.Н. Мацук¹, Е.Г. Асирян¹, О.В. Матющенко², С.И. Скоков²¹УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»²УЗ «Минская областная детская клиническая больница»

Реферат

Анемии широко распространены в детской популяции. По статистике ВОЗ в мире насчитывается более 2 млрд человек, страдающих анемией, большинство из них женщины и дети. В детском возрасте могут возникнуть или манифестироваться все варианты анемий, однако отчетливо преобладают (до 90 %) анемии, связанные с дефицитом веществ, необходимых для нормального кроветворения, в первую очередь – железа. Поэтому является актуальным изучение анемий у детей, причин, приводящих к развитию анемии у новорожденных, детей раннего возраста и всей детской популяции в целом. В данной статье представлена основная структура анемий у детей Витебского региона. Проведен анализ и статистическая обработка данных, по результатам которых даны практические рекомендации по диагностике и лечению детей с анемиями.

Ключевые слова: анемия, дети, железодефицит.

Анемия, одна из самых часто встречающихся патологий среди детского населения. По данным ВОЗ (2015) 2 миллиарда человек или 30 % населения страдают от данного заболевания. В детской популяции 40 % детей дошкольного возраста имеют малокровие, 90 % от всех анемий – железодефицитные (ЖДА) [1, 2, 3, 4, 5, 6]. Широкомасштабных эпидемиологических исследований по изучению частоты и распространенности снижения гемоглобина у детей в Республике Беларусь не проводилось. Поэтому научные работы, связанные с изучением анемий у детей, являются актуальными.

ЦЕЛЬ

Изучить структуру анемий у детей Витебска и Витебской области.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Были изучены 85 медицинских карт стационарных пациентов (форма №003/у). Возраст пациентов составлял от 1,5 недели до 17 лет, из них – 41 мальчик и 44 девочки.

Статистическая обработка была произведена с использованием пакета программ Microsoft Excel 2010, Statistica 7.0, IBM SPSS Statistics 19.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Аntenатальными причинами анемий у детей могут быть нарушения маточно – плацентарного кровообращения, фетоматеринские и фетоплацентарные кровотечения, синдром фетальной трансфузии при многоплодной беременности, внутриутробная мелена, недоношенность, многоплодие, глубокий и долговременный дефицит железа в организме беременной и др. Интранатальные причины анемий у новорожденного:

фетоплацентарная трансфузия, преждевременная или поздняя перевязка пуповины, интранатальное кровотечение вследствие травматических акушерских вмешательств, фетоплацентарная трансфузия [1, 2, 3, 6].

Патологическое течение беременности нарушает маточно-плацентарный кровоток, приводит к уменьшению поступления железа в организм плода. По нашим данным отягощенный акушерско-гинекологический анамнез отмечался у 40 % (95 % ДИ: 29,6...50,4) детей. В 11,8 % (95 % ДИ: 10,5...27,3) у матерей имелась анемия во время беременности, стоит отметить, что корреляции в данном случае не наблюдалась. По данным многих авторов гестационная анемия матери является фактором риска развития анемии у детей. Путем кесарева сечения родились 44,7 % пациентов (95 % ДИ: 34,1-55,3), имеется корреляция умеренной силы со степенью тяжести анемии ($R=0,299$ $p<0,05$).

В 7,1 % (95 % ДИ: 1,61... 12,50) случаев ребенок при рождении имел массу больше 4 кг, а в 8,2 % (95 % ДИ: 2,39... 14,08) – менее 2700 г это стоит отметить, что корреляции в данном случае не наблюдалась, однако может являться предрасполагающим фактором развития анемий.

До 90 % анемий у детей – это железодефицитные анемии. Железодефицитная (сидеропеническая) анемия – патологическое состояние, обусловленное дефицитом железа в сыворотке крови, костном мозге и депо, в результате нарушения его поступления, усвоения или патологических потерь. Для детей первых месяцев жизни материнское молоко является единственным физиологическим продуктом питания, который обеспечивает равновесие обмена железа в организме. Транспорт железа в организме осуществляется трансферрином. Этот белок переносит железо из тонкого кишечника к эритрокариотам костного мозга, в тканевые депо. Содержание железа в самом молоке невелико (0,2-1,5 мг), но усваивается оно эффективно (до

38-49%). На 5-6 месяце жизни антенатальные запасы железа истощаются даже у детей с благополучным перинатальным анамнезом и вскармливаемых грудным молоком. С этого возраста создание положительного баланса железа обуславливается характером прикорма и пищевой коррекцией [1, 2, 3, 4, 5].

На естественном вскармливании находились 49,4 % пациентов (95 % ДИ: 38,8...60), на искусственном вскармливании - 50,6 % (95 % ДИ: 39,9...61,2). В зависимости от типа вскармливания имеется корреляция умеренной силы со степенью тяжести анемии ($R=0,31$ $p<0,05$).

Отягощенная наследственность по заболеваниям ЖКТ и анемии была отмечена у 16,5 % (95 % ДИ: 8,6...24,4) детей, что имеет подтверждение по некоторым источникам, в 2,4 % (95 % ДИ: 0...5,6) случаев родители имели анемию в анамнезе, а 4,7 % (95 % ДИ: 0,2...9,2) - язвенную болезнь желудка или 12-перстной кишки.

Из исследованной выборки у 58,8 % (95 % ДИ: 48,4...69,3) пациентов наблюдалась анемия 1-ой степени. У 24,7 % пациентов анемия 2-ой степени и 3-й степени у 16,5 % (95 % ДИ: 8,6...24,4) детей. Железодефицитная анемия встречалась в 77,7 % (95 % ДИ: 68,8...86,5) случаев. У 22,4 % (95 % ДИ: 13,5...31,2) пациентов был выставлен диагноз - анемия смешанного генеза.

Железо является универсальным компонентом живой клетки, участвующим во многих обменных процессах, росте тела, а также в процессах тканевого дыхания. Ферменты, содержащие железо, принимают участие в синтезе гормонов щитовидной железы, поддержании иммунитета. Снижение активности некоторых железосодержащих ферментов в лейкоцитах нарушает их фагоцитарную и бактерицидную функции и угнетает защитные иммунные реакции. В организме нарушается образование интерлейкина -1, который играет важную роль в клеточном и гуморальном иммунитете, а также в регуляции неспецифических защитных механизмов. Железо входит в состав гемоглобина - основного белка красных кровяных телец - эритроцитов. Гемоглобин состоит из двух частей: крупной белковой молекулы - глобина и встроенного в нее гема, в центре которого и находится ион железа. Железо легко вступает в связь с кислородом воздуха и участвует в его транспорте ко всем клеткам организма, поддерживая их жизнедеятельность. Кроме того, железо входит в состав миоглобина - белка, запасющего кислород в мышцах, а также содержится еще более чем в 70 различных ферментах. Поэтому при дефиците железа нарушаются защитные и адаптационные силы организма и обмен веществ. После гемоглобина эритроцитов наибольшее количество железа содержат клетки мозга. Дефицит железа в клетках мозга ведет к нарушению развития нервно-психических функций [1, 2, 3, 4, 5, 6].

Структура сопутствующей патологии распределена следующим образом: ОРИ у 27,1 % (95 % ДИ: 17,6...36,5) детей, гастриты, ассоциированные с *Helicobacter pylori* у 29,4 % (95 % ДИ: 19,7...39,1), гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь у 9,4 % (95 % ДИ: 3,2...15,6) пациентов, язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки у 4,7 % (95 % ДИ: 0,2...9,2); обильные

менструации среди девочек подростков в 2,4 % (95 % ДИ: 0...5,6), пороки сердца - 31,8 % (95 % ДИ: 21,9...41,7) детей, инфекционно - воспалительные заболевания почек - 15,3 % (95 % ДИ: 7,6...23,0), задержка психо-моторного развития - 4,7 % (95 % ДИ: 0,2...9,2), рахит - у 5,9 % (95 % ДИ: 0,9...10,9) пациентов.

У детей младшего возраста чаще диагностировался хеликобактериоз. Имеется корреляция умеренной силы возраста пациентов и наличия хеликобактерной инфекции ($R=-0,664$, $p<0,05$), отмечено, что в некоторых случаях обмен железа в организме при ликвидации хеликобактерной инфекции может нормализоваться и без дополнительных мер [3].

По данным инструментальных методов исследования на электрокардиограмме была выявлена нормальная частота ритма - у 42,35 % (95 % ДИ: 31,9...52,9) детей. Тахикардия - 45,9 % (95 % ДИ: 35,3...56,5) пациентов, а брадикардия отмечена у 11,8 % (95 % ДИ: 4,9...18,6). Имеется корреляция умеренной силы между наличием тахикардии и степенью тяжести анемии ($R=0,467$ $p<0,05$).

ВЫВОДЫ И ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Путем операции кесарева сечения родились 44,7 % (95 % ДИ: 34,1-55,3) пациентов. Имеется корреляция умеренной силы со степенью тяжести анемии ($R=0,299$ $p<0,05$).

2. Предрасполагающим фактором в развитии анемии являлась недостаточная масса тела при рождении ребенка в 8,2 % (95 % ДИ: 2,39... 14,08) случаев.

3. На искусственном вскармливании на первом году жизни находились 50,6 % (95 % ДИ: 39,9...61,2) детей. Имеется корреляция умеренной силы со степенью тяжести анемии ($R=0,31$ $p<0,05$).

4. Отягощенная наследственность по заболеваниям ЖКТ, а также анемии у родителей отмечалась в 16,5 % случаев.

5. При анализе амбулаторных карт у 58,8 % (95 % ДИ: 48,4...69,3) пациентов наблюдалась анемия 1-ой степени, что указывает на раннюю диагностику патологии.

6. В структуре основного заболевания в 77,7 % (95 % ДИ: 68,8...86,5) случаев наблюдалась железодефицитная анемия.

7. Сопутствующие заболевания в группе исследования детей с анемиями: гастрит, ассоциированный с *Helicobacter pylori* у 29,4 % (95 % ДИ: 19,7...39,1) детей; ОРИ в 27,1 % (95 % ДИ: 17,6...36,5) случаев.

8. Тахикардия была выявлена у 45,9 % (95 % ДИ: 35,3...56,5) пациентов. Имеется корреляция умеренной силы между наличием тахикардии и степенью тяжести анемии ($R=0,467$ $p<0,05$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Учитывая выраженную корреляцию степени тяжести анемий в зависимости от вида вскармливания у детей раннего возраста, рассматривать группу детей, находящихся на искусственном вскармливании, как группу риска по развитию анемии.

2. Во время диагностики и лечения детей с анемиями различной степени тяжести, тахикардию рассматривать как один из показателей степени тяжести анемии.

3. Патология желудочно-кишечного тракта и инфицированность *Helicobacter pylori* - одна из частых причин развития железодефицитных анемий у детей. При неэффективности лечения железодефицитных анемий пероральными препаратами железа, необходимо провести диагностику патологии желудочно-кишечного тракта.

4. Профилактика железодефицитных анемий должна начинаться еще до рождения ребенка с выявления возможного латентного дефицита железа у беременной, устранения его и лечения анемии, если она диагностирована.

5. К постнатальной профилактике дефицитных анемий рекомендовано: рациональное вскармливание и своевременная его коррекция, организация оптимальных условий окружающей среды, профилактика и своевременное лечение рахита, дистрофий, инфекционных, в первую очередь желудочно-кишечных заболеваний, глистных инвазий. Кроме того, необходимо диспансерное наблюдение за детьми раннего возраста и регулярное лабораторное их обследование с целью выявления легких степеней анемии, латентного дефицита железа и назначения своевременного лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Шабалов, Н.П. Детские болезни : учеб. для вузов / Н.П. Шабалов. СПб. : Питер, 2009. Т. 1–2. С. 315–331.
2. Мацук О.Н. Болезни детей раннего возраста: учебное пособие для медицинских вузов / под редакцией И.М. Лысенко, Витебск, 2014. С. 256 - 267
3. Коровина, Н.А. Железодефицитные анемии у детей : рук. для врачей /Н.А. Коровина, А.Л. Заплатников, И.Н. Захарова. Москва, 1999. 64 с.
4. Козарезова, Т.Н. Болезни крови у детей / Т.Н. Козарезова, Н.Н. Климович. Минск : Белорусская наука, 2001. С. 54–104.
5. Захарова, И.Н. Роль железа в организме человека / И. Н. Захарова, Н.Е., Малова, Е.В. Ручкина // Российский педиатрический журнал. №1. 2007. С. 31–34.
6. Стадник, А.П. Железодефицитные состояния у кормящих матерей как фактор риска ухудшения качественного состава грудного молока в неблагоприятных экологических условиях / А.П. Стадник, В.А. Кувшинников, С.Г. Шенец // Мед. журнал. №1. 2008. С. 61–63.

ANEMIA IN CHILDREN OF VITEBSK REGION

V. Matsuk¹, E. Asiryan¹, V. Matsiushchanka², S. Skokov²

¹Educational institution "Vitebsk State Medical University"

²Health Care Institution "Minsk Regional Children's Clinical Hospital"

Abstract

Anemia is widespread in the infant population. According to WHO statistics, there are more than 2 billion people in the world who suffer from anemia, most of them are women and children. In childhood, all variants of anemia can arise or manifest, however, anemia (up to 90%) is associated with deficiency of substances necessary for normal hematopoiesis, primarily iron. Therefore, the study of anemia in children, the causes leading to the development of anemia in newborns, young children and the entire child population in general, is relevant. This article presents the main structure of anemia in children of Vitebsk region. The analysis and statistical processing of the data were carried out, based on the results of which were given practical recommendations for the diagnosis and treatment of children with anemia.

Key words: anemia, children, iron deficiency.

ВЛИЯНИЕ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ЭНДОМЕТРИОМ НА ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ЯИЧНИКА

Л. Н. Елисеенко, Т. С. Дивакова

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»

Реферат

В данной статье приведены данные комплексной оценки овариального резерва при эндометриоидных кистах яичников в зависимости от стадии заболевания до лапароскопического вмешательства и после. В результате проведенного анализа можно с уверенностью говорить о том, что объем эндометриоидной кисты и двустороннее поражение яичников оказывают негативное влияние на состояние овариального резерва еще в дооперационном периоде. У пациентов с эндометриоидными кистами яичников снижение овариального резерва имело место у 29,7 % еще до проведения оперативного вмешательства. После проведения лапароскопической цистэктомии снижение овариального резерва было отмечено у 85 %.

Ключевые слова: эндометриоидные кисты яичников, овариальный резерв, лапароскопия.

Эндометриоз – патологический процесс, формирующийся на фоне нарушенного гормонального и иммунологического гемостаза, характеризующийся доброкачественным разрастанием ткани, сходной по структуре и функции с эндометрием, за пределами нормальной слизистой оболочки матки.

В настоящее время в Беларуси, как и во всем мире, пристальное внимание ученых приковано к проблеме лечения и ранней диагностике эндометриоза. В первую очередь это связано с тем, что эндометриоз, как правило, диагностируется у женщин репродуктивного возраста, у пациентов с бесплодием, с альгодисменорей и хронической тазовой болью. Частота встречаемости данной патологии колеблется от 10 до 60%, что связано с разными методами диагностики и верификации. Следует отметить, что в структуре причин бесплодия эндометриоз занимает одно из лидирующих мест и может составлять - 50%. В структуре эндометриоз-ассоциированного бесплодия на долю эндометриоза приходится от 40 до 60%.

На протяжении многих лет основным методом лечения являлось хирургическое удаление эндометриом, и оно является «золотым стандартом». В настоящее время все более спорным становится вопрос о необходимости хирургического метода лечения как первоочередного этапа в преодолении эндометриоз-ассоциированного бесплодия.

Произведено множество различных исследований в разных странах по оценке отдаленных результатов хирургического лечения эндометриоидных кист яичников в плане преодоления бесплодия и, к сожалению, говорить о высоких результатах не приходится, даже при использовании методов вспомогательных репродуктивных технологий [1, 3]. В первую очередь это связано со снижением овариального резерва у данной группы пациентов [9, 11]. Связанно это с прямым повреждающим действием на окружающие интактные структуры яичника вследствие механического растяжения ткани

и токсическим потенциалом эндометриоидной кисты, представленным наличием в капсуле кисты свободных радикалов железа, активных форм кислорода, оксида азота, продуктов активации плазминогена, цитокинов, матриксных металлопротеаз, трансформирующего фактора роста, что находит свое отражение в гистологических наблюдениях, демонстрирующих значительное снижение пула примордиальных фолликулов в корковом слое [6, 8]. Также необходимо отметить, что часто капсула кисты расположена интимно с другими органами в области ворот яичника, места основного прохождения сосудов и нервов, питающий орган. Поэтому чем больше эндометриома, тем более обширное повреждение ткани яичника при вылуцивании капсулы и использовании коагуляции, а значит дополнительный фактор, усугубляющий овариальный резерв яичника.

Вопросы хирургического лечения эндометриоидных кист активно обсуждаются в литературе [4, 7]. В последнее время пересматриваются показания к хирургическому лечению эндометриоза как метода первой линии вследствие риска снижения овариального резерва, особенно при рецидивирующих кистах и при двусторонней локализации.

Хирургия эндометриоза является предметом постоянных дискуссий. Сторонники обширной хирургии и сторонники минимальных вмешательств приводят обоснованные доводы своих позиций [13, 17]. Самые большие дебаты на симпозиумах и в публикациях разгораются по поводу показаний к оперативным вмешательствам и их объемам, особенно у пациенток с бесплодием. Все чаще уделяется пристальное внимание состоянию овариального резерва при патологии яичников, и многие исследователи считают, что именно от состояния овариального резерва зависит этапность лечения в каждом конкретном случае, для возможности реализации репродуктивной функции.

Целью исследования явилось изучение состояния овариального резерва у женщин в зависимости от ста-

дии согласно классификации эндометриозных кист яичников, до и после операции для выбора правильной тактики ведения в реализации репродуктивной функции.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Данное исследование проведено на базе кафедры акушерства и гинекологии ФПК и ПК ВГМУ, в гинекологическом отделении Витебского областного клинического специализированного центра. В настоящее исследование вошли 90 пациенток с эндометриозными кистами яичников.

Диагноз «эндометриоз яичников» был выставлен на основании данных гинекологического исследования (бимануального), анамнеза, жалоб, данных эхографии, эндоскопии, а в дальнейшем и гистологически.

Всем пациенткам было выполнено органосохраняющее лапароскопическое вмешательство в объеме удаления капсулы кисты с применением биполярной коагуляции для достижения гемостаза. Оперативное лечение во всех группах было выполнено под эндотрахеальным наркозом с помощью эндоскопического оборудования и набора инструментов Карл Шторц, Дюфнер (Германия). Для профилактики гнойно-септических осложнений осуществляли интраоперационное введение антибиотиков (ципрофлоксацин, цефазолин). Гепаринотерапию (клексан, фрагмин, нефракционированный гепарин) назначали через 6 часов после завершения операции. Эластическое бинтование нижних конечностей выполняли перед операцией всем пациенткам. После проведенного оперативного лечения проводили морфологическую оценку удаленной капсулы эндометриозной кисты. Супрессивная гормональная терапия у данных пациенток в послеоперационном периоде не проводилась.

В результате было сформировано 4-е группы пациенток в зависимости от стадии эндометриоза:

1-я группа - 18 (20%) с мелкими точечными образованиями на поверхности яичников, брюшине прямиком маточно-маточного пространства без образования кистозных полостей;

2-я группа - 26 (29%) эндометриоза одного яичника размером не более 5 см, с мелкими эндометриозными включениями на брюшине малого таза;

3-я группа - 28 (31%) эндометриоза обоих яичников (диаметр одной кисты более 5 см и небольшая эндометриоза другого;

4-я группа - 18 (20%) двусторонние эндометриозы больших размеров (более 6 см) с переходом патологического процесса на соседние органы.

Из исследования были исключены пациенты с синдромом поликистозных яичников, с нарушением функции щитовидной железы, аномалией органов малого таза, возраст более 40 лет, тяжелые экстрагенитальные заболевания.

В план обследования пациенток вошло изучение анамнеза, клинической картины заболевания, данных морфофункционального состояния яичников, биохимические маркеры овариального резерва: фоллику-

лостимулирующий гормон (ФСГ), лютеинизирующий гормон (ЛГ), антимюллеров гормон (АМГ), эстрадиол. Состояние овариального резерва было оценено до оперативного вмешательства и через 3 месяца после хирургического лечения.

В работе использованы унифицированные методы, сертифицированные анализаторы и реагенты.

Статистический анализ полученных данных проводили с помощью современных программ: вычисляли среднее арифметическое, стандартное отклонение, вычисление процентных соотношений, применяли критерии Колмагорова-Смирнова, парный критерий Стьюдента, коэффициент корреляции Спирмена. Статистические гипотезы считались подтвержденными при уровне значимости $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Средний возраст пациенток составил 26,4±5,3 год и был схож во всех группах. Основные жалобы пациенток с эндометриозами были: бесплодие, абдоминальный болевой синдром, дисменорея, диспареуния.

В 1-й группе жалобы на наличие бесплодия отмечены у 13 (72%), абдоминального болевого синдрома 5 (28%), дисменорею – у 7 (39%), диспареунию – у 1 (5,6%);

во 2-ой группе – соответственно 21 (81%), 10 (38%), 11 (42%), 9 (35%);

в 3-ей группе – соответственно 23 (82%), 12 (43%), 16 (62%), 8 (31%);

в 4-ой группе – соответственно 13 (72%), 11 (61%), 12 (67%), 16 (89%).

Анализируя жалобы пациентов до операции, выявлен достоверно высокий процент бесплодия во всех группах ($p < 0,05$). Такие жалобы как абдоминальный болевой синдром, дисменорея, диспареуния в процентном соотношении нарастали в зависимости от стадии заболевания, что непосредственно связано с основным заболеванием.

Эндометриоз яичников был диагностирован до операции у всех пациенток 2, 3, 4 группы, а у пациенток 1-ой группы интраоперационно. В среднем длительность заболевания с момента постановки диагноза и оперативным лечением составило 2,7±1,3 года.

Анализ анамнестических данных выявил следующую гинекологическую патологию (таблица 1). Как видно из таблицы, у 70 (78%) пациенток основным сопутствующим заболеванием было бесплодие и аденомиоз у 41 (46%). Нельзя не отметить, что на долю дисфункции яичников пришлось 32 (36%), вероятнее всего это связано с основным заболеванием. Миома матки диагностирована у 16 (18%) пациенток, что также может быть связано с общностью в этиологии и патогенезе этих заболеваний, а также и частым сочетанием миомы с аденомиозом. Воспалительные заболевания органов малого таза диагностированы у 29 (32%) пациенток, сюда вошли сальпингоофориты, ИППП, хронические бактериальные вагинозы и т. д. Достоверных различий в частоте генитальной патологии среди пациенток между группами не выявлено, поэтому группы были

Таблица 1. Частота генитальной патологии у пациентов с эндометриомами.

Генитальная патология	1-я группа	2-я группа	3-я группа	4-я группа
Аденомиоз	6 (33%)	11 (42%)	12 (43%)	12 (67%)*
Бесплодие	13 (72%)	21 (81%)	23 (82%)	13 (72%)
Дисфункция яичников	7 (39%)	9 (35%)	10 (36%)	6 (33%)
Миома	3 (17%)	4 (15%)	6 (21%)	3 (17%)
Воспалительные заболевания органов малого таза	5 (28%)	9 (35%)	10 (36%)	5 (28%)

* Достоверность между показателями обследуемых групп ($p < 0,05$).

сопоставимы по частоте гинекологической патологии. Достоверное различие было отмечено только в четвертой группе по сравнению с остальными группами при аденомиозе, что, по-видимому, связано с распространенностью эндометриоидного процесса ($p < 0,05$).

Проведенный анализ состояния овариального резерва на основании данных ультразвукового исследования и биохимических маркеров овариального резерва был произведен на 3–5-й день цикла.

овариальный резерв напрямую зависит от размера эндометриомы и от того какой объем ткани яичника остался интактным ($p < 0,05$).

Всем пациентам проведено оперативное вмешательство в объеме удаления капсулы эндометриоидной кисты или коагуляция очага эндометриоза с использованием биполярной коагуляции. В послеоперационном периоде у всех пациентов диагноз подтвержден с помощью морфологических данных.

Таблица 2. Оценка овариального резерва у пациенток с эндометриомами перед оперативным вмешательством.

Показатели	1-я группа	2-я группа	3-я группа	4-я группа
Антральные фолликулы	9,6±2,2	7,4±1,3	3,9±1,8	2,4±1,5*
Объем яичников	6,8±1,1	5,1±1,2	3,5±1,7	2,6±1,3*
ФСГ, мМЕ/мл	4,6±1,8	4,1±1,3	7,1±0,9	12,1±2,3*
ЛГ, мМЕ/мл	4,4±1,3	4,8±1,9	8,3±2,1	11,1±1,9*
Эстрадиол, нмоль/л	235±0,6	228±0,3	190±0,4	181±0,4*
АМГ, нг/мл	2,5±0,9	2,2±0,8	1,8±0,3	1,3±0,7*

* Достоверность между показателями обследуемых групп ($p < 0,05$).

Анализируя показатели в первой группе, можно с уверенностью говорить о том, что все показатели были в пределах нормы. У пациентов второй группы имела тенденция к уменьшению количества антральных фолликулов и объема здоровой яичниковой ткани, уровень АМГ, ФСГ, ЛГ и эстрадиола в пределах верхней границы нормы. У пациентов третьей группы по всем показателям была отмечена тенденция к снижению овариального резерва и приближалась к показателям, характерным для умеренно сниженного овариального резерва, по сравнению с первой и второй группой. Что касается пациентов четвертой группы с двусторонними эндометриомами больших размеров, то овариальный резерв был умеренно сниженный, а у отдельных пациентов низкий в сравнении с первой и второй группой. Анализируя полученные данные, можно с уверенностью говорить о том, что

Через 3 месяца нами была проведена повторная оценка состояния овариального резерва, как и в предоперационном периоде на 3–5-й день менструального цикла. Все показатели овариального резерва у пациентов с эндометриомами в послеоперационном периоде представлены в таблице 3.

