

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

№ 1 (33)

2019 г.

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

№ 1 (33)

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).

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

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

© Издательство Витебского государственного медицинского университета, 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).

Цецох 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. Влияние биопленочных культур микроорганизмов–возбудителей генитальных инфекций на эффективность антибактериальной терапии
А.В. Земцова, А.А. Аверченко, Е.В. Ковалёв, Ю.В. Занько, И.М. Арестова
(Республика Беларусь)
11. Восстановление репродуктивной функции у женщин с лейомиомой матки
А.А. Алексенко, М.В. Медведев
(Украина)
17. Ранняя диагностика истмико-цервикальной недостаточности у беременных
Е.А. Мицкевич
(Республика Беларусь)
22. Прогнозирование развития гипоголактрии у женщин с лейомиомой матки
В.Г. Тихая
(Украина)
26. Структура бесплодия по данным центра семейного здоровья БИНА
К.Г. Совпель, О.В. Лысенко, Ю.В. Занько
(Республика Беларусь)
28. Особенности тактики лечения бесплодия у пациенток с НГЭ III – IV степени распространения заболевания (по классификации R – AFS)
Л.Н. Елисеенко
(Республика Беларусь)
32. Клеточные факторы местной защиты при пневмониях и респираторном дистресс-синдроме у новорожденных
Л.Н. Журавлева, В.И. Новикова
(Республика Беларусь)
37. Определение D-лактата в спинномозговой жидкости для дифференциальной диагностики поражений центральной нервной системы у детей первого года жизни
М.А. Васильева, В.М. Семенов, К.М. Кубраков, О.В. Маршалко, Т.И. Дмитраченко
(Республика Беларусь)

КЛИНИЧЕСКИЕ ЛЕКЦИИ

42. Женское бесплодие: диагностика проблемы и пути преодоления
Л.Е. Радецкая, О.В. Лысенко, А.Г. Бресский, Т.Н. Мацуганова
(Республика Беларусь)

АКТУАЛЬНЫЕ ПРОБЛЕМЫ

48. Улипристала ацетат в лечении миомы матки: тенденции 2019
М. В. Медведев, Д. А. Покровенко
(Республика Беларусь)
57. Возможности ультразвуковой интранатальной диагностики
Н. Н. Рубахова, О. В. Дядичкина, Л. Н. Васильева
(Республика Беларусь)
63. Современное представление о профилактике и лечении анемий у недоношенных детей
В.Е. Потапова, И.М. Лысенко
(Республика Беларусь)
68. Вопросы высшего медицинского образования по разделам акушерства и гинекологии и педиатрии глазами преподавателя и студента
И.М. Лысенко, Л.Н. Журавлева, О.В. Лысенко, В.Е. Потапова, А.С. Лысенко
(Республика Беларусь)
70. Вниманию авторов

ВЛИЯНИЕ БИОПЛЕНОЧНЫХ КУЛЬТУР МИКРООРГАНИЗМОВ – ВОЗБУДИТЕЛЕЙ ГЕНИТАЛЬНЫХ ИНФЕКЦИЙ НА ЭФФЕКТИВНОСТЬ АНТИБАКТЕРИАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ

А.В. Земцова, А.А. Аверченкова, Е.В. Ковалёв, Ю.В. Занько, И.М. Арестова

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»

Реферат

В статье представлено проспективное нерандомизированное клиническое исследование 144 беременных во втором и третьем триместрах гестации с генитальной воспалительной патологией, у 88 из них - выделены штаммы микроорганизмов, способных к формированию биопленок. Проведена сравнительная оценка эффективности различных методов лечения беременных с генитальными инфекциями в зависимости от чувствительности и резистентности микроорганизмов – возбудителей воспалительного процесса. Показано, что у пациенток, влагалищная микрофлора которых образует биопленки, проводимая терапия оказывается неэффективной в 60-77% случаев и требует применения повторных курсов системной антибиотикотерапии и противовоспалительных суппозиторий интравагинально. Обоснован выбор оптимального метода лечения пациентов с генитальной воспалительной патологией в зависимости от способности возбудителей заболеваний образовывать биопленки.

Ключевые слова: биопленки, беременность, вагинит, лечение.

INFLUENCE OF BIOFILM CULTURES OF MICROORGANISMS - GENITAL INFECTIONS AGENTS ON THE EFFICIENCY OF ANTIBACTERIAL THERAPY

A.V. Zemtsova, A.A. Averchenkova, E.V. Kovalev, Y.V. Zanko, I.M. Arestova

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

Abstract

The article presents a prospective non-randomized clinical study of 144 pregnant women in the second and third trimesters of gestation with genital inflammatory pathology, 88 of them have identified strains of microorganisms capable of forming biofilms. A comparative evaluation of the effectiveness of various methods of treatment of pregnant women with genital infections, depending on the sensitivity and resistance of microorganisms that cause inflammatory process, has been carried out. It is shown that in patients whose vaginal microflora forms biofilms, the therapy performed is ineffective in 60-77% of cases and requires the use of repeated courses of systemic antibiotic therapy and intravaginal anti-inflammatory suppositories. The choice of the optimum method of treatment of patients with genital inflammatory pathology, depending on the ability of pathogens to form biofilms is substantiated.

Key words: biofilms, pregnancy, vaginitis, treatment.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Воспалительные заболевания половых путей являются актуальной проблемой современной гинекологии, так как вызывают разнообразные нарушения репродуктивного здоровья и способствуют снижению качества жизни женщины. За последние годы во всем мире зафиксирован рост числа воспалительных заболеваний женских половых органов на 13-25%, что, вероятно, обусловлено стертым характером клинической картины, более тяжелым и длительным течением заболевания, частым рецидивированием, развитием восходящей инфекции [1].

Проблема усугубляется тем, что возбудители заболеваний являются участниками сложных патологических биоценозов с ассоциированной флорой, включающей грибы, трихомонады, хламидии, условно-патогенные аэробные, анаэробные и другие микроорганизмы [2]. Актуальность проблемы связана еще и с устойчивостью

ряда микроорганизмов к широкому спектру антибактериальных препаратов и способностью формировать биопленки, которые в 1000 раз менее чувствительны к воздействию антибиотиков, нежели свободноживущие (планктонные) культуры [3]. Биопленки состоят из микробных клеток и связанного с ними внеклеточного матрикса собственной генерации, состоящего из полисахаридов, белков и ДНК, и являются формой микробных сообществ, фиксированных на различных абиотических и биотических поверхностях [4].

При ослаблении иммунной системы в ходе какого-либо патологического процесса и осуществлении медицинского вмешательства в организм человека может произойти возникновение вторичных инфекций, вызванных бактериями, поступающими из окружающей среды, или нормальной микрофлорой человека. При этом биопленки могут служить как фактором, непосредственно связанным с проникновением инфекции, так и резервуаром для патогенных микроорганизмов,

«перевалочной базой» при колонизации органа или системы органов, являясь одним из патогенетических факторов формирования хронических инфекционных процессов [5, 6].

В литературе отмечается различная распространенность инфекций половых путей у пациентов в репродуктивном возрасте – от 5 до 24% [7]. Частота аэробного вагинита (АВ) при беременности составляет 3-10% [8]. Специфический гормональный фон во время беременности обладает протективным действием, что обуславливает стертую клиническую картину заболевания. J. Zozdika et al. (2011) обследовали 139 беременных, при этом только у 1 пациента отмечались выраженные проявления АВ, умеренно выраженное (подострое) течение заболевания зафиксировано у 10% пациентов, что было сопоставимо с частотой бактериального вагиноза (БВ) (9,4%) в обследованной когорте [9]. Карапетян с соавторами показали, что частота АВ у беременных равна 21,4%, при этом основными возбудителями являлись *Streptococcus B* (62,2%), *Enterococcus faecalis* (48,7%) и *E. coli* (40,5%) как изолированно, так и в ассоциации [10].

Бесспорно, что эффективная терапия вагинитов представляет сложную для решения задачу. Успешное лечение вагинита зависит от правильной и своевременной постановки диагноза и проведения патогенетически обоснованной терапии.

Антибактериальные препараты являются ключевыми терапевтическими средствами для лечения урогенитальных инфекций. Так как неспецифический вагинит является полиэтиологическим заболеванием, антибактериальный препарат назначается индивидуально в каждом случае.

В соответствии с Международными клиническими рекомендациями по ведению пациенток с АВ необходимо проводить лечение у беременных женщин с преждевременными родами или выкидышами в анамнезе без жалоб и клинических симптомов заболевания, но при наличии результатов микроскопического исследования вагинального отделяемого, свидетельствующего о наличии генитальных воспалительных заболеваний [10].

Дискутабельными остаются вопросы применения антибиотиков для лечения АВ. Рекомендаций по лечению АВ, которые основывались бы на строгой доказательной базе, к настоящему времени не разработано, и все предлагаемые схемы терапии АВ основаны на клиническом опыте экспертов. Антибактериальные препараты для лечения АВ должны быть активны в отношении бактерий кишечной группы и минимально активны против нормальной микрофлоры влагалища. Систематический обзор литературы по ведению пациенток с АВ, проведенный G.S. Tansarli и соавт. (2013), показал, что суппозитории аминогликозидов были эффективны и безопасны для терапии АВ. В более позднем обзоре С. Nan и соавт. (2015) был сделан вывод, что вагинальные суппозитории, содержащие канамицин эффективны для лечения АВ у небеременных женщин, тогда как местный клиндамицин может применяться у беременных [11].

Местные антибиотики предпочтительно должны быть не абсорбирующимися и активными в отношении

кишечных грамположительных и грамотрицательных аэробов (например, канамицин). Для достижения быстрого облегчения симптомов при тяжелых формах АВ может быть использована пероральная терапия амоксициллином/клавулановой кислотой или моксифлоксацином, хотя, в целом, пероральная терапия для лечения АВ не рекомендуется.

Таким образом, при наличии экзогенной половой инфекции и, в результате этого, формирования эндогенной инфекции, применение антибактериальных средств решает одновременно две задачи:

- 1) воздействие на возбудителя экзогенной половой инфекции;
- 2) воздействие на представителей факультативной части эндогенной микробиоты. Однако, несмотря на широкое применение антибиотиков, частота и тяжесть течения инфекционных заболеваний в гинекологии не имеет тенденций к снижению. Одной из причин этого является возрастание этиологической роли микроорганизмов, резистентных к большинству антибиотиков.

В связи с этим необходимо дальнейшее изучение данных состояний при помощи современных комплексных методов диагностики патологической вагинальной микрофлоры, включающей биопленочные культуры, с последующим проведением патогенетически обоснованной терапии для снижения случаев развития возможных акушерских и гинекологических осложнений.

Целью настоящего исследования явилось определение штаммов микроорганизмов, способных к формированию биопленок, оценка эффективности различных методов лечения беременных с воспалительными процессами половых путей и выбор оптимального метода в зависимости от способности возбудителей заболеваний образовывать биопленки.

ОБЪЕКТ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Было проведено проспективное исследование, включавшее 148 беременных во втором и третьем триместрах гестации с воспалительными заболеваниями влагалища и шейки матки, в том числе 43 пациента (29,0% случаев) – с вульвовагинитом, 55 пациентов (37,2% случаев) – с цервицитом и 50 пациентов (33,8% случаев) – с вульвовагинитом и цервицитом.

Обследование беременных, включенных в исследование, проводилось в соответствии с клиническим протоколом «Медицинское наблюдение и оказание медицинской помощи женщинам в акушерстве и гинекологии» (приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь №17 от 19 февраля 2018 г.) и включало изучение жалоб, анамнеза; гинекологический осмотр; микроскопическое исследование материала из цервикального канала и влагалища, окрашенного по Грамму, с целью оценки лейкоцитарной реакции и микрофлоры; бактериологическое исследование посева из влагалища.

Критериями включения в исследование явились: беременность в сроке гестации 22–40 недель, наличие вульвовагинита, информированное согласие пациент-

ки. Диагноз вульвовагинит выставлялся беременным на основании проведенного клинического и лабораторного обследований.

Исследования проводились на базе акушерского отделения учреждения здравоохранения «Витебская городская клиническая больница скорой медицинской помощи», НИЛ УО «ВГМУ», на кафедре клинической микробиологии УО «ВГМУ».

У обследованных беременных изучен видовой состав возбудителей инфекций нижнего отдела половых путей и способность чистых культур выделенных микроорганизмов к биопленкообразованию с использованием современных методов диагностики.

Материал для исследования брали стерильным ватным тампоном из заднего свода влагалища и помещали в пробирку с транспортной средой. Чистую культуру микроорганизма выделяли согласно инструкции по применению №075-0210 «Микробиологические методы исследования биологического материала», утвержденной Министерством здравоохранения Республики Беларусь 13.03.2010 [12]. Выделенный штамм переносили на чашку Петри со средой Мюллера-Хинтона и инкубировали при 37°C в течение 24 часов. В асептических условиях с помощью бактериологической петли готовили взвесь на бульоне Мюллера-Хинтона с оптической плотностью 0,5 единиц оптической плотности (на основании данных денситометра или сравнивали со стандартом оптической плотности 0,5 по McFarland), что соответствует конечной концентрации $1,5 \times 10^8$ КОЕ/мл. В лунки полистиролового планшета вносили по 150 мкл полученной взвеси бактерий (на один штамм отводилось 12 лунок ряда). Отрицательным контролем служили лунки с 150 мкл бульона Мюллера-Хинтона без бактерий. Герметично закрытый планшет инкубировали в термостате при 37°C в течение 48 часов. Индикация биопленки производилась спектрофотометрически с помощью окраски раствором кристаллического фиолетового с определением массы микробной биопленки [13]. Степень интенсивности биопленкообразования определяли по оптической плотности биопленки в соответствии с критериями, разработанными S.Stepanovic [14].

Для пересчета единиц оптической плотности в вес микробной биопленки в мкг на одну лунку 96-луночного полистиролового плоскодонного планшета использовали формулу:

$$X = 226,28 \times [E_{\text{оптическая плотность пробы}} - E_{\text{оптическая плотность контроля}}] 1,2755,$$

где X – масса биопленки [9].

Результаты исследования обработаны методами вариационной статистики с использованием пакетов статистического анализа данных Statistica for Windows 10.0 («StatSoft Inc.», Талса, США, лицензия УО «ВГМУ» sta999k347156–w). Статистическую значимость различий сопоставляемых результатов, полученных в группах, определяли по величине значения p (непараметрический критерий Манна-Уитни, четырехпольная таблица критерия хи-квадрат). Значения считались достоверными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Возраст обследованных женщин колебался от 19 до 41 года, средний возраст составил $28,8 \pm 5,7$ лет. Во втором триместре беременности были 24 пациента (16,7% случаев), в третьем – 120 пациентов (83,3% случаев).

67 женщин (45,3% случаев) являлись первобеременными первородящими, 16 пациентов (10,8% случаев) – повторнобеременными первородящими, в 65 женщин (43,9% случаев) – повторнобеременными повторнородящими.

Предыдущие беременности завершились неразвивающейся беременностью в сроке до 12 недель у 19 пациентов (12,8% случаев). Искусственное прерывание беременности перенесли 24 женщины (16,2% случаев), самопроизвольный выкидыш имел место у 16 пациентов (10,8% случаев), преждевременные роды – у 5 пациентов (3,4% случаев). У 1 женщины (0,7% случаев) в анамнезе отмечалась внематочная беременность, у 1 (0,7% случаев) – постнатальная смерть новорожденного. Среди гинекологических заболеваний у обследованных женщин наиболее часто отмечалась патология шейки матки: эктопия шейки матки, имевшая место у 51 пациента (34,5% случаев), дисплазия шейки матки I степени – у 2 женщин (1,4% случаев), полип цервикального канала – у 3 пациентов (2,0% случаев).

У 21 (14,2%) беременной в анамнезе имели место секс-трансмиссивные инфекции (хламидиоз, микоплазмоз, трихомониаз, ВПЧ). Пролиферативные процессы (миома матки, эндометриоз, полип эндометрия) отмечались у 25 женщин (16,9% случаев), хронические воспалительные заболевания матки и придатков – у 17 пациентов (11,5% случаев), доброкачественные опухоли яичников и нарушения менструальной функции одинаково часто – у 12 беременных (8,1% случаев), поликистоз яичников – у 6 женщин (4,1% случаев), и аномалии развития матки встречались у 2 пациентов (1,4% случаев).

Следовательно, для пациенток, у которых во время беременности диагностированы воспалительные процессы нижнего отдела половых путей, характерна высокая частота встречаемости гинекологической патологии, что может способствовать снижению адаптивных сил организма и реализации инфекции.

На момент обследования у 37 беременных (25,0% случаев) клинически и лабораторно был диагностирован кольпит, у 61 пациента (41,2% случаев) – цервицит, у 50 женщин (33,8% случаев) – сочетанное воспалительное поражение слизистых влагалища и шейки матки.

Следует отметить, что основными жалобами обследованных пациентов были обильные патологические выделения из половых путей (17,6% случаев), зуд (18,9% случаев) и жжение (26,4% случаев) в области наружных половых органов. Не предъявляли жалоб 37,1% женщин. При физикальном обследовании у 78 пациентов (52,7% случаев) отмечалась гиперемия, у 61 женщины (41,2% случаев) – отечность слизистых оболочек вуль-

вы, влагалища и шейки матки. При проведении микроскопического исследования отделяемого влагалища и цервикального канала у беременных с вульвовагинитом рост количества полиморфноядерных лейкоцитов (более 25 в поле зрения при увеличении $\times 1000$) отмечался во влагалище у 93 обследованных женщин (62,8% случаев) и в цервикальном канале - у 105 пациентов (70,9% случаев); увеличение количества слизи - у 35 пациентов (23,6% случаев). Обращает на себя внимание частое обнаружение у обследованных женщин грамотрицательной бациллярной, грамположительной кокковой или грамвариабельной кокко-бациллярной микрофлоры (54,7% случаев).

У 144 обследованных беременных выделены 176 микроорганизмов: *Escherichia coli* - у 41 женщины (23,3% случаев), *Candida spp* - у 43 пациентов (24,4% случаев), *S. saprophyticus* - у 42 женщин (23,9% случаев), *S. epidermidis* - у 16 беременных (9,1% случаев), *Staphylococcus aureus* - у 22 пациентов (12,5% случаев), *Klebsiella pneumoniae* - у 11 женщин (6,3% случаев), *Proteus mirabilis* - у 1 беременной (0,6% случаев).

Кроме того отмечалось, что у 30 обследованных беременных (20,8% случаев) выделялись ассоциации микроорганизмов, в том числе у 26 женщин (18,1%) - сочетание двух, у 4-х пациентов (2,7% случаев) - трех микроорганизмов.

Способность микроорганизмов к биопленкообразованию была выявлена у 88 беременных (61,1% случаев). При этом биопленки были способны образовывать 108 из 176 исследованных микроорганизмов, что составило 61,4%.

С целью выявления влияния продукции биопленки штаммами микроорганизмов на эффективность терапии воспалительных заболеваний влагалища и шейки матки у обследованных беременных, нами были проанализированы результаты системной антибактериальной терапии, местной санации влагалища антибактериальными и антисептическими лекарственными средствами (суппозитории, влагалищные ванночки) и комбинированного (системная антибактериальная терапия+местная санация влагалища) лечения пациентов обеих групп.

В I группу вошли 68 женщин, вагинальная микрофлора которых обладала способностью к формированию биопленок, во II группу - 48 пациентов, микрофлора которых такой способностью не обладала. Методы проведенной терапии воспалительных процессов влагалища и шейки матки у обследованных беременных обеих рассматриваемых групп показаны в таблице 1.