Учитывая полученные результаты, у пациентов первой группы, каких либо ухудшений состояния овариального резерва выявлено не было. Это связано с тем, что травматизации здоровой ткани яичника практически не было в связи с небольшими мелкими точечными эндометриоидными образованиями на яичниках. Поэтому с уверенностью можно говорить, что лапароскопическое вмешательство при 1-ой стадии эндометриомы к ухудшению овариального резерва не приводит.

У пациентов второй группы анализ состояния овариального резерва показал следующее: снижение ко-

Таблица 3. Оценка овариального резерва у пациенток с эндометриомами после оперативного вмешательства

Показатели	1-я группа	2-я группа	3-я группа	4-я группа
Антральные фолликулы	9,4±2,0	6,0±0,2	3,6±1,4	1,9±0,8*
Объем яичников	6,7±1,1	4,3±0,9	2,9±1,2	2,0±0,3*
ФСГ, мМЕ/мл	4,5±1,6	4,0±0,7	10,0±1,3	17,2±3,8*
ЛГ, мМЕ/мл	4,4±0,9	4,2±1,1	9,2±1,1	13,1±2,6*
Эстрадиол, нмоль/л	237±0,8	229±0,2	188±2,3	176±1,1*
АМГ, нг/мл	2,4±0,8	1,7±0,3	1,6±0,5	0,6±0,4*

* Достоверность между показателями обследуемых групп ($p < 0,05$).

личества яичниковой ткани оперируемого яичника, снижение количества антральных фолликулов и АМГ, но статистически значимых показателей выявлено не было. Это можно объяснить в первую очередь тем, что эндометриомы у данных пациентов были односторонняя, второй яичник был без патологических изменений и не травмировался во время операционного вмешательства. Поэтому именно ультразвуковой метод исследования позволяет более точно говорить о функциональных возможностях оперированного яичника, а вот гормональное исследование не дает нам полного представления конкретно в каждом яичнике в отдельности. Гормональное обследование позволяет нам оценить общее состояние овариального резерва.

Обращает на себя внимание оценка овариального резерва у пациентов третьей группы, где эндометриоидные кисты были двусторонние. У данной группы пациентов можно говорить о том, что состояние овариального резерва по всем показателям было снижено ($p < 0,05$). Это связано с удалением эндометриом большого размера с одной стороны, что приводило к снижению фолликулярного резерва в данном яичнике из-за обширного повреждения ткани самой эндометриомой и использования коагуляции с целью гемостаза. В результате анализа показателей овариального резерва можно отнести их к группе с умеренным сниженным овариальным резервом.

Особое внимание следует уделить пациентам из четвертой группы, где удаленные эндометриомы были больших размеров с двусторонним поражением яичников. При этом обнаружено достоверное снижение АМГ, эстрадиола и высокие показатели ФСГ и ЛГ, что указывало на критически низкое состояние овариального резерва. Данное состояние привело к ухудшению общего самочувствия пациентов и невозможности реализовать репродуктивную функцию, даже с помощью ЭКО, так как овариальный резерв стал критически низким ($p < 0,05$).

В результате проведенного анализа можно с уверенностью говорить о том, что объем эндометриоидной кисты и двустороннее поражение яичников оказывают большое влияние на изменение состояния овариального резерва еще в дооперационном периоде. Необходимо отметить, что хирургическая цистэктомия позволяет удалить эндометриому, но, к сожалению приходится констатировать дополнительное негативное влияние коагуляции на оставшуюся ткань яичника, что приводит к утрате фолликулярного резерва и, как результат, утрате реализации репродуктивного потенциала.

Поэтому для того, что бы не допустить еще большего угнетения состояния овариального резерва, особенно у пациентов с нереализованной репродуктивной функцией, в первую очередь необходима оценка овариального резерва на первом этапе исследования для выбора правильной этапности в лечении каждой конкретной пациентки.

ВЫВОДЫ

В результате проведенного анализа необходимо особое внимание уделить пациентам с двусторонними

поражениями яичников ввиду возможного снижения овариального резерва еще до оперативного вмешательства и особенно после хирургического лечения. Поэтому во всем мире пересматриваются подходы к хирургическому вмешательству на яичниках как к первостепенному звену в лечении эндометриом, в результате радикальное оперативное вмешательство может быть заменено только пункцией эндометриоидной кисты через задний свод под контролем УЗИ с удалением содержимого в программу ЭКО, опорожнением эндометриоидной кисты, алкоголизацией или использованием новых местных препаратов для гемостаза с целью сохранения репродуктивной функции.

В настоящее время перед операцией пациентку необходимо информировать о возможных осложнениях в послеоперационном периоде со стороны ухудшения овариального резерва, так как операция на яичниках снижает овариальный резерв. Поэтому необходимо, чтобы лечение проводил квалифицированный специалист, в специализированном центре, желательна консультация репродуктолога у пациенток с бесплодием для обсуждения плана лечения и объема операции. Для этого необходимо использовать новейшие щадящие методики – с минимальным использованием хирургических энергий, для сохранения овариального резерва.

Хирургическое лечение эндометриом должно быть персонифицированным, однократным, оптимальным по объему в оптимальный период для пациентки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Александрова, Н.В. Современные подходы к оценке овариального резерва у женщин с преждевременной недостаточностью яичников / Н.В. Александрова, Л.А. Марченко // Проблемы репродукции. – 2007. – №2. – С. 22–29
2. Бесплодный брак. Современные подходы к диагностике и лечению: рук. / под ред. Г.Т. Сухих, Т.А. Назаренко. – 2-е изд. – М.: ГЭОТАР - Медиа, 2010. – 784 с.
3. Волков, Н.И. Функциональное состояние яичников у женщин репродуктивного возраста после хирургического удаления доброкачественных опухолей яичников / Н.И. Волков, У.Ю. Юсуфбеков, З.Б. Барахоева // Хирургия с миним. доступом. – 2005. – №3. – С. 29–32.
4. Давыдов, А.И. Значимость оценки овариального резерва у женщин с оперированными яичниками по поводу эндометриоидных кист / А.И. Давыдов, Р.Д. Мусаев // Материалы VI Междунар. конгр. по репродуктив. медицине, Москва, 17–20 янв. 2012 г. – С. 181–182.
5. Гинекология. Национальное руководство. Краткое издание / под ред. Г.М. Савельевой, Г.Т. Сухих, И.Б. Манухина. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 704 с.
6. Катюшина, В.О. Особенности репродуктивной функции женщин после органосохраняющих операций на яичниках: автореф. дис. канд. мед. наук: 14.00.01/ В.О. Катюшина; Сам. гос. мед. ин-т. – Самара, 2009. – 28 с.
7. Мусаев, Р.Д. Состояние яичников у женщин репродуктивного возраста после различных методов хирургического вмешательства на придатках матки / Р.Д. Мусаев, В.Э. Мехдиев, А.И. Давыдов // Проблемы репродукции: материалы

- V Междунар. конгр. по репродуктив. медицине. – М., 2011. – С. 184–185.
8. Сафронова, Д. А. Репродуктивное здоровье женщин после органосохраняющих операций: автореф. дис. д-ра мед. наук / Д. А. Сафронова. – М., 2011. – 268 с.
 9. Гинекология: от пубертата до постменопаузы. Руководство / под ред. Э. К. Айламазян: МЕДпресс-информ, 2007. – 512 с.
 10. Руководство по амбулаторно-поликлинической помощи в акушерстве и гинекологии / под ред. В. Е. Радзинского. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. – 944 с.
 11. Эндометриоз: диагностика, лечение и реабилитация. Клинические рекомендации по ведению больных / Под ред. Л. В. Адамян, Е. Н. Андреева, И. А. Аполихина. – Москва, 2013. – 86 с.
 12. Оперативная гинекология / В. И. Краснопольский, С. Н. Буянова, Н. А. Щукина и др. – М.: МЕДпресс-информ, 2017. – 320.
 13. Bedaiwy, M.A. Long-term management of endometriosis: medical therapy and treatment of infertility/ M.A. Bedaiwy // SRM. – 2011. – Vol. 8, №3. – P. 10–14
 14. Leyland N, Casper R, Laberge Ph, et al. Endometriosis: Diagnosis and Management. SOGC Clinical Practice Guideline. J Obstet Gynaecol Can 2010; 32 (7):1–28.
 15. Liu, J.H. Management of the adnexal mass / J.H. Liu, K.M. Zanotti // Obstet Gynaecol. – 2011. – Vol. 117, №6. – P. 1413–1428.
 16. Ovarian endometrioma-Risks factors of ovarian cancer development / H. Kobayashi [et al.] // Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. – 2007. – №24. – P. 362–368.
 17. Ovarian Endometrioma: What the Patient Needs / Endometriosis Treatment Italian Club // J. Minim. Invasive Gynecol. – 2014. – Vol. 21, №4. – P. 505–516.
 18. Pellicano, M. Ovarian endometrioma: postoperative adhesions following bipolar coagulation and suture / M. Pellicano, S. Bramante, M. Guida// Fertil Steril. – 2008. – Vol. 89, №4. – P. 796–799.
 19. Recommendation by the gynaecologic endoscopy working group of the german society of obstetrics and gynaecology for the advancement of training and education in minimal-access surgery / W.P. Dmowski [et al.] // Arch Gynaecol Obstet. – 2011. – Vol. 283. – P. 509–512.

THE EFFECT OF SURGICAL TREATMENT OF ENDOMETRIUM ON THE FUNCTIONAL STATE OF THE OVARY

L.N. Eliseenko, T.S. Divakova

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

Abstract

This article presents the data of comprehensive assessment of the ovarian reserve with endometrioid cysts of the ovaries, depending on the stage of the disease before and after laparoscopic intervention. As a result of the analysis, we can say with certainty that the volume of the endometrioid cyst and bilateral ovarian damage have a negative effect on the condition of the ovarian reserve even in the pre-operative period. In patients with endometrial ovarian cysts, a decrease in the ovarian reserve was noted in 29,7 % before surgery. After laparoscopic cystectomy, a decrease in the ovarian reserve was noted in 85%.

Key words: endometrioid ovarian cysts, ovarian reserve, laparoscopy.

ЭМБОЛИЯ ОКОЛОПЛОДНЫМИ ВОДАМИ (ЭОВ) ИЛИ АНАФИЛАКТОИДНЫЙ СИНДРОМ БЕРЕМЕННОСТИ (АСБ)

Н.П. Жукова, Н.И. Киселева, И.М. Арестова, Н.С. Дейкало

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»

Реферат

В лекции представлены современные представления об эмболии околоплодными водами. В краткой форме изложены механизмы развития, критерии диагностики и принципы оказания экстренной помощи при данной патологии.

Ключевые слова: эмболия околоплодными водами, кардиопульмональный шок, коагулопатия, амниотическая жидкость.

Эмболия околоплодными водами (ЭОВ) - это критическое патологического состояние у беременных, рожениц и родильниц, обусловленное попаданием амниотической жидкости и ее компонентов в кровеносное русло, характеризующееся развитием кардиопульмонального шока и острой коагулопатии.

Частота ЭОВ составляет 3-5 случаев на 100 000 родов, летальность – от 80 % до 90 % (в структуре материнской смертности ЭОВ составляет 10 %).

Предрасполагающими факторами развития ЭОВ являются: беременность, многоводие, многоплодие, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, бурная родовая деятельность, в т.ч. стимуляция родов, дискоординированная родовая деятельность, кесарево сечение, раннее излитие околоплодных вод, внутриутробная гибель плода, тазовое предлежание плода, многократные роды в анамнезе, возраст роженицы более 34 лет, отягощенный аллергоанамнез.

В настоящее время доказано, что клиническая картина ЭОВ развивается как во время беременности и родов, так и в послеродовом периоде.

КЛИНИЧЕСКАЯ ФИЗИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ

Пути проникновения околоплодных вод в кровь женщины:

1. Трансплацентарный (через дефекты плаценты).
2. Трансцервикальный (через сосуды шейки при ее разрывах). Шейка матки к концу беременности представляет собой своеобразное пещеристое тело с большим количеством разветвленных сосудов. На фоне бурной родовой деятельности головка плода часто травмирует шейку, что ведет к обнажению вен.
3. Через межворсинчатое пространство (при преждевременной отслойке нормально расположенной плаценты, при предлежании плаценты).
4. Через сосуды любого участка матки при нарушении их целостности (разрывы матки, операция кесарева сечения).

Условия для эмболии

С помощью радиоизотопных методов показано, что при схватках во время нормальных родов амниотическая жидкость в материнский кровоток не попадает. Для того чтобы это произошло, необходимы два условия:

1. Существенное превышение амниотического давления над венозным.
2. Зияние венозных сосудов матки.

Патогенез

Амниотическая жидкость - это коллоидный раствор, в котором имеются мукопротеиды с высоким содержанием углеводов, большое количество липидов и белок в концентрации 210-390 мг. В довольно высоких концентрациях представлены различные биологически активные вещества: адреналин (76 мкмоль/л), норадреналин (59 мкмоль/л), тироксин и эстрадиол, цитокины и эйкозаноиды, а также различные механические примеси: чешуйки эпидермиса, лануго, сыровидная смазка. Амниотическая жидкость богата гистамином, уровень которого повышается при преэклампсии. Содержатся также профибринолизин и тромбокиназоподобные вещества. Добавление одной капли околоплодных вод в пробирку с кровью ускоряет время свертывания вдвое. При внутриутробной инфекции плода амниотическая жидкость может быть инфицирована, и попадание в материнский кровоток инфицированных околоплодных вод вызывает еще более тяжелую коагулопатию.

Поступление амниотической жидкости в сосуды легких вызывает определенный комплекс патологических реакций:

- анафилактическую реакцию на антигены амниотической жидкости с дегрануляцией тучных клеток и выходом гистамина, ФАТ, лейкотриенов, цитокинов, высвобождением эндотелина;
- бронхоспазм, спазм сосудов легких, право- и левожелудочковая недостаточность с развитием отека легких и шока смешанного генеза в ответ на этот «медиаторный взрыв»;

- развитие острой или молниеносной коагулопатии с массивным кровотечением, что связано с поступлением тканевого тромбопластина и действием медиаторов;
- остановку сердечной деятельности.

Клиническая картина амниотической эмболии укладывается в две главные формы - кардиопульмональный шок (легочный артериолоспазм с правожелудочковой недостаточностью или острая левожелудочковая недостаточность) и коагулопатию, которые развиваются практически одновременно.

КЛАССИФИКАЦИЯ, КЛИНИКА И ДИАГНОСТИКА

По преобладанию тех или иных симптомов в клинической картине выделяют следующие формы ЭОВ:

- Коллаптоидная.
- Геморрагическая.
- Судорожная.
- Отечная.
- Молниеносная, характеризующаяся быстрым, злокачественным течением.

Наиболее часто встречающимися клиническими проявлениями ЭОВ являются:

- острый кардиореспираторный коллапс;
- острый респираторный дистресс;
- гипотензия;
- коагулопатия;
- судороги;
- дистресс плода.

Диагностика основана на клинической картине и дополнительных методах исследования. Клиническая картина кардиопульмонального шока: кашель, внезапно появляющаяся резкая бледность, беспокойство, страх, иногда боли в грудной клетке, резкое затруднение дыхания, нарушение сознания, вплоть до комы. Очень быстро к дыхательной недостаточности присоединяется нарушение сердечного ритма и через несколько минут могут развиваться фибрилляция сердца и смерть. Клиническая картина коагулопатии: кровотечение жидкой несворачивающейся кровью из родовых путей, матки, мест инъекций.

Дополнительные методы исследования:

- ЭКГ - регистрируется синусовая или пароксизмальная тахикардия, снижение вольтажа зубцов Р и Т и др.;
- рентгенография грудной клетки - в легких наблюдается интерстициальный отек, могут быть зоны инфарктов;
- исследование свертывающей системы крови - определение времени свертывания крови, времени спонтанного лизиса сгустка, коагулограмма;
- иммунологическое определение клеток синцитиотрофобласта и мегакариоцитов в сосудах легких.

В случаях с летальным исходом диагноз ставится при патологоанатомическом вскрытии:

- макроскопически - расширение правого желудочка, отек и кровоизлияния в легких;
- микроскопически - компоненты амниотической жидкости в сосудах легких (чешуйки эпидермиса плода, пушковые волосы, жировые и слизистые эмболы, фибриновые или тромбоцитарные тромбы).

ИНТЕНСИВНАЯ ТЕРАПИЯ ЭМБОЛИИ ОКОЛОПЛОДНЫМИ ВОДАМИ

Лечебно-тактические мероприятия первой очередности на догоспитальном этапе

При первой фазе ЭОВ:

1. Экстренная доставка беременных (рожиц или родильниц) в акушерские или гинекологические стационары 111 степени риска, располагающие реанимационными отделениями и квалифицированными кадрами для оказания оперативных методов лечения, оборудованные лабораториями для исследования показателей свертывающей системы крови и имеющие возможность динамического исследования коагулограммы.
2. Транспортировка в горизонтальном положении под непрерывным наблюдением за АД, частотой пульса, дыхания.
3. Оповещение акушерского стационара заранее о прибытии данной пациентки.
4. Катетеризация 2-3- вен, катетеризация мочевого пузыря.
5. Перевод пациентки на ИВЛ с кислородом, при неэффективном кровообращении - ИВЛ и непрямой массаж сердца.
6. Внутривенное введение 10 % раствора хлористого кальция 10,0; при неэффективном кровообращении - 0,5-0,1 % раствора атропина, 0,001 м раствор адrenalина 0,3-0,5 мл с последующим массажем сердца.
7. Внутривенное введение оксипутирата натрия из расчета 70-100 мг/кг массы тела (антигипоксикант).
8. Внутривенное введение гидрокортизона (5 мг/кг массы тела) в сочетании с преднизолоном (5 мг/кг массы тела).
9. Внутривенное введение трасилола или контрикала от 20 000 до 50 000 ЕД (ингибиторы фибринолиза).

При второй фазе ЭОВ

1. Внутривенное переливание свежемороженой одногруппной плазмы, нативной плазмы, криопреципитата.
2. Гемотрасфузия одногруппной свежей крови.
3. Коррекция гиповолемии - инфузия коллоидов и кристаллоидов в соотношении 2:1 со скоростью от 5 до 20 мл/мин под контролем ЦВД и почасового диуреза (ЦВД меньше 8 см водн. ст., диурез - 1 мл/кг веса в час).
4. При ЦВД больше 8 см водн. ст. применить средства с положительным инотропным действием (добутрекс, добутамид), начиная с миним. доз - 2,5 мкг/кг/мин и постепенно увеличивая до 20 мкг/кг/мин.
5. Дицинон или этамзилат Na 6-8 мл внутривенно.
6. Контроль свертывающих свойств крови, так как дальнейшая интенсивная терапия коагулопатической формы амниотической эмболии не имеет специфики и требует динамического клинко-биохимического мониторинга за числом тромбоцитов, временем свертывания, протромбиновым временем, концентрацией фибриногена и активностью фибринолиза.

ИНТЕНСИВНАЯ ТЕРАПИЯ ЭОВ НА ГОСПИТАЛЬНОМ ЭТАПЕ

Мероприятия первой очередности на госпитальном этапе

Необходимое оснащение:

- мешок Амбу и аппаратура для ИВЛ;
- электроотсос;
- ларингоскоп и набор интубационных трубок;
- аппарат для кардиореспираторного мониторинга;
- дозатор лекарственных веществ.

Манипуляции:

1. Перевод на ИВЛ с ПДКВ+ 5 см вод ст.
2. Катетеризация 2-3 вен.
3. Катетеризация мочевого пузыря.
4. Вызов доноров.
5. Развертывание операционной.

Обследование:

Обязательное:

1. Rh-графия легких.
2. Эритроциты, Hb, Ht.
3. Тромбоциты.
4. Коагулограмма, включая фибриноген, D-димеры, ПДФ.
5. Кислотно-основное состояние крови (КОС).
6. ЭКГ.

Мониторинг:

- артериальное и центральное венозное давление;
- пульсоксиметрия;
- почасовой диурез;
- гемоглобин;
- гематокрит;
- основные показатели гемостаза;
- КОС;
- градиент кислорода;
- ЭКГ;
- температура тела.

Интенсивная терапия ЭОВ часто является реанимационным мероприятием, которое зависит от преобладания той или иной симптоматики и основано на поддержании оксигенации, гемодинамики и коррекции коагулопатии. В зависимости от клинической манифестации может потребоваться полный комплекс сердечно-легочной реанимации.

При наличии у пациентки синдрома нижней полой вены эффективность сердечно-легочной реанимации может снижаться за счет уменьшения кровоснабжения миокарда, так как венозный возврат практически прекращается, несмотря на адекватный непрямой массаж сердца. В такой ситуации роженице необходимо находиться в положении на левом боку для уменьшения аорто-кавальной компрессии. На этом этапе обособлено применение высоких доз кортикостероидов и адреналина, учитывая анафилактическую составляющую патогенеза ЭОВ.

С момента установления диагноза ЭОВ показано немедленное родоразрешение.

МЕДИКАМЕНТОЗНАЯ ТЕРАПИЯ

При первой фазе ЭОВ:

1. Незамедлительно начинают борьбу с отеком легких. Роженице придают сидячее или полусидячее положение. Проводят оксигенацию кислородом, увлажненным 76% этиловым спиртом (через носовой катетер). При отсутствии спонтанного дыхания интубируют трахею и переводят пациентку на ИВЛ.

2. Для снятия спазма сосудов легких показано внутривенное введение 1 мл простагландина E₂ (простенон), при необходимости возможно повторное введение E₂ в той же дозе до получения эффекта; введение миотропных спазмолитиков, обладающих минимальными гипотензивными свойствами (папаверин 2 мл 2% раствора, но-шпа 2-4 мл 2% раствора).

3. Снятие бронхоспазма: внутривенное введение эуфиллина 240-480 мг, алупента 0,5 мг, атропина 0,7-1 мг.

4. Повышение давления заполнения левого предсердия, улучшение микроциркуляции и детоксикации: внутривенное введение больших объемов кровезаменяющих жидкостей (гелофузин, глюкоза в смеси с инсулином) под контролем показателей гемодинамики.

5. Нормализация давления: прессорные амины (предпочтительнее допамин, добутамин, мезатон, ангиотензинамид, а при их отсутствии - норадреналин), дозы и скорость введения определяются реакцией АД (целевое значение - АД удерживать на уровне 100-110/70 мм рт.ст.).

6. Для борьбы с шоком используют иммуносу-прессорную пульс-терапию глюкокортикоидами: болюсно 360-420 мг преднизолона внутривенно, через 15-20 минут повторно вводят 280-360 мг преднизолона из расчета суммарной дозы 700-800 мг. В последующие двое суток - поддерживающий курс преднизолона (по 30 мг 4 раза в первый день и по 30 мг 2 раза в день во второй день внутривенно).

7. Антигистаминные лекарственные средства: димедрол 10-20 мг (супрастин 20 мг, тагавил 2 мл).

8. Если ЦВД < 8 см вод.ст., проводится коррекция гиповолемии инфузией коллоидов и кристаллоидов в соотношении 2:1 со скоростью от 5 до 20 мл/мин в зависимости от уровня АД. В случае начала кровотечения в состав инфузионной терапии обязательно включают трансфузию свежемороженой плазмы, эритроцитарной массы, транексам.

9. При ЦВД > 8 см вод.ст. желательно использовать эхокардиографию для определения сердечного выброса, так как в данном случае амниотическая эмболия развивается по типу острой левожелудочковой недостаточности. При высоких цифрах ЦВД необходимо раннее применение средств, снижающих давление в малом круге кровообращения (изокет, ИЗО-МИК) и обладающих положительным инотропным действием (допамин 5-10 мкг/кг/мин. микроструйно, добутрекс и т.д.).

Уменьшить проявление тахифилаксии при терапии адреномиметиками поможет соблюдение трех основных правил:

- начинать с минимальных доз адреномиметиков;

- обязательно использовать сочетания нескольких препаратов - допамин (2-5 мкг/кг/мин) + добутрекс (2,5 мкг/кг/мин),
- одновременно применять метилпреднизолон.

10. В случае высокого общего периферического сопротивления сосудов и признаках выраженной легочной гипертензии - применять адреномиметики в сочетании с периферическими вазодилататорами (нитропруссид натрия, нитроглицерин, изокет и т.д.).

11. При условии подтвержденной гиперкоагуляции ввести гепарин из расчета 50-100 ЕД/кг одномоментно внутривенно в сочетании с большими дозами ингибиторов протеолитических ферментов – контрикал 100 000-200 000 ЕД одномоментно (овомин, трасилол, гордокс). Применение гепарина в стадии гипокоагуляции требует осторожности и должно осуществляться под строгим контролем определения коагулограммы.

12. В фазу нарушений свертывания крови активные мероприятия должны быть направлены на борьбу с кровопотерей, гипофибриногенемией и патологическим фибринолизом. Предпочтительна трансфузия свежесмороженной плазмы. При ее отсутствии применяется свежая плазма или свежая донорская кровь. Переливание длительно хранившейся консервированной крови, как правило, противопоказано, поскольку в ней не сохраняются факторы свертывания и содержится значительное количество продуктов распада форменных элементов и компонентов плазмы. Количество переливаемой плазмы и крови определяется состоянием пациентки и эффективностью лечения.

13. При невозможности остановить кровотечение из сосудов матки показана ее экстирпация.

14. Для профилактики отдаленных осложнений проводят антибактериальную и дезагрегационную терапию.

КРИТЕРИИ ЭФФЕКТИВНОСТИ ТЕРАПИИ:

- увеличение сердечного выброса;
- ликвидация артериальной гипотонии;
- устранение признаков периферической вазоконстрикции;
- диурез >30 мл/час.

Лечение второй фазы ЭОВ (ДВС-синдрома) будет представлено во второй части.