Следует отметить, что по методам лечения группы обследованных пациенток статистически значимо не отличались. Системную антибиотикотерапию (макролиды, пенициллины, цефалоспорины 2 и 3 поколений, цефалоспорины совместно с нитроимидазолом) получили 30 пациентов (44,1% случаев) I группы и 19 беременных (39,6% случаев) II группы ($p=0,315$), местную санацию влагалища и шейки матки (суппозитории, влагалищные ванночки) - 18 пациентов (26,5% случаев) и 14 пациентов (29,2% случаев) соответственно ($p=0,361$), комбинированное лечение (системная антибактериальная терапия + местная санация влагалища и шейки матки) - 20 пациентов (29,4% случаев) и 15 пациентов (31,2% случаев) соответственно ($p=0,418$). Антибактериальную терапию все пациенты получали в соответствии с чувствительностью микроорганизмов к антибактериальным лекарственным средствам.

Не отличались группы обследованных пациентов и по назначению системных антибактериальных лекарственных средств. Терапию макролидами (азитромицин, эритромицин) получали 8 женщин (26,7% случаев) I группы и 5 пациентов (26,3% случаев) II группы; пенициллинами (амоксиклав) - 2 беременные (6,7% случаев) I группы и 1 (5,2% случаев) беременная II группы; цефалоспорины 2 поколения (цефуроксим) - 9 женщин (30% случаев) I группы и 4 женщины (21,1% случаев) II группы, цефалоспорины 3 поколения (цефтриаксон, цефотаксим) - 4 женщины (13,3% случаев) и 5 женщин (26,3% случаев) соответственно I и II групп; цефуроксимом совместно с метронидазолом - 7 пациентов (23,3% случаев) и 4 пациента (21,1% случаев) соответственно I и II групп.

Так, в I группе по данным клинко-лабораторного обследования проводимая терапия оказалась неэффективной у 44 пациентов (64,7% случаев), во II группе - у 15 пациентов (31,2% случаев) ($p=0,006$). При этом системная антибиотикотерапия в I группе по данным клинко-лабораторного обследования оказалась неэффективной для 18 женщин (26,5% случаев), во II группе - для 8 женщин (16,7% случаев) ($p>0,05$); местная терапия - у 14 женщин (20,6% случаев) и у 4 женщин (8,3% случаев) в I и II группах соответственно ($p>0,05$); комбинированная терапия для 12 пациентов (17,6% случаев) и для 3 пациентов (6,3% случаев) в I и II группах соответственно ($p>0,05$).

В I группе бактериоскопический и бактериологический контроль после лечения был проведен у 61 женщины (89,7% случаев), во II группе - у 37 женщин (77,1% случаев).

Таблица 1. Методы терапии воспалительных процессов влагалища и шейки матки у пациенток I и II групп

Метод терапии воспалительных процессов влагалища и шейки матки	I группа (n=68)		II группа (n=48)		P
	абс.	%	абс.	%	
Системная антибиотикотерапия	30	44,1	19	39,6	0,315
Местная санация влагалища и шейки матки	18	26,5	14	29,2	0,361
Комбинированное лечение (системная антибиотикотерапия + местная санация влагалища и шейки матки)	20	29,4	15	31,2	0,418

p - вероятность справедливости нулевой гипотезы при сравнении с пациентками II группы

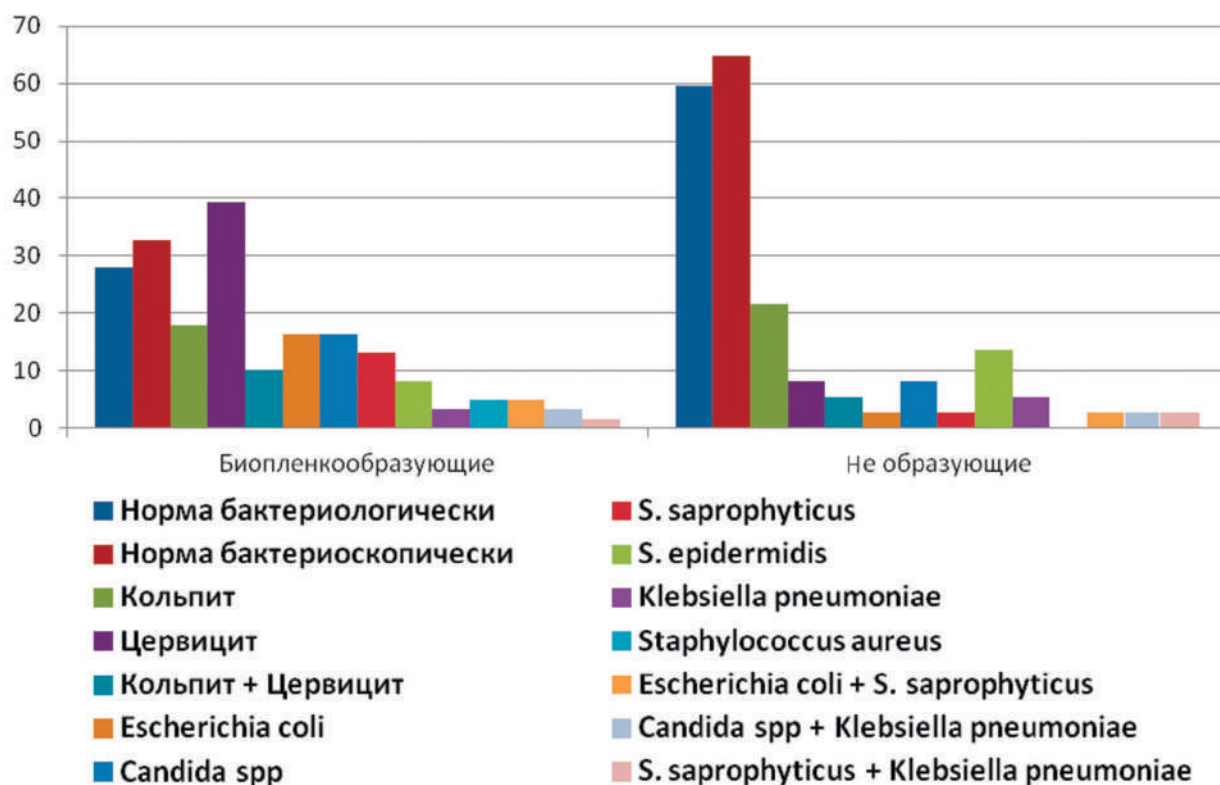


Рисунок 1. Результаты бактериологического контроля после лечения беременных исследуемых групп

Установлено, что у беременных II группы статистически значимо чаще, чем у беременных I группы мазки на флору из цервикального канала и влагалища были в пределах нормы (64,9% и 32,8% соответственно, $p=0,0003$), в посевах из цервикального канала и влагалища отсутствовала микрофлора (59,5% и 27,9% соответственно, $p=0,0004$).

В чистых культурах микроорганизмов после лечения у беременных I группы достоверно чаще, чем у пациенток II группы встречались *Escherichia coli* (16,4% и 2,7% соответственно, $p=0,038$) и *Candida spp* (18,0% и 8,1% соответственно, $p=0,013$) (рисунок 1).

Микробный пейзаж влагалища до и после лечения оставался одинаковым у 19 женщин (31,1% случаев) I группы и у 4 женщин (10,8% случаев) II группы ($p=0,01$). Данные о составе микрофлоры влагалища у пациенток обеих групп после лечения представлены в таблице 2.

По данным бактериологического анализа микроорганизмов, наиболее часто определяемым у женщин I группы после лечения по сравнению с пациентками II группы, является *Candida spp* ($p=0,01$).

Анализируя результаты лечения пациенток обеих групп, можно сделать вывод, что более выраженный клинический эффект наблюдался у беременных с воспалительными заболеваниями нижнего отдела половых путей, чистые культуры микроорганизмов которых не обладают способностью к образованию биопленок, по сравнению с женщинами, чистые культуры микроорганизмов которых обладают такой способностью.

ВЫВОДЫ

1. Наиболее устойчивыми микробными агентами у беременных, чистые культуры микроорганизмов которых обладают способностью к формированию биопленок, были *Escherichia coli* - в 16,4% случаев, *Candida spp* - 18% случаев ($p<0,05$).
2. В 60-77% случаев проводимая терапия является неэффективной у пациенток, чистые культуры микроорганизмов которых обладают способностью к формированию биопленок ввиду высокой резистентности этих микроорганизмов к антибактериальным препаратам, что требует проведения дальнейших исследований с целью разработки новых схем лечения.
3. У пациенток, чистые культуры микроорганизмов которых обладают способностью к формированию биопленок, наименее эффективной является назначение только местной противовоспалительной терапии, более эффективно у данной когорты пациенток применение комбинированного лечения (системная антибиотикотерапия и противовоспалительные суппозитории интравагинально).

ЛИТЕРАТУРА

1. Марданова, А.М. Биопленки: основные методы исследования: учебно-методическое пособие / Казань: К(П)ФУ, 2016. - 42 с.
2. Баранов, И. И. Экология влагалища и воспалительные забо-

Таблица 2. Состав микрофлоры влагалища у пациенток рассматриваемых групп после лечения

Состав микрофлоры у женщин после лечения	Метод терапии	I группа (n=61)		II группа (n=37)		p
		абс.	%	абс.	%	
Из них: <i>S. saprophyticus</i>	всего	5	8,2	1	0	0,272
<i>S. epidermidis</i>	антибиотикотерапия	3	4,9	0	0	0,295
	комбинированная	0	0	1	2,7	
	местное лечение	2	3,3	0	0	
	всего	1	1,6	2	5,4	
<i>Escherichia coli</i>	антибиотикотерапия	1	1,6	1	2,7	0,873
	комбинированная	0	0	1	2,7	
	местное лечение	0	0	0	0	
	всего	2	3,3	1	2,7	
<i>Candida spp</i>	антибиотикотерапия	0	0	0	0	0,01
	комбинированная	1	1,6	1	2,7	
	местное лечение	1	1,6	0	0	
	всего	8	13,1	0	0	
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	антибиотикотерапия	3	4,9	0	0	0,434
	комбинированная	3	4,9	0	0	
	местное лечение	2	3,3	0	0	
	всего	1	1,6	0	0	
<i>Staphylococcus aureus</i>	антибиотикотерапия	1	1,6	0	0	0,266
	комбинированная	0	0	0	0	
	местное лечение	0	0	0	0	
	всего	2	3,3	0	0	
	антибиотикотерапия	1	1,6	0	0	
	комбинированная	1	1,6	0	0	
	местное лечение	0	0	0	0	

p – вероятность справедливости нулевой гипотезы при сравнении с пациентками II группы

- левания половых органов / И. И. Баранов // Гинекология. - 2010. - Т. 12, №3. - С. 72-75.
- Кисина, В.И. Вагинальные инфекции: клиническое значение и лечение / В.И. Кисина // Эффективная фармакотерапия. Дерматология и дерматокосметология / Москва, 2011. - №1, С. 28-32.
- Кузнецова, В.И. Вопросы диагностики и лечения инфекционных заболеваний влагалища/И.В. Кузнецова // Эффективная фармакотерапия. Акушерство и гинекология/ Москва, 2016. - №1 (14). - С. 25-32.
- Синчихин, С.П. Современные аспекты бактериального вагиноза / С.П. Синчихин, О.Г. Черникова, О.Б. Мамиев // Акушерство и гинекология. - 2013. - №8. - С. 19-24.
- Буданов, П.В. Современные принципы терапии бактериального вагиноза / П.В. Буданов, З.М. Мусаев, А.Г. Асланов // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. - Москва, 2012. - №2. - С. 11.
- Prevalence and treatment of aerobic vaginitis among non-pregnant women: evaluation of the evidence for an underestimated clinical entity / G. S. Tansarli [et al.] // Eur J Clin Microbiol Infect Dis. - 2013. - Vol. 32 (8). P. 977-984.
- Vaginal flora alterations and clinical symptoms in low-risk pregnant women / F. Gondo // Gynecol Obstet Invest. - 2011. - Vol. 71 (3). P. 158-162.
- Factors related to elevated vaginal pH in the first trimester of pregnancy / J. Zozdika [et al.] // Acta Obstet Gynecol Scand. - 2011. - Vol. 90 (1). - P. 41-46.
- Workowski K. A. Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines / K.A. Workowski, S. Berman // 2010. - MMWR Recomm Rep. - 2010. - Vol. 59. P. 1-110.
- Современные аспекты лечения неспецифического вагинита у женщин на этапе прегравидарной подготовки / Д. В. Заславский [и др.] // Современные проблемы науки и образования. - 2018. - № 1. - С. 77.
- Микробиологические методы исследования биологического материала: инструкция по применению №075-0210: утв. МЗ РБ 13.03.2010 г. / Н.Д. Коломиец [и др.]; Белорусский государственный медицинский университет. - Минск: БГМУ, 2010. - 75 с.
- Метод лечения гнойных ран мягких тканей, вызванных возбудителями, способными формировать биопленку: инструкция по применению №076-0714: утв. МЗ РБ 10.09.2014 г. / В. И. Петухов [и др.]; Витеб. гос. мед. ун-т. - Витебск: БГМУ, 2014. - 10 с.
- Stepanovic, S., Quantification of biofilm in microtiter plates: overview of testing conditions and practical recommendations for assessment of biofilm production by staphylococci / S. Stepanovic, D. Vucovic, V. Hola // APMIS. - 2007. - №8 P. 891-899.

ВОССТАНОВЛЕНИЕ РЕПРОДУКТИВНОЙ ФУНКЦИИ У ЖЕНЩИН С ЛЕЙОМИОМОЙ МАТКИ**А.А. Алексенко, М.В. Медведев**

Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины

Реферат

Лейомиома матки - распространенное заболевание женской половой сферы, которое негативно влияет на здоровье женщины. Целью работы стал анализ репродуктивной функции у женщин с лейомиомой матки, а также у женщин после миомэктомии.

Материалы и методы исследований.

В исследовании принимала участие 61 пациентка с ЛМ и бесплодием не менее 24 месяцев - 1 группа. Пациентки 2 группы - женщины с ЛМ, которые планировали беременность (63 пациентки). Контрольную группу составили 36 здоровых женщин, которые также планировали беременность. Пациенткам был проведен анализ сократительной функции матки, и оценена возможность оплодотворения. Части пациенток была выполнена миомэктомия. Было проведено наблюдение за частотой наступления беременности и ее течением.

Результаты исследования и их обсуждение.

После проведения анализа сократительной функции матки пациентки первой группы, у которых критерий возможности оплодотворения оценен как неблагоприятный (n - 49), были разделены на 2 подгруппы. Подгруппа 1a - женщины, которым была выполнена миомэктомия n - 26 (42,6%), и группа 1b - женщины, которые выбрали выжидательную тактику n - 23 (37,7%). Пациенты второй группы (n - 63) были разделены на две подгруппы: подгруппа 2a - 27 (42,9%) женщин, у которых критерий возможности оплодотворения оценен как неблагоприятный, и группа 2b - 36 (57,1%) женщин с ненарушенной перистальтикой матки. Несмотря на то, что женщины второй группы не страдали бесплодием, а только планировали беременность, с целью последующего сравнения с группой 1 была использована выжидательная тактика.

Было проведено наблюдение за частотой наступления беременности, ее течением и особенностями родоразрешения у исследуемых женщин.

Наибольшая частота беременностей была в КГ - 80,6% ($p < 0,05$). Наименьшая частота была ожидаемо в группе 2a и 1b, где была выбрана выжидательная тактика на фоне нарушения перистальтики матки ($p < 0,05$). В группе 1a после проведения миомэктомии процент женщин, которые забеременели (65,3%), приблизился к КГ и группе 2b без нарушения сократительной функции матки.

Выводы.

У женщин с ЛМ и нарушением перистальтики матки удалось снизить частоту бесплодия в 1,53 раза путем консервативной миомэктомии. При этом течение беременности и родов у женщин после органосохраняющего лечения ЛМ не сопровождалось существенным ухудшением по сравнению с КГ, а также с основными группами без лечения. И, наоборот, в группе с лейомиомой матки без нарушения перистальтики 75% женщин забеременели, избегая неоправданных оперативных вмешательств.

Ключевые слова: лейомиома матки, миомэктомия, перистальтика матки, бесплодие.

RESTORATION OF REPRODUCTIVE FUNCTION IN WOMEN WITH UTERINE LEIOMYOMA**O.O. Aleksenko, M.V. Medvediev**

Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine

Abstract

Uterine leiomyoma (UL) is a common disease of the female reproductive system which adversely affects a woman's health. The purpose of the study was to analyze the reproductive function in women with uterine leiomyoma as well as in women after myomectomy.

Materials and methods.

The study involved 61 patients with UL and infertility for at least 24 months - 1 group. The patients of group 2 are women with UL who planned pregnancy (63 patients). The control group consisted of 36 healthy women who also planned pregnancy. Patients underwent analysis of the contractile function of the uterus and the possibility of fertilization was evaluated. Part of the patients underwent myomectomy. The frequency of pregnancy and its course was monitored.

Results of the research and their discussion.

After the analysis of the contractile function of the uterus the patients of the first group in whom the criterion of fertility was assessed as unfavorable (n-49) were divided into 2 subgroups. Subgroup 1a - women who underwent myomectomy n-26 (42,6%) and group 1b - women who have chosen the expectant tactic n-23 (37,7%).

The highest frequency of pregnancies was in the control group - 80,6% ($p < 0,05$). The lowest frequency was expected

in groups 2a and 1b, where expectant management was chosen ($p < 0,05$). In group 1a after the myomectomy the percentage of women who became pregnant (65.3%) approached the control group and group 2b without disrupting the contractile function of the uterus.

Conclusions.

In women with UL and impaired peristalsis of the uterus it was possible to reduce the incidence of infertility by 1,53 times by conservative myomectomy. Moreover, the course of pregnancy and childbirth in women after organ-preserving treatment of UL was not accompanied by a significant deterioration in comparison with the control group as well as with major groups without treatment. And conversely, in a group with uterine leiomyoma without disturbance of peristalsis, 75% of women became pregnant by avoiding unnecessary surgical interventions.

Key words: uterine leiomyoma, myomectomy, uterine peristalsis, infertility.

Сохранение репродуктивной функции у женщин является одной из приоритетных задач современного здравоохранения. Ухудшение общего индекса здоровья населения, рост соматической и гинекологической патологии значительно снижает шансы на реализацию репродуктивного потенциала современной женщины. Одним из самых распространенных доброкачественных заболеваний женской половой сферы, негативно влияющим на здоровье женщины, является лейомиома матки (ЛМ). Развитие данного заболевания имеет сложные механизмы системных нарушений в организме, приводящие к патологическим изменениям в эндо- и миометрии [2, 4, 5].

Лейомиома матки - доброкачественная опухоль гениталий, которую проявляют у 20-50% женщин репродуктивного возраста [1, 6]. В структуре гинекологической заболеваемости ЛМ занимает второе место после воспалительных процессов гениталий [1, 4, 5]. В 20-40% случаев лейомиома матки выявляется у женщин с бесплодием, а в 15-30% - является причиной невынашивания беременности [3, 9, 12]. Однако до настоящего времени именно вопрос о месте миомы матки в генезе бесплодия, а также неудачных попыток ЭКО является предметом дискуссий [2, 9, 11].

На современном этапе подходы в лечении ЛМ заключаются в проведении мероприятий, направленных на сохранение матки. Внедрение в практику таких методов хирургического лечения, как лапароскопия, гистерорезектоскопия, позволило расширить возможности проведения миомэктомии, уменьшить операционную травму и риск послеоперационных осложнений, повысить шансы пациентки на реализацию репродуктивной функции [1, 4, 11, 12]. Но наряду с рядом положительных преимуществ, миомэктомия сопровождается определенными осложнениями, в частности, риском разрыва матки в родах и во время беременности, появлением спаечного процесса [4, 6, 9].