ЛИТЕРАТУРА

1. Акушерство : национальное руководство/под ред. Г.М. Савельевой, Г.Т. Сухих, В.Н. Серова, В.Е. Радзинского. – 2-е изд., перераб. и доп. - М. : ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 1088 с.
2. Интенсивная терапия неотложных состояний в акушерстве и гинекологии : пособие для врачей // С.Н.Занько, Н.П.Жукова, И.М. Арестова и соавт. – Минск : Ковчег, 2011 – 91 с.
3. Неотложная помощь в акушерстве и гинекологии: краткое руководство/под ред. акад. РАМН В.Н. Серова. – 2-ое изд., испр. и доп. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2011. – 256 с.
4. Харкевич, О.Н. Беременность и роды при высоком риске тромбозмболических и геморрагических осложнений/ О.Н. Харкевич, Т.В. Бекасова, И.В. Курлович, В.В. Дмитриев. – Минск : Изд. Центр БГУ, 2008. – 231 с.
5. Stein, P.D. Incidence of amniotic fluid embolism: relation to cesarean section and to age/ P.D. Stein, F. Matta. A.Y. Yaekoub //J. Womens Health. - 2009. – N 18 (3). - P. 327-329.
6. O'Shea, A. Amniotic fluid embolism/ A. O'Shea, S. Eappen//Int. Anesthesiol Clin. - 2007. - N 45 (1). – P. 17-28.
7. Marcus, B.J. Ancillary studies in amniotic fluid embolism: a case report and review of the literature/ B.J. Marcus, K.A. Collins, R.A. Harley//Am. J. Forensic Med. Pathol. – 2005. – N26 (1).- C. 92- 95.

AMNIOTIC FLUID EMBOLISM (AFE) OR ANAPHYLACTOID SYNDROME OF PREGNANCY (ASP)

N.P. Zhukova, N.I. Kiseleva, I.M. Arestova, N.S. Deikalo

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

Abstract

The lecture presents a contemporary view of amniotic fluid embolism. It summarizes the mechanisms of development, diagnostic criteria and principles of emergency care in case of this pathology.

Ключевые слова: amniotic fluid embolism, cardiopulmonary arrest, coagulopathy, amniotic fluid.

КЛИНИЧЕСКИЕ ЛЕКЦИИ

ПРАКТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ОРГАНИЗАЦИИ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ПАЦИЕНТАМ С ВПЕРВЫЕ РАЗВИВШИМСЯ СУДОРОЖНЫМ ПРИПАДКОМ**А.Д. Наумов¹, Г.И. Наумова², О.И. Прусакова³, Н.С. Дейкало³, И.Г. Рандаренко³, А. Г. Брестский³, Ю.А. Сачек⁴**¹УО «Витебская государственная академия ветеринарной медицины»²УЗ «Витебский областной диагностический центр»³УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»⁴УЗ «Витебская городская клиническая больница скорой медицинской помощи»**Реферат**

Первый припадок - это один или несколько припадков, которые развились у пациента впервые и могут повторяться в течение 24 часов, с полным восстановлением сознания между ними. Для определения прогноза первого эпилептического припадка и выработки терапевтической тактики рекомендуется кроме клинических характеристик, которые имеют уровень доказательности 3, класс рекомендаций В, проведение общего соматического и неврологического обследования (уровень доказательности 3, класс рекомендаций В), биохимическое исследование крови (уровень доказательности 2, класс рекомендаций В), электроэнцефалография (уровень доказательности 3, класс рекомендаций В) и компьютерная томография (КТ) или магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга (уровень доказательности 2, класс рекомендаций В).

При наличии первого острого симптоматического припадка (метаболическая энцефалопатия, острая травма ЦНС у пациентов с устранимым лежащим в основе припадка состоянием) рекомендуется лечение заболевания, явившегося причиной припадка. Симптоматическая терапия первого неспровоцированного припадка неправомерна, если только припадок не является эпилептическим статусом.

Ключевые слова: судорожный припадок, эпилептический статус, головной мозг.

ПЕРВЫЙ ЭПИЛЕПТИЧЕСКИЙ ПРИПАДОК

Первый припадок – это очень часто случающееся и пугающее событие, как для самого пациента, так и для его близких и окружающих людей. Согласно критериям Международной Противозептической лиги, первый припадок - это один или несколько припадков, которые развились у пациента впервые и могут повторяться в течение 24 часов, с полным восстановлением сознания между ними [1].

Первый судорожный припадок до сих пор остается серьезной проблемой для неврологов. Это связано с тем, что, во-первых, при эпилептических припадках необходимо провести дифференциальный диагноз с другими пароксизмальными состояниями, которые имеют другой прогноз и требуют другого терапевтического подхода. Во-вторых, эпилептические припадки имеют стереотипные эпизодические проявления, которые могут рецидивировать в любом возрасте и в подавляющем большинстве случаев имеют непредсказуемую частоту. В-третьих, этиология судорог различна, что может влиять на вероятность их рецидива в различной степени. По времени наступления припадка и возможности устранения провоцирующего фактора можно с высокой точностью предсказать риск рецидива. В-четвертых, у многих пациентов судороги часто остаются редкими, и по этой причине лекарственная терапия не назначается из-за того, что противосудорожные средства могут давать серьезные побочные эффекты, а стоимость большинства новейших препа-

ратов достаточно высока. В-пятых, даже если припадки случаются достаточно редко, они представляют риск для жизни отдельного пациента и ограничивают его/ее социальную адаптацию. В-шестых, припадки могут ограничивать некоторые виды индивидуальной деятельности больного (школа, выбор профессии, водительские права, беременность и т.д.) и таким образом оказывать существенное влияние на качество жизни больного. В-седьмых, припадок может быть причиной возникновения неотложного состояния или, по крайней мере, восприниматься как таковой, требуя проведения неотложных терапевтических вмешательств, что способствует принятию решения о длительной противосудорожной терапии. И, наконец, припадки могут развиваться у пациентов, которые принимают лекарственные средства в связи с другими заболеваниями, что может привести к нежелательным явлениям при их взаимодействии с противозептическими препаратами [2].

Первый припадок может быть: эпилептическим, острым симптоматическим, отдаленным симптоматическим, прогрессирующим симптоматическим и психогенным.

1. Эпилептический припадок – преходящее появление признаков и/или симптомов в результате патологической или усиленной активности нейронов головного мозга [3].

2. Острый симптоматический припадок – это термин, использующийся для обозначения припадков, развивающихся при тяжелом повреждении головного мозга или в четкой временной зависимости от докумен-

тально подтверждения острого повреждения головного мозга [4].

3. Отдаленный симптоматический припадок – это припадок, развивающийся без очевидного провоцирующего фактора, но с наличием предшествовавшего припадку диагностируемого серьезного повреждения головного мозга, например, тяжелой травмы или сопутствующего заболевания [1].

4. Судорожный припадок, развивающийся в отсутствие потенциально ответственного за него клинического состояния или за пределами временного интервала, для которого возможны острые симптоматические припадки и вызванный прогрессирующим повреждением (например, опухолью или дегенеративным заболеванием) – называется прогрессирующим симптоматическим [4].

5. Психогенный припадок – преходящие нарушения поведения без какой-либо органической основы. В классификации DSM-IV (American Psychiatric Association, 1994) такой приступ классифицируется как соматоформное нарушение, в то время как по классификации МКБ-10 (ВОЗ, 1992) такой приступ классифицируется как диссоциативные судороги и относится к группе конверсионных расстройств [2].

Эпилептический, отдаленный симптоматический и прогрессирующий симптоматический припадки являются неспровоцированными припадками.

Острые симптоматические припадки отличаются от эпилепсии по некоторым важным признакам. Во-первых, в отличие от эпилепсии, непосредственная причина этих припадков четко определяется. При наличии четкой временной связи существует вероятность, что причинами припадка стали такие состояния, как уремия, травма головы, гипоксия или инсульт, которые всегда предшествуют припадку или развиваются одновременно с ним. Причинная связь подтверждается также в случаях, когда острое нарушение целостности головного мозга или метаболического гомеостаза развивается в связи с инсультом. Во многих случаях более тяжелая травма повышает вероятность развития судорог. Во-вторых, в отличие от эпилепсии, острые симптоматические припадки не обязательно рецидивируют при рецидивах состояний, ставших их причиной. В-третьих, хотя острые симптоматические припадки являются бесспорным фактором риска эпилепсии, их нельзя включить в определение эпилепсии, для которой необходимо наличие двух и более неспровоцированных припадков [4].

Неспровоцированный припадок – это припадок или серия припадков, развившихся в течение 24 часов у пациента в возрасте старше 1 месяца в отсутствие провоцирующих факторов.

Неспровоцированные припадки могут быть единичными или рецидивирующими. Хотя у всех пациентов с одиночными неспровоцированными припадками есть вероятность эпилепсии, рецидив припадков наступает лишь в половине случаев [5]. При популяционных исследованиях выявлен 36-37 % риск рецидива припадков в течение 1 года и 43-45 % риск рецидива в течение 2 лет. После второго неспровоцированного

припадка риск третьего оценивается в 73 %, а четвертого – в 76 % [5].

Различия между спровоцированными и неспровоцированными припадками и между одиночными и рецидивирующими припадками важны для диагностики эпилепсий и прогностического консультирования. Кроме того, для принятия решений по лечению и прогнозу заболевания важно различать острые симптоматические и неспровоцированные припадки.

Описание эпилепсии Гуверсом – «каждый приступ облегчает наступление следующего за счет увеличения нестабильности нервных волокон» увековечено фразой «припадки влекут за собой припадки». Из-за этого, а также из-за методологически несовершенных исследований, в которых предполагаемый риск рецидива вслед за первым неспровоцированным припадком, существовало мнение о необходимости лечения первого припадка. В более поздних исследованиях, включая хорошо организованные проспективные рандомизированные клинические исследования, позволили точнее оценить общий риск рецидивов в будущем и выделить факторы, которые помогли бы выделить лиц с относительно высоким и относительно низким риском рецидива.

РИСК ПОВТОРЕНИЯ ЭПИЛЕПТИЧЕСКОГО ПРИПАДКА

Риск рецидива после первого неспровоцированного припадка изучен в многочисленных исследованиях. Два исследования позволяют с определенностью оценить риск рецидива после нелеченного первого неспровоцированного припадка. Это многоцентровое исследование из Италии FIR.S.T (First Seizure Trial Group) и общеевропейское (the European-wide) многоцентровое исследование эпилепсии и исследование одиночных припадков, или MESS, которые включали как первые припадки, так и впервые диагностированную эпилепсию. В исследование включены 193 пациента, рандомизированных относительно лечения, начало которого было отсрочено до появления второго припадка (т.е. изначально не леченных), риски рецидива составили 18 %, 28 %, 41 % и 51 % к 3, 6, 12 и 24 месяцам после первого припадка. В исследовании MESS 408 пациентов с первым неспровоцированным припадком были рандомизированы по группе с отсроченным лечением. У них риск рецидива к 6 месяцу, 2, 5 и 8 годам после рандомизации составил 26 %, 39 %, 51 % и 52 % соответственно. В среднем объединенные данные этих наблюдательных исследований позволили оценить риск рецидива в течение 2 лет в пределах 40 %, в зависимости от методики исследования [5].

В обоих рандомизированных исследованиях, особенно во втором, удалось продемонстрировать картину, виртуально наблюдаемую во всех долговременных наблюдательных исследованиях по первым припадкам [5]. В частности, то, что риск рецидива является наиболее высоким в период непосредственно после первого припадка. В многочисленных исследованиях с длительным периодом последующего наблюдения у 80-90 %

лиц с рецидивировавшими припадками рецидив развился в течение 2 лет [6].

Влияние лечения

Влияние лечения на риск рецидивов четко продемонстрировано в этих же двух крупных исследованиях. В исследовании FIR.S.T. 37 пациентов всех возрастов были рандомизированы по назначению немедленного (N=204) или отсроченного до появления второго припадка лечения (N=193) (First Seizure Trial Group, 1993). По сравнению с группой нелеченных больных риск рецидива был существенно ниже в группе больных, которым лечение было назначено сразу же после первого припадка. К 3, 6, 12 и 24 месяцам после рандомизации этот риск в группе больных, которым лечение было назначено немедленно, составил 7 %, 8 %, 17 % и 25 % по сравнению с 18 %, 28 %, 41 % и 51 % соответственно в группе с отсроченным началом лечения. Общее соотношение рисков для немедленного и отсроченного лечения составило 0,4, указывая на 60 % снижение частоты рецидивов при немедленном назначении лечения по сравнению с отсроченным.

В исследовании MESS участвовали 812 пациентов с первым припадком. Риск рецидива у 404 пациентов, рандомизированных по немедленному лечению, составил 18 %, 32 %, 42 % и 46 % к 6 месяцу, 2, 5 и 8 годам после рандомизации по сравнению с 26 %, 39 %, 51 и 52 % в группе с отсроченным лечением. Общий относительный риск в этом исследовании (первый припадок и впервые диагностированная эпилепсия одновременно) составил 1,4 для нелеченных пациентов по сравнению с лечеными. Это соответствовало эффекту уменьшения риска рецидива приблизительно на 30 %.

Различия во влиянии лечения между этими двумя исследованиями оказались значительными (60 % и 30 %). Причины этих различий не являются очевидными, хотя оценка в исследовании MESS, где скомбинированы данные о пациентах с первым припадком и впервые выявленной эпилепсией. Кроме того, относительный риск оценивался исходя из более длительного периода наблюдения, до 8 лет. Ко 2 году наблюдения после рандомизации, однако, влияние лечения было еще более скромным в исследовании MESS по сравнению с FIR.S.T. Большинство различий между этими двумя исследованиями отмечалось в группах лечения и могло отражать степень строгости выполнения начальной методики рандомизации пациентов [5].

Изменения при электроэнцефалографии (ЭЭГ) и неврологического статуса

Считают, что существует два фактора, оказывающих влияние на риск рецидива как у детей, так и у взрослых. Это патологические изменения ЭЭГ (особенно наличие эпилептиформной активности) и наличие причины припадка или выявление патологических изменений при неврологическом обследовании. Эти два фактора могут взаимно усиливать друг друга, т.е. риск рецидива выше у лиц, имеющих симптоматическую этиологию припадка и патологические изменения ЭЭГ, по сравнению с имеющими лишь один из указанных факторов [5].

В исследовании MESS лица с нормальной ЭЭГ и нормальным неврологическим статусом составили группу наименьшего риска рецидива, который составил приблизительно 20 %, 25 % и 30 % через 1, 2 и 4 года после рандомизации.

В большинстве наблюдательных исследований также отмечается, что симптоматическая этиология припадков и патологические изменения на ЭЭГ являются надежными факторами, позволяющими оценить риск рецидива [5, 6].

Возраст

Среди наблюдательных исследований не обнаружено убедительных данных связи между риском рецидива припадков и возрастом пациента, которые нельзя было бы объяснить различным распределением симптоматической эпилепсии и патологических изменений ЭЭГ [5].

Генерализованные и парциальные припадки

На первый взгляд может показаться, что риск рецидива при парциальных припадках повышен; однако часто это происходит из-за того, что эти припадки являются симптоматическими и сопровождаются изменениями на ЭЭГ [5].

Данные, касающиеся независимого эффекта парциальных судорог по сравнению с генерализованными, являются, в лучшем случае, слабыми и вариабельными [5, 6]. И все же повышенный риск рецидива при парциальных припадках нельзя совершенно исключить, особенно у лиц с симптоматическим первым припадком [5, 6].

Тип припадка

За исключением результатов исследований по генерализованным и парциальным судорогам, нет данных, четко указывающих на то, что больший или меньший риск рецидива зависит от типа первого припадка, если он является неспровоцированным [5].

Фаза сна

Существует значительное количество данных, позволяющих предполагать, что риск рецидива выше, если первичный припадок наступает во время сна, хотя не все сообщения согласуются с этими данными. При наступлении первого припадка во время сна риск рецидива может быть повышенным, но существует также вероятность того, что иногда припадок, развившийся во время сна, невозможно четко отличить от припадка, развившегося во время пробуждения. Это повышает вероятность того, что у большей части пациентов, у которых первый припадок наступил во сне, по сравнению с теми, у кого припадок развился во время пробуждения, на самом деле ранее уже мог быть один или более припадков [5].

Семейный анамнез

Несколько типов эпилепсии имеют стойкую генетическую основу, и в таких случаях повышена вероятность наличия припадков у кого-либо из других членов семьи. Однако на основании имеющихся данных нельзя с уве-

ренностью сказать, повышается ли вероятность риска рецидива при первом припадке в таких случаях [5].

Фебрильные судороги в анамнезе

Взаимоотношения между фебрильными судорогами и эпилепсией сложны. В некоторых случаях «фебрильные судороги» могут на самом деле быть первым симптомом эпилепсии. Это особенно очевидно при синдроме Драве, который в $\frac{3}{4}$ всех случаев изначально проявляется судорожным фебрильным припадком. Опубликованные данные, касающиеся прогностической значимости наличия в анамнезе фебрильных судорог у лиц с первым неспровоцированным припадком, противоречивы. Возможно, существует повышенный риск рецидива, связанный с наличием фебрильных судорог в прошлом в группе лиц с отдаленными симптоматическими первыми неспровоцированными припадками. У лиц с неизвестной причиной первого припадка фебрильные судороги в анамнезе имеют меньшее значение, хотя нельзя исключить и некоторое повышение риска рецидива [5].

Повторение эпилептического припадка

Если у пациента с первым припадком случился рецидив, то у такого пациента существует высокая вероятность развития рецидивов в будущем. В одном проспективном исследовании, преимущественно у взрослых, риск первого рецидива составил 21 %, 27 % и 33 % через 1, 2 и 5 лет после первого припадка. Риск второго рецидива приближается к 90% в группе лиц с отдаленными симптоматическими припадками и достигает 60% в группе с криптогенными/идиопатическими припадками. В отдельном исследовании, проведенном исключительно на детях, риск второго рецидива составил 57 %, 3 % и 72 % через 1, 2 и 5 лет после первого рецидива, что почти не отличается от показателей у взрослых. Симптоматическая этиология оказалась наиболее надежным фактором риска второго рецидива (относительный риск 1,69, ДИ 1,17-245, $p=0,005$). У тех детей, у которых первый рецидив развился в течение 6 месяцев после первого припадка, также имелся значительно более высокий риск второго рецидива по сравнению с теми, у кого первый рецидив наступил позже. Выраженность этого эффекта была такой же, как и для симптоматической этиологии (rate ratio=1,6, ДИ 1,14- 2,26, $p=0,007$) [5].

Действие на потомство

Прием наиболее распространенных ПЭС в течение первого триместра беременности повышает риск развития врожденных дефектов у плода. При этом ПЭС, совершенно безопасных для развития эмбриона, не существует [10]. Доказано, что некоторые ПЭС, особенно вальпроевая кислота, могут оказывать отрицательное влияние на умственное развитие ребенка [5]. Установлено, что для женщин детородного возраста с рецидивирующими припадками соотношение риск/польза в основном свидетельствует в пользу начала лечения. В то же время для женщин с единственным припадком ситуация несколько иная и требует тщательной

оценки возможных побочных эффектов на потомство до назначения лечения. В целом риск крупных пороков развития у детей, внутриутробно подвергшихся действию ПЭС, повышен почти в два раза по сравнению с остальной популяцией, что в целом соответствует абсолютному риску в 4-7 % по сравнению с 2-3 % для плодов, не подвергавшихся внутриутробно действию ПЭС [10]. Существуют также доказательства того, что риск тератогенных эффектов выше при приеме вальпроевой кислоты и, возможно, фенobarбитала, чем при использовании других распространенных ПЭС [10]. Хотя и можно рассмотреть вариант уменьшения дозы или прекращения лечения у женщин, у которых было решено начать лечение после первого припадка, важно помнить, что к моменту установления беременности и медицинского консультирования врожденные дефекты уже могут развиться, кроме того, существует опасность рецидива припадков или эпилептического статуса при слишком быстром прекращении лечения.

Диагностические и терапевтические мероприятия для пациента с первым припадком далее будут представлены в соответствии со степенью достоверности данных (см. приложение 1).

Для определения прогноза первого эпилептического припадка и выработки терапевтической тактики рекомендуется учитывать следующие клинические характеристики (уровень доказательности 3, класс рекомендаций В):

- Возраст.
- Оценка высших корковых функций и поведения.
- Клинические признаки припадка.
- 1. Симптомы, наблюдающиеся во время припадка:
 - Аура: субъективные ощущения.
 - Поведение: изменения настроения или поведения до начала припадка.
 - Симптомы до начала припадка: описываются пациентом или свидетелем припадка.
 - Голосовые симптомы: крик или удушье, нечленораздельная речь.
 - Двигательные нарушения: мотание головой, закатывание глаз, запрокидывание головы, подергивания (ритмические), ригидность, амбулаторные автоматизмы (бессмысленные движения, например, поиск, застегивание и расстегивание одежды, причмокивание губами); генерализованные или фокальные движения.
 - Дыхание: изменение типа дыхания, остановка дыхания, цианоз.
 - Вегетативные расстройства: расширение зрачков, слюноотечение, изменение ритма дыхания и сердечного ритма, непроизвольное мочеиспускание и дефекация, бледность кожных покровов, рвота.
 - Потеря сознания или невозможность понимать обращенную речь или говорить.
- 2. Симптомы, наблюдающиеся после припадка:
 - Амнезия.
 - Дезориентация.
 - Вялость, заторможенность, апатия.
 - Сонливость.
 - Головная боль и боли в мышцах.
 - Паралич Тодда.

- Тошнота или рвота.
- Ритм сна/бодрствования.
- Сопутствующие симптомы/состояния: лихорадка, инфекционное заболевание, травма, дегидратация, артериальная гипертензия.
- Провоцирующие факторы: депривация сна, интоксикация, фотостимуляция, другие стимулы.
- Сопутствующие заболевания (предшествующие или текущие).
- Эпилепсия/припадки в семейном анамнезе [7].

Рекомендуется проведение следующего обследования (уровень доказательности 3, класс рекомендаций В):

- Общее соматическое обследование.
- Неврологическое обследование.

Из всего многообразия симптомов надежными индикаторами эпилептической природы судорожного припадка являются цианоз и, в меньшей степени, гиперсаливация (сопутствующие симптомы) и прикусывание языка и дезориентация (симптомы, появляющиеся после припадка).

Закрытые во время тонико-клонической фазы припадка глаза свидетельствуют в пользу диссоциативного припадка с чувствительностью 96 % и специфичностью 98 % [7].

Рекомендуется проведение следующих биохимических исследований крови (уровень доказательности 2, класс рекомендаций В):

- Общий анализ крови.
- Глюкоза.
- Мочевина.
- Электролиты.
- Кальций.
- Креатинин.
- АлТ, АсТ.
- Креатинкиназа/пролактин.
- Анализ мочи.
- Токсикологические тесты (где необходимо).

За исключением детей первых 6 мес. жизни, у которых гипонатриемия (<125 мМ/л) в 70 % случаев сопутствует эпилептическим припадкам, метаболические нарушения (гипер- и гипогликемия, электролитные нарушения и др.) редко обнаруживаются у детей и взрослых при биохимическом/гематологическом скрининге после припадка (уровни доказательности 1 и 2) [7].

Для дифференцирования между эпилептическими припадками и психогенными неэпилептическими припадками полезно определение уровня пролактина в сыворотке (двукратное превышение базального уровня или >36 нг/мл), что позволяет предположить либо генерализованные тонико-клонические, либо комплексные парциальные припадки (уровни доказательности 1 и 2) [7, 8].

Рекомендуется проведение электроэнцефалографии (ЭЭГ) (уровень доказательности 3, класс рекомендаций В):

У детей с первым припадком наличие фокального замедления или эпилептиформной активности на ЭЭГ повышают риск рецидива припадка (уровень доказательности 1) [7].

У детей с криптогенным припадком риск рецидива удваивается при обнаружении патологических изменений на ЭЭГ (уровень доказательности 1) [7].

У взрослых прогностическая ценность ЭЭГ в отношении риска рецидива меньше. Если стандартная ЭЭГ, записанная во время бодрствования, неинформативна, рекомендуется записать ЭЭГ на фоне сна (уровень доказательности 2, класс рекомендаций В) [7].

ЭЭГ, записанная в течение 24 ч после припадка, с большей степенью вероятности помогает выявить эпилептиформную активность, чем записанная в последующие дни [7].

Напротив, замедление базальной активности ЭЭГ через 24-48 часов после припадка может быть преходящим и должно интерпретироваться с осторожностью [7].

Рекомендуется проведение компьютерной томографии (КТ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ) головного мозга (уровень доказательности 2, класс рекомендаций В):

Хотя патологические изменения можно обнаружить почти у половины взрослых и почти у одной трети детей, вклад нейровизуализационных методов исследования ограничен у пациентов с имеющимися эпилептогенными повреждениями мозга и/или парциальными припадками (уровни доказательности 1 и 2) [7].

Нет данных о том, что при неотложных состояниях МРТ лучше, чем КТ (по крайней мере, у детей) [7].

Ценность КТ-исследования при отсутствии патологических изменений неврологического статуса и ЭЭГ составила 5-10 % [8].

Несмотря на то, что до 1/3 детей имеют патологические изменения, которые выявляются с помощью нейровизуализации, большинство этих находок не влияют на дальнейшую тактику лечения и ведения пациентов, например, на необходимость госпитализации и назначение дальнейшего обследования [8].

Показанная к исследованию цереброспинальной жидкости (уровень доказательности 2, класс рекомендаций В).

Благодаря высокой чувствительности и специфичности исследование спинномозговой жидкости обычно выполняют при фебрильных припадках, сопровождающихся менингеальными симптомами, для исключения инфекции головного мозга. У детей до 6-месячного возраста с нарушением сознания и неполным восстановлением сознания в спинномозговой жидкости могут наблюдаться патологические изменения даже при отсутствии симптомов раздражения мозговых оболочек. Напротив, ценность исследования спинномозговой жидкости у пациентов с первым нефебрильным припадком до сих пор не определена (уровни доказательности 2 и 3). [7].

Лечение (уровень доказательности 3, класс рекомендаций В)

При наличии первого острого симптоматического припадка (метаболическая энцефалопатия, острая травма ЦНС у пациентов с устранимым лежащим в основе припадка состоянием) рекомендуется лечение заболевания, явившегося причиной припадка.

Симптоматическая терапия первого неспровоцированного припадка неправомерна, если только припадок не является эпилептическим статусом [7, 9, 10].

Решение о начале лечения противоэпилептическими средствами после первого припадка в значительной мере зависит от риска рецидива. Хотя этот риск может существенно различаться в разных случаях, он самый высокий у пациентов с наличием патологических изменений ЭЭГ и подтвержденной (документально) травмой головного мозга. В целом риск рецидива самый высокий в течение первых 12 месяцев и снижается почти до 0 через 2 года после припадка. В исследованиях, соответствующих первому и второму уровням доказательности, показано, что лечение первого непровоцируемого припадка снижает риск рецидива в последующие 2 года, но не влияет на отдаленные исходы как у детей, так и у взрослых [7, 8, 9].

Можно рассмотреть возможность лечения у больных с повышенным риском рецидива (по данным электрофизиологических и визуализационных методов исследования; чаще всего это структурные аномалии ЦНС и/или патологические изменения ЭЭГ) и/или у тех, у кого с учетом социальных, эмоциональных и индивидуальных последствий как рецидива припадков, так и лечения самого по себе, соотношение риск/польза склоняется в пользу последней [11, 12, 13].

Для того, чтобы оценить риск рецидива, провести дифференциальный диагноз и принять решение о назначении лечения, необходима консультация невролога, который специализируется по проблеме эпилепсии. Вот почему все пациенты, с впервые развившимся судорожным припадком должны быть проконсультированы в специализированных центрах или кабинетах в течение 1-2 недель после припадка. Так как поиск дополнительной информации при ведении пациентов, у которых впервые развился судорожный припадок, требует времени, а его проведение и хорошая организация в настоящее время обязательны, актуальна проблема организации специализированных структурных подразделений по работе с пациентами, страдающими эпилепсией. Примером такой структуры в Республике Беларусь может быть отделение пароксизмальных состояний при Витебском областном диагностическом центре. В его составе организован кабинет по приему пациентов с впервые развившимся судорожным припадком и некурабельной эпилепсией для взрослых и детей. Это позволило проводить раннюю диагностику объемных образований головного мозга и дифференциальную диагностику в соответствии со стандартами диагностики эпилепсии, снизить число госпитализаций пациентов с эпилепсией на 30 % и повысить качество жизни пациентов с пароксизмальными состояниями.

ЛИТЕРАТУРА

1. Hirtz D., Berg A., Bettis D., Camfield C. et al. Practice parameter: Treatment of the child with a first unprovoked seizure: Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the Practice Committee of the Child neurology Society. // Neurology. 2003. – Vol. 60. – P. 166-175.

2. Beghi E. The management of a first seizure – Still a major debate. // Epilepsia. 2008. – Vol. 49 (Suppl.1). – P.1.
3. Perrig S., Jallon P. Is the first seizure truly epileptic? // Epilepsia. 2008. – Vol. 49 (Suppl. 1). – P. 2-7.
4. W.Allen Hauser, Beghi E. First seizure definitions and worldwide incidence and mortality. // Epilepsia. 2008. – Vol. 49 (Suppl.1). – P. 8-12.
5. Anne T.Berg. Risk of recurrence after a first unprovoked seizure. // Epilepsia. 2008. – Vol. 49 (Suppl.1). – P. 13-18.
6. Pohlmann-Eden B., Newton M. First seizure: EEG and neuroimaging following an epileptic seizure. // Epilepsia. 2008. – Vol. 49 (Suppl. 1). – P. 19-25.
7. Beghi E., Giovanni De Maria, Gobbi G. et al. Diagnosis and treatment of the First Epileptic Seizure: Guidelines of the Italian League Against epilepsy. // Epilepsia. 2006. – Vol. 47 (Suppl.5). – P. 2-8.
8. Hirtz D., Ashwal S., Berg A. et al. Practice parameter: Evaluating a first nonfebrile seizure in children: Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology, the Child Neurology Society, and the American Epilepsy Society. // Neurology. 2000. – Vol. 55. – P. 616-623.
9. David W. Chadwick. The treatment of the first seizure: the benefits. // Epilepsia. 2008. – Vol. 49 (Suppl.1). – P. 26-28.
10. Perucca E. The treatment of the first seizure: The risks. // Epilepsia. 2008. – Vol. 49 (Suppl. 1). – P. 29-34.
11. Beghi E. General conclusions and recommendations. // Epilepsia. 2008. – Vol. 49 (Suppl. 1). – P. 58-61.
12. Dominic C. Heaney, Gail S.Bell, Josemir W.Sander. The socioeconomic, cultural and emotional implications of starting or withholding treatment in a patient with a first seizure. // Epilepsia. 2008. – Vol. 49 (Suppl.1). – P. 35-39.
13. Linda J.Stephen, Martin J.Brodie. Special problems: Adults and elderly. // Epilepsy. 2008. – Vol. 49(Suppl. 1). – P. 45-49.

ПРИЛОЖЕНИЕ 1

Степени достоверности данных

(цит. по: European Handbook of Neurological Management. Edited by Richard Hughes, Michael Brainin and Nils Erik Gilhus, Blackwell Publishing Ltd., 2007)

Классы рекомендаций

Класс I. Проспективное исследование широкого спектра лиц, у которых подозревается данное состояние, с использованием «золотого стандарта» со скрытым анализом результатов и возможностью использования адекватных методов исследования с высокой диагностической точностью.

Класс II. Проспективное исследование узкого спектра лиц, у которых подозревается данное состояние или хорошо организованное ретроспективное исследование широкого спектра лиц, с установленным диагнозом (с использованием «золотого стандарта») в сравнении с широким спектром контрольных случаев со скрытым анализом результатов и возможностью использования адекватных методов исследования с высокой диагностической точностью.

Класс III. Данные ретроспективных исследований, в которых участвовали либо пациенты с установленным диагнозом, либо небольшое количество контролей со скрытым анализом результатов. **Класс IV.** Любое исследование без скрытого анализа результатов или данные, основанные только на мнении экспертов, или описательной серии случаев (без контролей).

Уровни рекомендаций

Уровень А (диагностические мероприятия оценены как прогностически полезные или бесполезные) – требуется как минимум одно исследование класса I с убедительными результатами или как минимум 2 не противоречащих друг другу исследования класса II.

Уровень В (диагностические мероприятия оценены как вероятно прогностически полезные или бесполезные) – требуется как минимум одно исследование класса II с убедительными результатами или большое количество исследований класса III.

Уровень С (диагностические мероприятия оценены как возможно прогностически полезные или бесполезные) – требуются убедительные данные не менее, чем 2 исследований класса III.

PRACTICAL ASPECTS OF MEDICAL CARE ORGANIZATION FOR PATIENTS WITH THE FIRST CONVULSIVE SEIZURE

A.D. Naumov¹, G.I. Naumova², O.I. Prusakova³, N.S. Deikalo³, I.G. Randarenko³, A.G. Brestsky³, Y.A. Sachek⁴

¹ Educational Institution "Vitebsk State Academy of Veterinary Medicine"

² Health Care Institution "Vitebsk Regional Diagnostic Center"

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

⁴ Health Care Institution "Vitebsk City Clinical Hospital of Emergency Medical Care"

Abstract

The first seizure is one or more seizures that have developed in the patient for the first time and can be repeated within 24 hours, with complete restoration of consciousness between them. To determine the prognosis of the first epileptic seizure and the development of therapeutic tactics, it is recommended in addition to clinical characteristics that have evidence level 3, recommendation class B, to carry out general physical and neurological examination (evidence level: 3, recommendation class B), biochemical blood test (evidence level: 2, recommendation class B), electroencephalography (evidence level 3, recommendation class B) and computer tomography (CT) or magnetic resonance imaging (MRI) of brain (evidence level: 2, recommendation class B).

In the presence of the first acute symptomatic seizure (metabolic encephalopathy, acute CNS trauma in patients with curable underlying seizure condition), the treatment of the disease that caused the seizure is recommended. Symptomatic therapy of the first unprovoked seizure is unjustified, unless the seizure is an epileptic status.

Key words: convulsive seizure, epileptic status, brain.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ РЕСВЕРАТРОЛА ДЛЯ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ ПОСЛЕДСТВИЙ, ВЫЗВАННЫХ ПРЕНАТАЛЬНЫМ СТРЕССОМ

Л.Е. Беляева, В.А. Куликов

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»

Реферат

В обзоре анализируются результаты экспериментальных исследований использования полифенола ресвератрола, вводимого животным на фоне беременности, развивающейся в неблагоприятных условиях, для минимизации последствий пренатального стресса. Особое внимание уделяется способности ресвератрола предотвращать нарушения поведения животных, перенесших пренатальный стресс, и корригировать дисфункцию эндотелия кровеносных сосудов у этих животных. Обсуждаются механизмы такого действия ресвератрола.

Ключевые слова: пренатальный стресс, последствия, ресвератрол.

В 1998 г. английский эпидемиолог D. J. Barker сформулировал теорию внутриматочного программирования болезней [1], в соответствии с которой воздействие неблагоприятных факторов внешней и внутренней среды на беременную женщину способно вызвать у нее так называемый «адаптивный ответ», в свою очередь, вызывающий ответную реакцию у плода. Она может проявляться: изменением экспрессии генов и модификацией действия факторов транскрипции; изменением метаболических процессов в органах и тканях; модификацией синтеза и секреции гормонов, факторов роста и различных биологически активных веществ; изменением характера чувствительности рецепторов, а также других клеточных «молекулярных мишеней» к этим веществам [2]. Практически все системы организмов, перенесших пренатальный стресс, имеют морфологические и/или функциональные нарушения различной степени выраженности [3], что приводит к программированию целого ряда заболеваний, уменьшению продолжительности жизни таких индивидуумов, снижению качества их жизни и социального статуса [4, 5]. Более того, негативные последствия пренатального стресса «передаются» последующим поколениям [6]. Таким образом, пренатальный стресс имеет серьезные медицинские и социальные последствия. К сожалению, действие стрессоров на организм беременных женщин не всегда предотвратимо, и в таких условиях проблема минимизации последствий пренатального стресса особо актуальна. Нам представляется, что в этих условиях целесообразно использование нутрицевтиков – веществ, содержащихся в пищевых продуктах и обладающих доказанной биологической активностью. Одним из таких веществ может быть полифенол ресвератрол.

Ресвератрол (3,5,4'-тригидроксистильбен) относится к группе флавоноидов, т. е. веществ растительного происхождения, подавляющих рост паразитов и вырабатываемых клетками растений в ответ на повреждение, вызванное механическими факторами, ультрафиолетовым излучением, химическими веществами, а также патогенными грибами и вирусами [7]. Впервые

ресвератрол был выделен японским исследователем доктором Mishio Takaoka [8] в 1940 г. из корней белой чемерицы, хотя известно, что это вещество входило в состав рецептов лекарств восточной медицины на протяжении более 2 000 лет. Ресвератрол содержится не менее, чем в 70 видах растений, включая чернику, голубику, черную смородину, гранаты, арахис, красный виноград (высокие концентрации этого полифенола обнаружены в его кожуре, косточках, деревянистых ножках и веточках) [9]. По химической структуре ресвератрол относится к полифенолам. В составе его молекулы имеются два фенольных кольца, соединенных между собой двойной стириновой связью. Наличие двойной связи объясняет существование двух пространственных изомеров – цис- и транс-ресвератрола, причем последний является более стабильным и биологически активным соединением [10]. При пероральном приеме ресвератрол обладает низкой биодоступностью, которая, впрочем, повышается в утренние часы и при его введении в организм одновременно с карбоксиметилцеллюлозой; коротким периодом полувыведения, а также химической нестабильностью [11, 12]. После всасывания ресвератрол быстро метаболизируется в печени, где он связывается с остатками глюкуроновой и серной кислот. Метаболиты ресвератрола также обладают биологической активностью [13]. В плазме крови ресвератрол связывается с альбуминами и липопротеинами низкой плотности. Выводится из организма ресвератрол с мочой и калом.

Ресвератрол обладает антиоксидантным, противовоспалительным, противоопухолевым, кардиопротекторным, нейропротекторным и многими другими свойствами [7]. Антиоксидантное действие ресвератрола комплексное, и обусловлено его способностью выступать в роли «скавенджера» не только активных форм кислорода, но и липидных и углеводородных радикалов, а также его способностью стимулировать экспрессию антиоксидантных ферментов [14]. Учитывая, что одним из важнейших механизмов раннего программирования заболеваний человека, обусловленного воз-

действием неблагоприятных факторов на материнский организм, является окислительный стресс [15], использование ресвератрола для предотвращения негативных последствий пренатального программирования патогенетически обоснованно. Так, ресвератрол, вводимый в организм беременных крыс (20 мг/кг/сут.), получавших пищу с низким содержанием в ней белка, в течение всей беременности, способствовал уменьшению образования в плаценте, а также в печени плодов активных форм кислорода (АФК) и малонового диальдегида (МДА) [16]. В исследовании, опубликованном А. Shan и соавт., было показано, что реперфузионное повреждение миокарда крыс, получавших диету с высоким содержанием в ней насыщенных жиров, и родившихся у матерей, которых подвергали экзогенной нормобарической гипоксии путем помещения беременных крыс в камеру, аэрируемую воздухом с 11 % содержанием в ней кислорода, характеризовалось повышенным образованием АФК в миокарде, по сравнению с таковым в группе крыс, родившихся у контрольных животных и получавших стандартную диету, на препарате изолированного сердца которых было воспроизведено ишемически-реперфузионное повреждение миокарда. При этом введение ресвератрола в диету в постнатальном периоде препятствовало выраженному окислительному стрессу и способствовало более быстрому восстановлению сократительной функции миокарда при моделировании синдрома «ишемии-реперфузии» на препарате изолированного сердца крыс группы «пренатальная гипоксия+диета с высоким содержанием жиров в постнатальном периоде» [17].

Пожалуй, наиболее хорошо изучено изменение функционирования нервной системы плода после пренатального стресса. У таких организмов нарушаются когнитивные функции (особенно способность к обучению и запоминанию), создаются предпосылки для развития синдрома дефицита внимания и гиперактивности, депрессивных расстройств, шизофрении и аутизма в последующей жизни [4]. Основными патогенетическими механизмами таких расстройств являются: (1) изменения образования, действия, повторного захвата и разрушения нейротрансмиттеров; (2) нарушения нейрогенеза; (3) усиленная гибель клеток ЦНС в результате некроза, апоптоза или аутофагии; (4) локальное воспаление в ЦНС. Ресвератрол способен вмешиваться в эти патогенетические механизмы, предупреждая и/или минимизируя указанные выше расстройства. По крайней мере, такие эффекты ресвератрола были обнаружены в экспериментальных моделях стресса, моделируемого у половозрелых животных. Так, при однократном внутрибрюшинном введении самцам крыс линии Вистар транс-ресвератрола в дозе 10 или 20 мг/кг за 30 мин. до выполнения теста принудительного плавания в тесте было выявлено статистически значимое уменьшение времени иммобилизации крыс [18], что свидетельствует о его влиянии на ЦНС и антидепрессантном действии. Введение ресвератрола (80 мг/кг/внутрибрюшинно) в течение всего времени моделирования «хронического непредсказуемого стресса» способствовало предупреждению постстрессорных поведенческих нарушений

у крыс-самцов линии Вистар, снижению интенсивности ПОЛ, повышению активности СОД в гиппокампе, а также изменению активности протеинкиназ Akt и mTOR [19]. Известно, что протеинкиназа mTOR является «сенсором» нутритивного статуса клеток, и, наряду с протеинкиназой Akt, вовлечена в регуляцию многочисленных сигнальных путей. На такой же модели «хронического непредсказуемого стресса» было показано, что 35-дневное внутрибрюшинное введение ресвератрола в дозе 20 мг/кг способствовало улучшению нарушенной пространственной ориентации крыс; кроме того, ресвератрол способствовал снижению повышенных концентраций провоспалительных цитокинов ФНО- α и ИЛ-1 в крови крыс [20]. Следовательно, антидепрессантное действие ресвератрола могло быть обусловлено подавлением локального воспаления в головном мозге. В другой экспериментальной модели аутизма, воспроизводимого у крыс путем введения им пропионовой кислоты в переднюю часть латерального желудочка мозга, 28-дневное внутрибрюшинное введение ресвератрола в дозе 5, 10 или 15 мг/кг дозозависимо нивелировало измененные поведенческие расстройства экспериментальных животных, а также способствовало уменьшению выраженности окислительного и нитрозилирующего стресса, предотвращало дисфункцию митохондрий, способствовало снижению повышенной концентрации ФНО- α и снижению повышенной экспрессии матриксной металлопротеиназы-9 [21]. Противовоспалительное действие ресвератрола во многом обусловлено и его способностью подавлять активацию ключевого ядерного фактора транскрипции, запускающего развитие воспаления – NF- κ B. Такое действие ресвератрола было обнаружено в нейронах крыс гиппокампа и коры мозга, получавших внутрижелудочно этанол в течение первых двух недель постнатального развития, в течение которых процессы синаптогенеза у крыс максимально выражены. В этих нейронах под влиянием ресвератрола также уменьшалась экспрессия каспазы 3, что свидетельствует о способности ресвератрола подавлять апоптоз нейронов, вызванных действием этанола [22]. Антиапоптотическое действие ресвератрола при хроническом иммобилизационном стрессе было также показано группой Wang X.: внутрибрюшинное введение ресвератрола крысам в дозе 80 мг/кг в течение 3 недель способствовало увеличению экспрессии в нейронах гиппокампа мозгового нейротрофического фактора (BDNF), сниженной после иммобилизационного стресса, а также способствовало увеличению содержания в этих нейронах мРНК белка Bcl-2, относящегося к группе антиапоптотических белков семейства Bcl [23].

Показано, что ресвератрол способен корректировать последствия, вызванные неблагоприятными условиями перинатального периода у экспериментальных животных. Так, введение ресвератрола в организм беременных крыс, подвергавшихся иммобилизационному стрессу во время беременности, предотвращало снижение количества митохондрий в нейронах гиппокампа новорожденного потомства. Такое действие ресвератрола было обусловлено его способностью

активировать АМФ-зависимую протеинкиназу в нейронах гиппокампа потомства, перенесшего пренатальный стресс, что, в конечном итоге, способствовало уменьшению выраженности «окислительного стресса» и улучшению когнитивных функций такого потомства [24]. Ресвератрол также уменьшал выраженность окислительного стресса в гомогенате мозга 40-дневного потомства крыс, подвергавшихся иммобилизационному стрессу во время беременности, что, по-видимому, было одной из причин минимизации повреждения нейронов зубчатой извилины пренатально стрессированных крыс [25]. Этой же группой исследователей было установлено, что под влиянием ресвератрола повышалась сниженная в результате пренатального стресса экспрессия BDNF [26], что отчасти объясняет возможность коррекции с помощью ресвератрола нарушений нейрогенеза, вызванных пренатальным стрессом. Нами было показано, что под влиянием ресвератрола, вводимого беременным крысам (10 мг/кг/сут.), подвергавшимся хроническому стрессу (3-кратному лишению пищи в течение суток при потреблении воды *ad libitum*, 2-кратной 20-минутной иммобилизации в воде комнатной температуры, 2-кратному контакту с экскрементами кошек в течение суток), у их потомства повышалась сниженная двигательная активность и снижалась тревожность, выявляемые в тесте «открытое поле». Ресвератрол также способствовал снижению повышенной чувствительности к вызывающим боль тепловым стимулам и восстанавливал нарушенные моторно-координационные функции у пренатально стрессированного потомства. Эффекты от введения ресвератрола беременным крысам сохранялись у их потомства вплоть до 3-месячного возраста [27]. Таким образом, многочисленные данные экспериментальных исследований свидетельствуют о способности ресвератрола корректировать морфологические и функциональные расстройства ЦНС организмов, перенесших пренатальный стресс.

Сердечно-сосудистая система организмов, матери которых подвергались действию стрессоров во время беременности, также страдает, что характеризуется нарушениями активности ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, гипертрофией миокарда и его электрическим «ремоделированием», развитием дисфункции эндотелиоцитов кровеносных сосудов и др. [28-30]. Помимо окислительного стресса, в основе патогенеза таких нарушений могут быть и эпигенетические механизмы, в частности, изменение характера химической модификации ДНК, действия «некодирующих» РНК и химическая модификация белков-гистонов. В процессах ацетилирования/деацетилирования белков-гистонов, одной из важнейших их химических модификаций, участвуют ферменты гистоновые ацетилазы и деацетилазы, соответственно. В эндотелиоцитах наилучшим образом изучено действие гистоновой деацетилазы сиртуина 1. Сиртуин 1 (SIRT1) – НАД⁺-зависимая гистоновая деацетилаза, аналог белка Sir2 у дрожжей, сосредоточенная в ядре и цитоплазме, удаляющая ацетильные группы от остатков аминокислот. В результате действия SIRT1 степень ацетилирования гистоновых и негистоновых бел-

ков уменьшается, изменяются процессы транскрипции генов и посттрансляционная модификация белков, что сопровождается изменением фенотипических свойств клеток. Показано, что в эндотелиоцитах SIRT1 напрямую активирует эндотелиоцитарную NO-синтазу (eNOS) посредством переноса ацетильных групп от остатков лизина в области кальмодулин-связывающего домена этого фермента к НАД⁺ [31]. Поскольку SIRT1 – редокс-зависимый протеин, важнейшим регулятором активности которого является НАД⁺, содержание которого отражает «энергетический статус» клетки, не удивительно, что при окислительном стрессе, являющемся универсальным механизмом дисфункции эндотелия, образование и активность этой гистоновой деацетилазы страдают [32]. Дисфункция эндотелиоцитов кровеносных сосудов может программироваться еще внутриутробно. Например, у крыс-самцов, матери которых испытывали голод во время беременности, выявлялась повышенная чувствительность кровеносных сосудов к эндотелину – мощному вазоконстриктору [33]. У потомства крыс, получавших во время беременности редуцированную диету, отмечались стойкое повышение среднего артериального давления и нарушение эндотелий зависимой (в ответ на введение ацетилхолина, брадикинина и субстанции Р) вазодилатации различных артериальных сосудов [34, 35]. У таких животных снижалось содержание eNOS, и уменьшалась ее активность в эндотелиоцитах аорты [36], а также снижалось содержание гуанилатциклазы и цГМФ в гладкомышечных клетках мозговых артерий [34]. Нами было показано, что «хронический непредсказуемый стресс» у беременных крыс способствует нарушению механизмов регуляции тонуса коронарных сосудов у их половозрелого потомства-самцов вследствие гиперпродукции оксида азота индуцибельной NO-синтазой (iNOS) [37], в то время как у самок выявлялись косвенные признаки недостаточного образования NO эндотелиоцитарной NO-синтазой. Более того, нами было обнаружено уменьшение экспрессии SIRT1 в эндотелиоцитах и периваскулярных клетках коронарных сосудов пренатально стрессированного потомства [38].

Ресвератрол, способный повышать активность SIRT1 и стимулировать экспрессию eNOS [39], может устранять признаки дисфункции эндотелиоцитов кровеносных сосудов [40]. В эндотелиоцитах ресвератрол, стимулируя экспрессию SIRT1, вызывает деацетилирование не только eNOS с последующим увеличением ее активности и восстановлением эндотелий зависимой вазодилатации кольца аорты, но и деацетилирование различных факторов ядерной транскрипции, что устраняет провоспалительный и протромбогенный фенотип этих клеток [41]. Еще одним объяснением механизма коррекции дисфункции эндотелиоцитов под влиянием ресвератрола является его способность вызывать экспрессию фактора транскрипции «Kruppel-like 2 factor» (KLF2) [42], который не только активирует eNOS, но также способствует уменьшению экспрессии на поверхности этих клеток молекул клеточной адгезии и увеличению продукции эндотелиоцитами антиангиогенных факторов. Помимо восстановления нарушенной актив-

ности eNOS, ресвератрол способен снижать повышенную активность iNOS в различных типах клеток, включая клетки нервной и сердечно-сосудистой системы [43-46]. По-видимому, введение ресвератрола во время стресса беременным самкам вызывает стойкую репрессию гена iNOS у их потомства, которая сохраняется у них вплоть до половозрелого возраста. Доказано, что подобное действие ресвератрола может быть обусловлено как SIRT1-зависимыми механизмами, например, вследствие деацетилирования субъединицы p65 ядерного фактора транскрипции NF- κ B [47], так и SIRT1-независимыми механизмами, например, с помощью посттрансляционной модификации активности гена iNOS путем изменения стабильности мРНК iNOS. Нами было выявлено накопление гистоновой деацетилазы сиртуина-1 в кардиомиоцитах и эндотелиоцитах коронарных сосудов крыс, матери которых подвергались действию стрессоров во время беременности и получали при этом ресвератрол [38]. Более того, введение ресвератрола беременным крысам на фоне моделирования у них стресса ограничивало выраженность морфологических изменений в миокарде их половозрелого потомства, способствовало повышению базального тонуса сосудов сердца, а также увеличению силовых и скоростных показателей сократительной функции сердец, изолированных из организмов их половозрелого потомства, в том числе, и благодаря изменению активности NO-синтазы у пренатально стрессированного потомства.

Таким образом, имеются убедительные доказательства того, что введение полифенола ресвератрола в организм беременных экспериментальных животных на фоне моделирования у них стресса существенным образом предупреждает морфологические и функциональные изменения ключевых систем организма, от адекватного функционирования которых зависят не только продолжительность, но и качество жизни. Изложенные выше факты указывают на целесообразность проведения дальнейших исследований эффективности и безопасности использования ресвератрола во время беременности, протекающей в неблагоприятных условиях, для минимизации последствий пренатального стресса.