Прогнозирование восстановления репродуктивной функции у женщин с нарушенной перистальтикой матки на фоне миомы после консервативной миомэктомии может позволить повысить эффективность лечения, одновременно снизив частоту неоправданного хирургического лечения. Однако, практикующие гинекологи в настоящее время не имеют достаточных объективных критериев для прогнозирования восстановления фертильности у женщин с лейомиомой, что ставит врача перед необходимостью решения вопроса о целесообразности оперативного лечения.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Целью работы стал анализ восстановления репродуктивной функции у женщин с лейомиомой матки после консервативной миомэктомии, а также построение математической модели прогнозирования восстановления репродуктивной функции в результате оперативного лечения миомы у женщин с нарушенной перистальтикой.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

В клиническом исследовании, которое проводилось на базе КУ «Днепропетровская областная клиническая больница им. И.И. Мечникова» с 2013 по 2018 годы принимала участие 61 пациентка с ЛМ, интрамуральным или интрамурально-субсерозным расположением узлов, заранее верифицированным с помощью УЗИ, которые были бесплодными не менее 24 месяца (средняя продолжительность бесплодия в группе составила $29 \pm 2,2$ месяца) - 1 группа. Пациентки 2 группы - женщины с ЛМ, интрамуральным или интрамурально-субсерозным расположением узлов, планировали беременность - 63 пациентки. А также 36 практически здоровых женщин, которые вошли в контрольную группу (КГ), без миомы матки, также планировали беременность. Все пациентки были обследованы, и у них не было выявлено таких факторов бесплодия, как ановуляция, недостаточность желтого тела, трубно-перитонеальный и мужской факторы. Следует отметить, что в КГ и во 2 группе женщин на момент включения в исследование случаев бесплодия не было, поскольку это был один из критериев включения в эти группы. У всех пациенток был регулярный менструальный цикл, базовые уровни ФСГ, ЛГ и пролактина в сыворотке крови на 3-5 день МЦ. Группы не отличались статистически значимо по этим параметрам, а также по таким параметрам, как средний возраст, индекс массы тела, наличие родов и аборт в анамнезе, которые потенциально могли бы повлиять на репродуктивную функцию ($p > 0,05$). Среднее количество лейомиоматозных узлов у пациенток основной группы составила $2,1 \pm 0,2$, средний размер $34,4 \pm 1,38$ мм.

Пациенткам был проведен компьютерный анализ сократительной функции матки, и оценена возможность оплодотворения согласно методике, описанной ранее [8].

Пациенткам первой группы, в которых были выявлены нарушения сократительной функции матки, была

предложена и выполнена консервативная миомэктомия лапароскопическим методом (ЛКМ) (после собеседования и подписания информированного согласия).

Через 6 и 9 месяцев после операции пациенткам было проведено повторное УЗ исследование по оценке перистальтики матки и определению критерия возможности оплодотворения по аналогичной методике [8].

Пациенткам 1-й группы, которым была проведена КМ, через 6 месяцев было предложено делать попытки забеременеть. По другим пациентам вели наблюдение и анализ репродуктивной функции. Средний срок наблюдения составил $4,2 \pm 0,2$ года.

В исследовании был принят уровень статистической значимости $p < 0,05$. После проверки нормальности распределения использовались параметрические или непараметрические критерии (критерий Стьюдента, Хи-квадрат, точный критерий Фишера). Связь между двумя переменными оценивалась с помощью непараметрического корреляционного анализа Спирмена. С целью решения задачи прогнозирования была построена компьютерная математическая модель, основанная на логистической множественной регрессии, с использованием пакета статистических программ Statistica 8.0 (StatSoft Inc., USA) [7].

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

После проведения компьютерного анализа сократительной функции матки, было обнаружено, что более, чем у половины пациенток 1 группы с интрамуральной лейомиомой матки обнаружена аномальная перистальтика, а именно: критерий возможности оплодотворения оценен как «хорошо» в 12 (19,7%) случаях, а в 49 (80,3%) случаях как «неблагоприятный». Во 2 группе женщин показатели аномальной перистальтики матки обнаружены в 27 (42,9%), а критерий возможности оплодотворения оценен как «хорошо» в 36 случаях (57,1%). Распределение в КГ было следующим: критерий

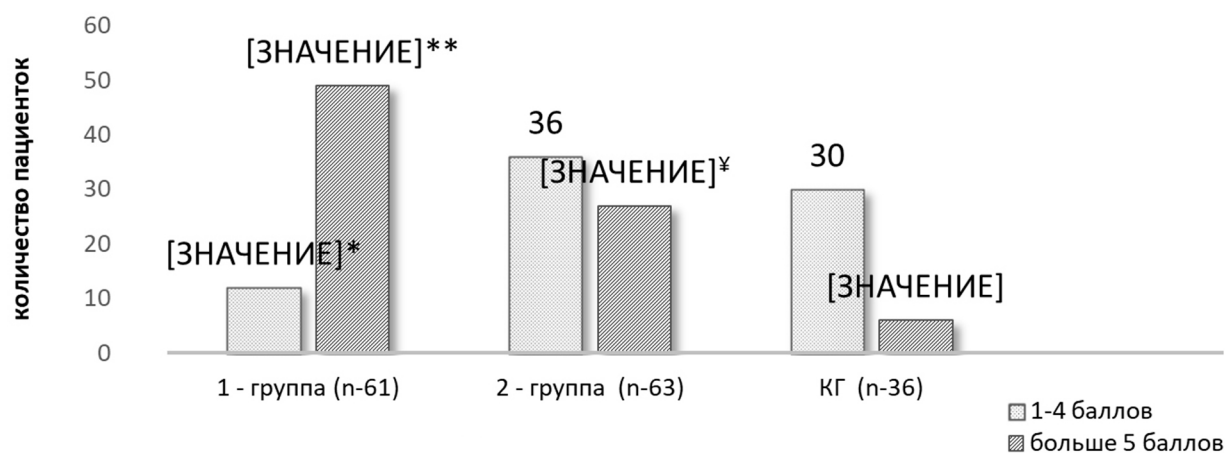
возможности оплодотворения оценен как «хорошо» в 30 случаях (83,3%), а в 6 случаях (16,7%) как «неблагоприятный». При этом, как для «благоприятного» так и «негативного» вариантов был получен уровень статистической значимости $p < 0,05$ (рисунок 1).

Пациентки первой группы у которых критерий возможности оплодотворения оценен как неблагоприятный (n - 49) были разделены на 2 подгруппы. Подгруппа 1а - женщины, которым было предложено, и получено их согласие на малоинвазивное хирургическое лечение по удалению миоматозных узлов, то есть лапароскопическая консервативная миомэктомия n - 26 (42,6%), и группа 1б - женщины, которые выбрали выжидательную тактику n - 23 (37,7%). Выбор тактики был принят женщинами самостоятельно на фоне разъяснений и полученных рекомендаций от врача, согласие на оперативное лечение было получено от всех пациенток подгруппы 1а. Пациенток 1 группы, у которых не было выявлено аномальной перистальтики, обозначили как подгруппу 1с (n - 12) (19,7%). Пациенты второй группы (n - 63) были разделены на две подгруппы: подгруппа 2а - 27 (42,9%) женщин, у которых критерий возможности оплодотворения оценен как неблагоприятный, и группа 2б - 36 (57,1%) женщин с ненарушенной перистальтикой матки. Несмотря на то, что женщины второй группы не страдали бесплодием, а только планировали беременность, с целью последующего сравнения с группой 1 была использована выжидательная тактика.

С целью оценки влияния инвазивного лечения ЛМ на беременность и роды было проведено наблюдение за частотой наступления беременности, ее ходом и особенностями родоразрешения у исследуемых женщин.

Средняя частота наступления беременностей во всех исследуемых группах составила 58,1%, что является хорошим показателем (рисунок 2).

Как и ожидалось, наибольшая частота беременностей была в КГ - 80,6%, что достоверно больше, чем у остальных групп ($p < 0,05$). Наименьшая частота была ожидаемо в группе 1б и 2а, где была выбрана выжи-

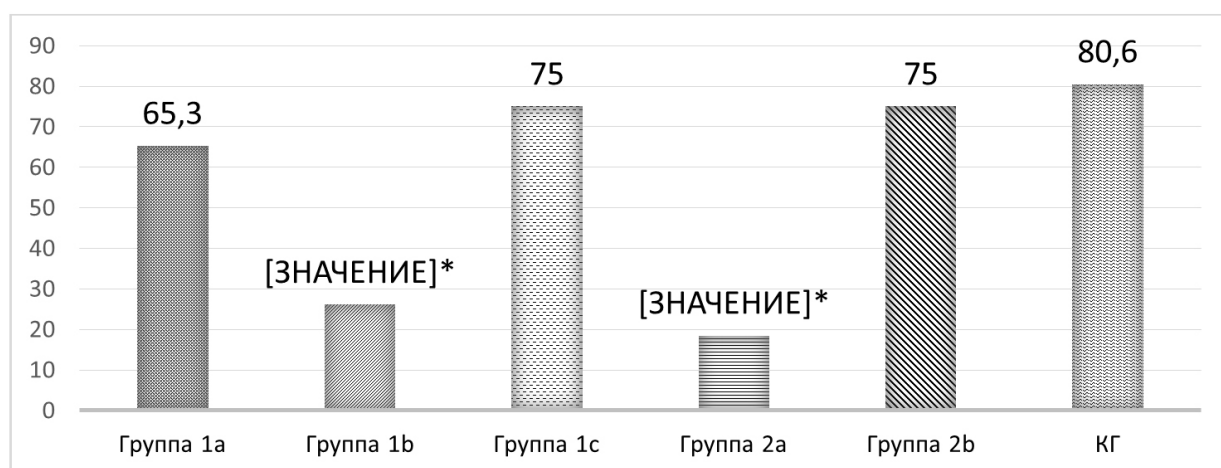


* - различие с группой 2 и КГ достоверное $p < 0,05$;

** - различие с группой 2 и КГ достоверное $p < 0,05$;

¥ - разница с КГ достоверная $p < 0,05$;

Рисунок 1. Распределение критерия возможности оплодотворения по группам



* - различие с группой 1a, 1c, 2b и КГ достоверная $p < 0,05$

Рисунок 2. Частота наступления беременностей (%)

дательная тактика на фоне нарушения перистальтики матки, что было статистически значимо меньше, чем у остальных основных групп ($p < 0,05$). В группе 1a с нарушенной перистальтикой матки после проведения ЛКМ процент женщин, которые забеременели (65,3%), приблизился к КГ и группы 2b без нарушения сократительной функции матки. Все остальные группы женщин с ЛМ не отличались между собой ($p > 0,05$).

Все женщины забеременели естественным путем, без использования вспомогательных репродуктивных технологий в течение периода наблюдения.

Следует отметить, что контрольная и основные группы не отличались статистически значимо по таким осложнениям течения беременности как: рвота беременных, угрожающий самопроизвольный аборт, гипертонические расстройства во время беременности, анемия, преждевременный разрыв плодных оболочек, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, предлежание плаценты, слабость родовой деятельности, дистресс плода ($p > 0,05$).

Несмотря на большую частоту и продолжительность госпитализации, частоту и выраженность симптомов угрожающего аборта - частота самопроизвольных абортов не отличалась в исследуемых группах как по сравнению между собой, так и по сравнению с КГ, что говорит о незначительном влиянии КМ на вынашивание беременности на ранних сроках (таблица 1).

81 беременность завершилась родами, что составило 50,6% от общего количества женщин и 89,0% от всех женщин, которые забеременели (табл. 1). КГ характеризовалась наибольшим количеством родов. Среди основных групп статистически значимо наибольшая частота родов наблюдалась в группах 1a, 1c и 2b ($p < 0,05$) (рисунок 3).

Частота преждевременных родов у женщин из основных групп по сравнению со здоровыми женщинами статистически не отличалась ($p > 0,05$), и также не превышала частоту преждевременных родов в популяции.

Средний вес детей у женщин проспективных групп с ЛМ, родившихся в сроке 37-42 недели беременности, составил $3123,3 \pm 35,4$ г. В контрольной группе - $3287,2 \pm 41,6$ г, что не имело статистически значимого различия. Среди женщин с преждевременными родами в большей части случаев снижение массы тела новорожденных соответствовало сроку беременности, во время которого произошли роды.

Случаев интранатальной и ранней неонатальной смертности зафиксировано не было.

Течение послеродового периода у женщин КГ осложнилось субинволюцией матки в 1 случае (3,4%). Случаев послеродовых кровотечений и других осложнений зарегистрировано не было.

В основных группах было 6 случаев субинволюции матки (10,5%), что было статистически значимо больше,

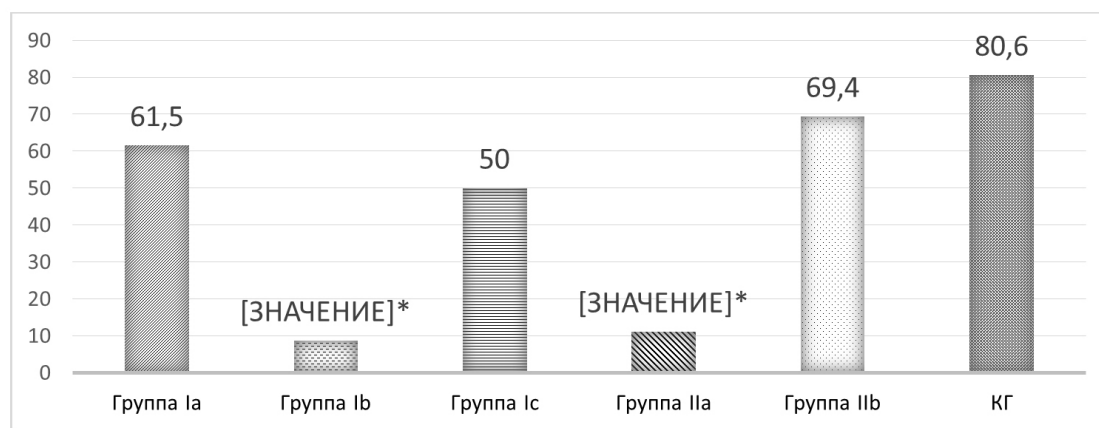
Таблица 1. Репродуктивная функция за период наблюдения, абс. ч. (%)

	Ia (n=26)	Ib (n=23)	Ic (n=12)	IIa (n=27)	IIb (n=36)	КГ (n=36)	Всего (n=160)
Беременностей	17 (65,3)	3* (13,0)	7 (58,3)	4* (14,8)	27 (75,0)	29 (80,6)	91 (56,9)
Самопроизвольный аборт (всего)*	1 (5,9)	1* (33,3)	1 (14,3)	1* (25,0)	2 (7,4)	-	7 (7,5)
Самопроизвольный аборт (до 12 нед.)*	1 (5,9)	1* (33,3)	1 (14,3)	1* (25,0)	2 (7,4)	-	6 (6,5)
Самопроизвольный аборт (после 12 нед.)	-	-	-	-	-	-	-
Роды (всего)	16 (61,5)	2* (8,7)	6 (50,0)	3* (11,1)	25 (69,4)	29 (80,6)	81 (50,6)
Роды преждевременные†	1 (6,25)	1* (50,0)	-	-	2 (8,0)	1 (3,4)	5 (6,2)
Кесарево сечение†	4 (25,0)	1* (50,0)	2 (33,3)	2* (66,7)	6 (24,0)	5 (17,2)	20 (24,7)

* - различие с группой 1a, 1c, 2b и КГ достоверная при $p < 0,05$

× - процент от количества беременностей.

† - процент от количества родов.



* - различие с группой 1a, 1c, 2b и КГ достоверная $p < 0,05$.

Рисунок 3. Частота родов по группам (%)

чем в группе здоровых женщин ($p < 0,05$). Анализ случаев субинволюции матки показал, что в 5 случаях субинволюция диагностировалась в группах с лейомиомой и нарушенной перистальтикой матки, это 1b и 2a группы. Кроме того, у женщин основных групп было 2 случая раннего послеродового кровотечения (3,5%), а также 3 случая (5,3%) позднего послеродового кровотечения, причиной которых были остатки плацентарной ткани.

ПОСТРОЕНИЕ МАТЕМАТИЧЕСКОЙ МОДЕЛИ

Множественная бинарная логистическая регрессия как метод моделирования была выбрана потому, что она является оптимальной для прогнозирования бинарных переменных (в нашем случае - применение или не применение консервативной миомэктомии) и дает возможность оценить шансы восстановления репродуктивной функции у женщин с лейомиомой матки [7, 10].

В качестве зависимой переменной было выбрано восстановление репродуктивной функции, то есть наступление беременности, в конце наблюдения (1 - беременность, 0 - бесплодие). В качестве регрессоров были

выбраны следующие наиболее информативные, по нашему мнению параметры: контрактильность матки, возраст женщины, продолжительность бесплодия в анамнезе, расположение узлов, средний размер узлов (см), количество узлов. Пороговым значением p при построении математической модели было выбрано 0,05.

На рисунке 3 и 4 представлены характеристики математической модели.

Как представлено на рисунке 4, уровень статистической значимости P для построенной модели составил $< 0,0001$, что говорит о достоверности и дееспособности математической модели.

При интерпретации результатов математической модели (рисунок 5) видно, что параметры «контрактильность», «расположение узлов по боковой и задней стенкам» были более информативными, чем все остальные (наименьшее отношение шансов). Эти результаты вполне согласуются с клинико-физиологическим обоснованием данной научной гипотезы, ведь повышение и изменение направления сокращений матки на фоне миомы (с учетом локализации узлов) действительно ассоциировано со снижением репродуктивной функции [12].

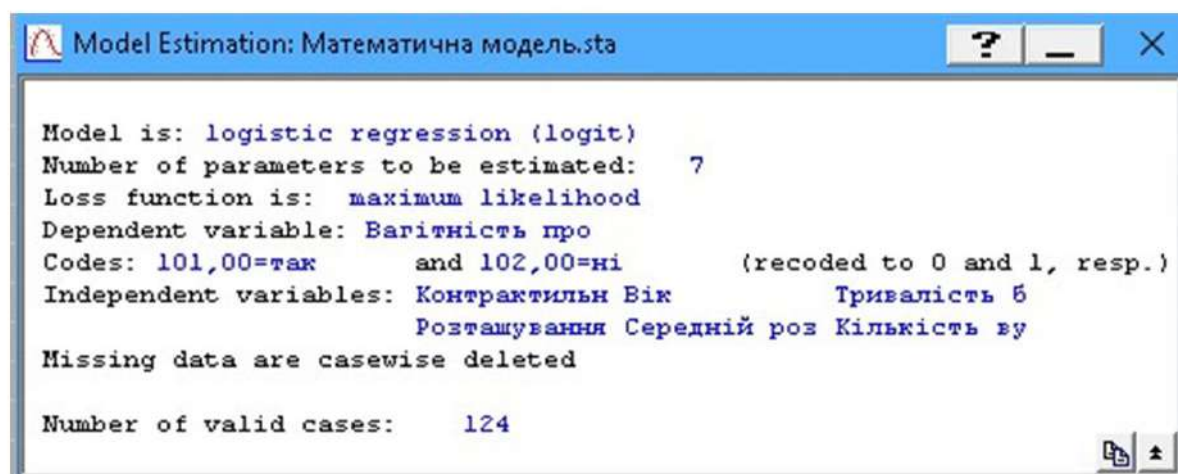


Рисунок 3. Первичные характеристики множественной логистической регрессии

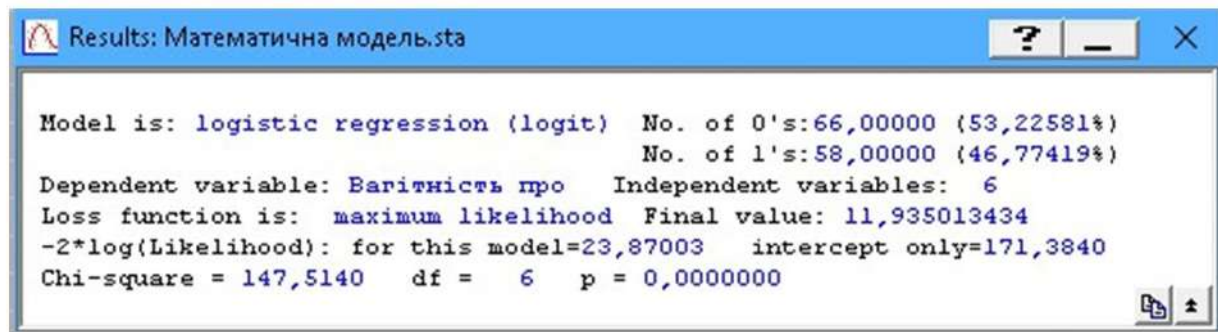


Рисунок 4. Описание проверки достоверности статистической модели

Model: Logistic regression (logit) N of 0's: 66 1's: 58 (Математична модель.sta)							
Dep. var: Baritnist' протягом 1 року Loss: Max likelihood							
Final loss: 11,935013434 Chi²(6)=147,51 p=0,0000							
	Const.B0	Контрактильність	Вік	Тривалість безпліддя	Розташування вузлів по боковій і задній стінкам	Середній розмір вузлів	Кількість вузлів
N=124							
Estimate	-9,57675	11,11	0,11452	0,077445	6,0983	0,110063	-10,6285
Odds ratio (unit ch)	0,00007	66645,43	1,12133	1,080523	445,0826	1,116349	0,0000
Odds ratio (range)			31,04581	1,591489	445,0826	1,935528	0,0000

Рисунок 5. Интерпретация результатов моделирования

ВЫВОДЫ

Таким образом, у женщин с ЛМ и нарушением перистальтики матки удалось снизить частоту бесплодия в 1,53 раза путем консервативной миомэктомии. При этом течение беременности и родов у женщин после органосохраняющего лечения ЛМ не сопровождалось существенным ухудшением по сравнению с КГ, а также с основными группами без лечения. И наоборот, в группе женщин с лейомиомой матки без нарушения перистальтики 75% женщин забеременели, избегая неоправданных оперативных вмешательств.

Теоретические расчеты показали, что построенная математическая модель позволила с вероятностью 96,7% прогнозировать беременность, с вероятностью 98,3% прогнозировать низкую вероятность беременности, а значит - целесообразность миомэктомии. Общая теоретическая точность прогнозирования с помощью построенной модели составила 97,5%.

ЛИТЕРАТУРА

- Авраменко Н. В. Современные взгляды репродуктолога на этиопатогенез и лечение миомы матки/В. Авраменко, Д.Е. Барковский, А.В. Кабаченко, Д.В. Лецин//Запорож. мед. журн. - 2017. - Т. 19, №3. - С. 381-386.
- Вдовиченко Ю.П. Лейомиома матки этиопатогенез, профилактика, диагностика и лечение/Ю.П. Вдовиченко А.В. Голановский, В.И. Листьев // Здоровье женщины. - 2012. - №3 (69). - С. 52-61.
- Веропотвелян, П. Миома матки - современные взгляды на этиопатогенез и методы лечения/П.М. Веропотвелян, М.П. Веропотвелян, П.С. Горук, Н. М. Кучер//Педиатрия,

акушерство и гинекология. - 2010. - №2. - С. 83-91.

- Иванюта, С.А. Дискуссионные вопросы эндохирургии у женщин репродуктивного возраста/С.А. Иванюта, Л.И. Иванюта//Здоровье женщины. - 2010. - №6. - С. 55-57.
- Каминский В.В. Современные принципы органосохраняющего лечения женщин с лейомиомой матки. Методические рекомендации утверждены МОЗ Украины/В. Каминский, В. А. Потапов, М. В. Медведев. - Днепропетровск, 2012. - 32 с.
- Корнацкий А.Г. Новые взгляды на лечение миомы матки у женщин репродуктивного возраста/А.Г. Корнацкий, А.А. Ревенько, И.С. Колесниченко и др. // Репродуктивная эндокринология. - 2017. - №4 (36). - С. 82-85.
- Ланг Т.А. Как описывать статистику в медицине /Т.А. Ланг, М.Сесик; пер. с англ. под ред. В.П. Леонова. - М.: Практическая медицина, 2011. - 480 с.
- Пат. 98911 Украина, МКИ в/15. Способ оценки влияния интрамуральной миомы матки на возможность оплодотворения/А.А. Алексенко, Л.Е. Медведева, М.В. Медведев//Заявка.-u201412985; заявл. 14.12.2014; опубл. 12.05.2015, бюл. №9. патент на полезную модель №98911.12.05.2015, бюл. №9.
- Савельева, Т.М. Эндоскопическая миомэктомия: за и против /Т.М. Савельева, М.А. Курцев, В.Г. Браусенко и др.//Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. - 2007. - №6 (1). - С. 57-60.
- Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA /О.Ю. Реброва. - М.: МедиаСфера, 2006. - 312 с.
- Татарчук Т.Ф. Лейомиома матки. Современные принципы лечения/Т.Ф. Татарчук//Зростай, малюк! - 2009. - №22-23. - С. 1-24.
- Buek J. Management options for uterine fibroid tumors//Amer. Fam. Physician. - 2007. - V.75, №10. - P. 1452-1453.

РАННЯЯ ДИАГНОСТИКА ИСТМИКО-ЦЕРВИКАЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У БЕРЕМЕННЫХ**Е.А. Мицкевич**

Клиника УЗ «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»

Реферат

Преждевременные роды являются актуальной проблемой современного акушерства (8-12% всех родов). Совершенствование методов диагностики истмико-цервикальной недостаточности позволит раньше, а значит эффективнее, корригировать бессимптомное патологическое ремоделирование шейки матки для улучшения перинатальных исходов.

Ключевые слова: преждевременные роды, истмико-цервикальная недостаточность, цервикометрия.

EARLY DIAGNOSTICS OF ISTHMIC-CERVICAL INSUFFICIENCY IN PREGNANT WOMEN**E.A. Mitskevich**

Clinic of Educational institution "Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University"

Abstract

Preterm delivery is an actual problem of modern obstetrics (8-12% of all births). Improving the methods of diagnosing isthmic-cervical insufficiency allows to correct earlier, therefore more effectively this asymptomatic pathological remodeling of cervix uteri to improve perinatal outcomes.

Key words: preterm labor, cervical insufficiency, cervicometry.

АКТУАЛЬНОСТЬ

По данным Всемирной организации здравоохранения рост преждевременных родов является общемировой тенденцией [1]. В настоящее время их частота составляет 8-12% [1, 2]. В будущем прогнозируется увеличение частоты рождения недоношенных детей в связи с распространением вспомогательных репродуктивных технологий, ростом заболеваемости сахарным диабетом и трендом рождения детей в позднем репродуктивном возрасте [2, 3].

Серьезный вклад в причины преждевременных родов вносит истмико-цервикальная недостаточность (ИЦН). Методы диагностики данной патологии: объективное обследование и сонографическая цервикометрия субъективны, малочувствительны, обязательно должны дополнять друг друга [4]. Особую сложность представляет собой своевременная диагностика ИЦН у первобеременных, у пациентов без предшествующей травмы шейки матки. Значительный вклад в развитие несостоятельности шейки матки у данной когорты может вносить дисплазия соединительной ткани (ДСТ) [4, 5].

Согласно действующему законодательству в Республике Беларусь специальное акушерское обследование беременной выполняется при постановке на учет и затем при каждой явке (14, 20 недель гестации и далее) [6]. Сонографический скрининг в первой половине беременности выполняется в декретируемые сроки 11–13 6/7 недель и 18–21 недель гестации. В отличие от первого сонографического скрининга, во время второго скрининга цервикометрия является обязательной [7], однако часть пациентов уже будет иметь укорочение и раскрытие цервикального канала, другая часть к этому сроку потеряет беременность [8, 9, 10].

Крайне важно оценивать длину шейки матки объективно в сроке 14-17 недель беременности. Однако выполнять цервикометрию в это время необходимо не всем. «Скрининговая» сонографическая цервикометрия, несмотря на субъективность, позволяет повысить выявляемость ИЦН [4, 8]. С другой стороны, необходимо учитывать материальные затраты, организационные трудности, трудоемкость процесса, психологическую нагрузку на врача и пациента.

Поэтому актуальным и обоснованным будет выявление пациентов группы риска ИЦН, для которых сонографическая цервикометрия потребует как дополнительный метод исследования в «межскрининговый» срок. Выявление этих факторов риска позволит раньше реагировать на трансформацию шейки матки и получить лучшие результаты, выраженные в рождении более зрелых детей.

Целью исследования было выявить факторы риска развития ИЦН у беременных до 18 недель гестации.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Оценили течение беременности у 160 пациентов, родоразрешенных в УЗ «Витебский областной клинический родильный дом» в 2013-2018 гг. В I группу (основную) были включены 58 пациентов с ИЦН, диагностированной до второго ультразвукового скрининга (до 18 недель беременности). Во II группу (контрольную) были включены 72 пациента с ИЦН, диагностированной с 18 недель беременности и позже. III группу (сравнения) составили 30 женщин без ИЦН. Критерием включения для I и II групп исследования был диагноз ИЦН. Критерием исключения для I и II групп было указание на боли внизу живота в период диагностики ИЦН.

Для оценки тяжести дисплазии соединительной ткани использовали классификацию ее фенотипических проявлений (Смольнова Т.Ю., 1999 г.) [4].

Статистическая обработка данных выполнялась с помощью программ Microsoft Excel, версия 1808; BioStat Pro 5.9.8.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Средний возраст женщин в группах исследования был 32,3; 30,0 и 26,9 лет. Доли первобеременных пациентов составили 27 (46,6%); 26 (36,1%) и 9 (30,0%) ($p_{I-II}=0,283$; $p_{I-III}=0,172$; $p_{II-III}=0,650$) соответственно. Эти показатели были сопоставимы. Число первородящих – 38 (65,5%); 54 (75,5%) и 14 (46,7%) ($p_{I-II}=0,251$; $p_{I-III}=0,111$; $p_{II-III}=0,010$) соответственно.

Был изучен акушерско-гинекологический анамнез всех пациентов, включенных в исследование (таблица 1).

У пациентов основной группы достоверно чаще отмечены привычное невынашивание беременности,

преждевременные роды в анамнезе, многоплодная беременность, беременность в результате ВРТ, миома матки ($p \leq 0,05$).

Распространенность инфекций, передающихся половым путем, воспалительных заболеваний органов малого таза, различных форм бесплодия не различалась в группах исследования. Проанализирована заболеваемость пациентов хроническими заболеваниями: хронический пиелонефрит, хронический бронхит, хронический гастрит, артериальная гипертензия, сахарный диабет, патология щитовидной железы, нарушения питания. Полученные данные статистически не различались, либо не позволили провести сравнение в силу малого количества наблюдений.

Фенотипические критерии ДСТ диагностированы у пациентов всех групп исследования (таблица 2).

В основной и группе сравнения проявления ДСТ встречались чаще, достоверно чаще – миопия и аллергические реакции ($p \leq 0,05$). Балльная оценка выявленной патологии показала: в I группе ДСТ легкой и средней степени составила 95,7% и 4,3% соответственно. Во II

Таблица 1. Акушерско-гинекологический анамнез

признак	I группа (n; %)	II группа (n; %)	III группа (n; %)	p
≥3 родов	4 (6,9)	7 (9,7)	3 (10,0)	$p_{I-II}=0,753$ $p_{I-III}=0,686$ $p_{II-III}=1,000$
ИЦН в анамнезе	8 (13,8)	9 (12,5)	1 (3,3)	$p_{I-II}=1,000$ $p_{I-III}=0,157$ $p_{II-III}=0,274$
Привычное невынашивание	13 (22,4)	7 (9,7)	1 (3,3)	$p_{I-II}=0,054^*$ $p_{I-III}=0,029^*$ $p_{II-III}=0,431$
Преждевременные роды	14 (24,1)	6 (8,3)	2 (6,6)	$p_{I-II}=0,015^*$ $p_{I-III}=0,077$ $p_{II-III}=1,000$
≥2 вмешательства с расширением цервикального канала (медицинский аборт, РДВ)	15 (25,9)	14 (19,4)	4 (13,3)	$p_{I-II}=0,404$ $p_{I-III}=0,274$ $p_{II-III}=0,576$
Многоплодие	10 (17,2)	3 (4,2)	-	$p_{I-II}=0,018^*$
Беременность в результате вспомогательных репродуктивных технологий	9 (15,5)	2 (2,8)	1 (3,3)	$p_{I-II}=0,012^*$ $p_{I-III}=0,154$ $p_{II-III}=1,000$
Травматичные роды, РДШМ	5 (8,6)	9 (12,5)	4 (13,3)	$p_{I-II}=0,576$ $p_{I-III}=0,483$ $p_{II-III}=1,000$
Миома матки	13 (22,4)	7 (9,7)	1 (3,3)	$p_{I-II}=0,054^*$ $p_{I-III}=0,029^*$ $p_{II-III}=0,431$
Эндометриоз	5 (8,6)	9 (12,5)	4 (13,3)	$p_{I-II}=0,511$ $p_{I-III}=0,576$
Операции на шейке матки - эксцизия			-	$p_{II-III}=1,000$ $p_{I-II}=1,000$

* – $p \leq 0,05$

Таблица 2. Фенотипические проявления ДСТ

Признак	I группа (n,%)	II группа (n,%)	III группа (n,%)	p
Миопия	18 (31,0)	8 (11,1)	2 (6,7)	$p_{I-II}=0,007^*$ $p_{I-III}=0,001^*$ $p_{II-III}=0,719$
Варикозное расширение вен нижних конечностей	12 (20,7)	6 (8,3)	4 (13,3)	$p_{I-II}=0,072$ $p_{I-III}=0,562$ $p_{II-III}=0,475$
Пролапс митрального клапана	4 (6,9)	3 (4,2)	2 (6,7)	$p_{I-II}=0,700$ $p_{I-III}=1,000$ $p_{II-III}=0,629$
Аллергия	20 (34,5)	14 (19,4)	2 (6,7)	$p_{I-II}=0,070$ $p_{I-III}=0,004^*$ $p_{II-III}=0,140$
Тромбофлебит	1 (1,7)	1 (1,4)	-	$p_{I-II}=1,000$
Нефроптоз	3 (5,2)	4 (5,6)	-	$p_{I-II}=1,000$
Хронические вывихи	2 (3,4)	-	-	-
Плоскостопие	2 (3,4)	1 (1,4)	-	$p_{I-II}=0,586$

* – $p \leq 0,05$

группе 100% составила ДСТ легкой степени (Рисунок 1).

Анализ осложнений течения беременности до диагностики ИЦН позволил провести сравнение результатов во всех группах (таблица 3).

В основной группе было достоверно больше пациентов, получавших аналоги эндогенного прогестерона с ранних сроков беременности ($p \leq 0,05$). Это связано с отягощенным анамнезом женщин, имевших в прошлом преждевременные роды, привычное невынашивание, а также со значительной долей беременностей, наступивших в результате вспомогательных репродуктивных технологий (таблица 1).

Были оценены обстоятельства диагностики ИЦН у пациентов основной и контрольной групп. Впервые несостоятельность шейки матки была определена

с помощью влагалищного исследования у 41 (70,7%) в I группе и у 55 (76,4%) пациентов во II группе; во время второго УЗИ-скрининга у 17 (29,3%) в I группе и у 17 (23,6%) пациентов во II группе. В момент установления диагноза средний срок беременности был 15,8 (12,1; 17,9) недель гестации в I группе, и 19,6 (18,0; 32,3) недель гестации во II группе.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате исследования выявлены значимые факторы риска развития ИЦН до 18 недель беременности: привычное невынашивание беременности и преждевременные роды в анамнезе; беременность, наступившая в результате ВРТ; фенотипические проявления ДСТ

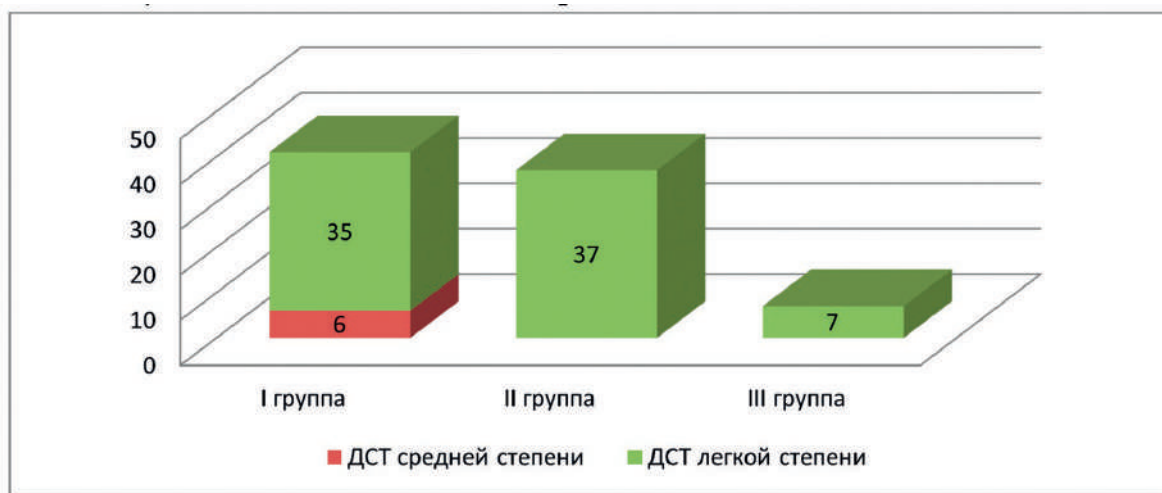


Рисунок 1. Фенотипические проявления ДСТ

Таблица 3. Течение беременности

Признак	I группа (n; %)	II группа (n; %)	III группа (n; %)	p
Угрожающий, начавшийся самопроизвольный выкидыш	14 (24,1)	24 (33,3)	12 (40,0)	$p_{I-II}=0,332$ $p_{I-III}=0,144$ $p_{II-III}=0,650$
Прием гестагенов с ранних сроков беременности	41 (70,7)	38 (52,8)	18 (60,0)	$p_{I-II}=0,047^*$ $p_{I-III}=0,345$ $p_{II-III}=0,522$
ОРВИ	18 (31,0)	28 (38,9)	7 (23,3)	$p_{I-II}=0,708$ $p_{I-III}=0,323$ $p_{II-III}=0,171$
Воспалительные заболевания влагалища и шейки матки	12 (20,7)	17 (23,6)	10 (33,3)	$p_{I-II}=0,833$ $p_{I-III}=0,210$ $p_{II-III}=1,000$
ИППП	4 (6,9)	4 (5,6)	2 (6,7)	$p_{I-II}=1,000$ $p_{I-III}=1,000$ $p_{II-III}=1,000$
Анемия	10 (17,2)	14 (19,4)	5 (16,7)	$p_{I-II}=0,622$ $p_{I-III}=1,000$ $p_{II-III}=1,000$

* – $p \leq 0,05$

средней степени тяжести. Для каждого предиктора рассчитали относительный риск развития ИЦН (рисунк 2).