ЛИТЕРАТУРА

1. Barker, D. J. P. In utero programming of chronic disease / D. J. P. Barker // Clin. Sci. – 1998. – Vol. 95. – P. 115-128.
2. Беляева, Л. Е. Гинекологическая эндокринология: патофизиологические основы / Беляева Л. Е., Шебеко В. И. – Москва: Мед. лит, 2009. – С. 90 – 91.
3. Barker, D.J. Mother, babies, and disease in later life / D.J. Barker // BMJ. -1994. – P. 1-12; 132-134.
4. Szubert, S. Impact of stress on plasticity of brain structures and development of chosen psychiatric disorders / S. Szubert, A. Florkowski, K. Bobicska // Pol. Merkur. Lekarski. – 2008. – Vol. 24. – P. 140–162.
5. Bercovich, E. Long-term health effects in adults born during the Holocaust / E. Bercovich, L. Keinan-Boker, S.M. Shasha // Isr Med Assoc J. – 2014. – Vol. 16. – P. 203-207.
6. Epigenetic transmission of the impact of early stress across generations / T.B. Franklin [et al.] // Biol Psychiatry. – 2010. – Vol. 68. – P.408-415.
7. Properties of resveratrol: in vitro and in vivo studies about metabolism, bioavailability, and biological effects in animal models and humans / J. Gambini [et al.] // Oxid. Med. Cell. Long. – 2015. – Vol. 2015. – Article ID 837042. – P. 1-13.
8. Takaoka, M. Of the phenolic substances of white hellebore (*Veratrum grandifolium* Loes fil). / M.Takaoka // J.Fac. Sci. Hokkaido Imperial University. – 1940. – Vol. 3. – P. 1-16.
9. Bioactive compounds and antioxidant activity in different types of berries / S. Skrovankova [et al.] // Int. J. Mol. Sci. – 2015. – Vol. 16. – P. 24673-24706.
10. Trela, B.C. Resveratrol: isomeric molar absorptivities and stability / B.C. Trela, A.L. Waterhouse // J. Agric. Food Chem. – 1996. – Vol. 44, №5. – P. 1523-1527.
11. Pharmacokinetic and safety profile of trans-resveratrol in a rising multiple-dose study in healthy volunteers / L. Almeida [et al.] // Mol. Nutr. Food Res. – 2009. – Vol. 53, Suppl. 1. – P. S7-S15.
12. The impact of aqueous solubility and dose on the pharmacokinetic profiles of resveratrol / S. Das [et al.] // Pharmaceut. Res. – 2008. – Vol. 25. – P. 2593-2600.
13. Pleiotropic mechanisms facilitated by resveratrol and its metabolites / B. Calamini [et al.] // Biochem. J. – 2010. – Vol. 429. – P. 273-282.
14. Resveratrol: new avenues for a natural compound in neuroprotection / M. Pallas [et al.] // Curr. Pharmacol. Des. – 2013. – Vol. 19, 38. – P. 6726-6731.
15. Effects of prenatal stress on free-radical lipid and protein oxidation and superoxide dismutase activity in cerebral cortex neurons and neuroglia in the rat brain / M.A. Flerov [et al.] // Neurosci. Behav. Physiol. – 2009. – Vol. 39, №4. – P. 371-375.
16. Resveratrol partially prevents oxidative stress and metabolic dysfunction in pregnant rats fed a low protein diet and their offspring / C.C. Vega [et al.] // J. Physiol. – 2016. – Vol. 594, №5. – P. 1483–1499.
17. Effect of resveratrol on metabolic and cardiovascular function in male and female adult offspring exposed to prenatal hypoxia and a high-fat diet / A. Shah [et al.] // J. Physiol. – 2016. – Vol. 594, №5. – P. 1465–1482.
18. The effects of resveratrol on rat behaviour in the forced swim test / J. Samardzić [et al.] // Srp. Arh. Celok. Lek. – 2013. – Vol. 141, № 9-10. – P. 582-585.
19. Resveratrol exerts antidepressant properties in the chronic unpredictable mild stress model through the regulation of oxidative stress and mTOR pathway in the rat hippocampus and prefrontal cortex / S. Liu [et al.] // Behav. Brain Res. – 2016. – Vol. 302. – P. 191-199.
20. Resveratrol exerts anti-inflammatory and neuroprotective effects to prevent memory deficits in rats exposed to chronic unpredictable mild stress / Y. Yazir [et al.] // Physiol. Behav. – 2015. – Vol. 138. – P. 297-304.
21. Bhandari, R. Resveratrol suppresses neuroinflammation in the experimental paradigm of autism spectrum disorders / R. Bhandari, A. Kuhad // Neurochem. Int. – 2017. – Vol. 103. – P. 8-23.
22. Tiwari, V. Resveratrol prevents alcohol-induced cognitive deficits and brain damage by blocking inflammatory signaling and cell death cascade in neonatal rat brain / V. Tiwari, K. Chopra // J. Neurochem. – 2011. – Vol. 117, №4. – P. 678-690.
23. Resveratrol reverses chronic restraint stress-induced depression-like behaviour: involvement of BDNF level, ERK

- phosphorylation and expression of Bcl-2 and Bax in rats / X. Wang [et al.] // *Brain Res. Bull.* – 2016. – Vol. 125. – P. 134-143.
24. AMPK activation prevents prenatal stress-induced cognitive impairment: modulation of mitochondrial content and oxidative stress / K. Cao [et al.] // *Free Radic. Biol. Med.* – 2014. – Vol. 75. – P. 156-166.
 25. Madhyastha, S. Resveratrol for prenatal-stress-induced oxidative damage in growing brain and its consequences on survival neurons / S. Madhyastha, S.S. Sahu, G. Rao // *J. Basic Clin. Physiol. Pharmacol.* – 2014. – Vol. 25, №1. – P. 63-72.
 26. Madhyastha, S. Resveratrol improves postnatal hippocampal neurogenesis and brain derived neurotrophic factor in prenatally stressed rats / S. Madhyastha, S. Sekhar, G. Rao // *Int. J. Dev. Neurosci.* – 2013. – Vol. 31, №7. – P. 580-585.
 27. Ресвератрол предупреждает нарушения поведения крыс, перенесших пренатальный стресс / Л.Е. Беляева [и др.] // *Вестник ВГМУ.* – 2017. – Т. 16, №4. – С. 37-47.
 28. Low birth weight is associated with higher adult total cholesterol concentration in men: Findings from an occupational cohort of 25,843 employees / A.A. Davies [et al.] // *Circulation.* – 2004. – Vol. 110. – P. 1258-1262.
 29. Impact of low birth weight and cardiovascular risk factors on endothelial function in early adult life / C.P. Leeson [et al.] // *Circulation.* – 2001. – Vol. 103. – P. 1264-1268.
 30. The metabolic syndrome in adults prenatally exposed to the Dutch famine / S.R. de Rooij [et al.] // *Am J Clin Nutr.* – 2007. – Vol. 86. – P. 1219-1224.
 31. SIRT1 promotes endothelium-dependent vascular relaxation by activating endothelial nitric oxide synthase / I. Mattagajasingh [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2007. – Vol. 104. – P. 14855-14860.
 32. Protective role of SIRT1 in diabetic vascular dysfunction / M. Orimo [et al.] // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* – 2009. – Vol. 29. – P. 889-894.
 33. Maternal under-nutrition leads to endothelial dysfunction in adult male rat offspring independent of postnatal diet / C. Torrens [et al.] // *Br J Nutr.* – 2009. – Vol. 101. – P. 27-33.
 34. Altered vascular function in fetal programming of hypertension / D. Lamireau [et al.] // *Stroke.* – 2002. – Vol. 33. – P. 2992-2998.
 35. Exaggerated vasomotor response to ANGII in rats with fetal programming of hypertension associated with exposure to a low-protein diet during gestation / C. Zydorczyk [et al.] // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* – 2006. – Vol. 291. – P. 1060-1068.
 36. Exposure to zinc deficiency in fetal and postnatal life determines nitric oxide system activity and arterial blood pressure levels in adult rats / A. Tomat [et al.] // *Br. J. Nutr.* – 2010. – Vol. 104, № 3. – P. 382-389.
 37. Влияние пренатального стресса на активность индуцибельной NO-синтазы в сердцах крыс-самцов / Л.Е. Беляева [и др.] // *Новости медико-биол. наук.* – 2017. – Т. 16, №1. – С. 126-130.
 38. Экспрессия сиртуина-1 в миокарде половозрелых крыс, перенесших пренатальный стресс / Л.Е. Беляева [и др.] // *Фундаментальные и прикладные науки - медицине: материалы международной конференции, Минск, 6 октября 2017 г.* // *Новости медико-биол. наук.* – 2017, Т. 16, №1. – С. 14-15.
 39. Xia, N. Resveratrol and endothelial nitric oxide / N. Xia, U. Förstermann, H. Li // *Molecules.* – 2014. – Vol. 19. – P. 16102-16121.
 40. Shear stress-induced mitochondrial biogenesis decreases the release of microparticles from endothelial cells / J.S. Kim [et al.] // *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* – 2015. – Vol. 309, №3. – P. H425-H433.
 41. Resveratrol inhibits inflammation and ameliorates insulin resistant endothelial dysfunction via regulation of AMP-activated protein kinase and sirtuin 1 activities / Z. Liu [et al.] // *J. Diabetes.* – 2016. – Vol. 8, №3. – P. 324-335.
 42. Activation of SIRT1 by resveratrol induces KLF2 expression conferring an endothelial vasoprotective phenotype / J. Gracia-Sancho [et al.] // *Cardiovasc. Res.* – 2010. – Vol. 85, №3. – P. 514-519.
 43. Resveratrol attenuates acute hypoxic injury in cardiomyocytes: correlation with inhibition of iNOS-NO signaling pathway / S. Wang [et al.] // *Eur. J. Pharm. Sci.* – 2011. – Vol. 44, №3. – P. 416-421.
 44. Nuclear factor-kappa β regulates Notch signaling in production of proinflammatory cytokines and nitric oxide in murine BV-2 microglial cells / Q. Cao [et al.] // *Neuroscience.* – 2011. – Vol. 192. – P. 140-154.
 45. Neuroprotective effect of resveratrol against late cerebral ischemia reperfusion induced oxidative stress damage involves upregulation of osteopontin and inhibition of interleukin-1 β / H. Al Dera [et al.] // *J. Physiol. Pharmacol.* – 2017. – Vol. 68, №1. – P. 47-56.
 46. Anti-inflammatory effect of resveratrol in human coronary arterial endothelial cells via induction of autophagy: implication for the treatment of Kawasaki disease / F.C. Huang [et al.] // *BMC Pharmacol. Toxicol.* – 2017. – Vol. 18, №1. doi: 10.1186/s40360-016-0109-2.
 47. SIRT1/Adenosine Monophosphate-Activated protein kinase α signaling enhances macrophage polarization to an anti-inflammatory phenotype in rheumatoid arthritis / S.Y. Park [et al.] // *Front. Immunol.* – 2017. – Vol. 8. – P. 1135.

APPLICATION OF RESVERATROL FOR PREVENTION OF PRENATAL STRESS OUTCOMES

L.E. Belyaeva, V.A. Kulikov

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

Abstract

The results of experimental investigations of polyphenol resveratrol introduction into pregnant animals, which were exposed to adverse stimuli, were analyzed in the present review. Special attention is given to the ability of resveratrol to prevent behavioural disorders and correct endothelial dysfunction of blood vessels of prenatally stressed experimental animals. Mechanisms of such resveratrol action are discussed.

Key words: prenatal stress, outcomes, resveratrol.

ПЕРИНАТАЛЬНЫЕ АСПЕКТЫ И ЧАСТОТА ОПЕРАЦИИ КЕСАРЕВА СЕЧЕНИЯ

С.Д. Шилова¹, И.И. Замара², О.С. Лобачевская², М.М. Гончаревич²¹УО «Белорусский государственный медицинский университет»²УЗ «2-ой городской родильный дом г. Минска»

Реферат

В данной статье была проанализирована динамика за последние 25 лет основных показаний к абдоминальному родоразрешению и перинатальных показателей при наиболее типичных в современном акушерстве показаниях. Мы проанализировали 365 историй с абдоминальным родоразрешением, проведенных в 1992-1994 годах, и 546 историй за 2015-2016 годы. Частота абдоминального родоразрешения составила 12,9% в девяностых годах и 29,5% в 2016 году. Перинатальная смертность в анализируемых периодах соответственно составила 13,4% и 1,3%. За 25 лет произошло увеличение абдоминального родоразрешения в 2,3 раза, снижение перинатальной смертности в 10 раз, и изменилась структура основных показаний.

Ключевые слова: кесарево сечение, перинатальная смертность..

АКТУАЛЬНОСТЬ

Реализация конституционных прав граждан на охрану здоровья, благоприятную окружающую среду, защиту семьи, материнства, отцовства и детства является важнейшей задачей социальной политики государства, и реализация этих приоритетов осуществляется через Государственную программу «Здоровье народа и демографическая безопасность Республики Беларусь» на 2016 - 2020 годы. Задачами подпрограммы 1 «Семья и детство» являются: совершенствование системы охраны здоровья матери и ребенка.

Целью настоящего исследования явился анализ динамики за последние 25 лет основных показаний к абдоминальному родоразрешению и перинатальных показателей при наиболее типичных в современном акушерстве показаниях.

Нами проведен анализ 365 историй с абдоминальным родоразрешением, проведенных в 1992-1994 годах, и 546 историй за 2015-2016 годы. Частота абдоминального родоразрешения в республике составила 12,9% в девяностых годах и 29,5% в 2016 году. Перинатальная смертность в анализируемые периоды соответственно составила 13,4% и 1,3%.

ОБСУЖДЕНИЕ

За 25 лет произошло увеличение абдоминального родоразрешения в 2,3 раза, снижение перинатальной смертности в 10 раз, и изменилась структура основных показаний. В девяностых годах ведущими показаниями явились: аномалии родовой деятельности (в основном

за счет дискоординации), клинически узкий таз, тяжелый гестоз.

В 2000-х годы на первое место вышел рубец на матке, а доля тазового предлежания плода, как показания для оперативного родоразрешения возросла в 2,4 раза. Снижение доли таких показаний, как предлежание и отслойка нормально расположенной плаценты, анатомически узкий таз, свидетельствует не о консервативном ведении родов при данной патологии (частота которой по отношению ко всем родам достаточно стабильна и составляет соответственно 0,3% и 4,4% на протяжении более 20 лет), а об изменении структуры показаний и все большем удельном весе относительных показаний.

Все показания к кесареву сечению можно разделить на 2 большие группы: ведущие (абсолютные) и совокупность показаний, чаще они же - сочетанные. Доля первых в двухтысячные годы составляет не более 15-10%, на сочетанные же показания приходится 85-90%. За счет последних и произошло увеличение частоты абдоминальных родов, что требует определенной дискуссии.

Откуда взялись сочетанные показания?

Во-первых, не оправдавший себя постулат восьмидесятых на возможность получения живого и здорового ребенка только путем операции кесарева сечения.

Во-вторых, наивная вера населения, воспитанная не без помощи медицинских работников, в гарантированность благополучного исхода кесарева сечения для матери и плода.

В-третьих, совершенно отсутствовала работа женских консультаций по подготовке супружеских пар

к родам, и как результат этого и многих других психосоматических факторов, имеем скачок аномалий родовой деятельности, «неуправляемости» родильниц в родах.

В-четвертых, легкость выполнения операции даже для начинающего врача и отсутствие надежных критериев оценки относительных показаний, все акушерские проблемы стали решаться только при помощи абдоминальных родов.

И в-пятых, правовая и социальная незащищенность врача перед родильницей, ее родственниками, администрацией всех уровней диктует вопреки здравому смыслу и целесообразности убеждать себя, коллег, родственников в абсолютности совокупных относительных показаний.

С другой стороны, порой у акушеров не хватает мужества, терпения и искусства провести неординарные роды через естественные родовые пути.

При анализе родов с ягодичным предлежанием стремительно увеличивается процент родоразрешения путем операции кесарева сечения. В 80-х годах абдоминальному родоразрешению подверглись лишь 14 % беременных с тазовым предлежанием плода, в 90-х - 81 %, в 2003 году этот показатель по республике составлял 3,1 от общего количества родов, и оперативным методом родоразрешалось - 77,2 %, в 2007 г. процент оперативного родоразрешения составил - 85,7 %, в 2016 г. - 93,3 %.

Мы уходим от классического акушерства, боясь за перинатальные исходы, и увлекаемся оперативной активностью, увеличивая показания при последующих беременностях для операции кесарева сечения.

Анализ родов при тазовом предлежании плода свидетельствует, что масса плодов более 3600 г составляет 24 %, при этом чистое ягодичное предлежание наблюдается в 82 %, из них нарушение членорасположения и разгибание головки встречается лишь у 13 % беременных. Наиболее частым (87-90 %) сопутствующим показанием была внутриутробная гипоксия плода, не подтвердившаяся в 40-45 % после родоразрешения.

Увеличение частоты абдоминального родоразрешения в группе женщин с аномалиями родовой деятельности несколько снижает перинатальные потери в то же время неонатальная заболеваемость составляет, 11 %, тогда как при родах через естественные родовые пути - 5 %.

Что объясняется скорее всего степенью тяжести осложнений родов, приведшим к операции кесарева сечения, пре- и интранатальными повреждениями плодов, а также нельзя исключить технические затруднения во время операции при гипертонусе тела и нижнего сегмента матки.

Несмотря на достаточное количество научных работ по ведению родов с рубцом на матке через естественные родовые пути, до настоящего времени наличие рубца на матке является одним из ведущих показаний к кесареву сечению.

Во-первых, не более 5 % беременных с рубцом на матке психологически готовы к спонтанным родам.

Во-вторых, ведение родов с рубцом на матке через естественные родовые пути возможно только в ста-

ционаре 2-4 уровня и высококвалифицированным акушером, что требует от него огромных духовных и моральных затрат.

За последние годы на базах клиник города только 2-3 % беременных с рубцом на матке после исключения всех факторов риска рожают через естественные родовые пути.

По республике роды с рубцом на матке имеют тенденцию к росту, если в 2003 году этот показатель был 4,15, и процент родоразрешения путем операции кесарева сечения составлял 95,1 %, в 2007 году он составил 5,4, и процент оперативного родоразрешения - 95,8, то в 2016 году этот показатель составил 11,4 от общего количества родов, и процент родоразрешения путем операции кесарева сечения составил - 97,5.

Мы ведь сейчас используем великолепный шовный материал, почему тогда у нас не растет процент родов через естественные родовые пути с рубцом на матке?

И еще одна тенденция: в регионах больше проводят родов с рубцом на матке и при ягодичном предлежании через естественные родовые пути, чем в г. Минске, где концентрируется высокий научный и технический потенциал.

Частота операции кесарева сечения возросла с 17,8 % в 2003 году, в 2007 году составила 20,9 % - плановые 2016, а операции составили 67,2 %, что огорчает.

Мы можем опять сослаться на перинатальные исходы, якобы много операций делается в интересах плода. Но от общего количества живорожденных путем операции кесарева сечения родилось - 34473-29,4 %. Из них с оценкой по шкале Апгар на 1 минуте 4-7 баллов - 7,3 %, с оценкой по шкале Апгар 0-3 балла на 1 минуте - 1,1 %, причем при плановой операции с оценкой по шкале Апгар на 1 минуте 4-7 баллов родилось 3,8 %, с оценкой по шкале Апгар на 1 минуте 0-3 балла - 0,3 %.

Таким образом, в интересах плода выполнено - 8,4 %. В остальных случаях на первом месте стоит показатель рубца на матке, ягодичное предлежание плода, сочетанные показания (слабость родовой сил и ФПН, агрессивное ведение родов с применением современных простагландинов и т.д.) А потом уже экстрагенитальная патология.

Мы не утверждаем, что снижение операции кесарева сечения является самоцелью, необходимо проводить анализ правомерности операций кесарева сечения - эффект от проведенного анализа не всегда радужный.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Утверждать, что операция кесарева сечения является абсолютно безопасной, ошибочное мнение. Сегодня наряду с умелым и квалифицированным медицинским персоналом необходимо иметь твердые гарантии от опасности эмболических и анестезиологических осложнений, кровотечения и т.д.

Второй момент, оперативный метод родоразрешения оказывает влияние и на дальнейшую репродуктивную функцию женщины.

Третий момент, родоразрешение путем операции

кесарева сечения увеличивает занятость койки в стационаре и длительность пребывания, что снижает экономический эффект от оказания качественной медицинской помощи.

Поиск оптимальной частоты кесарева сечения следует вести не по отношению ко всем родам, а лишь при той или иной акушерской патологии.

PERINATAL ASPECTS AND FREQUENCY OF CAESAREAN SECTION

S.D. Shilova¹, O.S. Lobachevskaya², I.I. Zamara², M. M. Goncharevich²

¹Educational institution «Belarusian State Medical University»

²«2-nd City maternity hospital Minsk»

Abstract

This article analyses the dynamics for the last 25 years of the main indications for Caesarean section and perinatal indicators in most typical modern obstetrical indications. We analysed 365 stories with abdominal delivery carried out in 1992-1994 and 546 stories for 2015-2016 years. The frequency of abdominal delivery amounted to 12,9% in the nineties and 29.5 % in the year 2016. Perinatal mortality in the analysed periods respectively amounted to 13,4% and 1,3% During 25 years there has been an increase in abdominal delivery in 2,3 times, reduction of perinatal mortality by 10 times and the structure of the main indications has changed.

Key words: Caesarean section, perinatal mortality.

ПРИМЕНЕНИЕ БИСФОСФОНАТОВ В ПРАКТИКЕ ВРАЧА С ТОЧКИ ЗРЕНИЯ ДОКАЗАТЕЛЬНОЙ МЕДИЦИНЫ

В.В. Шевцова

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»

Реферат

Обзор посвящен использованию бисфосфонатов у пациентов с различными заболеваниями костной системы. Рассматриваются возможности применения данных лекарственных средств у взрослых и в педиатрической практике, показания к применению и особенности их дозирования с точки зрения доказательной медицины.

Ключевые слова: бисфосфонаты, остеопороз, болезнь Педжета, множественная миелома, остеокласты, дети, несовершенный остеогенез.

Бисфосфонаты (БФ) известны химикам с XIX столетия. Их использовали в машиностроении для предупреждения коррозии, в текстильной и нефтяной промышленности, в роли удобрений и чистящих средств. Интерес к лекарственным средствам (ЛС) группы бисфосфонатов (БФ) возник около 25 лет назад в связи с поисками фармакологических средств для лечения остеопении [1].

ЛС группы БФ в настоящее время нашли применение у взрослых и в педиатрической практике. Признана ведущая роль использования их в профилактике и лечении остеопороза, в частности, его осложнений (переломы позвонков, шейки бедра и др.), в медикаментозном лечении заболеваний костно-мышечной системы с аномальной резорбцией костной ткани. И хотя эти лекарственные средства не оказывают прямого лечебного воздействия в виде блокирования упомянутых процессов, они эффективны для купирования в этих условиях болей, уменьшения использования анальгетиков, поддержания активности пациента и увеличения качества его жизни [2].

Важное значение лечение БФ имеет при глюкокортикоид-индуцированном остеопорозе (на фоне ревматоидного артрита, бронхиальной астмы и др.), который вызван лекарственно обусловленной гибелью остеокластов и замедлением формирования костного матрикса. В 2008 году для применения при остеопорозе FDA одобрила алендронат и ризедронат [1, 2]. Использование бисфосфонатов при болезни Педжета направлено на подавление процессов избыточного разрастания скелета и ломкости костной ткани, различных деформаций, болевого синдрома, артритов и вторичных переломов. В настоящее время FDA одобрены для применения в этом случае этидронат, памидронат, алендронат, тилудронат, ризедронат. Эффективность алендроновой кислоты для предупреждения вторичных переломов была доказана еще 15 лет назад [3, 4, 6].

Использование БФ при метастатических формах мелкоклеточного рака легких, щитовидной железы, толстой и прямой кишки в настоящее время изучается. Помимо уменьшения болевого синдрома при этих

заболеваниях, бисфосфонаты помогают решить задачу профилактики вторичных переломов, устранения синдрома гиперкальциемии. На сегодняшний день FDA одобрила для применения в онкологии золедроновую кислоту и памидронат [1].

Основным механизмом действия БФ является нарушение резорбции кости остеокластами. На сегодня, все препараты данной группы являются химически сходными – это аналоги естественного пирофосфата, однако механизмы действия у разных групп представлены по-разному за счет содержания в молекуле азотного остатка. БФ поглощаются остеокластами, которые после этого существенно замедляют свою деятельность, что замедляет процесс разрушения кости [4].

По химическому строению БФ подразделяют на две группы с учетом содержания в молекуле азотного остатка (таблица 1). При этом аминокислотные бисфосфонаты (АБФ) обладают более выраженным эффектом, чем «простые» БФ. Это обусловлено тем, что они не усваиваются остеокластами и, таким образом, ингибируют пути обмена мевалоната, блокируя фермент фамезил-дифосфат синтетазу, который разрушает специфический белок, что приводит к накоплению аномалий в остеокластах, ускоряет их апоптоз и приводит к снижению эффекта резорбции кости. Антирезорбтивное действие разных АБФ возрастает именно в зависимости от способности воздействовать на этот ферментный путь [1, 3].

БФ преимущественно поглощаются остеокластами в участках активной перестройки кости, в связи с чем эту группу препаратов можно рассматривать как селективные ЛС [5].

С учетом различий в строении, БФ имеют свои особенности применения при различных патологических состояниях, связанных с остеопенией.

Так, памидронат используется для лечения остеопороза, достоверно увеличивает плотность кости, имеет установленную значимую активность при костных метастазах [9].

В нескольких рандомизированных контролируемых клинических испытаниях была показана способность перорально используемого алендроната увеличивать

Таблица 1. Бисфосфонаты, используемые в клинической практике у взрослых.

Международное непатентованное наименование	Относительная активность	Дозы и режим дозирования (остеопороз)
Простые бисфосфонаты		
Этидронат	1	по 400 мг ежедневно 2 недели каждые 3 мес.
Тилудронат	10	40 мг в день
Клодронат	10	-
Аминобисфосфонаты		
Памидронат	100	30–80 мг каждые 4 мес.
Алендронат	1000	10 мг в день или 70 мг еженедельно
Ибандронат	1000	2,5 мг в день или 150 мг ежемесячно
Ризедронат	2000	5 мг в день или 35 мг еженедельно
Золедроновая кислота	10 000	5 мг в год

плотность костей и уменьшать риск переломов в условиях остеопороза у женщин в постменопаузальном периоде, доказана его эффективность при остеопорозе у мужчин, глюкокортикоид-индуцированном остеопорозе и в профилактике остеопороза у женщин [4, 6, 9]. Ежедневный прием (10 мг) оказался эквивалентен по результативности и частоте неблагоприятных реакций еженедельному (70 мг 1 раз в неделю). Требуемая продолжительность лечения алендронатом, как и некоторыми другими аминобисфосфонатами, в настоящее время еще изучается. *Bone et al.* продемонстрировали повышение плотности позвонков при лечении алендронатом на протяжении 10 лет. Вместе с тем плотность шейки бедра росла первые 3 года, а затем оставалась устойчивой [1]. В масштабном исследовании FLEX для женщин в постменопаузальном возрасте определяли влияние перерывов в приеме алендроната на плотность кости. После 5 лет терапии препаратом их рандомизировали в отношении плацебо и продолжения лечения алендронатом. Через 3 и 5 лет приема плацебо не определялась разница между группами в частоте всех переломов. Однако именно переломы позвонков были на 50 % ниже в группе, продолжавшей прием алендроната. Эти данные свидетельствуют, что пациенты могут прекращать прием алендроната уже через 5 лет терапии [1].