На основе изучения анамнеза и объективного статуса с первого обращения в женскую консультацию по поводу наступившей беременности можно выделить группу пациентов, угрожаемых по развитию ИЦН. В группу риска «ранней» ИЦН, диагностированной до 18 недель беременности, необходимо включить женщин с выявленными факторами риска.

Для своевременной диагностики ИЦН в группе риска обоснованным будет выполнять сонографическую цервикометрию в «межскрининговый» период: с 14 до 18 недель гестации. Решение данной практической задачи позволит выполнить своевременную коррекцию ИЦН, провести более эффективную профилактику преждевременных родов и снизить заболеваемость и смертность новорожденных в Республике Беларусь.



Рисунок 2. Факторы риска развития «ранней» ИЦН

ЛИТЕРАТУРА

1. Born too soon. The Global Action Report on Preterm Birth/ WHO/ – 2014. – 123 p.
2. De Renzo G C, Roura L C, Facchinetti F. Preterm labor and birth management: Recommendations from the European Association of Perinatal Medicine. J Matern Fetal Neonatal Med. 2017; 30: 2011–2030.
3. ACOG . Practice Bulletin No. 171. Management of preterm labour. Obstet Gynecol. – 2016; 128: P. e155 – e164.
4. Nijman, T AJ, van Vliet, E OG, Koullali, B. Antepartum and intrapartum interventions to prevent preterm birth and its sequelae / T AJ Nijman [et al.]. // Semin Fetal Neonatal Med. – 2016; 21: P. 121 – 128.
5. Смольнова, Т.Ю. Дисплазия соединительной ткани как одна из возможных причин недержания мочи у женщин с пролапсом гениталий / Т.Ю. Смольнова [и др.]. // Урология. – 2001. – №2. – С. 25 – 30.
6. Медицинское наблюдение и оказание медицинской помощи женщинам в акушерстве и гинекологии. Клинический протокол / К.У. Вильчук [и др.]. // Минск: «Профессиональные издания», – Минск, 2018. – 280 с.
7. Унифицированные ультразвуковые исследования органов брюшной полости и забрюшинного пространства, малого таза, плода, поверхностных органов, головного мозга и тазобедренных суставов, сердца и сосудов: инструкция по применению №047-0408: утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь 05.04.2008/Е.А. Улезко [и др.]. – Минск, 2008. – 31 с.
8. Истмико-цервикальная недостаточность: клинические рекомендации (протокол лечения) №15-4/10/2-7991: утв. М-вом здравоохранения Рос. Федерации 28.12. 2018. – Москва, 2018. – 42 с.
9. Kagan, K.O. How to measure cervical length / K.O. Kagan, J.Sonek//Ultrasound Obstet Gynecol. – 2015. – Vol.45. – P.358–362.
10. Мицкевич, Е.А. Проблема цервикальной недостаточности в аспекте применения вспомогательных репродуктивных технологий/Е.А. Мицкевич//Вспомогательные репродуктивные технологии: проблемы и перспективы: сб. материалов Респ. науч.-практ. конф. с междунар. участием. – Витебск : ВГМУ, 2018. – С. 14–15.

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РАЗВИТИЯ ГИПОГАЛАКТИИ У ЖЕНЩИН С ЛЕЙОМИОМОЙ МАТКИ**В.Г. Тихая**

ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии им. академика И.С. Лукьяновой НАМН Украины»

Реферат

Цель исследования: изучение достоверности и целесообразности применения способа раннего прогнозирования гипогалактии у женщин с лейомиомой матки.

Материалы и методы: обследовано 50 родильниц с лейомиомой матки. Исследована концентрация эстрадиола, прогестерона, пролактина, кортизола в крови женщин на 5-й день послеродовой лактации, и рассчитан коэффициент кортизол/пролактин в сыворотке крови этих женщин. В дальнейшем проанализирована продолжительность лактации у таких женщин.

Результаты: результаты свидетельствуют о высоком коэффициенте кортизол/пролактин более, чем в 2 раза на 5-й день послеродового периода у женщин с лейомиомой матки, у которых в дальнейшем была гипогалактия, по сравнению с женщинами такой же категории, которые кормили грудью долго и полноценно.

Заключение: исследование коэффициента кортизол/пролактин в сыворотке крови у рожениц с лейомиомой матки на 5-е сутки послеродового периода является достоверным относительно прогноза гипогалактии у такой категории женщин.

Ключевые слова: лейомиома матки, послеродовой период, гипогалактия, лактация.

PROGNOSIS OF HYPOGALACTIA DEVELOPMENT IN WOMEN WITH UTERINE LEIOMYOMA**V.G.Tikhaya**

State Institution "Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after academician I.S. Lukyanova of NAMS of the Ukraine"

Abstract

Objective: the study of reliability and feasibility of the use of method for early prediction of hypogalactia in women with uterine leiomyoma.

Patients and methods: 50 pregnant women with uterine leiomyoma were examined. The concentration of estradiol, progesterone, prolactin, cortisol in the blood of women on the 5th day of postpartum lactation and the cortisol/prolactin concentration factor in serum of these women were studied. Subsequently the duration of lactation in such women is analyzed.

Results: the results indicate an increased cortisol/prolactin factor more than 2 times on the 5th day of the postpartum period in women with uterine leiomyoma which later had hypogalactia, in comparison with women of the same group who had prolonged and full lactation.

Conclusion: a study of the cortisol/prolactin factor in serum in postpartum women with uterine leiomyoma on the 5th day of postpartum period is reliable regarding the prediction of hypogalactia in such group of women.

Key words: uterine leiomyoma, hypogalactia, lactation, lactation.

ВВЕДЕНИЕ

«Здоровый старт» в жизни ребенка зависит от лактационной функции матери, а связано это с тем, что материнское молоко не имеет аналогов и общепризнанно идеальным источником питания и развития новорожденных. Именно грудное вскармливание ребенка является залогом его физиологического развития и сохранения здоровья на всех дальнейших этапах онтогенеза. Это последнее звено в цепи беременность-роды-лактация. Если обратиться к истории грудного вскармливания в России, то по данным Н.Г. Сперанского (1928 г.), в начале XX ст. 92% женщин кормили грудью, в 1926 г. – 98,1% (то есть, только 1,9% новорожденных были на искусственном вскармливании). Однако на се-

годняшнее время количество женщин с недостаточной лактацией неуклонно растет [1].

Гипогалактия становится сложнейшей проблемой, которая охватывает не только медико-биологические, но и социальные вопросы. По данным ВОЗ, в популяции гипогалактия наблюдается у 30-35% женщин.

Гипогалактия – это сниженная секреторная активность молочных желез, при которой количество молока, которое выделяется у женщин, что кормят грудью, снижается на 25% и более относительно суточной потребности ребенка [4].

Полный цикл лактации включает ряд взаимосвязанных процессов: мамогенез – развитие молочной железы, лактогенез – образование секрета молока после родов, лактопоз – развитие и поддержка секрета

молока. Закладка и развитие молочной железы начинается на ранних стадиях внутриутробного развития. В постнатальном периоде, по мере роста и полового созревания организма, происходит дальнейшее развитие молочной железы, существенно изменяется структура ее ткани и функция. Особенно эти изменения выражены во время беременности, что обусловлено комплексным влиянием гормонов гипофиза, яичников, плаценты, щитовидной и паращитовидных желез, коры надпочечников. Уже со 2-3-го месяца беременности развивается гиперплазия железистой паренхимы молочной железы и выделение секрета; наблюдается расширение и пролиферация молочных протоков и значительное развитие альвеол молочной железы [2, 3]. Наибольшего развития молочные железы достигают в момент родов. Секреция и выделение молока определяются сложным механизмом нейрогормональной регуляции. После родов, в связи с прекращением функционирования фетоплацентарного комплекса, в организме женщины снижается уровень эстрогена и прогестерона, при этом начинает действовать стимулирующий секрецию молока гормон передней доли гипофиза – пролактин (лактогенный гормон). Выделение его контролируется гипоталамусом, в котором вырабатываются особые пролактин-ингибирующий и пролактин-релизинг факторы. Нейрогормоны окситоцин и вазопрессин, поступая в кровяное русло и потом в миоэпителиальные клетки молочной железы, способствуют выделению молока [6, 7].

Поскольку лактация зависит от гормонального состояния матери и регулируется гипоталамо-гипофизарной системой, риск гипогалактии значительно возрастает у женщин с дисгормональными заболеваниями половых органов, к которым относится лейомиома матки, и достигает 90%. Частота самой лейомиомы в популяции наблюдается в 20-80% женщин. Гипогалактия у женщин в послеродовом периоде может быть связана с нарушением состава стероидных гормонов, в особенности с гиперэстрогенией, которая служит патогенетическим фактором развития лейомиомы, а также поддерживает гипогалактию [5]. Гипогалактия у женщин с лейомиомой матки может возникать под влиянием изменений нейроэндокринной регуляции лактации, в частности, нарушений баланса стресс-ассоциированных гормонов, поскольку беременность у женщин с миомой протекает с постоянным психологическим напряжением по поводу итогов беременности. При этом пролактин исполняет роль как стресс-лимитирующего фактора, так и главного гормонального регулятора лактации.

Лактационная функция у женщин с лейомиомой матки изучалась в единичных исследованиях, которые в основном имеют констатирующий характер подтверждения увеличения частоты нарушений лактации у этого контингента родильниц.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить достоверность и целесообразность применения способа раннего прогнозирования гипогалактии у женщин с лейомиомой матки.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены 50 родильниц с лейомиомой матки в возрасте от 18 до 40 лет (средний возраст составил $30,8 \pm 0,5$ лет). У данных женщин определялась концентрация эстрадиола, прогестерона, пролактина, кортизола в крови на 5-й день послеродовой лактации с помощью радиоиммунологического и иммуноферментного метода с использованием стандартных тест-систем с помощью аппарата счетчик «Гамма – 12», а также был рассчитан коэффициент кортизол/пролактин. В дальнейшем проанализирована длительность лактации у этих женщин.

Статистическую обработку полученных результатов производили с помощью стандартных методов вариационной статистики с учетом различий по t-критериям Стьюдента, которую оценивали по показателю достоверности вероятности (p), меньшим 0,05.

Критерии включения пациенток в исследование: первородящие с миомой матки, родившие через естественные родовые пути, соблюдение основных принципов грудного вскармливания соответственно с протоколом «Медицинский уход за здоровым новорожденным ребенком» (Указ МОЗ Украины №152 от 04. 04. 2005 г.), а именно раннее приложение к груди, грудное вскармливание по требованию, круглосуточное совместное пребывание матери и ребенка.

Критерии исключения: женщины, которые имели сопутствующую соматическую патологию, параллельное участие в другом аналогичном исследовании.

В основу предложенного нами способа прогнозирования развития гипогалактии у женщин с лейомиомой матки положена задача своевременного прогнозирования развития гипогалактии у родильниц с лейомиомой матки с помощью определения концентрации эстрадиола и коэффициента кортизол/пролактин в сыворотке крови на 5-й день лактационного периода. Это позволяет вовремя принять соответствующие медицинские мероприятия по сохранению лактационной функции. Причинно-следственная связь заключается в том, что повышенный уровень эстрадиола в сыворотке крови является одной из причин появления и роста лейоматозных узлов, а в период грудного вскармливания ребенка гиперэстрогения осуществляет тормозящее влияние на секрецию пролактина, что, в свою очередь, способствует развитию гипогалактии.

Коэффициент кортизол/пролактин является показателем относительной ответа женщины на постоянные стрессорные нагрузки. Известно, что наличие миомы негативно влияет на психоэмоциональное состояние женщины и вызывает хроническое беспокойство по поводу течения беременности и здоровья новорожденного ребенка. Это сопровождается повышением стресс-реализующего гормона кортизола и снижением стресс-лимитирующего гормона пролактина. Повышенные уровни кортизола тормозят лактацию. Поскольку пролактин является основным стимулятором лактации и белкового состава грудного молока, снижение этого гормона приводит к гипогалактии. Таким образом, увеличение коэффициента кортизол/

пролактин, обусловленное повышением концентрации кортизола и снижением пролактина в сыворотке крови женщин-матерей с лейомиомой матки, является показательным по развитию гипогалактии.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЯ

Проанализированные результаты исследования свидетельствуют о достоверно различных показателях гормонального фона на 5-й день послеродового периода у родильниц с лейомиомой матки, которые в дальнейшем кормили грудью менее 6 месяцев, а именно: уровень эстрадиола в сыворотке крови у этой группы женщин превышал практически в два раза уровень данного гормона у родильниц, которые не имели проблем с лактацией в дальнейшем, а именно: $0,32 \pm 0,37$ нмоль/л по сравнению с $0,17 \pm 0,12$ нмоль/л. Эстрадиол в послеродовом периоде опосредованно влияет на процессы лактации, а именно: угнетает выработку основного гормона лактации – пролактина. Именно это и видим у наших женщин: уровень пролактина сыворотки крови на 5-е сутки послеродового периода составил $102,12 \pm 65,7$ нг/мл у родильниц, которые в дальнейшем имели гипогалактию, и $125,21 \pm 47,28$ нг/мл, у тех, которые в дальнейшем кормили грудью более 6 месяцев. Уровень прогестерона в крови у обследованных женщин существенно не отличался и составил $7,23 \pm 25,39$ и $7,97 \pm 4,38$ нмоль/л соответственно. Имеем также разные показатели уровня кортизола крови, как стресс-реализующего гормона, у обследованных женщин: а именно $358,5 \pm 46,27$ нм/л у женщин, имеющих в дальнейшем гипогалактию, и $316,37 \pm 46,27$ нм/л у женщин, которые полноценно кормили детей грудью. Увеличение коэффициента кортизол/пролактин более, чем в 2 раза на 5-й день послеродового периода у женщин с лейомиомой матки, которые в дальнейшем имели проблемы с лактацией, а именно $5,44 \pm 2,7$ по сравнению с женщинами такой же категории, которые кормили грудью длительно и полноценно – $2,6 \pm 1,15$, является достоверным, и оказалось таким за счет увеличенного уровня кортизола и сниженного уровня пролактина. Полученные результаты исследования представлены в *таблице 1*.

Таким образом, результаты свидетельствуют о высоком коэффициенте кортизол/пролактин более, чем в 2 раза на 5-й день послеродового периода у женщин с лейомиомой матки, у которых в дальнейшем была гипогалактия, по сравнению с женщинами такой же категории, которые кормили грудью долго и полноценно.

Этот коэффициент оказался высоким за счет высокого уровня кортизола крови, как стресс-реализующего гормона и низкого уровня пролактина крови, как стресс-лимитирующего гормона. Кроме того, у женщин, имевших гипогалактию в дальнейшем, на 5-й день послеродового периода концентрация эстрадиола крови была выше почти в 2 раза по сравнению с женщинами, которые не имели проблем с лактацией.

ВЫВОДЫ

Таким образом, исследования коэффициента кортизол/пролактин в сыворотке крови у родильниц с лейомиомой матки на 5-е сутки послеродового периода является достоверным относительно прогноза гипогалактии у этой категории женщин. Данное исследование позволяет вовремя принять соответствующие лечебно-профилактические мероприятия, направленные на снижение частоты нарушений лактации и увеличение ее продолжительности и, таким образом, позволит сохранить здоровье женщины, нормализовав ее гормональный фон, в результате чего предупредить прогрессирование роста лейоматозных узлов, профилактировать мастопатии, опухоли молочной железы, онкологические заболевания матки и придатков, а также сохранить здоровье ребенка, его психический и интеллектуальный потенциал, усилить иммунологическую сопротивляемость к инфекциям, что позволит уменьшить детскую заболеваемость и смертность, сроки пребывания ребенка в стационаре, количество койко-дней.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абрамченко В.В. Нарушение лактации (гипогалактия) у женщин в послеродовом периоде и пути ее коррекции / В.В. Абрамченко // Беременность и роды высокого риска: руководство. – М.: МИА, 2004. – С. 375-390.
2. Актуальные вопросы послеродового периода / С.К. Кочиева, Е.А. Чернуха, Н. А. Короткова [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2002. - №1. – С. 6-8.
3. Герасимович Г.И. Функция лактации и грудное вскармливание / Г.И. Герасимович // Здоровоохранение. – 2003. - №11. – С. 26-33.
4. Жилкичиева Ч.С. Этиопатогенетические аспекты гипогалактии у родильниц и разработка методов ее коррекции: автореф. дис. на соискание ученой степени канд. мед. наук: спец. 14. 00. 01 «Акушерство и гинекология», 14. 00. 16 «Патологическая физиология» / Ч.С. Жилкичиева. – Бишкек, 2006. – 24 с.

Таблица 1. Уровень гормонов крови на 5-й день послеродового периода у женщин с лейомиомой матки

	Эстрадиол, нмоль/л	Прогестерон, нмоль/л	Пролактин, нг/мл	Кортизол, нмоль/л	Коэффициент кортизол/пролактин
Женщины, кормившие до 6 мес (n=30)	$0,32 \pm 0,37^*$	$7,23 \pm 25,39$	102,12	$358,5 \pm 46,27^*$	$5,44 \pm 2,7^*$
Женщины, кормившие более 6 мес (n=20)	$0,17 \pm 0,12$	$7,97 \pm 4,38$	125,21	$316,37 \pm 46,27$	$2,6 \pm 1,15^*$

* - вероятность разницы относительно показателей между группами ($p < 0,05$).

5. Ольшевский В.С. Факторы риска нарушений лактации у женщин с лейомиомой матки / В.С. Ольшевский, А.В. Чурилов // Медико-социальные проблемы семьи. – 2011. – Т.16, №1. – С. 59-63.
6. Яхъяева М.Р. Гипогалактия и пути улучшения лактационной функции молочных желез у родильниц чеченской республики / М.Р. Яхъяева, С.С. Попова // Вестник Российского государственного медицинского университета. – 2009. – №2. – С. 38-40.
7. Gerstner G. Causes of lactation inhibition in the early puerperium / G. Gerstner, W. Grunberger, S.Leodolter//Z. Geburtshilfe Perinatol. – 1982. – Vol.186, №2. – P. 97-100.

СТРУКТУРА БЕСПЛОДИЯ ПО ДАННЫМ ЦЕНТРА СЕМЕЙНОГО ЗДОРОВЬЯ «БИНА»**К.Г. Совпель, О.В. Лысенко, Ю.В. Занько****Реферат**

В настоящей статье произведена попытка анализа структуры бесплодия по данным центра семейного здоровья «БИНА». В исследование включено 50 бесплодных пар. Особое внимание уделялось причинам бесплодия, а также факторам, влияющим на снижение овариального резерва.

Ключевые слова: бесплодие, структура бесплодия, факторы.

INFERTILITY STRUCTURE ACCORDING TO THE DATA OF FAMILY HEALTH CENTER "BINA"**K.G. Sovpel, O.V. Lysenko, Y.V. Zanko****Abstract**

This article attempts to analyze the structure of infertility according to the family health center "BINA". The study included 50 infertile couples. Particular attention was paid to the causes of infertility, as well as the factors affecting the decrease of ovarian reserve.

Key words: infertility, infertility structure, factors.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Бесплодие на сегодняшний день является проблемой, затрагивающей многие аспекты жизни современного человека. На настоящий момент эпидемиологические исследования по оценке распространенности бесплодия проведены практически во всех крупных европейских странах, США и странах Азии. Несмотря на это, общей мировой статистики не существует, что обусловлено разными причинами: вариативность структуры причин бесплодия в различных популяциях, откладывание деторождения на поздний репродуктивный возраст, длительное использование контрацепции, несовершенство сбора информации для последующей статистической обработки.

Зачастую бесплодие является мультифакториальным и сочетает в себе мужской и женский факторы. Но даже в случае, когда причиной является один из партнеров, эта проблема кардинально меняет жизнь обоих супругов, влияя на отношения внутри семьи, а путь от желания стать родителями до воплощения этой мечты может быть долгим и трудным [4, 5, 6].

Распространенность бесплодия диктует необходимость проведения эпидемиологических исследований в этом направлении. По данным Voivin J. с соавторами [3], показатель частоты бесплодия в мире в среднем составляет 9%. Но более выражена данная проблема в странах с ограниченными ресурсами, где частота распространенности бесплодия значительно выше [2].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проанализировать структуру бесплодия по данным консультативного приема в ЦСЗ «БИНА».

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проанализировано 50 случайно выбранных амбу-

латорных карт женщин в возрасте от 25 до 45 лет и их партнеров, обратившихся в ЦСЗ «БИНА» в 2018 году с жалобами на отсутствие беременности.

Оценивалась частота сочетанного и комбинированного бесплодия, первичного и вторичного бесплодия. Отдельно оценивались следующие факторы женского бесплодия: трубный, цервикальный, перитонеальный, эндокринный, маточный. Также нами отдельно проанализирована частота эндометриоз-ассоциированного и идиопатического бесплодия. Кроме того, мы постарались дать оценку влияния на овариальный резерв проведенных в анамнезе операций: удаление маточных труб, реконструктивно-пластические операции на маточных трубах, резекция одного или двух яичников, резекция яичников два и более раз. Мужской фактор бесплодия оценивали по результатам спермограммы, гормонального статуса, заключения врача-уролога-андролога. Под отклонениями в спермограмме понимали астенозооспермию, тератозооспермию, азооспермию, аспермию.

Данные проанализированы с использованием программы Statistica 6.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Из 50 пациентов, обратившихся в центр семейного здоровья «БИНА» по причине ненаступления беременности в течение более одного года в 2018 г., 24 (48%) женщины были в возрасте от 25 до 34 лет; 18 (36%) – в возрасте от 35 до 39 лет; 4 (8%) – в возрасте от 40 до 42 лет и 4 (8%) – в возрасте старше 42 лет. Мы обращали внимание на возраст женщины из-за влияния возраста на качество ооцитов уменьшения количества ооцитов с возрастом, разной лечебной тактики репродуктолога в зависимости от возраста женщины.

Среди всех случаев на первичное бесплодие пришлось 68% (34 пары).

Сочетание мужского и женского факторов бесплодия (комбинированное бесплодие) зарегистрировано у 40% (20 пар) пациентов.

Сочетание нескольких факторов бесплодия было обнаружено у 30 женщин, что составило 60%.

Ниже приведено процентное распределение женщин в зависимости от обнаруженных факторов женского бесплодия:

- эндокринный – 42% (21 пациентка);
- генитальный эндометриоз – 34% (17 женщин);
- трубный фактор составил 32% (16 пациенток);
- маточный – 28% (14 человек);
- перитонеальный – 26% (13 случаев);
- цервикальный – 4% (2 женщины).

Снижение овариального резерва выявлено у 27 женщин, что составило 54% от общего количества пациенток.

При поиске взаимосвязи снижения овариального резерва с хирургическими вмешательствами нами отмечено, что среди пациенток со сниженным овариальным резервом в анамнезе чаще встречались операции:

- по удалению маточных труб (12 женщин – 24%);
- резекции одного яичника (5 пациенток – 10%);
- резекции 2 яичников (4 случая – 8%);
- резекции яичников два и более раз (3 женщины – 6%).

Мужской фактор бесплодия составил 52% (26 пациентов), причем астеноозооспермия, диагностированная по результатам спермограммы, была определена как наиболее значимый фактор в структуре мужского бесплодия.

Анализируя данные, приведенные выше, можно отметить, что среди обратившихся преобладает первичное бесплодие. Почти в половине случаев найдены причины бесплодия как у женщины, так и у мужчины, а в половине наблюдений присутствовал мужской фактор. У 2/3 женщин диагностировано сочетание нескольких факторов бесплодия.

В структуре женского бесплодия лидирующее место занимает эндокринный фактор, генитальный эндометриоз и трубный фактор. На четвертом месте – маточный фактор, что, очевидно, связано с агрессивной тактикой относительно внутриматочных вмешательств в последнее десятилетие.

Ведущее место, как причина снижения овариального резерва после оперативных вмешательств на придатках, принадлежит операциям по удалению маточных труб, что, как известно, связано с нарушением кровоснабжения яичников после оперативного вмешательства.

Мы отдельно не анализировали снижение овариального резерва в зависимости от возраста женщины, поскольку с увеличением возраста не только уменьшается овариальный резерв, но и ухудшается качество яйцеклеток, а также в исследуемой выборке недостаточное количество женщин позднего репродуктивного возраста для проведения анализа.

ВЫВОДЫ

1. В структуре бесплодия преобладает первичное бесплодие.

2. Среди факторов женского бесплодия первое место принадлежит эндокринному фактору.

3. Не следует забывать о снижении овариального резерва после удаления маточных труб и планировать зачатие в ближайшее время после оперативного вмешательства.

4. Исследования в этом направлении следует продолжить.

ЛИТЕРАТУРА

1. Defining infertility systematic review of prevalence studies / S. Gurunath [et al.] // Hum Reprod Update. – 2011. – №17. – P. 575-588.
2. Infertility and the provision of infertility medical services in developing countries / W. Ombelet [et al.] // Human Reprod Update. – 2008. – №14. – P. 605-621.
3. International estimates of infertility prevalence and treatment-seeking: potential need and demand for infertility medical care / J. Boivin [et al.] // Hum Reprod. – 2007. – №22 (6). – P. 1506-1512.
4. Киракосян, К. Э. Распространенность и структура эндокринного бесплодия у женщин армянской национальности / К. Э. Киракосян, Назаренко Т. А., Краснополянская К. В. // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2012. – № 12 (4). – С. 71-75.
5. Клинико-эпидемиологические аспекты бесплодного брака в регионе с малой плотностью населения / Салдан И. П. [и др.] // Проблемы репродукции. – 2019. – № 25 (1). – С. 49-59.
6. Паскарь, С.С. Эпидемиологические аспекты бесплодного брака (обзор литературы) / С.С. Паскарь, К.Ю. Боярский // Проблемы репродукции. – 2017. – № 23 (5). – С. 23-26.

ОСОБЕННОСТИ ТАКТИКИ ЛЕЧЕНИЯ БЕСПЛОДИЯ У ПАЦИЕНТОК С НГЭ III – IV СТЕПЕНИ РАСПРОСТРАНЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЯ (ПО КЛАССИФИКАЦИИ R – AFS)

Л.Н. Елисеенко

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»

Реферат

В данной статье приведены данные комплексной оценки овариального резерва, при наружном генитальном эндометриозе III – IV степени и бесплодии, методах хирургического лечения, применения ЭКО с целью реализации репродуктивной функции. У пациентов с наружным генитальным эндометриозом III–IV степени и бесплодием можно рассматривать стартовое хирургическое лечение эндометриоза, которое направлено на улучшение клинических исходов при использовании ЭКО в качестве достижения беременности. Отношение шансов наступления беременности после лечения НГЭ III–IV степени и бесплодия с использованием ЭКО в 2,6 раза выше.

Ключевые слова: наружный генитальный эндометриоз, бесплодие, лапароскопия.

FEATURES OF TACTICS OF TREATMENT OF INFERTILITY IN PATIENTS WITH EGE III – IV DEGREE OF SPREAD OF THE DISEASE (ACCORDING TO THE CLASSIFICATION OF R – AFS)

L.N. Eliseenko

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

Abstract

This article presents the data of a comprehensive assessment of ovarian reserve in case of external genital endometriosis III – IV degree and infertility, methods of surgical treatment, the use of IVF to implement reproductive function. In patients with external genital endometriosis III–IV degree and infertility can be considered starting surgical treatment of endometriosis, which is aimed at improving clinical outcomes when using IVF to obtain pregnancy. The ratio of chances of pregnancy after the treatment of IGE III–IV degree and infertility using IVF is 2.6 times higher.

Key words: external genital endometriosis, infertility, laparoscopy.

Эндометриоза по разным данным встречается у 17–44 % с эндометриозом и часто сопровождается не только болью, но и бесплодием [1, 3, 5]. Если в ходе обследования пациентки по поводу бесплодия по данным УЗИ (ультразвуковое исследование) выявляется эндометриоз, клиницисту приходится делать крайне непростой выбор между хирургическим лечением и использованием вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), а так же гормонального лечения [2, 6, 15]. Выбор тактики ведения таких пациенток остается предметом широкого обсуждения. При наличии эндометриоза может снижаться качество ооцитов, негативно влияя на ответ яичников на стимуляцию овуляции, затруднять поиск ооцитов, способствовать прогрессированию заболевания во время процедуры ЭКО (экстракорпоральное оплодотворение), оказать негативное воздействие на исход беременности [12]. Подавляющее большинство операций на яичниках выполняется с помощью лапароскопии, основные преимущества которой в репродуктологии хорошо известны. Вместе с тем, после лапароскопических операций на яичниках наблюдается угнетение функции гонад [7, 10, 18]. Это обусловлено выраженной травматизацией тканей, приводящей к повреждению фолликулярного аппарата [6, 9]. В последние годы ужесточены показания к резекции яичников с целью сохранения овариального

резерва и этот вопрос, находится не только под пристальным вниманием медицинской общественности, но и может быть причиной судебного разбирательства [5, 10]. В литературе встречаются данные о снижении овариального резерва еще до оперативного вмешательства, после повторных вмешательств на яичниках и при двусторонних эндометриоидных кистах, что негативно сказывается на реализации репродуктивной функции.

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]. Хирургия эндометриоза является предметом постоянных дискуссий [9, 12]. Самые большие дебаты на симпозиумах и в публикациях разгораются по поводу показаний к оперативным вмешательствам и их объемам, особенно у пациенток с бесплодием и, что делать дальше в каждом конкретном случае, для возможности реализации репродуктивной функции.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить реализацию репродуктивной функции у пациенток с НГЭ III – IV степени распространенности

заболевания (по классификации R-AFS), после оперативного вмешательства для восстановления фертильности.

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 59 пациенток с наружным генитальным эндометриозом III – IV степени распространенности заболевания (эндометриоз яичников, перитонеальный эндометриоз, ретроцервикальный эндометриоз).

Диагноз был выставлен на основании данных гинекологического исследования (бимануального), анамнеза, жалоб, данных эхографии, эндоскопии, а в дальнейшем и гистологически. Произведена оценка овариального резерва в дооперационном периоде.

Всем пациенткам было выполнено органосберегающее лапароскопическое вмешательство. Оперативное лечение во всех группах было выполнено под эндотрахеальным наркозом с помощью эндоскопического оборудования и набора инструментов Карл Шторц, Дюфнер (Германия). После проведенного оперативного лечения проводили морфологическую оценку удаленной капсулы эндометриоидной кисты. Супрессивная гормональная терапия у данных пациенток в послеоперационном периоде не проводилась.

В результате была сформирована группа пациенток (59) с НГЭ III–IV степени распространенности заболевания (по классификации R-AFS). В послеоперационном периоде данная группа была разделена на две подгруппы:

А подгруппа (34) – вошли пациенты, которым после хирургического лечения через 2 цикла проводилось ургентное ЭКО;

Б подгруппа (25) – вошли пациенты, которые после хирургического лечения ожидали спонтанной беременности до 1 года в естественном цикле.

Для исключения искажающего влияния других факторов на получаемые результаты мы исходно не включали в исследования пациенток с НГЭ I–II степени распространенности заболевания (по классификации R-AFS), аденомиозом, аномалией органов малого таза, пациенток с рецидивными ЭКЯ, с гормональными признаками надпочечниковой гиперандрогении, гиперпролактинемией и сопутствующим мужским фактором бесплодия.

В план обследования пациенток вошло изучение анамнеза, клинической картины заболевания, данных морфофункционального состояния яичников, биохимических маркеров овариального резерва: фолликулостимулирующий гормон (ФСГ), лютеинизирующий гормон (ЛГ), антимюллеров гормон (АМГ), эстрадиол. Состояние овариального резерва было оценено до оперативного вмешательства и через 6 месяцев после хирургического лечения. В работе использованы унифицированные методы, сертифицированные анализаторы и реагенты.

Статистический анализ полученных данных проводили с помощью современных программ: вычисляли среднюю арифметическую, 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 $31,4 \pm 5,3$ год и был схож во всех подгруппах. Основными жалобами пациенток были наличие эндометриоза и бесплодия, которое сочеталось с такими жалобами, как: абдоминальный болевой синдром, дисменорея, диспареуния, что непосредственно связано с основным заболеванием.

Эндометриоз яичников и бесплодие были диагностированы до операции у всех. В среднем длительность заболевания с момента постановки диагноза эндометриоза до оперативного лечения составила $4,7 \pm 2,3$ года и бесплодие $5,7 \pm 1,3$ года, существенной статистической разницы между группами по возрасту пациенток, длительности бесплодия не получено.

Проведенный анализ состояния овариального резерва на основании данных ультразвукового исследования и биохимических маркеров овариального резерва которое был произведен на 3–5-й день цикла, перед оперативным вмешательством. Были получены данные, что овариальный резерв между подгруппами был статистически неразличим (М-П $\chi^2 = 0,004$; $p = 0,951$).

Анализируя показатели овариального резерва у пациенток с НГЭ III–IV степени распространенности заболевания, можно с уверенностью говорить о наличии умеренно сниженного овариального резерва. Что еще раз подтверждает пагубное влияние эндометриоза на ткань яичника ($p < 0,05$), (таблица 1).

Таблица 1. Оценка овариального резерва у пациенток с эндометриозами перед оперативным вмешательством

Показатели	А подгруппа	Б подгруппа
КАФ	$5,6 \pm 2,2$	$5,4 \pm 1,3$
Объем яичников	$3,8 \pm 1,1$	$3,1 \pm 1,2$
ФСГ, мМЕ/мл	$9,6 \pm 1,8$	$9,4 \pm 1,3$
ЛГ, мМЕ/мл	$10,4 \pm 1,3$	$10,8 \pm 1,9$
Эстрадиол, нмоль/л	$181 \pm 0,6$	$188 \pm 0,3$
АМГ, нг/мл	$1,3 \pm 0,9$	$1,2 \pm 0,8$

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

Всем пациентам проведено оперативное вмешательство. Учитывая сниженный овариальный резерв, были выбраны органосберегающие методики: при небольших размерах кист (в диаметре до 5 см) путем вылушивания вместе с капсулой. Для этого ткань яичника рассекали над пролабирующей частью кисты и отслаивали ее капсулу от окружающей ткани на протяжении 1-2 см, содержимое эвакуировали и промывали полость, затем капсулу энуклеировали и коагулировали питающие ее сосуды. При ЭКЯ более 5 см тактика минимального вмешательства, т.е. марсупиализация (это создание большого отверстия в кисте, тщательное промывание и локальное разрушение очага). Во всех ситуациях, если стоит вопрос сохранения репродуктивной функции, операция должна выполняться высококвалифицированным хирургом-эндоскопистом, который имеет опыт работы для проведения подобного рода оперативных вмешательств. В послеоперационном периоде у всех пациентов диагноз подтвержден с помощью морфологических данных.

Распределение по подгруппам было произведено после хирургического лечения, учитывая выбор и желание пациентки, после предоставления полной информации о возможных вариантах дальнейшего ведения для лечения infertility.

Анализируя показатели восстановления репродуктивной функции у пациентов с НГЭ III-IV степени распространенности заболевания (по классификации R-AFS), были получены следующие данные (таблица 2).

Частота наступления беременности была выше у пациентов А – подгруппы в сравнении с Б – подгруппой и статистически значима. Данный показатель был проанализирован с помощью таблиц сопряженности, и выявлено, что $\chi^2=4,307$; при $p < 0,04$ и корреляции Спирмена -0,270, (рисунок 1).

Анализируя полученные данные, можно говорить о том, что вероятность наступления беременности сразу с использованием ЭКО выше, при оценке общего отношения шансов Мантеля – Хенцеля = -1,302, при $p < 0,044$, показывает статистическую значимую разницу. Отношение шансов наступления беременности после лечения НГЭ III-IV степени с бесплодием в 2,6 раза выше при использовании ЭКО, по сравнению с ожиданием беременности в естественном цикле ($p < 0,001$). Наступление беременности в первые циклы были статистически выше, чем через 6 месяцев. Количество родов и пролонгирующихся беременностей в совокуп-

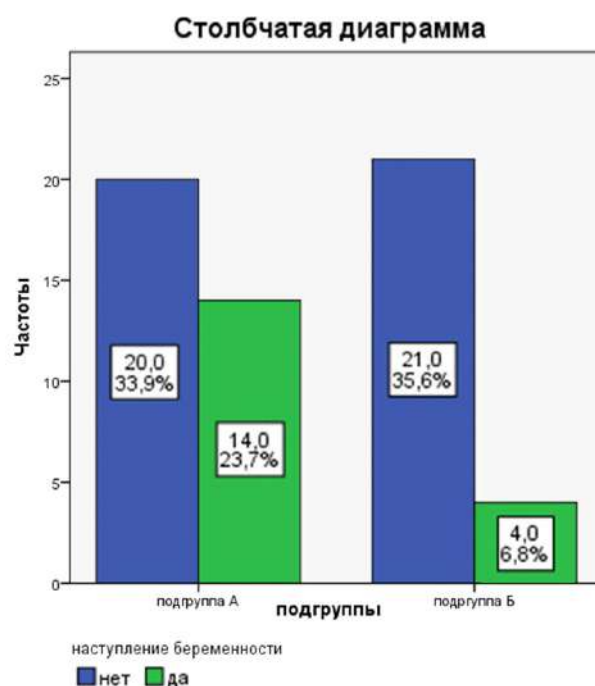


Рисунок 1. Наступление беременности после лечения НГЭ III-IV степени у пациентов с бесплодием

ности статистически достоверно выше в А – подгруппе в сравнении с Б – подгруппой ($p < 0,001$). Количество неразвивающихся беременностей статистически значимо ниже в А – подгруппе ($\chi^2=8,29$; $p < 0,001$) в сравнении с Б – подгруппой. Таким образом, показатели фертильности, оказались выше у пациентов в А – подгруппе, где ожидание спонтанной беременности не проводилось, а использовалось urgent ЭКО.

Через 12–15 месяцев рецидив эндометриоза яичников в А – подгруппе диагностирован у 5 пациентов и у 11 – Б – подгруппы. Данный показатель был проанализирован с помощью таблиц сопряженности, и выявлено, что $\chi^2=8,62$; при $p < 0,003$ и корреляции Спирмена 0,308. Необходимо отметить, что на результат данного показателя влияет то, что у пациентов А-подгруппы показатели наступления беременности были выше, а значит и рецидив может иметь более отдаленные результаты.

В результате проведенного анализа можно с уверенностью говорить о том, что наличие НГЭ III-IV степени распространенности заболевания (по классификации R-AFS) оказывает большое влияние на изменение со-

Таблица 2. Показатели восстановления репродуктивной функции у пациентов с НГЭ III-IV степени и бесплодием после лечения

	А – подгруппа n = 34 (100%)	Б – подгруппа n = 25 (100%)
Всего наступило беременностей	14 (41,8%)*	4 (16,0%)
Наступление беременности в первых 3-6 циклах	12 (80,0%)	3 (75,0%)
Наступление беременности через 6-12 циклов	2 (25,0%)	1 (25,0%)
Неразвивающаяся беременность	1 (6,6%)	3 (75,0%)*
Роды	6 (40,0%)	1 (25,0%)
Беременность пролонгирует	7 (50,0%)	-

* $p < 0,05$ при сравнении 1А и 1Б – подгрупп

стояния овариального резерва еще в дооперационном периоде. 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 обследования для выбора правильной методики хирургического лечения и дальнейшего ведения в лечении каждой конкретной пациентки для инфертильных пациенток.