Ибандронат одобрен для профилактики и лечения постменопаузального остеопороза [7]. Трехлетнее рандомизированное двойное слепое контролируемое исследование с участием 2946 женщин 55 лет и старше (средний возраст 69 (55–80) лет с остеопенией в шейке бедренной кости (средний Т-критерий в шейке бедра – 2,0) изучало эффективность различного режима приема препарата (ежедневно 2,5 мг, 20 мг через день, 12 доз каждые 3 месяца и др.). Было продемонстрировано увеличение плотности поясничных позвонков, снижение маркеров обмена костной ткани и уменьшение частоты переломов [7].

Несколько контролируемых исследований показали, что ризедронат достоверно увеличивает плотность кости и предотвращает переломы шейки бедра и позвоночника в постменопаузальном периоде у женщин. *Mellstrom et al.* продемонстрировали, что через 6–7 лет лечения препаратом плотность поясничных позвонков

продолжает увеличиваться, и частота переломов при остеопорозе остается стабильной [28].

Золедроновая кислота является сейчас наиболее мощным из доступных бисфосфонатов. Она одобрена FDA для лечения синдрома гиперкальцемии при злокачественных новообразованиях, множественной миеломы, метастазов опухолей в кости, в терапии постменопаузального остеопороза. В трехлетнем исследовании эффективности золедроновой кислоты в терапии постменопаузального остеопороза первичной целью было доказать снижение риска переломов бедренной кости. Для этого в исследование было включено 7 765 женщин старше 65 лет (средний возраст 73 (65–89) лет), с остеопорозом в бедренной кости по данным остеоденситометрии (Т-критерий в шейке бедра $\leq -2,5$), было продемонстрировано уменьшение риска переломов шейки бедра по сравнению с плацебо за первый год более, чем вдвое (с 3,7 % до 1,5 %), а за второй и третий – более, чем втрое (соответственно, с 7,7 % до 2,2 % и с 12,8 % до 3,8 %). Использовалось однократное введение 5 мг препарата на 1 год [8].

В годичном исследовании 351 женщины в постменопаузальном периоде золедроновая кислота в сравнении с плацебо увеличивала плотность поясничных позвонков на 4,3–5,1 % и шейки бедра – на 3,1–3,5 %. Пять режимов применения препарата на год (4 мг однократно, 2 мг дважды, а также 1, 0,5 и 0,25 мг четырежды) давали идентичные результаты. Маркеры костного обмена оставались за время наблюдения сниженными до нормы [1].

Среди исследованных в клинических испытаниях за последние годы бисфосфонатов золедроновая кислота показала наилучшую эффективность в комплексном лечении ряда распространенных вариантов злокачественных опухолей, в связи с чем FDA одобрила ее для применения в онкологии. Потенциальная способность бисфосфонатов предотвращать или замедлять развитие множественной миеломы и костных метастазов солидных опухолей в настоящее время также активно исследуется на различных моделях.

В исследовании ABCSG-12 с медианой периода отдаленного изучения результатов 48 мес., противоопухолевая активность золедроновой кислоты наблюдалась как в костной ткани, так и за ее пределами [27].

У больных, получавших золедроновую кислоту дополнительно к стандартной эндокринной терапии, отмечали меньше рецидивов практически во всех областях, включая метастазы во внутренние органы и локально-региональные рецидивы, чем у больных, которые ее не получали. Данные результаты сохранялись на протяжении 62 мес, по истечении периода врачебного наблюдения (через 84 мес.) всей популяции, принявшей участие в исследовании, положительные эффекты в виде уменьшения случаев рецидивов, летального исхода без рецидивов или вновь обнаруженный первичный рак в течение более 3 лет после завершения лечения (HR для случаев ВБП 0,71; 95 % CI 0,55-0,92; $p=0,011$) позволили сделать вывод об устойчивом положительном эффекте назначения золедроновой кислоты в дополнение к эндокринной терапии [27].

Применение БФ в педиатрии остается не до конца изученным, их безопасность и эффективность у детей не подтверждены с позиций доказательной медицины [15, 16, 18]. Поэтому бисфосфонаты применяются при подтвержденном диагнозе, при отсутствии эффекта от немедикаментозного лечения и более изученных у детей лекарственных средств (кальций, витамин Д и его активные метаболиты, кальцитонин), причем в условиях специализированного центра под контролем специалиста в области детского остеопороза в соответствии с программой управления рисками и контролируемого доступа к терапии [14, 21, 23]. Тем не менее, их применение у детей со среднетяжелыми и тяжелыми формами остеопороза подтверждает, что польза выше риска побочных эффектов, а безопасность у детей сопоставима с таковой у взрослых [14, 19, 21]. С учетом отсутствия эффективной альтернативы в лечении тяжелой патологии (несовершенный остеогенез, остеопороз при ревмопатологии и др.), данные препараты все чаще используются на сегодняшний день [12]. Совершенствуется опыт назначения детям большинства бисфосфонатов, включая парентеральные формы памидроната, золедроната, ибандроната и пероральные – алендроната и ризедроната [13, 18].

Условно определены три основных группы показаний к назначению бисфосфонатов у детей:

1. Заболевания и ятрогенные воздействия, сопровождающиеся остеопорозом (несовершенный остеогенез, ревмопатология, стероидный остеопороз и др.);
2. Заболевания, ассоциированные с гиперкальциемией (иммобилизация, онкологические заболевания, гиперпаратироз и др.);
3. Заболевания, сопровождающиеся кальцификацией мягких тканей (дерматомиозит и др.) [11, 17].

Бисфосфонаты показаны детям при среднетяжелых и тяжелых формах остеопороза [13]. В качестве возможных критериев тяжести остеопороза в настоящее время предложены следующие: наличие и выраженность болевого синдрома, количество, частота, локализация переломов, наличие и выраженность костных деформаций, степень снижения костной массы и плотности, выраженность нарушений костного метаболизма, степень нарушения качества жизни и др. [21, 23]. Спорно применение бисфосфонатов при нетяжелых формах

остеопороза с редкими переломами (например, легкие формы несовершенного остеогенеза), при спонтанно излечивающихся формах первичного остеопороза у детей [14, 21, 23]. Обоснованность профилактического применения бисфосфонатов у детей с высоким риском остеопороза также неоднозначна – это низкая костная масса и плотность на фоне тяжелого заболевания или его лечения (например, длительной стероидной терапии) в отсутствие переломов, либо возникновение переломов при нормальной костной плотности (может отмечаться при ряде заболеваний, например, лейкемии) [18, 20, 22, 23].

Введение внутривенных форм бисфосфонатов детям осуществляется стационарно под наблюдением или после консультации специалиста. Лечение пероральными формами возможно в амбулаторных условиях под контролем специалиста при условии наблюдения ребенка. Предпочтительно начинать его в условиях стационара с переходом на амбулаторный прием при хорошей переносимости. Памидроновая кислота наиболее изученная и широко применяется у детей. Циклический режим введения препарата был разработан Glorieux D.I. Памидроновая кислота вводится внутривенно, в течение 3-х последовательных дней, с интервалом 1 раз от 2-х до 4-х месяцев в зависимости от возраста ребенка. В стандартном протоколе указана годовая доза препарата, которая должна составлять 9 мг на кг массы тела ребенка. Костная масса и плотность костной ткани обычно значительно повышается в течение нескольких месяцев от начала терапии, однако самые заметные изменения (повышение плотности костной ткани, снижение частоты переломов) наблюдаются в первые 2 года от начала терапии. Рентгенологически, циклы памидроната оставляют плотные склеротические полосы на метафизах длинных трубчатых костей [24].

Яхяева Г. Т. предложила лечение бисфосфонатами у детей с несовершенным остеогенезом [25]. В группе ($n=23$) детей, которые получали терапию памидроновой кислотой, в среднем наблюдалось 4,0 [3,0; 6,0] перелома костей в год, в течение 12 месяцев циклических введений памидроновой кислоты сократилось до 0 [0; 1,0] ($p < 0,001$) в год, эффективность терапии также наблюдалась и последующие 24 месяца терапии ($p < 0,05$). Минеральная плотность костной ткани в поясничной области на момент начала исследования была снижена до степени остеопороза, на 1-м году терапии улучшились показатели МПК SDS Zscore (L2-L4). На 2-м году наблюдения отмечено повышение показателя МПК SDS Z-score (L2-L4).

У растущих пациентов с несовершенным остеогенезом отмена терапии бисфосфонатами приводит к снижению плотности костной ткани в области метафизов, на границах между участками костной ткани, подвергшимися лечению бисфосфонатами и участками новой костной ткани, образовавшейся после окончания лечения, данные участки могут стать зонами риска переломов костей.

С наступлением пубертатного периода наблюдается снижение темпов роста, снижение костного ремоде-

лирования. У многих пациентов к пубертатному периоду число переломов костей снижается, а у некоторых развитие переломов и вовсе прекращается, в связи с чем многие врачи рекомендуют проводить терапию бисфосфонатами до момента закрытия зон роста [25].

В настоящее время во всем мире нет единых мнений о сроках прекращения терапии бисфосфонатами у таких детей. В данной работе у 4-х детей провели отмену терапии в пубертатном периоде, учитывая данные различных публикаций [25]. У 5 пациентов, получающих памидронат, период наблюдения составил 36 месяцев. В связи с отсутствием новых переломов костей в течение 24 месяцев, а также учитывая нормальные показатели МПК, была снижена доза препарата до профилактической (1/3 терапевтической) – 3 мг/кг/год. Лечение не прекращено, так как дети находились в препубертатном периоде, продолжали расти. Осуществлен переход от активной терапевтической дозы препарата на профилактическую низко-дозовую схему введения.

В начале исследования было получено значительное сокращение числа переломов от $1,5 \pm 1,1$ в год до $0,7 \pm 0,7$ переломов / год активного лечения, с сохранением достигнутого и в период поддерживающей терапии [25].

Полученные результаты позволяют утверждать, что циклическое введение памидроновой кислоты значительно уменьшает количество переломов костей, а также улучшает минеральную плотность костной ткани у детей. Отмена препарата до наступления пубертатного периода чревата возобновлением переломов костей. Сохранение профилактической (1/2-1/3 от терапевтической) дозы на фоне нормальных показателей минеральной плотности костной ткани и отсутствия новых переломов костей, до наступления подросткового периода, а именно до закрытия зон роста, помогает сохранить достигнутые результаты терапии [25].

Различия в частоте введения памидроновой кислоты в зависимости от возраста детей связаны с разной скоростью костного ремоделирования: у младших детей она выше, чем у старших (таблица 2). Необходимость половинного уменьшения дозы ЛС при первой инфузии обусловлена оценкой переносимости, максимальной вероятностью ряда побочных эффектов при первом введении, стремлением к минимизации риска побочных эффектов [26].

Особенности дозирования памидроновой кислоты у детей до 2-х лет связаны с отмеченными в этой воз-

растной категории случаями развития респираторных нарушений (бронхоспазм и др., обычно – на второй день первого цикла) в процессе лечения. У детей этого возраста, исходно имеющих острые респираторные нарушения, избегают лечения памидроновой кислоты до их ликвидации. При необходимости проведения лечения детям до 2-х лет, имеющим такие нарушения на момент начала лечения, в течение всех 3-х дней первого цикла лечения рассчитывается единая уменьшенная доза – 0,125 мг/кг/сут. При втором цикле лечения доза составляет половину от обычной: в первый день – 0,125 мг/кг/сут, во второй и третий дни – 0,25 мг/кг/сут. При последующих циклах применяется расчет полной дозы (как указано в таб. 2). При наличии респираторных нарушений у детей до 2-х лет в анамнезе, при первом цикле введения памидроновой кислоты ее доза на 1 инфузию рассчитывается: в первый день – 0,125 мг/кг/сут, во второй и третий дни первого цикла – 0,25 мг/кг/сут, в последующие циклы – полная доза [26].

В лечении детей с несовершенным остеогенезом в качестве альтернативы памидроновой кислоты применяются также ЛС на основе золедроновой кислоты, требующие меньшей длительности инфузии и кратности введения (таблица 3).

В качестве инфузионной среды используется физиологический раствор NaCl. Для разведения и инфузии БФ запрещено использовать кальцийсодержащие растворы (например, раствор Рингера).

Перед началом инфузии показан контроль и обеспечение адекватной гидратации пациента. Применение парентеральных форм БФ при наличии дегидратации увеличивает риск развития побочных эффектов со стороны почек. Следует ограничить применение ЛС с потенциальным нефротоксичным эффектом и диуретиков [26].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, БФ являются высокоэффективными препаратами для лечения заболеваний костно-мышечной системы с аномальной резорбцией костной ткани у взрослых и детей, что было доказано как в рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях, так и в мета-анализе, объединившем основные РКИ различных БФ [10]. Вместе с тем, для врача и пациента очень важно оценивать пользу от лечения и разумно реагировать на недоказанные предположения и гипотезы.

Таблица 2. Дозирование памидроновой кислоты у детей

Возраст ребенка	Доза ЛС	Частота введения
Младше 2 лет	По 0,5 мг/кг/сут, три последующих дня, в виде однократной инфузии в течение 4 часов	Каждые 2 месяца
2-3 года	По 0,75 мг/кг/сут, три последующих дня, в виде однократной инфузии в течение 4 часов	Каждые 3 месяца
Старше 3 лет	По 1 мг/кг/сут (но не более 60 мг/сут), три последующих дня, в виде однократной инфузии в течение 4 часов	Каждые 4 месяца

Во время первой инфузии первого цикла лечения памидроновая кислота назначается в половинной дозе.

Таблица 3. Дозирование золедроновой кислоты у детей

Возраст ребенка	Доза ЛС	Частота введения
1-3 года	По 0,025 мг\кг, разводится в 50 мл 0,9% раствора NaCl и вводится в виде однократной инфузии в течение 30-45 минут	Каждые 3 месяца
Старше 3 лет	По 0,05 мг\кг, разводится в 50 мл 0,9% раствора NaCl и вводится в виде однократной инфузии в течение 30-45 минут	Каждые 4 месяца

ЛИТЕРАТУРА

- Мороз, В. А. Григорьева, С. П. Бисфосфонаты в современной клинической практике // <http://www.provisor.com.ua>
- Аметов, А. С. Доскина, Е. В. Бисфосфонаты – «золотой стандарт» в лечении остеопороза // РМЖ. – 2011, №27. – С. 1700
- Михайлов, Е.Е. и соавт. Эпидемиологическая характеристика переломов костей конечностей в популяционной выборке лиц 50 лет и старше // Остеопороз и остеопатия. – 1998, №2. – С. 2–6.
- Михайлов, Е.Е. Мылов, Н.М. Частота новых случаев переломов позвонков в популяционной выборке лиц в возрасте 50 лет и старше. Тезисы Российского конгресса по остеопорозу. – Ярославль: Литера, 2003.
- Enjuanes A. Ruiz-Gaspa S. Peris P. et al. The effect of the alendronate on OPG/RANKL system in differentiated primary human osteoblasts // *Endocrinology*. – 2010, №37. – P.180–186.
- Белая Ж.Е., Рожинская, Л.Я. Бисфосфонаты: мифы и реальность // «Эффективная фармакотерапия. Эндокринология» «Остеопороз», – 2010, http://www.umedp.ru/articles/bisfosfonaty_mify_i_realnost.html
- Chesnut CH. Skag A. Christiansen C. et al. Effects of oral ibandronate administered daily or intermittently on fracture risk in postmenopausal osteoporosis // *J. Bone and Mineral Research*. – 2004. Vol. 19. – P. 1241–1249.
- Black D M. Delmas P D. Eastell R. et.al. Once-Yearly Zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis // *New England J. Medicine*. – 2007, Vol. 356. – P. 1809–1822.
- Biswas PN. Wilton LW. Shakir SA. Pharmacovigilance study of alendronate in England // *J. Osteoporosis International*. – 2003, Vol. 14. – P. 507–514.
- Wilkes MM. Navickis RJ. Chan WW. Lewiecki EM. Bisphosphonates and osteoporotic fractures: a cross-design synthesis of results among compliant/persistent postmenopausal women in clinical practice versus randomized controlled trials // *J. Osteoporosis International*. – 2010, Vol. 21. – P. 679–688.
- Васильева, Т.Г. Кочеткова, Е.А. // Рос. семейн. врач. – 2007. – Т.11, №2. – С.43–46.
- Лисицин, А.О. [и др.] // Вопросы современной педиатрии. – 2010. – Т.9, №1. – С.116–121.
- Bachrach LK. Ward LM. // *J. Clin. Endocrinol. Metab*. – 2009. – Vol. 94, N2. – P.400–409.
- Bianchi ML. // *Bone*. – 2007. – Vol.41. – P.486–495.
- Bisphosphonate therapy for children and adolescents with secondary osteoporosis / L.Ward et al. // *Cochrane Database Syst. Rev*. – 2007, Iss. 4.
- Bisphosphonate therapy for osteogenesis imperfecta / C.A. Phillips et al. // *Cochrane Database Syst.c Rev*. – 2008, Iss. 4.
- Lietman SA. et al. // *Curr. Opin. Pediatr*. – 2010. – Vol.22, Iss.4. – P. 508–515.
- Makitie O. // *Nat. Rev. Rheumatol*. – 2013. – P.1–11.
- Marreiros H. et al. // *J. Spinal Cord Med*. – 2012. – Vol.36, N1. – P.9–21.
- Shaw NJ // *Europ. J. Endocrinol*. – 2008. – Vol.159. – P.533–539.
- Shaw N.J., Bishop N.J. // *Arch. Dis. Child*. – 2005. – Vol.90. – P.494–499.
- Uziel Y. [et al.] // *Pediatr. Rheumatol*. – 2009. – Vol.7, iss.16.
- Ward L.M. [et al.] // *Int. J. Clin. Rheumatol*. – 2009. – Vol.4, N6. – P.657–672.
- Несовершенный остеогенез лечение у детей и взрослых // Медицинские новости. – 2013. – №7. – С.42–48. <https://hrustalnie.ru/nesovershennyj-osteogenez-bisfosfonaty-lechenie/>
- Яхьяева Г. Т. Научное обоснование новых подходов к диагностике и лечению несовершенного остеогенеза у детей // Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. – Москва 2016.
- Почкайло А. С., Наумчик И. В., Жерносок В.Ф. и соавт. Метод применения бисфосфонатов в лечении детей с несовершенным остеогенезом // Инструкция по применению. – Минск 2014. – С.7–9.
- Роберт Колеман, Майкл Гнант, Гарет Морган и соавт. Влияние лекарственных средств, модифицирующих костную ткань, на процесс прогрессирования рака и смертность // <http://www.consilium-medicum.com.ua/issues/1/115/909/>
- Mellstrom DD, Sorensen OH, Goemaere S, et al. Seven years of treatment with risedronate in women with postmenopausal osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 2004; 75:462–68.

APPLICATION OF BISPHOSPHONATES IN DOCTOR'S PRACTICE FROM THE POINT OF VIEW OF EVIDENCE-BASED MEDICINE

V.V. Shevtsova

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

Abstract

The review is focused on the use of bisphosphonates in patients with various diseases of the osseous system. The possibilities of using these medicines in adults and in pediatric practice, indications for their use and peculiarities of their dosing from the point of view of evidence-based medicine are being considered.

Key words: bisphosphonates, osteoporosis, Paget's disease, multiple myeloma, osteoclasts, children, imperfect osteogenesis.

ПРОБЛЕМНЫЕ ВОПРОСЫ ВОССТАНОВЛЕНИЯ БИОЦЕНОЗА ВЛАГАЛИЩА

А.В. Сторчак¹, О.В. Грищенко²¹Харьковский национальный университет им. В.Н. Каразина²Харьковская медицинская академия последипломного образования

Реферат

В статье представлены современные взгляды на биологию влагалищного биотопа, сделан акцент на особенностях физиологии влагалищной биопленки, даны характеристики нарушениям влагалищного биоценоза, определены показания к санации. Анализ роли структурных компонентов биопленки в обеспечении жизнедеятельности колоний микроорганизмов диктует новые подходы к эффективной санации, направленные на разрушение матрикса пленки. Приведены преимущества пенообразующего комплексного антисептика Цитеала, позволяющие рекомендовать его для стартовой санации влагалища.

Ключевые слова: биоценоз, восстановление, Цитеал.

Совокупность микроорганизмов в теле человека достигает 10^{14} – 10^{15} микробных клеток, что в 10–100 раз больше, чем клеток человеческого организма. Все микробное сообщество организма называется микробиотой, ее масса у человека составляет 3–5 кг и на обеспечение ее жизнедеятельности человек расходует до 10 % поступающей энергии и 20 % объема принимаемой пищи. Микробиота каждого конкретного человека индивидуально специфична, генетически детерминирована и наследуема. Наиболее заселенными биотопами организма человека являются: пищеварительный тракт (особенно толстая кишка) до 60 % всей микрофлоры, верхние дыхательные пути – 15–16 %, кожные покровы – до 20 % и влагалище – до 10 % микрофлоры. Возможна миграция колоний микроорганизмов между анатомически соседствующими биотопами [15, 16].

Антропологи полагают, что современный человек (*Homo sapiens*) как вид насчитывает всего 30 тысяч лет, тогда как большинство микроорганизмов существуют на планете более 3,4 миллиарда лет, пройдя (учитывая короткий жизненный цикл) несопоставимо больший путь естественного отбора. Человека вместе с его микробиотой можно рассматривать как «сверхорганизм», чей обмен веществ обеспечивается согласованной работой ферментов, закодированных не только в геноме человека, но и в геномах сотен видов симбиотических микроорганизмов, причем доля чисто человеческих генов в совокупном геноме этого «сверхорганизма» составляет не более 1 %. Микроорганизмы существовали миллиарды лет до появления человека и при необходимости легко смогут освоить новые экологические ниши, в то время как у человека функционирование ряда органов и систем тесно связано с микробиотой. С биологической точки зрения микроорганизмы в результате своей эволюции обрели в виде *Homo sapiens* идеальную среду обитания, которая активно добывает

разнообразную пищу, обеспечивает постоянный комфортный для микроорганизмов температурный режим. В процессе эволюции микроорганизмы сформировали физиологические формы симбиоза: мутуализм и комменсализм и патологический – паразитизм [12, 15, 16].

Основу нормальной микрофлоры человека составляют облигатные анаэробы. Микробиота принимает активное участие в пищеварении, синтезе витаминов, регуляции обмена веществ, детоксикации, определяют некоторые иммунные реакции. Микробиота является источником синтеза нескольких десятков гормоноподобных субстанций (масляная, пропионовая, уксусная, изовалериановая, изокапроновая кислоты, оксид азота, гистамин, серотонин), которые принимают участие в обеспечении гормонального и метаболического гомеостаза организма человека [19, 30, 31, 38].

Биопленки из сапрофитных бактерий препятствуют адгезии и колонизации слизистых оболочек патогенными бактериями. Современный этап развития человечества характеризуется развитием глубоких противоречий в эволюционно выработанной системе взаимоотношений между макроорганизмом и его симбиотной микрофлорой, обусловленных неблагоприятной экологией, нерациональным питанием, хроническим стрессом [12, 19].

В организме 95 % микробиоты образуют биопленки, что меняет биологические характеристики микроорганизмов, описанные для чистых культур *in vitro*. Биопленки формируются как на поверхностях живого организма (стенки кишечника, влагалища, полости рта, зуба), так и на неживых объектах, находящихся в организме человека, где возможно их заселение микрофлорой (зубные протезы, катетеры, стенты, контактные линзы, эндотрахеальная трубка, шовный материал, пупочный катетер). Формирование биопленки для микроорганизмов является универсальным способом вы-

живания в агрессивной среде вне организма человека (посуда, хирургический инструментарий, канализационные трубы, аквариумы). Формирование биопленок – основа патогенеза до 80 % инфекционно-воспалительных заболеваний человека (инфекции мочевыводящих путей, кишечника, миндалин, среднего уха, парадонта и др.), они причина осложнений при трансплантации и заживлении ран. Болезнь легионеров, унесшая жизни 29 человек в Филадельфии в 1976 г., оказалась связанной с бактериями биопленки, образовавшейся в системе кондиционирования воздуха. Предположительно 65 % нозокомиальных инфекций связано с формированием биопленок, стоящих системам здравоохранения миллиарды долларов [1, 9, 35, 38, 44, 45, 52].

Несмотря на то, что биопленки в околозубном налете впервые были описаны Антонием Ливенгуком еще в XVII веке, а биопленки на небных миндалинах при тонзиллите видны невооруженным глазом, концепция образования биопленок начала развиваться только с 1978 г. [13, 53].

Развитие микроскопии и появление в 80-х годах XX ст. таких устройств, как однофокусный сканирующий лазер, позволило исследовать биопленки в их естественных состояниях [16]. Большой вклад в понимание строения микробной биопленки внесли: J.W. Costerton, описавший полисахаридный матрикс и его роль в адгезии, Z. Lewandowski, описавший пространственную гетерогенность биопленки [30, 32, 40].

Структура микробной биопленки включает в себя многослойные колонии микроорганизмов, пронизанные системой каналов, по которым циркулирует жидкость, и гелеподобный матрикс, покрывающий колонии и ими же образованный (рис. 1) [16, 34, 35].

Биополимерный матрикс (внеклеточное полимерное вещество) образуется путем слияния капсул и экстрацеллюлярной слизи микроорганизмов (гликокаликса), продуктов биосинтеза микроорганизмов (полисахаридов, гликопротеинов, может включать в себя фибриллярные элементы и сиаловые кислоты). В биопленках на долю микробных колоний приходится только 5–35 % массы, остальное – межклеточный матрикс. Основным компонентом матрикса являются полисахариды и связанная с ними вода (90–97 % матрикса). Матрикс выполняет важные функции в жизнедеятельности биопленки. Это буферная внутренняя среда колонии, которая защищает колонии от агрессивного влияния внешней среды (предотвращает вы-

сыхание, перегревание, переохлаждение, защищает от воздействия ферментов и лекарственных препаратов). Матрикс выполняет функцию коммуникационной среды, по которой распространяются от колонии к колонии экзометаболиты, продукты распада клеток, сигнальные вещества. Каналы, пронизывающие всю биопленку, обеспечивают распространение питательных веществ (преимущественно низкомолекулярных) по всей биопленке и обмен продуктов метаболизма колоний биопленки с окружающей средой. При этом следует отметить, что биопленки непроницаемы для достаточно крупных молекул, в том числе и молекул большинства антибиотиков [14, 29, 30, 31, 36].