ВЫВОДЫ

В результате проведенного анализа необходимо особое внимание уделить пациентам с НГЭ III–IV степени и бесплодием в виду снижения овариального резерва еще до оперативного вмешательства. При проведении оперативного лечения необходимо учитывать технические детали выполняемой операции с учетом размеров кисты и ее расположения, с целью сохранения овариального резерва. У пациентов с НГЭ III–IV степени и бесплодием можно рассматривать стартовое хирургическое лечение эндометриоза, которое направлено на улучшение клинических исходов при использовании ЭКО в качестве достижения беременности. Необходимо отметить, что минимальное хирургическое вмешательство ведет к высоким цифрам рецидива, но шансы для реализации репродуктивной функции в ближайшем послеоперационном периоде выше.

ЛИТЕРАТУРА

- 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
- 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.
- 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.
- Давыдов, А.И. Значимость оценки овариального резерва у женщин с оперированными яичниками по поводу эндометриодных кист / А.И. Давыдов, Р.Д. Мусаев // Материалы VI Междунар. конгр. по репродуктив. медицине, Москва, 17–20 янв. 2012 г. – С. 181–182.
- Гинекология. Национальное руководство. Краткое издание / под ред. Г. М. Савельевой, Г. Т. Сухих, И. Б. Манухина. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. – 704 с.
- Катюшина, В. О. Особенности репродуктивной функции женщины 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.
- 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.
- Сафронова, Д.А. Репродуктивное здоровье женщин после органосохраняющих операциях: автореф. дис. д-ра мед. наук / Д.А. Сафронова. – М., 2011. – 268 с.
- Гинекология: от пубертата до постменопаузы. Руководство / под ред. Э.К. Айламазян: МЕДпресс-информ, 2007. – 512 с.
- 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.
- 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.
- Оперативная гинекология / В.И. Краснопольский, С.Н. Буянова, Н.А. Щукина и др. – М.: МЕ Дпресс-информ, 2017. – 320.
- 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
- 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.
- Liu, J.H. Management of the adnexal mass / J.H. Liu, K.M. Zanotti // Obstet Gynaecol. – 2011. – Vol. 117, №6. – P. 1413–1428.
- Ovarian endometrioma-Risks factors of ovarian cancer development / H. Kobayashi [et al.] // Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. – 2007. – №24. – P. 362–368.
- Ovarian Endometrioma: What the Patient Needs / Endometriosis Treatmen Italian Club // J.Minim. Invasive Gynecol. – 2014. – Vol. 21, №4. – P. 505–516.
- 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.
- 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.

КЛЕТОЧНЫЕ ФАКТОРЫ МЕСТНОЙ ЗАЩИТЫ ПРИ ПНЕВМОНИЯХ И РЕСПИРАТОРНОМ ДИСТРЕСС-СИНДРОМЕ У НОВОРОЖДЕННЫХ

Л.Н. Журавлева, В.И. Новикова

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»

Реферат

Патология дыхательной системы является одной из основных причин высокой заболеваемости новорожденных детей. Одними из наиболее тяжелых проявлений являются пневмония и респираторный дистресс-синдром (РДС). При анализе показателей крови у детей с пневмониями и РДС мы не получили достоверной разницы между сравниваемыми группами детьми, в группе детей с неонатальными пневмониями в показателях крови не было обнаружено ни статистически значимого лейкоцитоза, сдвига лейкоцитарной формулы влево также, как и повышения СРБ. Единственным выявленным отличием были результаты НСТ и индуцированного НСТ теста. В группе детей с врожденной пневмонией данный показатель был значительно снижен (16,1%). Хотелось бы отметить очень высокие показатели миелопероксидазы в трахеальном аспирате по сравнению с показателями сыворотки (в 2 раза выше (496 и 605 нг/мл соответственно), чем в сыворотке крови (212 и 203 нг/мл), что указывает на значительное нарушение в системе иммунитета при воспалительных изменениях трахеобронхиального дерева.

Ключевые слова: новорожденные, пневмония, респираторный дистресс-синдром, миелопероксидаза, недоношенные дети, фагоцитоз, иммунитет.

CELLULAR FACTORS OF LOCAL PROTECTION IN CASE OF PNEUMONIA AND RESPIRATORY DISTRESS SYNDROME

L. N. Zhuravleva, V. I. Novikova

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

Abstract

Pathology of the respiratory system is one of the main causes of high morbidity in newborns. One of the most severe manifestations are pneumonia and respiratory distress syndrome (RDS). During analyzing blood parameters in children with pneumonia and RDS, we didn't find a significant difference between the compared groups of children; in the group of children with neonatal pneumonia there were no statistically significant leukocytosis, shift of leukocyte formula to the left and also increase of CRP. The only identified differences were the results of the NST and the NST induced test. In the group of children with congenital pneumonia, this indicator was significantly reduced (16,1%). We would like to note the very high rates of myeloperoxidase in tracheal aspirate compared with serum indices (2 times higher (496 and 605 ng/ml, respectively) than in serum (212 and 203 ng/ml), which indicates a significant impairment in the immune system during inflammatory changes in the tracheobronchial tree.

Key words: newborns, pneumonia, respiratory distress-syndrome, myeloperoxidase, premature babies, phagocytosis, immunity.

ВВЕДЕНИЕ

Нейтрофильные лейкоциты являются одной из первых линий защиты детского организма от вторгающихся микроорганизмов. Практически любое воздействие на организм приводит к мобилизации и перераспределению популяций лейкоцитов, причем неотъемлемым клинико-иммунологическим компонентом ответной реакции является нейтрофилез. Эти лейкоциты являются фагоцитами, т.е. способны поглощать микроорганизмы и воздействовать на них с помощью определенных ферментов (миелопероксидаза, щелочная фосфатаза, лактоферрин, дефензины и другие белки и пептиды) [1, 2].

В настоящее время показано, что при взаимодействии фагоцита с инфекционным агентом происходит выход содержимого гранул в межклеточное пространство, где они могут оказывать влияние на функционирование как защитных так и регуляторных систем организма [3, 4]. Таким образом концентрация нейтрофильных белков в биологических жидкостях является показателем активности нейтрофильных клеток и имеет диагностическое и прогностическое значение [5].

Также одним из инструментов изучения нейтрофилов *in vitro* является способность нейтрофильных клеток восстанавливать нитросиний тетразолий (НСТ-тест). НСТ-тест может проводиться как при стимуляции

нейтрофилов (индуцированный НСТ-тест), так и без нее (спонтанный НСТ-тест). В ходе реакции НСТ восстанавливается до нерастворимого диформаза, откладывающегося в клетках в виде темно-синих гранул, которые визуальным образом определяются путем микроскопирования [6, 7].

В связи с функциональной незрелостью лейкоцитов новорожденные обладают повышенной предрасположенностью к бактериальным инфекциям, при этом неспецифический иммунитет особенно важен в неонатальном периоде [8, 9]. В то же время функции и роль нейтрофилов в иммунных реакциях остаются малоизученными, и есть мнение, что диагностика фагоцитарной системы при некоторых нозологиях, а также в зависимости от возраста и перинатального статуса не разработана [8].

Патология дыхательной системы является одной из основных причин высокой заболеваемости новорожденных детей. Одними из наиболее тяжелых проявлений являются пневмонии и респираторный дистресс-синдром [10, 11]. Актуальность изучения пневмоний у новорожденных обуславливается ростом тяжести и исхода заболевания [12]. Все чаще стали регистрироваться пневмонии с крайне тяжелым и «молниеносным» течением из-за появления антибиотикостойчивых и антибиотикозависимых микроорганизмов, затрудняющих лечение и прогноз исхода заболевания [2, 13]. Заболеваемость пневмонией составляет около 2% среди доношенных и около 10% среди недоношенных детей и достигает до 40% у новорожденных, находящихся в отделении реанимации и интенсивной терапии на различных видах вспомогательной респираторной терапии [14, 15, 16]. По данным литературы, пневмонию на секции выявляют у 15-38% мертворожденных и 20-32% умерших живорожденных детей.

Так, по статистическим данным, в Витебской области количество случаев пневмонии среди доношенных и недоношенных составило в 2015 году - 146 случаев (5,8%), в 2016 году - 107 (4,5%). РДС наблюдался у 166 детей (6,6%) в 2015 году, и у 172 - (7,2%) в 2016. Также случаи пневмонии наблюдаются среди инфекции специфичной для перинатального периода, которая регистрировалась у 126 детей (5%) в 2015 году и 87 новорожденных (3,6%) в 2016 году.

В настоящее время не подлежит сомнению, что система иммунитета играет ведущую роль в патогенезе, клиническом течении и исходе пневмонии и респираторного дистресс-синдрома у новорожденных. Одним из актуальных вопросов в изучении механизмов иммуннопатологических процессов при пневмониях и РДС является определение специфики развития воспаления, а также поиск чувствительных маркеров, позволяющих проводить раннюю дифференциальную диагностику патологии дыхательной системы.

В связи с этим целью исследования явилось определение особенностей местного иммунитета дыхательных путей у новорожденных с респираторным дистресс-синдромом и пневмонией и определение критериев риска развития пневмонии при респираторном дистресс-синдроме.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Данная работа проводилась в 2017-2018 годах на базах роддомов города Витебска и Витебского областного детского клинического центра. Под нашим наблюдением находилось 32 новорожденных с дыхательными расстройствами (15 детей с врожденной пневмонией и 17 детей с респираторным дистресс-синдромом), группу сравнения составили 20 «условно здоровых» новорожденных без патологии респираторного тракта. Все дети с дыхательными расстройствами были недоношенными с гестационным возрастом 27-36 недель, массой тела при рождении 860-2290 г и длиной от 36 до 45 см).

Объектом иммунологического исследования была сыворотка (у всех детей) и трахеобронхиальный аспират (ТА) новорожденных детей, забор ТА проводился только в группах детей с респираторным дистресс-синдромом и пневмонией. У детей группы сравнения был проведен забор только сыворотки крови, т.к. они не находились на ИВЛ, и провести забор аспирата из трахеи не было возможности. Забор трахеобронхиального аспирата у недоношенных новорожденных осуществлялся при санации дыхательных путей: в эндотрахеальную трубку вводилось 0,5 мл стерильного физиологического раствора с последующей его аспирацией. Исследование трахеобронхиального аспирата осуществляли на 1-2 и в динамике 4-5 суток жизни.

Функциональную активность фагоцитирующих клеток оценивали по показателям фагоцитоза, спонтанного и индуцированного НСТ-теста. Уровень кислородзависимой активации нейтрофильных гранулоцитов (НГ) определяли в НСТ-тесте по числу формазанположительных клеток. По результатам индуцированного НСТ-теста (ИС-индекс стимуляции) судили о резервах микробицидной функции НГ. В качестве стимулятора использовали протидигазан в концентрации 20 мг/мл.

Цитохимическую активность фагоцитов также определяли по активности щелочной фосфатазы и миелопероксидазы.

Осуществлялся тщательный сбор соматического и акушерско-гинекологического анамнеза матерей, оценка факторов риска развития осложнений в раннем периоде адаптации, клиническое наблюдение и лабораторное обследование (общий анализ крови, мочи, рентгенография грудной клетки, ультразвуковое исследование головного мозга и органов брюшной полости, биохимический анализ крови).

Статистическую обработку материала проводили с использованием стандартного пакета прикладных программ «Statistica 6.0». Для принятия решения о виде распределения количественного признака использовали критерий Шапиро-Уилка. Для переменных с нормальным распределением определяли такие параметры, как среднее значение и среднее квадратическое отклонение. Для описания признака распределение, которое отличается от нормального, выявляли медиану и интерквартильный интервал. Также мы пользовались непараметрическими методами статистического исследования: критериями Манна-Уитни, критерием Вилкоксона. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

При анализе данных анамнеза мы выявили, что у матерей новорожденных с респираторным дистресс-синдромом и врожденной пневмонией имелись факторы риска в виде отягощенного акушерско-гинекологического анамнеза, экстрагенитальной патологии, патологического протекания беременности и родов, что способствовало возникновению антенатальной гипоксии плода. Однако при более пристальном изучении анамнеза у матерей новорожденных с пневмонией достоверно чаще имелись указания на искусственное прерывание предшествующих беременностей и наличие преждевременных родов в анамнезе. При анализе способа родоразрешения было установлено, что более часто рождались дети с РДС путем кесарева сечения (82,3%). У матерей пациентов с врожденной пневмонией чаще наблюдали преждевременное излитие околоплодных вод (33,3%) и длительный безводный промежуток (46,7%).

Все новорожденные дети были взяты на искусственную вентиляцию легких (ИВЛ) в течение первых двух суток жизни: 23 ребенка были взяты на ИВЛ сразу после рождения, а 9 детей – в течение первых и/или вторых суток из-за нарастания дыхательной недостаточности. Длительность вспомогательной вентиляции составила в группе детей с РДС $4 \pm 1,9$ дня, а у детей с врожденной пневмонией достоверно более длительная, в среднем $10 \pm 4,3$ дня ($p < 0,05$).

При анализе течения неонатального периода у детей исследуемых групп было выявлено, что все новорожденные родились в тяжелом состоянии. В клинической картине (до взятия на ИВЛ) у всех детей наблюдалось тахипноэ (более 60-70 дыханий в минуту) или эпизоды апноэ, экспираторные шумы (по типу грантинга), втяжение податливых участков грудной клетки, вялость, бледность, сероватый оттенок окраски кожи, вздутие живота, неусвоение пищи, тахикардия (более 180 уд/мин). Но более тяжелое состояние при рождении, обусловленное дыхательной и полиорганной недостаточностью, значительную степень недоношенности, достоверно чаще отмечалось у детей с врожденной пневмонией ($p < 0,05$). Все дети родились с низкой оценкой по шкале Апгар, но более низкая оценка отмечалась у пациентов с врожденной пневмонией ($p < 0,05$). Дыхательная недостаточность III степени также чаще наблюдалась у новорожденных с врожденной пневмонией, тогда как при РДС чаще имела место дыхательная недостаточность II степени. С целью купирования симптомов дыхательной недостаточности всем новорожденным проводили вспомогательную респираторную терапию. Рентгенологические изменения при врожденной пневмонии у недоношенных новорожденных весьма сложно трактовать вследствие особенностей в становлении кардиореспираторной адаптации при рождении и анатомо-физиологических особенностей бронхолегочной системы. Рентгенологически у детей с РДС наблюдалось снижение пневматизации легочных полей с участками рассеянных мелких ателектазов, формирование воздушной бронхограммы. В группе детей

с врожденной пневмонией (82,3%) рентгенологически отмечалось усиление бронхососудистого рисунка и локальное понижение прозрачности легочных полей.

Все дети получали этиотропную, инфузионную и посиндромную медикаментозную терапию с учетом кислотно-щелочного состояния, уровня гемоглобина, электролитного состава и биохимических показателей сыворотки крови. У большинства (94,1%) новорожденных с РДС наблюдали благоприятный исход – выздоровление. В исходе пневмонии у 3 (20%) детей развивалась БЛД.

В группу сравнения (контрольную) группу вошли «условно здоровые» недоношенные новорожденные дети ($n=20$) без признаков неонатальной пневмонии, респираторного дистресс-синдрома и дыхательной недостаточности. В контрольной группе гестационный возраст (ГВ) составлял 34-36 недель гестации, масса тела при рождении 1770 - 2490 г, длина от 42 до 47 см. Мальчиков было 12, девочек 8. Всем детям с отклонениями в неврологическом статусе и другими состояниями в раннем периоде адаптации создавался охранительный режим, проводилась гемостатическая терапия, витаминотерапия, по показаниям были назначены нотропные препараты.

Мы провели сравнение гематологических показателей в трех группах новорожденных, мы проанализировали воспалительный компонент и показатели фагоцитоза (таблица 1).

При анализе полученных данных хотелось бы отметить, что мы не получили достоверной разницы между сравниваемыми группами детей, в группе детей с неонатальными пневмониями в показателях крови не было обнаружено ни статистически значимого лейкоцитоза, сдвига лейкоцитарной формулы влево также, как и повышения СРБ. Показатель СРБ был незначительно повышен в группах детей с РДС и пневмонией по отношению к группе сравнения, но при внутригрупповом анализе мы не получили разницы между детьми с РДС и пневмонией. Единственным выявленным отличием были результаты НСТ и индуцированного НСТ теста. В группе детей с врожденной пневмонией данный показатель был значительно снижен.

Для более детальной оценки показателей фагоцитоза мы провели исследование трахеального аспирата в группе детей с дыхательными нарушениями (таблица 2).

Сравнительный анализ полученных данных в выделенных группах, представленный в таблице 1, показал отсутствие достоверных различий по всем параметрам, за исключением активности нейтрофилов в НСТ-тесте, которая была снижена у детей с врожденной пневмонией (2 группа) по сравнению с детьми без инфекции (1 группа) (31,5 против 47,4, $p < 0,05$), что свидетельствует о слабой способности нейтрофилов продуцировать активные формы кислорода и выполнять киллерную функцию в отношении возбудителей. Хотелось бы отметить очень высокие показатели миелопероксидазы в трахеальном аспирате по сравнению с показателями сыворотки (в 2 раза выше (496 и 605 нг/мл соответственно), чем в сыворотке крови (212 и 203 нг/мл). Причем

Таблица 1. Сравнение показателей гемограммы у новорожденных контрольной и исследуемых групп в возрасте 1-2 дней жизни

Показатели	Дети с РДС 1 группа (n=17)	Дети с врожденной пневмонией 2 группа (n=15)	Группа сравнения (n=20)
Гемоглобин (г/л)	189 [163-214]	174 [152-196]	185 [155-204]
Лейкоциты ($\times 10^9/\text{л}$)	17,6 [13,3-22,7]	19,1 [12,4-23,5]	18,4 [14,2-21,4]
Палочкоядерные нейтрофилы (%)	5,1 [2,9-6,7]	4,2 [2,9-6,9]	4,7 [3,2-6,1]
Сегментоядерные нейтрофилы (%)	51,7 [36,3-62,5]	53,6 [33,4-63,8]	47,1 [39,2-57,6]
Лимфоциты (%)	21,9 [19,4-33,4]	25,6 [22,3-113,2]	24,4 [21,3-32,5]
СРБ (мг/л)	6,4 [5,6-7,2]	6,2 [5,2-7,4]	4,7 [3,2-6,1]
НСТ тест, %	26,5 [17,2-28,8]	16,1 [11,5-21,4]*	24,7 [16,3-27,6]
ИС НСТ, %	3,3 [1,9-4,1]	1,8 [0,96-3,7]*	3,7 [2,5-4,9]
Щелочная фосфатаза, ед/л	205 [182-236]	198 [185-237]	225 [203-248]
Миелопероксидаза, нг/мл	212 [185,8-228,4]	203 [176,7-215,8]	215 [187,2-234,1]

Таблица 2. Показатели местного иммунитета в ТА у новорожденных с РДС и пневмонией в возрасте 1-2 дней жизни

Показатель	1 группа дети с РДС (n=17)	2 группа дети с врожденной пневмонией (n=15)
Нейтрофилы (%)	43,7 [38,2-51,4]	41,8 [35,4-47,1]
Лимфоциты (%)	24,6 [15,6-27,5]	26,3 [17,6-29,4]
Макрофаги (%)	28,4 [21,1-32,4]	35,2 [25,4-41,7]*
Эозинофилы (%)	0,9 [0,6-1,5]	1,2 [0,7-1,6]
Щелочная фосфатаза, ед/л	217,2 [189,8-238,4]	209,4 [175,4-227,9]
Миелопероксидаза, нг/мл	496 [375,4-607,6]	605 [472,6-747,1]*
НСТ (%)	47,4 [38,7-54,3]	31,5 [25,4-35,7]*

* - $p < 0,05$

у детей с врожденной пневмонией показатели миелопероксидазы были достоверно повышены по сравнению с группой детей с РДС синдромом.