Бактерии в биопленке вырабатывают вещества, которые они не продуцируют в чистой культуре *in vitro*, большинство этих веществ не покидают пределов биопленки. Сообщество бактерий биопленки организует единую генетическую систему в виде плазмид – кольцевых ДНК, несущих поведенческий код для членов биопленки, определяющих их пищевые, энергетические и другие связи между собой и внешним миром. В биопленке установлено наличие активной химической кооперации между отдельными колониями (так называемая кворумная сигнализация). Она позволяет биопленке, представляющей собой объединение одноклеточных организмов в многоклеточное сообщество, осуществлять реакции свойственные многоклеточному организму. Для поддержания кворумной сигнализации бактерии постоянно производят и выделяют специфические сигнальные молекулы. У грамположительных бактерий таковыми являются олигопептиды, у грамотрицательных бактерий – N-ацилгомосеринлактоны. Сигнальные молекулы, известные как аутоиндукторы – например, аутоиндуктор-2 (АИ-2), встречаются и у грамотрицательных, и у грамположительных бактерий. Бактерии биопленки имеют рецепторы к специфическим сигнальным молекулам. Когда сигнальная молекула связывается с рецептором, активируются определенные гены, в том числе вовлеченные в синтез этих сигнальных молекул. По мере роста численности бактерий в колонии концентрация сигнальных молекул в окружающей среде возрастает лавинообразно. В результате бактериальные рецепторы для сигнальных молекул максимально активируются, что приводит к синхронизации транскрипции определенных генов во всех клетках колонии. Майкл Марлетта и сотрудники (2013) из исследовательского института Скриппса установили роль NO в образовании биопленок. Известно, что в высоких концентрациях он токсичен для бактерий. Молекула оксида азота является триггером, запускающим развитие защитных реакций у бактериальной колонии – формирование матрикса. NO активирует гистидинкиназу, которая фосфорилирует белки, контролирующие образование биопленки [8, 10, 15, 18, 26, 42, 43].

Такая организация биопленок, образованных нормальной микрофлорой человека, дает преимущество в обеспечении стабильного гомеостаза органов, функциональность которых зависит от населяющего их микробного сообщества, а формирование биопленок

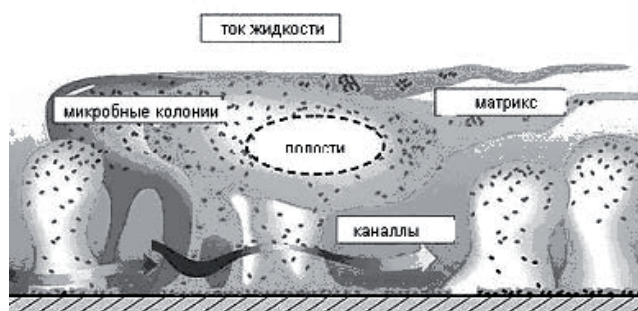


Рис. 1. Строение микробной биопленки

из патогенов создает специалисту значительные трудности в преодолении механизмов коллективной резистентности.

Для микроорганизмов биопленки характерна морфологическая и физиологическая гетерогенность. Идентифицировать микроорганизмы в составе биопленок позволяют современные молекулярные методы – электрофорез в геле и высокоэффективная жидкостная хроматография с флуоресцентной гибридизацией *in situ*, эпифлуоресцентная микроскопия, сканирующая электронная микроскопия, конфокальная лазерная сканирующая микроскопия (CLSM), ПЦР с обратной транскриптазой и другие исследования. В популяции присутствуют как живые (активно делящиеся), так и покоящиеся и нежизнеспособные.

Биопленки – микроскопические структуры, но при достаточных ресурсах для роста они растут до макроскопических размеров, некоторые из них можно увидеть и невооруженным глазом: зубной налет, пленки, образованные *P. aeruginosa*, благодаря продуцируемому ею пиоцианину зеленого цвета [13, 34, 53].

Физиологическое заселение биотопов человека происходит в первые сутки его жизни. Считается, что до момента рождения пищеварительный тракт плода стерилен, и только проходя по родовым путям матери, новорожденный колонизирует пищеварительный тракт через рот. Микробный спектр в переходном стуле новорожденного в первые 3 суток совпадает с микрофлорой влагалища его матери. Кожа новорожденного колонизируется в результате контакта с кожей матери после рождения. Различные штаммы бифидобактерий и бактероидов начинают доминировать в кишечнике ребенка к 10-м суткам жизни при условии грудного вскармливания [16].

Изучение процесса формирования бактериальных пленок позволило установить, что вначале происходит адгезия микроорганизма на субстрате (эпителии, поверхности находящегося в организме катетера, стента), эта стадия обратима. В частности стрептококк синтезирует липотейховую кислоту, которая связывает фибронектин поверхности эпителиальных клеток, обеспечивая прикрепление к ним бактериальной клетки. Окончательное прикрепление (фиксация) микроорганизма сопровождается выделением белковополисахаридных компонентов матрикса, обменом генами с соседними микроорганизмами, что обеспечивает их выживаемость. Состав матрикса определяется микроорганизмами колонии, но чаще всего в него входят полисахариды, гликопротеиды, белки, энзимы, что способствует прочному прикреплению. Созревание колонии микроорганизмов состоит в том, что прикрепившиеся клетки делятся и облегчают прикрепление последующих, а выделяемый ими матрикс удерживает вместе всю колонию. Группой ученых Северо-Западного университета (США) во главе с Дж. Вонгом установлено, что полисахарид Ps1, выделяемый первыми из фиксировавшихся микроорганизмов, определяет направление для фиксации последующих микроорганизмов и рост биопленки. Прикрепившиеся на субстрате бактерии испускают сигнальные молекулы, привлекающие новые

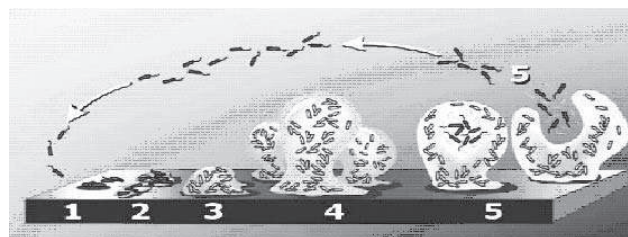


Рис. 2. Стадии построения бактериальной пленки
1 – первоначальное закрепление на поверхности ткани (адгезия)
2 – фиксация
3 – созревание
4 – образование биопленки в белковополисахаридном каркасе
5 – выброс бактерий, которые могут стать основой образования новых колоний биопленок.

бактерии в растущую биопленку и стимулирующие деление уже закрепившихся бактерий. Рост зрелой биопленки заключается в увеличении ее площади и формы с прогрессивным увеличением доли матрикса в ее составе, выполняющего защитную функцию. Биопленка формируется, когда полисахарида становится достаточно для построения ее типичной структуры. От зрелой биопленки периодически отделяются отдельные клетки, способные к адгезии, фиксации и образованию новой колонии (рис. 2) [6, 8, 12, 34].

Для профилактики и борьбы с патогенными микроорганизмами крайне важно знать, как быстро формируются биопленки. Экспериментально (в модели участвовали стафилококки, стрептококки, *E. coli*) установлено, что адгезия микроорганизмов к поверхности занимает несколько минут, прочная фиксация достигается за 2–4 ч, формируют первичные колонии с выработкой компонентов матрикса (что повышает их устойчивость к антисептикам, антибиотикам) в течение 6–12 ч, зрелая биопленка формируется в среднем за 2–4 сут, восстановление механически поврежденной зрелой биопленки возможно в течение 24 ч. Таким образом, профилактика формирования биопленки из патогенов должна быть осуществлена в течение первых 2–4 ч от момента контаминации, а борьба со сформировавшейся биопленкой включать в себя ее механическое повреждение и уничтожение микроорганизмов в сроки, не превышающие суток [7].

Микробная биопленка представляет собой взаимодействующую общность различных микроорганизмов, образующих внутри биопленки микроколонию со свойственной им средой, окруженные и покрытые матриксом, что делает микроорганизмы более устойчивыми к воздействиям как со стороны макроорганизма хозяина, так и к воздействию антимикробных средств. Знания о строении и функционировании микробной биопленки позволяют понять, почему свойства отдельных видов микроорганизмов *in vitro* и в составе биопленки *in vivo* значительно отличаются, почему высокоэффективные при исследовании *in vitro* на чистых культурах микроорганизмов препараты оказываются не столь эффективными в клинической практике. Микроорганизмы в биопленке выживают при воздействии антибиотиков в кон-

центрациях, в 50–100 раз превышающих эффективные для чистых культур этих же микроорганизмов *in vitro*. Есть мнение, что стандартная антибактериальная терапия эффективна в отношении планктонных микробных клеток, в то время как бактерии внутри биопленки продолжают размножаться, приводя к хронизации и рецидивированию воспалительных процессов. Механизмы увеличения устойчивости бактерий в биопленках связаны с ограниченным проникновением антибиотиков через матрикс биопленки, ряд антибиотиков лишены мишени для воздействия в зрелой биопленке, так как скорость деления в ней микроорганизмов снижена, высокие адаптивные реакции и генная изменчивость у персистирующих в биопленке микроорганизмов делает их менее уязвимыми для антибиотиков. Это представляет огромную проблему для современной медицинской практики, так как в образовании биопленок участвуют такие возбудители, как *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus spp.*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*. Микроорганизмы в биопленках вырабатывают особые эндотоксины, обладают устойчивостью к воздействию иммунной системы человека, в биопленке появляются популяции сверхантибиотикоустойчивых микроорганизмов (путем обмена плазмидами). Помимо устойчивости к антибиотикам биопленки резистентны и к ионам металлов, включая серебро. Дикие штаммы многих бактерий интенсивно колонизируют его поверхность. Бактерии биопленки взаимодействуют с иммунной системой человека, вызывая выработку антител, но сами при этом остаются неуязвимыми. Этот иммунный механизм лежит в основе повреждения органов и тканей при хронических инфекционно-воспалительных процессах, сопровождающихся образованием биопленок [23–25, 33, 34, 44, 51].

В биопленке облигатных и факультативных анаэробов всегда на порядок больше, чем аэробов, и влагалище с соотношением анаэробов к аэробам как 10:1 является ярким тому примером. Наблюдается «этажность» в расселении различных видов микроорганизмов в биопленке. В области, непосредственно прилегающей к эпителию, где поддерживается отрицательный потенциал, а кислород и его метаболиты в норме отсутствуют, находятся строгие анаэробы, далее располагаются факультативные анаэробы и поверхностно – аэробы [30, 35].

При видовом многообразии влагалищного биоценоза, достигающего 10^7 – 10^9 КОЕ/мл, доминируют в нем лактобактерии (10^7 – 10^9 КОЕ/мл) и бифидобактерии (10^3 – 10^7 КОЕ/мл), составляя свыше 85 %. Среди лактобацилл наиболее часто выделяют *L. fermentum*, *L. acidophilus*, *L. casei*, *L. plantarum*, *L. brevis*, *L. jensenii*, а среди бифидобактерий – *B. bifidum*, *B. longum*, *B. infantis*, *B. breve*, *B. adolescentis*. Влагалищная микробиота гомеостатична и играет важную роль в защите от внешних патогенов. У здоровых женщин бифидобактерии содержатся в более низких концентрациях, чем лактобациллы (до 10^7 КОЕ/мл), однако во время беременности и особенно в сроке родов популяционный уровень их резко возрастает как мощный фактор защиты организма новорожденного от колонизации потенциальными патогенами. Во влагалищном биотопе преобладают анаэробы

в соотношении к аэробам как 10:1. Лактобактерии в биопленке представлены как анаэробами, так и микроаэрофильными колониями.

Обязательным условием размножения лактобациллярной и бифидобациллярной биопленки является достаточное количество гликогена поверхностных клеток эпителия влагалища, которое определяется уровнем эстрогенов в организме женщины. Гликоген метаболизируется до молочной кислоты с образованием спиртов и перекиси, что определяет среднекислую pH во влагалище. Установлена зависимость влагалищного биоценоза от фазы менструального цикла. В первые дни цикла на фоне менструальных кровянистых выделений pH повышается до 5–6, снижается число лактобацилл, возрастает численность анаэробов. В первой фазе менструального цикла вплоть до овуляции прогрессивно снижается pH до 3,8–4,5, восстанавливается и достигает максимального уровня к середине секреторной фазы цикла популяция лактобацилл, снижается количество облигатных анаэробов и колиморфных бактерий [4, 5, 17, 20, 21].

Среднекислая (pH 4–5) среда влагалищного содержимого определяет выживаемость облигатной вагинальной микрофлоры и препятствует бурному размножению транзиторной и патогенной микрофлоры. Для большинства влагалищных облигатных анаэробов (в том числе и *G. vaginalis*), оптимальное для размножения pH соответствует 7–8, так как они не имеют гена *ArsR* сигнальной системы, отвечающей за адаптацию к низкому pH. По мнению О. А. Громовой (2010), снижение pH ведет к снижению активности фермента *LuxS*, отвечающего за синтез сигнальных молекул биопленок, нарушает синтез сигнальной молекулы AI2, что способствует разрыву биопленки *G. vaginalis*. Немаловажным фактором колонизационной резистентности является адгезивная конкурентность между микроорганизмами, которая приобретает особое значение при заселении пустых биотопов (после эффективной санации). При этом pH также имеет значение, так как наиболее сильная адгезия лактобактерий к вагинальным эпителиоцитам при pH 4,3–4,5, а у *G. vaginalis* при pH 5,4. Ген *LuxS*, отвечающий за адаптацию к низкому pH, защищает лактобациллы от гибели при pH ниже 4,3.

Известно, что лактобациллярная колония способна синтезировать естественные антибиотические вещества (бактериоцины и лизоцим), которые также обладают антагонистической активностью в отношении патогенной и условно патогенной микрофлоры влагалища. Лактобактерии различаются по степени воздействия на биопленки, образуемые *G. vaginalis*. Сравнительные исследования показали, что *Lactobacillus reuteri* и в меньшей степени *L. iners* наиболее эффективно вытесняют патогенные бактерии рода *Gardnerella* из биопленок. При этом *L. crispatus* гораздо слабее вытесняет *Gardnerella* из биопленок, а лактобактерия *L. rhamnosus* вообще не оказывает на них воздействия [10, 17, 22, 27, 43, 46, 48].

Соотношение облигатной вагинальной микрофлоры с транзиторной и патогенной, а также степень микроскопических проявлений местной воспалительной

реакции определяет тип биоценоза влагалища, необходимость и тактику его восстановления.

Традиционно оценка степени чистоты влагалища проводится на основании результатов бактериоскопии влагалищного отделяемого по методике F.M. Heurlien (1910). Однако при III–IV степени чистоты влагалища наиболее предпочтительным является количественная оценка микробиоты методом ПЦР с проведением сравнительного анализа конкретных представителей нормобиоты и условнопатогенной микробиоты с общим количеством микроорганизмов с целью выявления степени дисбаланса и этиологической роли конкретных микроорганизмов в его развитии.

Методика количественной ПЦР позволяет идентифицировать у женщин следующие состояния микробиоты:

1. Нормоциноз (всего бактерий 10^6 – 10^8 , лактобактерии 10^6 – 10^8 составляют 70–100% микробиоты, аэробные и анаэробные условнопатогенные микроорганизмы $<10^4$ составляют 0,1–1% микробиоты, *Mycoplasma hominis* и *Ureaplasma urealiticum* $<10^4$, грибы рода *Candida* $<10^3$).
2. Умеренный дисбиоз (всего бактерий 10^6 – 10^8 , лактобактерии 10^6 – 10^8 составляют 10–70% микробиоты, аэробные и анаэробные условнопатогенные микроорганизмы $>10^4$ составляют 1–10% микробиоты, *Mycoplasma hominis* и *Ureaplasma urealiticum* может быть $>10^4$, грибы рода *Candida* – $>10^3$).
3. Выраженный дисбиоз (всего бактерий может быть и $<10^5$, и 10^6 – 10^8 , лактобактерии 0– 10^6 составляют 0–10% микробиоты, аэробные и анаэробные условнопатогенные микроорганизмы $>10^5$ составляют 10–100% микробиоты, *Mycoplasma hominis* и *Ureaplasma urealiticum* $>10^4$, грибы рода *Candida* $>10^3$).

Дисбиоз по этиологии может быть анаэробный, аэробный и смешанный.

При наличии у пациентки выраженной воспалительной реакции, патогенных микроорганизмов на фоне отсутствия лактобактерий состояние классифицируется как вагинит (неспецифический или специфический).

При отсутствии абсолютных патогенов (гонококков, хламидий, трихомонад, бледной трепонемы), доминировании лактобактерий (85–100% от всей микробиоты) и отсутствии клинических проявлений воспаления пациентка в санации влагалища не нуждается.

Дисбиоз влагалища (бактериальный вагиноз) представляет собой состояние, при котором на фоне значительного снижения видов *Lactobacillus* (преимущественно перекись продуцирующих) наблюдается рост условнопатогенной анаэробной микрофлоры (включая *Gardnerella vaginalis*, *Mobiluncus spp.*, *Peptostreptococcus spp.*, *Bacteroides spp.*, *Prevotella spp.*, *Fusobacterium spp.*), которая является облигатной для влагалища. МКБ10 (2006) не выделяет бактериальный вагиноз в самостоятельное заболевание, поэтому статистически его относят к невоспалительным заболеваниям влагалища (код N89.0), ВОЗ (2005) рекомендует относить бактериальный вагиноз к эндогенным инфекциям репродуктивного тракта человека. Таким образом, бактериальный вагиноз не связан с инвазией патогенных микроорганизмов извне, а обусловлен эндогенными причинами,

определяющими колонизационную резистентность влагалища. Ввиду того, что бактериальный вагиноз способствует инвазии патогенных микроорганизмов и вирусов, повышает риск преждевременного разрыва плодовых оболочек при беременности, что ведет к досрочному прерыванию беременности, повышает риск послеродовых инфекционно-воспалительных осложнений, он требует лечения [28, 46, 49, 50].

Диагностика бактериального вагиноза базируется на классических критериях R. Amsel (1983). На протяжении ряда лет этиологию бактериального вагиноза связывали с *Gardnerella vaginalis*, которая обладает выраженной способностью к образованию биопленки. Однако количественное определение видового спектра микроорганизмов во влагалищном отделяемом методом ПЦР в последние годы значительно расширило представления о видовом составе биопленки при бактериальном вагинозе. В частности, методика ПЦР позволила Collins, Wallbanks (1992) описать род *Atopobium*, a Rodriguez (1999) описать *Atopobium vaginae* – грамположительную анаэробную палочку семейства *Corinobacteriaceae*, с которой в настоящее время в большей степени, чем с *Gardnerella vaginalis*, связывают бактериальный вагиноз. Знания о роли *Atopobium vaginae* в бактериальном вагинозе важны в связи с тем, что она устойчива к метронидазолу [20].

Растет арсенал антибактериальных препаратов (местных и системных), эффективно уничтожающих анаэробную флору, однако достичь эффективного контроля бактериального вагиноза только методами санации не удастся. Бактериальный вагиноз отличается высоким процент рецидивирования, что свидетельствует о сохраняющихся эндогенных причинах дисбиотического состояния (дисгормональные состояния, нарушения в различных звеньях иммунитета, нерациональное применение средств интимной гигиены и санации влагалища, применение спермицидов, дисбиоз кишечника), нарушающих колонизационную резистентность влагалища, адгезию, размножение видов *Lactobacillus* и требующих ликвидации в первую очередь [27, 28, 49].

Бактериальный вагиноз может возникнуть как следствие нерациональной санации вагинита (кольпита), при котором наряду с патогенами в верхних слоях биопленки гибнут аэробы, а сохранившиеся в глубоких, непосредственно прилегающих к эпителию влагалища, слоях строгие анаэробы получают возможность для экспансивного роста. Бактериальный вагиноз может возникнуть после эффективной санации влагалища препаратами, практически оставляющими его стерильным, если не создавались условия для эффективной адгезии и размножения видов *Lactobacillus*, что ведет к заселению влагалища микроорганизмами из соседнего биотопа кишечника.

Современные представления о биологии микроорганизмов в биопленках при хронических инфекциях полового тракта диктуют необходимость новых подходов к их диагностике и лечению.

Присутствие в зоне формирования бактериальной биопленки инородного тела ведет к распространению по его поверхности биопленки, что следует учитывать

при проведении санации. В половом тракте женщины подобными поверхностями для биопленок могут быть: внутриматочные контрацептивы, влагалищные пессарии, контрацептивные кольца, шеечные колпачки, влагалищная диафрагма, гигиенические влагалищные тампоны. В наибольшей степени адгезии микроорганизмов способствуют полиэтиленовые и поливиниловые поверхности, в наименьшей – силиконовые, тефлоновые и полиуретановые, однако до настоящего времени не существует материалов, применение которых одновременно было безвредно для макроорганизма и исключало бы биологическое обрастание. В целях повышения эффективности санации перечисленные изделия должны быть извлечены, и их не следует использовать до нормализации микробиоценоза.

Анализируя роль структурных компонентов биопленки в обеспечении жизнедеятельности колоний микроорганизмов, становится понятно, что эффективная санация может быть достигнута только путем разрушения матрикса, системы каналов и механического удаления всех компонентов биопленки. Обычно биопленки разрушают механическим путем (когда разрушаются каналы и матрикс пленки), однако биопленки способны к самовосстановлению, поэтому борьба с биопленкой должна быть комплексной, включающей в себя чередование частого механического разрушения структуры биопленки и удаления ее компонентов, уничтожение планктонных микроорганизмов с помощью антисептиков, антибиотиков, антимикотиков, так и предотвращение восстановления полисахаридного матрикса биопленки. Эта стратегия давно нашла свое применение в хирургии при лечении инфицированных ран [2, 9, 23, 39, 52].

Несмотря на множество современных диагностических технологий, идентификации в биотопе подлежит не более 20 % микробного спектра. Таким образом, антибактериальная терапия нацелена на малую часть микробного спектра. Чувствительность микробной ассоциации в биопленке к антибиотикам гораздо ниже определенной *in vitro* для чистой культуры.

Для борьбы с биопленками на сегодняшний день очевидными преимуществами обладают антисептики. К их преимуществам относятся неспецифический механизм действия, исключающий формирование истинной устойчивости возбудителей и прогнозируемая фармакокинетика.

Заслуживает внимания в качестве антисептика для санации влагалища пенообразующий антисептический раствор для наружного применения – Цитеал. Цитеал представляет собой антисептик, который удачно объединяет три антисептика, потенцирующих действие друг друга, и пенообразование за счет введения в состав поверхностно активных веществ (ПАВ) – кокамидопропил-бетаина и др. (рис. 3). Кокамидопропилбетаин в кислой среде приобретает положительный заряд и обеспечивает пенообразование.

Пенообразование способствует лучшему проникновению антисептика и обеспечивает более продолжительный контакт с поверхностями, покрытыми био-

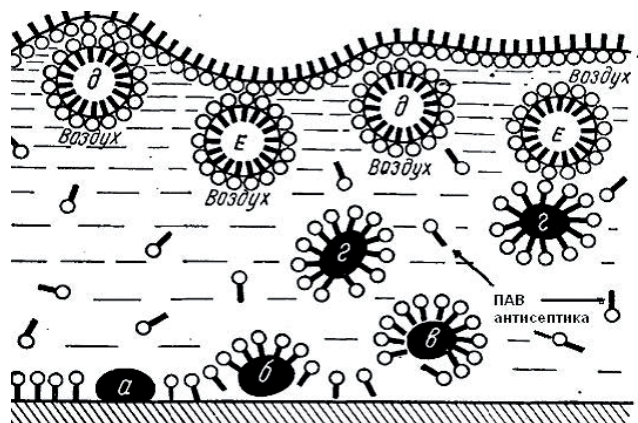


Рис. 3. Механизм действия пенообразующих антисептиков

- а – частицы биопленки;
- б – адсорбция частиц биопленки с помощью пены;
- в – отрыв частицы биопленки от поверхности;
- г – плавающая частица биопленки в растворе антисептика;
- д – пузырьки воздуха в растворе антисептика (пена);
- е – объединение пузырька пены с частицами биопленки

пленками. Пенообразующие растворы адсорбируют с поверхности элементы полисахаридного матрикса и бактериальной пленки, эффективно удерживают их в растворе, препятствуя повторному осаждению на поверхность, и тем самым разрушают матрикс биопленки. Пенообразование антисептического раствора позволяет добиться санирующего эффекта меньшей концентрацией антисептика в растворе, что определяет хорошую переносимость. Смывание пены с поверхности слизистых оболочек позволяет эффективно механически удалить бели вместе с элементами бактериальной пленки и тем самым обеспечить наилучшие условия для последующего воздействия этиотропных средств санации.

Вероятно, именно пенообразование обеспечивает Цитеалу высокую активность в присутствии гноя, крови, слизи в отличие от иных антисептиков (рис. 4).

У Цитеала в отличие от большинства широко используемых антисептиков, таких, как хлоргексидин, повидон йод, наилучший профиль безопасности, (крайне низкий риск контактных дерматитов), благодаря этому он не имеет противопоказаний по применению у детей (может применяться даже у новорожденных), разрешен к применению у беременных и женщин, кормящих грудью. В отличие от большинства антисептиков Цитеал при широком спектре противомикробного действия обладает бактериостатическим действием при pH 5, что менее агрессивно сказывается на лактобациллярной микрофлоре.

Немаловажным является то, что дополнительные компоненты Цитеала натурального происхождения. Они уменьшают раздражение (за счет кокамидопропил-бетаина, получаемого из кокосового масла и свеклы), увлажняют – за счет диэтаноламида жирных кислот (из кокосового масла), смягчают – за счет этилендиамин-тетрауксусной кислоты, увлажняют и поддерживает pH 5 – за счет молочной кислоты. Среди компонентов отсутствует лаурилсульфат натрия, который часто применяют как поверхностно активное вещество (ПАВ) для



Рис. 4. Этапы воздействия Цитеала на бактериальную биопленку:

1-й этап – вспенивание, прикрепление к поверхности биопленки и ее адсорбция, которая механически разрушает ее полисахаридный матрикс;

2-й этап – собственно воздействие антисептических компонентов препарата на микроорганизмы, которые стали доступны после разрушения матрикса;

3-й этап – удаление разрушенного матрикса и бактерий, продуктов распада микроорганизмов.

вспенивания, но, как известно, он обезжиривает, сушит кожу и слизистые оболочки, вызывает раздражение и дерматиты.

Также столь высокий профиль безопасности при высокой эффективности обусловлен крайне низким содержанием трех антисептиков в рабочем растворе препарата (полученном после разведения), который путем пенообразования увеличивается в объеме и имеет контакт слизистой оболочки влагалища на большей площади, чем средства в жидкой и тем более твердой форме, а также короткой экспозицией препарата на поверхности слизистой оболочки – не более 2 мин. Один из компонентов препарата – хлоркрезол как представитель фенолов обладает способностью к образованию с полисахаридами микробной биопленки комплексных соединений, что ведет к ее разрушению и повышает эффективность воздействия гексамидина и хлоргексидина. Следует отметить, что Цитеал, в отличие от хлоргексидина, проявляет свою активность в отношении кислотоустойчивых бактерий.

Благодаря оптимальному для секрета влагалища pH 5 Цитеал способствует адгезии лактобацилл.

Применение Цитеала в комплексной программе профилактики вертикальной передачи ВИЧ от матери к плоду в Университетском госпитале Камеруна продемонстрировало его высокую эффективность. Беременные получали на протяжении гестации стандартную антиретровирусную терапию, накануне родов и во время родов влагалище обрабатывали Цитеалом, им же проводили обработку кожных покровов новорожденного. Большинство беременных к сроку родов имели низкую вирусную нагрузку, что позволило провести их родоразрешение через естественные родовые пути. ВИЧ позитивный статус в ранний неонатальный период установлен у 1,1 % новорожденных, что с учетом родоразрешения через естественные родовые пути не является высоким показателем [37].

Собственный опыт применения Цитеала для санации влагалища как при выраженных дисбиозах, так при кольпитах, вызванных патогенной микрофлорой, свидетельствует о быстроте его эффекта (уже с 3го дня ликвидируется местная воспалительная симптоматика) и высокой эффективности (отсутствие рецидивов более чем у 95 % пациенток) и универсальности. Широкий спектр бактериостатического действия пенообразующего раствора позволяет использовать его до получения результатов полного бактериологического, вирусологического обследования. При отсутствии необходимости применения этиотропного антибиотика системно (хламидиоз, гонорея, сифилис, трихомониаз), Цитеал может служить основным средством санации влагалища. Препарат хорошо переносится, быстро ликвидирует местное воспаление.

Залогом эффективной антибактериальной санации влагалища является использование антибиотиков, проникающих через матрикс в биопленку, количество которых крайне ограничено. Большинство антибиотиков позволяет добиться клинического улучшения, воздействуя на планктонные микроорганизмы, однако сохраняющаяся популяция патогенных микроорганизмов в биопленках приобретает устойчивость и является причиной рецидивов. Эффективность фторхинолонов и фосфомицина связывают с небольшими размерами их молекул, которые относительно легко диффундируют через матрикс биопленки. Однако они оказывают свое влияние только на активно делящиеся клетки, практически не воздействуя на клетки персистенты. Чем длительнее существует биопленка, тем выше в ней содержание клеток персистентов. Оставшиеся в живых после антибактериальной терапии, клетки персистенты станут родоначальниками новых биопленок, что клинически повлечет за собой клинический рецидив заболевания [1, 41].

Перспективным направлением в борьбе с биопленками, образованными патогенами, может стать ис-

пользование бактериофагов. Если бактериофаг также обладает гидролитическими ферментами, разрушающими полимерные вещества матрикса биопленки, капсулу бактериальной клетки или клеточную стенку бактерии, то целостность биопленки может быть быстро разрушена [11].

Представляет интерес стратегия, направленная на разрушение экзополисахаридного матрикса биопленки для повышения эффективности антибактериальной терапии. С.Р. Johansen установил, что ферменты эффективны для подавления жизнедеятельности выращенных *in vitro* биопленок некоторых микроорганизмов. Состав внеклеточного полимерного матрикса биопленок может быть весьма вариабельным, однако предлагается идентифицировать полисахариды для определенных организмов в биопленке и воздействовать на биопленку ферментами, избирательно разрушающими полисахариды. Способностью разрушать внеклеточный матрикс обладает N-ацетилцистеин, что позволяет рассматривать его в качестве перспективного вещества для борьбы с биопленками [9, 39].

Попытки целенаправленного заселения влагалища лактобациллярной микрофлорой в виде влагалищных пробиотиков не эффективны ввиду того, что в них, зачастую, используют виды не типичные для влагалищного биотопа. Влагалищные и кишечные штаммы *Lactobacillus acidophilus* находятся в антагонистических отношениях. Антагонизм может проявляться в двух формах: «пробиотик против собственных лактобацилл» и «собственные лактобациллы против пробиотика» [3]. В начале девятых годов прошлого века Б.А. Шендеровым предложена идея консервации индивидуальной микрофлоры в молодом здоровом периоде жизни конкретного человека с целью ее использования в качестве пробиотика при нарушениях биоценоза.

Для эффективной коррекции вагинальной микрофлоры рациональной является тактика поддержания оптимального pH во влагалище (4,0–4,5) для повышения адгезии *Lactobacillus* к эпителию влагалища. Коррекция вагинальной микрофлоры невозможна без устранения эстрогенного дефицита, для достаточной пролиферации поверхностных клеток, служащих единственным источником питания для *Lactobacillus*. Эффективное размножение *Lactobacillus* и быстрое развитие биопленки будет способствовать конкурентному вытеснению из биотопа иных микроорганизмов. Физиологичным подходом для снижения pH во влагалище было бы использование молочной кислоты, которая выполняет эту функцию в норме, однако она быстро абсорбируется и подвергается активному метаболизму, таким образом, практически не задерживаясь во влагалище. В настоящее время для коррекции влагалищного pH используют аскорбиновую кислоту, включение ее в стандартный курс лечения бактериального вагиноза на протяжении 6 дней позволяет снизить число рецидивов в 3,6 раза. Константа кислотной диссоциации аскорбиновой кислоты составляет 4,1 (pH 4,1) [4, 5, 27, 43, 47].

Залогом эффективного восстановления влагалищного нормоциноза является достаточное количество бифидо- и лактобактерий в кишечнике (т.е. кишечный

нормоциноз), который легко нарушается при системном применении антибиотиков.

Современные представления о нарушениях влагалищного биоценоза и биологии биопленок диктуют необходимость комплексного подхода к санации влагалища, который включает в себя механическую ликвидацию бактериальных биопленок, образованных преимущественно облигатными анаэробами с последующим созданием максимально благоприятных условий для заселения влагалищного биотопа биопленками *Lactobacillus sp.* Пенообразующий антисептик Цитеал позволяет эффективно осуществить химико-механическую санацию влагалища, сохраняя оптимальное pH (4,0–4,5) для последующей адгезии *Lactobacillus*, что позволяет считать Цитеал оптимальным препаратом для стартовой терапии влагалищных дисбиозов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Артеменко К.Л. Антимикробная терапия больных абсцессами и флегмонами челюстнолицевой локализации с использованием препаратов, проникающих в биопленки: Автореф. дис. канд. мед. наук. СПб., 2007. – 20 с.
2. Афиногенова А.Г., Даровская Е.Н. Микробные биопленки ран: состояние вопроса //Травматология и ортопедия России. – 2011. – № 3 (61). – С. 119–125.
3. Блинов А.И., Глушанова Н.А., Бахаев В.В., Левченко В.Г. Принципы использования пробиотических лактобацилл в акушерстве и гинекологии //Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. – 2007. – №3 (55). – С. 16–18.
4. Буданов П.В. Современные принципы терапии бактериального вагиноза // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2012. – Т. 11, № 2. – С. 58–62.
5. Буданов П.В. Стандарты и принципы патогенетической терапии бактериального вагиноза // Consilium medicum. – 2012. – Том 12, № 6. – С. 52–59.
6. Винник Ю.С., Перьянова, Онзуль Е.В., Теплякова О.В. Микробные биопленки в хирургии: механизмы образования, лекарственная устойчивость, пути решения проблемы // Новости хирургии. – 2010. – № 6, том 18. – С. 115–125.
7. Гарифуллов Г.Г. Некоторые аспекты развития инфекционных осложнений при артропластике //Практическая медицина. – 2012. – № 8 (64), том 1.
8. Гинцбург А. Социальное поведение бактерий // Медицинская газета. – 2006. – № 62. – С. 18.
9. Голуб А.В. Бактериальные биопленки – новая цель терапии //Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. – 2012. –Том 14, № 1. – С. 23–29.
10. Громова О.А., Торшин И.Ю., Гарасько Е.А. Молекулярные механизмы топического назначения витамина С в лечении бактериального вагиноза. //Акушерство и гинекология. – 2010. – № 11. – С. 37–42.
11. Дрюккер В.В., Горшкова А.С. Бактериофаги и их функционирование в биопленках //Известия Иркутского государственного университета, серия «Биология. Экология». – 2012. –Т. 5, № 3. – С. 8–16.

PROBLEMATIC ISSUES OF RESTORATION OF VAGINAL BIOCECENOSIS

A.V. Storchak¹, O.V. Grishchenko²

¹V. N. Karazin Kharkiv National University

²Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education

Abstract

The article presents the modern views on biology of vaginal biotope, it focuses on the features of physiology of vaginal biofilm, it gives the characteristics of vaginal biocenosis disorders, determines the indications for sanitation. The analysis of biofilm structural components role in life support of microorganism colonies demands new approaches to the effective sanitation aimed at the destruction of the film matrix. The advantages of integrated foaming antiseptic Cyteal are given, they allow to recommend it for starting the sanitation of vagina.

Key words: biocenosis, rehabilitaiton, Cyteal.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРЕПАРАТА «КАГОЦЕЛ» ДЛЯ ПРОФИЛАКТИКИ ЗАБОЛЕВАЕМОСТИ ОРВИ У ДЕТЕЙ В ДЕТСКОМ САДУ С ДНЕВНОЙ ФОРМОЙ ПРЕБЫВАНИЯ

В.А. Матвеев¹, В.В. Шевцова², Т.Н. Шиндерова²

¹УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»

²УЗ «Витебский областной детский клинический центр»

Реферат

Целью исследования явилось изучение эффективности применения препарата «Кагоцел» для профилактики ОРВИ в детском саду с дневной формой пребывания.

Материал и методы. Пациентами явились дети в возрасте от 4,5 до 6 лет. Препарат «Кагоцел» профилактически назначали по 1 табл. 1 раз в день 2 дня в неделю. Опытную группу составили 113, контрольную 110 детей. Регистрация случаев заболевания ОРВИ осуществлялась после выяснения причин прекращения посещения ребенком детского сада.

Результаты. Использование препарата «Кагоцел» оказалось высокоэффективным для предотвращения ОРВИ у детей. Число случаев заболевания в группе принимавших препарат было значительно ниже ($p < 0,03$). В то же время имела существенная разница в результатах в зависимости от этиологии ОРВИ. Переносимость препарата была хорошей. Ни у одного из пациентов, принимавших «Кагоцел», нежелательные явления не зафиксированы.

Заключение. «Кагоцел» обладает отчетливой эффективностью в отношении предотвращения ОРВИ у детей, посещающих дошкольные учреждения, и хорошим уровнем безопасности. Результативность применения препарата может существенно колебаться в зависимости от этиологической структуры конкретной вспышки ОРВИ.

Ключевые слова: ОРВИ, профилактика, «Кагоцел».

Одной из наиболее социально значимых и трудно преодолимых проблем в педиатрии являются повторные ОРВИ, возникающие у детей, посещающих детские дошкольные коллективы. С одной стороны, это естественный процесс «проэпидемичивания», наиболее активный в начале прихода ребенка в новый коллектив и постепенно угасающий во времени. С другой, частые ОРВИ, возникающие уже на 2-3 день каждой попытки социализации, создают для родителей огромные моральные и физические перегрузки, затрудняют адекватную производственную деятельность, истощают и астенизируют ребенка. Обычные при этом рекомендации закалять, витаминизировать либо различными способами укреплять иммунную систему редко дают результат. В большей степени они успокаивают родителей и медицинских работников, создавая запас терпения до достижения периода естественного завершения первичных контактов ребенка с обычными для региона возбудителями ОРВИ. Альтернативой может стать лекарственная терапия.

Среди лекарственных средств (ЛС), применение которых может быть показано в подобной ситуации, наибольший интерес представляют индукторы интерферона. Особенностью препаратов данной группы является активизация естественных механизмов защиты, обеспечивающих неспецифическую защиту от многих возбудителей ОРВИ [1, 2, 3, 4]. В качестве ин-

дуктора интерферона наше внимание привлек препарат «Кагоцел», стимулирующий различные виды интерферонов, играющих определяющую роль в первичной противовирусной защите, а также имеющий крайне удобный для выбранной цели режим применения [5].

Настоящая работа была посвящена оценке эффективности профилактического использования ЛС «Кагоцел» для предотвращения эпизодов ОРВИ у детей, посещающих детские дошкольные коллективы.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование проведено в крупном детском дошкольном учреждении г. Витебска. Пациентами стали дети в возрасте от 4,5 до 6 лет, посещавшие средние и старшие группы (всего 5 групп). Критериями включения в исследование, кроме того, было согласие родителей, а также отсутствие данных о непереносимости детьми исследуемого препарата в прошлом.

«Кагоцел» с профилактической целью назначали строго исходя из инструкции по применению: по 1 табл. 1 раз в день 2 дня в неделю. Для исключения нарушений в схеме приема ЛС давалось медперсоналом детского учреждения каждый понедельник и вторник. Регистрация случаев заболевания осуществлялась после выяснения причин прекращения посещения ребенком детского сада. При этом другие, кроме ОРВИ

и их осложнений, инфекционные процессы не учитывали.

Исследование проводили в 2 этапа: с 27.04 по 26.05.16 и с 25.10 по 16.11.16 г. Данная схема носила случайный характер и была обусловлена временем поступления в медучреждение препарата «Кагоцел».

Полученный материал был обработан статистически с использованием при оценке достоверности различий точного метода Фишера, метода углового преобразования Фишера, критерия χ^2 Пирсона и статистической программы STATISTICA for WINDOWS 8.0.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Всего в первый период испытания согласие на прием «Кагоцела» дали родители 46, во второй – 50 детей (опытная группа), контрольную составили соответственно 67 и 60 пациентов. По возрасту все дети заведомо не различались, соотношение полов среди леченных: в первый период – мальчики 54,3 %, девочки – 45,7 %, во второй – 48 % и 52 % соответственно ($P > 0,05$). Однако, все же по одному из параметров сформированная выборка могла оказаться искусственной. Предположительно, более склонными к участию в исследовании могли явиться лица, склонные к частым заболеваниям ОРВИ. Для того, чтобы при необходимости корректировать указанную проблему, для вошедших в анализ участников был рассчитан коэффициент заболеваемости. Под последним понимали среднее число ОРВИ на 1 члена опытной или контрольной группы за последний год перед началом исследования. Результаты сравнительного анализа представлены в **таблице 1**.

Как видно из табл. 1, некоторые отличия по исходной частоте ОРВИ между сравниваемыми группами действительно существовали, однако ни в один из иссле-

дуемых периодов, а также в целом они не были статистически значимыми ($p > 0,05$). В связи с этим указанное потенциально возможное различие между группами было решено при дальнейшем анализе не принимать во внимание и группы считать сравнимыми.

Результаты использования препарата «Кагоцел» для профилактики ОРВИ представлены ниже в **таблице 2**.

Как видно из табл. 2, использование ЛС «Кагоцел» оказалось высокоэффективным для предотвращения ОРВИ: число случаев заболевания в группе принимавших препарат детей было значимо ниже ($p < 0,03$). В то же время имелась существенная разница в результатах в различные периоды применения: явный эффект с 25.10-16.11.16 и очень незначительный с 27.04.-26.05.16 г. Переносимость препарата в целом была хорошей. Ни у одного из пациентов, принимавших «Кагоцел», нежелательные явления зафиксированы не были.

Для выяснения причин обнаруженных различий профилактической эффективности нами была проанализирована этиологическая структура ОРВИ, отмечавшихся в периоды использования препарата «Кагоцел». Для этого были использованы данные мониторинга за частотой обнаружения респираторных вирусов, проводимого УЗ «Витебский областной центр гигиены, эпидемиологии и общественного здоровья». Данные представлены в **таблице 3**.

Как видно из табл. 3, частота обнаружения отдельных респираторных вирусов в различные периоды проведения исследования значительно различалась. Если в апреле-мае 2016 г. примерно с равной частотой обнаруживали вирусы гриппа (грипп В), адено-, РС- и парогриппозные вирусы, то в октябре-ноябре явно ($p < 0,001-0,05$) преобладали последние, а вирусы гриппа не обнаруживали. Прочие отличия были менее отчетливы.

Таблица 1. Средняя частота заболеваний ОРВИ в группе детей, получавших и не получавших препарат «Кагоцел» в течение 1 года, предшествующего исследованию

Периоды применения препарата	Опытная группа			Контрольная группа			Р χ^2
	Число детей	Число ОРВИ	КЗ*	Число детей	Число ОРВИ	КЗ*	
27.04-26.05.16	46	118	2,56	67	150	2,23	$p=0,6278$
25.10-16.11.16	50	157	3,14	60	224	3,73	$p=0,4933$
Итого:	96	275	2,86	127	374	2,94	$p=0,9221$

*- коэффициент заболеваемости: среднее число ОРВИ на 1 члена опытной или контрольной группы за последний год перед началом исследования

Таблица 2. Число ОРВИ у детей, получавших и не получавших в качестве средства профилактики препарат «Кагоцел»

Периоды применения препарата	Получали «Кагоцел»		Не получали «Кагоцел»		Р
	Число анализируемых эпизодов*	Число ОРВИ	Число анализируемых эпизодов*	Число ОРВИ	
27.04-26.05.16	57	11 (19,3%)	83	17 (20,5%)	$p > 0,05$
25.10-16.11.16	50	4 (8%)	70	22 (31,4%)	$p < 0,001$
Итого:	107	15 (14,0%)	153	39 (25,4%)	$p < 0,03$

*- число анализируемых эпизодов больше общего числа пациентов, поскольку в ходе наблюдения у одного ребенка могло отмечаться несколько ОРВИ. Кроме того, в случае временного прекращения режима приема препарата данные пациента на этот период относили к группе контроля.

Таблица 3. Этиологическая структура ОРВИ в периоды проведения исследования

Периоды применения препарата	Грипп В	Аденовирусы	РС-вирусы	Вирусы парагриппа	P
	1	2	3	4	
27.04-26.05.16	4 (28,6%)	4 (28,6%)	3 (21,4%)	3 (21,4%)	$p>0,05$
25.10-16.11.16	0	2 (15,4%)	3 (23,1%)	8 (61,5%)	$p_{1-2}>0,05$ $p_{1-3}>0,05$ $p_{1-4}<0,001$ $p_{2-3}>0,05$ $p_{2-4}<0,01$ $p_{3-4}<0,05$
P	$p>0,05$	$p>0,05$	$p>0,05$	$p<0,03$	

Полученные данные в целом подтверждают имеющиеся сведения о достаточно высокой эффективности препарата «Кагоцел» для профилактики ОРВИ. Данное ЛС обеспечивает в организме индукцию так называемого позднего интерферона, являющегося смесью интерферонов α - и β -. При этом синтез происходит во многих клетках, обеспечивающих противовирусную защиту: Т- и В-лимфоцитах, макрофагах, гранулоцитах, фибробластах, эпителиальных клетках. При пиковой концентрации интерферона в сыворотке после введения однократной дозы примерно через 48 часов, продолжительность индукции достигает 5 суток, что обеспечивает длительную противовирусную защиту и удобную схему профилактического применения [5].

«Кагоцел» достаточно широко исследован в педиатрической практике в качестве как лечебного, так и профилактического средства. Эффективность препарата, в частности, подтверждена при ОРВИ, в том числе со стенозирующим ларинготрахеитом и аллергическими заболеваниями, гриппе, бока- и пневмовирусной инфекциях и даже при вирусных поражениях желудочно-кишечного тракта [6, 7, 8, 9, 10]. В то же время дизайн настоящего исследования с применением препарата «Кагоцел» в организованном детском коллективе, только с профилактической целью, в различные периоды года является достаточно оригинальным и дает новую информацию о возможностях использования данного ЛС. Учитывая чрезвычайно удобный режим применения – 2 дня подряд в неделю с 5 дневным перерывом – препарат «Кагоцел» может оказаться средством выбора для посещающих детские коллективы детей с частыми эпизодами ОРВИ. При этом препарат целесообразно применять в выходные дни, после чего ребенок окажется защищенным на всю последующую рабочую неделю.

Существенное значение имеют также данные, касающиеся возможных колебаний эффективности предлагаемой терапии в зависимости от этиологии текущей вспышки ОРВИ. Действительно, различные респираторные вирусы и даже отдельные штаммы одного и того же возбудителя могут иметь значительные различия в интерфероночувствительности, в том числе за счет образования специфических ингибиторов и различных мутаций [3, 11, 12]. К сожалению, соответствующие исследования в рутинной лабораторной практике не проводятся, в связи с чем врачу придется опираться на конкретные результаты в каждый период приме-

нения. При этом наиболее правильным, по-видимому, является назначение «Кагоцела», особенно детям, для которых каждый приход в детский коллектив в эпидемический период связан с риском заболевания ОРВИ. Такая рекомендация, в том числе, основывается на отсутствии в ходе применения указанного ЛС каких-либо нежелательных реакций. На безопасность препарата «Кагоцел» указывают и другие исследователи [6, 7, 8], а также инструкция по медицинскому применению [5].

Таким образом, ЛС «Кагоцел» обладает отчетливой эффективностью и хорошим уровнем безопасности при использовании в профилактическом режиме у детей, посещающих дошкольные учреждения. Назначение препарата особенно показано при частых ОРВИ, возникающих на фоне тесных контактов в детском коллективе. При этом необходимо иметь в виду, что эффективность профилактического назначения «Кагоцела» может существенно колебаться в зависимости от этиологической структуры конкретной вспышки заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Шурыгина И.А., Шурыгин М.Г. Роль интерферонов в противовирусной защите // Cyberleninka. Научные обзоры. - cyberleninka.ru/article/n/rol-interferonov-v-protivovirusnoy-zaschite-organizma.
2. De Maeyer E., De Maeyer-Guignard J. Type I interferons // Int. Rev. Immunol. - 1998. - Vol.17, №1-4. - P.53-73.
3. Ершов Ф. И., Наровлянский А. Н. / ИНТЕРФЕРОН-2011.-М., 2012.-С.14-34.
4. Беляева Л.М., Микульчик Н. Интерфероны в лечении и профилактике ОРВИ у детей // Медицинский вестник.- 9.02.2017.
5. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата КАГОЦЕЛ // <http://www.rceth.by>
6. Вартанян Р.В., Сергеева Э.М., Чешик С.Г. Оценка терапевтической эффективности препарата Кагоцел у детей младшего и дошкольного возраста с ОРВИ // Детские инфекции.-2011, №1.-С. 36-41.
7. Харламова Ф.С., Кладова О.В., Учайкин В.Ф. и др. Метапневмовирусная и бокавирусная респираторные инфекции в структуре ОРВИ у детей // Детские инфекции.-2015, №2.-С.5-11.
8. Харламова Ф.С., Учайкин В.Ф., Бевза С.Л. и др. Клиническая эффективность Кагоцела при ОРВИ со стенозирующим ларинготрахеитом у детей // Детские инфекции.-2008, №4.- С. 28-35.

9. Шит С.М. Применение иммуномодулирующей терапии для профилактики ОРВИ у детей с аллергическими заболеваниями // Цитокины. Воспаление.-2014, Т.13, № 2.-С. 154-155.
10. Чернова Т.М., Субботина М.Д., Рубцова С.К. Эффективность препарата Кагоцел при вирусных поражениях желудочно-кишечного тракта у детей // Медицинский совет.- 2015, № 1.- С. 3-7.
11. Foster G.R. Interferons in host defense // Semin. Liver Dis. - 1997. - Vol. 17, №4. - P.287-295.
12. Marta L. DeDiego, Aitor Nogales, Kris Lambert-Emo et al. Protein Mutation I64T Affects Interferon Responses and Virulence of Circulating H3N2 Human Influenza A Viruses // J. Virol. - 2016, Vol. 90, N. 21.-P. 9693–9711.

USE OF "KAGOTSEL" FOR THE PREVENTION OF ARVI AT CHILDREN IN KINDERGARTEN WITH THE DAY FORM OF STAY

V.A. Matveev¹, V.V. Shevtsova², T.N. Shinderova²

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

²Health Care Institution "Vitebsk regional children's clinical center"

Abstract

The research objective was to study the efficiency of "Kagotsel" use for the prevention of ARVI in a kindergarten with the day form of stay.

Material and methods. The patients were children at the age from 4,5 till 6 years. The preventive scheme was - 1 tab. once a day 2 days in a week. The experiment group consisted of 113, the control - of 110 children. The registration of ARVI cases was carried out after finding-out of the reasons for the termination of visiting kindergarten by the child.

Results. The use of "Kagotsel" has turned out to be highly effective for the prevention of ARVI at children. The number of cases of disease in the group taking the preparation was significantly lower ($p < 0,03$). At the same time there was a significant difference in the results depending on the etiology of ARVI. The tolerability of the preparation was good. There were recorded no undesirable phenomena in any of the patients who took "Kagotsel".

Conclusion. "Kagotsel" possesses distinct efficiency concerning the prevention of ARVI at children visiting kindergarten with the day form of stay and good level of safety. The productivity of application of "Kagotsel" can essentially fluctuate depending on the etiologic structure of specific ARVI outbreak.

Key words: ARVI, prevention, "Kagotsel".

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 интервала на отдельном листе бумаги. Листы с подписями не скрепляются с самими рисунками.
- Формат рисунка может быть TIFF, JPEG, CDR; разрешение не менее 300 dpi.

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 прикладываются 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 (30)

Зарегистрирован в Госкомпечати 25.03.2009 г., № 119

Подписано в печать _____ Формат 62х84¹/₈

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.