Также мы повторно провели оценку функции фагоцитоза у детей с респираторным дистресс-синдромом и врожденной пневмонией, как в крови так и трахеальном аспирате в динамике на 5-7 день жизни. Количество детей с РДС на искусственной вентиляции легких уменьшилось, т.к. у 7 пациентов симптомы РДС купировались, и они не нуждались в проведении искусственной вентиляции легких (таблица 3, 4).

Также хотелось бы отметить сохраняющийся высокий уровень миелопероксидазы у детей с врожденной пневмонией. И также можно заметить, что повышенный уровень миелопероксидазы находился в прямой корреляции с длительностью вентиляции ($r = 0,55$, $p < 0,05$).

Таким образом, отмечается нарушение способности к восстановлению НСТ, совпадающее с патологией кислородозависимых механизмов биоцидности. В связи с этим НСТ-тест рассматривается как цитохимический критерий готовности к завершению фагоцитозу. Кроме того, рас-

Таблица 3. Сравнение показателей гемограммы у новорожденных контрольной и исследуемых группах в возрасте 5-7 дней жизни

Показатели	Дети с РДС 1 группа (n=17)	Дети с врожденной пневмонией 2 группа (n=15)	Группа сравнения (n=20)
Гемоглобин (г/л)	152 [127-167]	134 [115 - 156]*	162 [145-174]
Лейкоциты ($\times 10^9/\text{л}$)	14,1 [10,8-18,3]	16,7 [12,6-19,4]*	13,2 [11,5-17,2]
Палочкоядерные нейтрофилы (%)	3,9 [2,6-5,9]	4,3 [3,6-6,1]	3,1 [2,1-5,2]
Сегментоядерные нейтрофилы (%)	46,7 [37,7-49,6]	48,5 [35,9-48,9]	44,6 [38,6-47,6]
Лимфоциты (%)	44,1 [35,6-53,4]	41,8 [32,1-47,5]	39,5 [34,2-46,7]
СРБ (мг/л)	5,8 [4,3-7,2]	6,5 [4,1-7,9]	4,2 [3,4-6,8]
НСТ тест, %	22,5 [15,3-28,5]	35,9 [28,4-42,6]*	15,6 [13,7-19,4]
ИС НСТ	2,1 [1,7-2,3]	1,8 [1,5-2,4]*	2,5 [2,1-2,8]
Щелочная фосфатаза, ед/л	296 [254,3-317,2]	284 [265,7-307,8]	303 [285,2-327,4]*
Миелопероксидаза, нг/мл	154 [128,3-164,3]	92 [79,4-138]*	172 [145,3-189,7]

* - $p < 0,05$ **Таблица 4.** Показатели местного иммунитета у новорожденных с РДС и пневмонией в возрасте 5-7 дней жизни

Показатель	1 группа дети с РДС (n=13)	2 группа дети с врожденной пневмонией (n=15)
Нейтрофилы (%)	35,5 [25,7-38,9]	50,4 [42,7-59,3]*
Лимфоциты (%)	31,2 [25,3-37,7]	23,6 [18,5-31,4]
Макрофаги (%)	19,1 [13,4-24,2]	26,8 [21,6-31,9]*
Эозинофилы (%)	0,94 [0,7-1,5]	1,1 [0,6-1,7]
Щелочная фосфатаза, ед/л	184,5 [173,6-197,2]	175,3 [156,6-204,2]
Миелопероксидаза, нг/мл	304,1 [175,7-392,9]	537,3 [218,7-767,6]*
НСТ (%)	52,8 [44,7-59,7]	31,7 [25,4-37,5]*

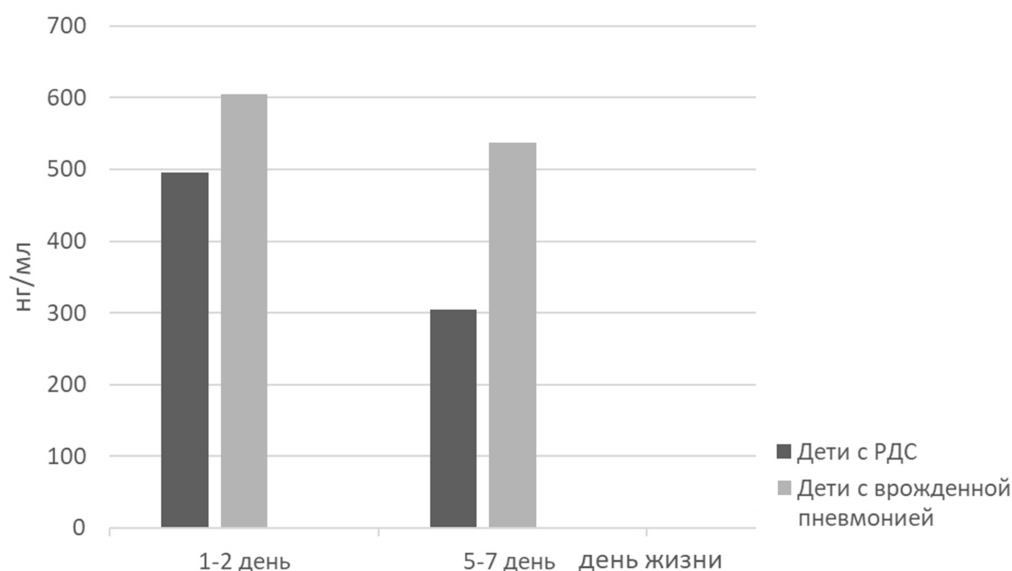


Рисунок 1. Содержание миелопероксидазы у детей с РДС и пневмонией в трахеальном аспирате

стройство функциональной активности нейтрофилов может явиться одной из причин замедленного выведения циркулирующих иммунных комплексов и их накопления.

У новорожденных с пневмониями отмечалось снижение уровня фагоцитоза по сравнению с пациентами с РДС. Развитие пневмонии у новорожденных приводит к изменению соотношения в субпопуляциях нейтрофилов, указывая на ослабление неспецифического местного иммунитета в содержимом трахеобронхиального дерева при заболевании и, по всей видимости, является компенсаторной реакцией. При определении кислородзависимой метаболической функции фагоцитов отмечалось изменение количества НСТ-позитивных клеток в спонтанных условиях. При этом наблюдаемое повышение миелопероксидазы указывает на значительное нарушение в системе иммунитета при воспалительных изменениях трахеобронхиального дерева.

ЛИТЕРАТУРА

- Новиков Д.К., Новиков П.Д. Клиническая иммунопатология. М. 2009: 440 с.
- Hooven, T.A. Pneumonia. / T.A. Hooven, R.A. Polin // *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*. – 2017. – Vol. 22. – № 4. – P. 206-213.
- Ygberg, S. The developing immune system – from foetus to toddler / S. Ygberg, A. Nilsson // *Pediatrics*. – 2012. – Vol. 101(2). – P. 120-127.
- Edwards M.O. Respiratory Distress of the Term Newborn Infant. / M.O. Edwards, S.J. Kotecha, S. Kotecha // *Paediatr. Respiratory Reviews*. – 2013. – V. 14. – № 1. – P. 29-37.
- Ковальчук, Л.В. Распознающие рецепторы врожденного иммунитета (NLR, RLR, CLR). / Л.В. Ковальчук, М.В. Хорева, А.С. Никонова // *Журнал микробиологии, эпидемиологии и иммунобиологии*. – 2011. – № 1. – С. 93-100.
- Демьянов А.В., Котов А.Ю., Симбирцев А.С. Диагностическая ценность исследования уровней цитокинов в клинической практике. / А.В. Демьянов, А.Ю. Котов, А.С. Симбирцев // *Цитокины и воспаление*. – 2003. – Т. 2. – № 1. – с. 20-35.
- Nissen, M.D. Congenital and neonatal pneumonia / M.D. Nissen // *Paediatr. Respir. Rev.* – 2007. – V. 8. – № 3. – P. 195 – 203.
- Неонатология – национальное руководство / под ред. академика РАМН проф. Н.Н. Володина. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – 749 с.
- Shen, C. Genetic Factors Contribute to Risk for Neonatal Respiratory Distress Syndrome among Moderately Preterm, Late Preterm, and Term Infants. / C. Shen, Q. Zhang, J. Meyer // *J. of Pediatrics*. – 2016. – Vol. 172. – P. 69-74.
- Sugitharini, V. Inflammatory mediators of systemic inflammation in neonatal sepsis / V. Sugitharini, A. Prema, T. Berla // *Inflammation Research*. – 2013. – Vol. 62(12). – P. 1025-1034.
- Parker, D. Innate immunity in the respiratory epithelium. / D. Parker, A. Prince // *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol.* – 2011. – Vol. 45(2). – P. 189-201.
- Cortez, V.S. Diversity and function of group 1 innate lymphoid cells. / V.S. Cortez, M. Colonna // *Immunol. Lett.* – 2016. – Vol. 179. – P. 19-24.
- Зосимов, А.Н. Детская пульмонология. Принципы терапии. / А.Н. Зосимов, В.К. Ходзицкая, С.А. Черкасов // М.: Эксмо, 2008. – С. 187 – 189.
- Malleske D.T. Pulmonary sequelae and functional limitations in children and adults with bronchopulmonary dysplasia. / D.T. Malleske, O. Chorna, N.L. Maitre // *Paediatric Respiratory Reviews*. – 2018. – Vol. 26. – P. 55-5
- Зенина, О.М. Фагоцитарная активность нейтрофилов крови у детей раннего возраста при проведении профилактики респираторной инфекции в закрытом коллективе / О.М. Зенина, М.В. Кушнарева, Е.С. Кешишян // *Рос. вестник перинатологии и педиатрии*. – 2014. – № 59(5). – С. 56-57.
- Kushnareva, M. The use of intravenous immunoglobulins in premature newborn children in hardware lung ventilation / M. Kushnareva, E. Vetrova, G. Dementyeva // *Int. J. Medical Science*. – 2014. – Vol. 5. – № 2. – P. 23-25.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ D-ЛАКТАТА В СПИННОМОЗГОВОЙ ЖИДКОСТИ ДЛЯ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ ПОРАЖЕНИЙ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ У ДЕТЕЙ ПЕРВОГО ГОДА ЖИЗНИ

М.А. Васильева¹, В.М. Семенов¹, К.М. Кубраков¹, О.В. Маршалко², Т.И. Дмитраченко¹

¹УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»

²УО МЗ РБ Управление кадровой политики

Реферат

Трудности дифференциальной диагностики поражений центральной нервной системы (ЦНС) у детей первого года жизни приводят к задержке в назначении этиотропной терапии и ухудшению прогноза заболевания. D-лактат является метаболитом бактерий и может быть испытан в качестве маркера микробного роста в организме ребенка.

Целью исследования было определить уровни D-лактата в спинномозговой жидкости (СМЖ) у детей первого года жизни и оценить его клиническое значение.

Концентрация D-лактата была определена в СМЖ у 52 детей в возрасте от 4 дней до 3 месяцев, в т.ч. недоношенных, с применением тест-системы «D-ЛАКТАМ» (ООО «Сивитал», Беларусь). В СМЖ всех обследованных детей с патологией ЦНС определялся D-лактат (Me 0,077 ммоль/л, IQR 0,067–0,088 ммоль/л).

Повышение D-лактата в СМЖ в пределах изученного интервала не влияет на неврологические симптомы. Уровень D-лактата в СМЖ достоверно выше в подгруппах с первичными и вторичными менингоэнцефалитами в сравнении с подгруппами «инфекции другой локализации» и «гипоксически-ишемические поражения ЦНС», что позволяет использовать его для дифференциальной диагностики этих состояний. Дифференциально-диагностическим значением является концентрация D-лактата ликвора, превышающая 0,079 ммоль/л, (Se – 73,68%, Sp – 84,85%, $p < 0,0001$).

Ключевые слова: D-лактат, спинномозговая жидкость, менингоэнцефалит, дети.

DETERMINATION OF D-LACTATE IN THE CEREBROSPINAL FLUID FOR DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM LESIONS IN NEWBORNS AND INFANTS

M.A. Vasilyeva¹, V.M. Semenov¹, K.M. Kubrakov¹, O.V. Marchalko², T.I. Dmytrachenko¹

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

²Educational institutions Department of Human Resources Policy and of the Ministry of Health of the Republic of Belarus

Abstract

Difficulties in the differential diagnosis of central nervous system (CNS) lesions in newborns and infants lead to a delay in prescribing etiotropic therapy and worsening prognosis of the disease. D-lactate is a metabolite of bacteria and can be tested as a marker of microbial growth in a child's body.

The aim of the study was to determine the levels of D-lactate in the cerebrospinal fluid (CSF) in children of the first year of life and to assess its clinical significance.

The CSF D-lactate was determined in 52 children aged from 4 days to 3 months, including prematures using the D-LACTAM test system (Sivital, Belarus). D-lactate was contained in the CSF of all examined children with CNS pathology (Me 0,077 mmol/l, IQR 0,067–0,088 mmol/l). An increase in CSF D-lactate within the studied interval does not affect neurological symptoms.

The level of D-lactate in CSF is significantly higher in the subgroups with primary and secondary meningoencephalitis compared with the "other localized infection" and "hypoxic-ischemic CNS lesions" subgroups, which allows using it for the differential diagnosis of these conditions. The differential diagnostic value is the concentration of CSF D-lactate above 0,079 mmol/l (Se – 73,68%, Sp – 84,85%, $p < 0,0001$).

Key words: D-lactate, cerebrospinal fluid, meningoencephalitis, newborns, infants.

ВВЕДЕНИЕ

Для детей первого года жизни характерна относительно высокая частота нейроинфекций. Существует большое количество возбудителей инфекционных за-

болеваний, которые обладают тропностью к нервной системе, что выражается в специфических поражениях различных отделов последней. Высокая уязвимость ЦНС в этом возрасте приводит к развитию тяжелых форм заболеваний. Исходом нейроинфекции может

быть инвалидизация и смерть. Задержка в назначении антибактериальной терапии бактериального менингита увеличивает частоту неблагоприятных исходов и поэтому нежелательна. Ранее была доказана возможность применять метод определения наличия и уровня D-лактата в спинномозговой жидкости для дифференциальной диагностики бактериальных и вирусных менингитов/менинго-энцефалитов [1]. В то же время, диагностика нейроинфекций у детей до года связана с дополнительными трудностями, такими, как наличие фоновой или сочетанной патологии ЦНС со схожими клиническими проявлениями и недостаточная чувствительность диагностических критериев БМ для новорожденных и, особенно, недоношенных детей [2], что требует проведения в этой группе отдельного исследования клинического значения уровня D-лактата в СМЖ.

D-лактат присутствует в крови человека. В наномолярных концентрациях он образуется из-за митохондриального метаболизма метилглиоксаля. Миллимолярные концентрации D-лактата могут возникать из-за превращения углеводов или L-лактата в D-лактат под действием бактерий в кишечнике [3, 4]. Сообщалось, что млекопитающие, в т.ч. человек, обладают относительно высокой способностью метаболизма D-лактата посредством катализа митохондриальной D-лактатдегидрогеназой [5].

В плазме взрослых здоровых добровольцев без каких-либо историй злокачественных новообразований, инфекций или желудочно-кишечных заболеваний в течение последних 3 месяцев медиана D-лактата составила 8,21 мкмоль/л (IQR 3,23-10,37 мкмоль/л) [6].

Значительный D-молочнокислый ацидоз является редким осложнением, которое встречается в основном у пациентов с мальабсорбцией при синдроме короткой кишки или после бариатрической операции, так как плохо усваиваемые углеводы могут сбраживаться микробиотой толстой кишки, способной продуцировать D-молочную кислоту [7].

В целом повышение концентрации D-лактата в стерильных жидкостях организма говорит о генерализованном или локальном бактериальном инфекционном процессе. В последние годы появляется все больше литературных источников, описывающих субклиническое повышение уровня D-лактата. Показано, что D-лактат крови может выступать новым маркером экзокринной недостаточности поджелудочной железы у пациентов с муковисцидозом, вероятно, связанной с дисбиозом/чрезмерным ростом кишечной флоры [8] и маркером интестинальной ишемии [8]. Определение D-лактата в синовиальной жидкости у пациентов с протезированными суставами может успешно применяться с целью ранней диагностики перипротезной инфекции [9].

ЦЕЛЬ

Определить уровни D-лактата в спинномозговой жидкости у детей первого года жизни и возможность использования его для дифференциальной диагностики поражений центральной нервной системы у детей этой возрастной группы.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование являлось проспективным, формирование изучаемой группы пациентов, сбор клинических и лабораторных параметров осуществлялись динамически, по ходу выполнения исследования. В исследование вошла группа из 52 детей (17 девочек и 35 мальчиков) в возрасте от 4 дней до 3 месяцев (средний возраст 19 дней), с гестационным возрастом от 26 до 40 недель, поступивших в педиатрические отделения УЗ «Витебский областной детский клинический центр». Недоношенные, постконцептуальный возраст которых не достиг 37 недель, составили 26 (50%). Нужно отметить, что 94% детей получали антибактериальную терапию препаратами широкого спектра действия до выполнения диагностической люмбальной пункции.

Критерии включения: возраст 0-1 год, выполнение люмбальной пункции при подозрении об инфекционном характере поражения ЦНС на основании совокупности клинических и лабораторных данных.

Критерии исключения: оперативные вмешательства на кишечнике, некротизирующий энтероколит новорожденного, антибиотик-ассоциированная диарея.

Во время госпитализации были проведены следующие исследования: общий анализ крови; общий анализ мочи; общеклиническое исследование ликвора; биохимическое исследование крови: определение концентрации общего белка, глюкозы, мочевины, креатинина, C-реактивного белка, общего билирубина, связанного билирубина, натрия, калия, хлора, кальция и определение активности АсАТ, АлАТ; ЭКГ; консультация невролога, офтальмолога; оценка состояния питания (масса тела, рост). Все пациенты также прошли УЗИ головного мозга.

Избыток спинномозговой жидкости, полученной при диагностической люмбальной пункции, замораживали для последующей оценки концентрации D-лактата при -20°C .

Концентрацию D-лактата в СМЖ определяли с применением тест-системы «D-ЛАКТАМ» (ООО «Сивитал», Беларусь).

Статистическая обработка данных осуществлялась с применением прикладного программного пакета «Statistica 10.0». Для оценки нормальности распределения был использован критерий Шапиро-Уилка. Коэффициенты корреляции рассчитывались по Спирмену. Межгрупповые различия в концентрации D-лактата были оценены ранговым методом Краскела-Уоллиса. Статистическая значимость была установлена при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В СМЖ обследованных детей D-лактат определялся в количестве от 0,038 до 0,212 ммоль/л. Анализ распределения уровня D-лактата показал несоответствие его нормальному распределению (рисунок 1). Медиана выявленного нами уровня D-лактата ликвора составила 0,077 ммоль/л, 25% – 0,067 ммоль/л, 75%–0,88 ммоль/л.

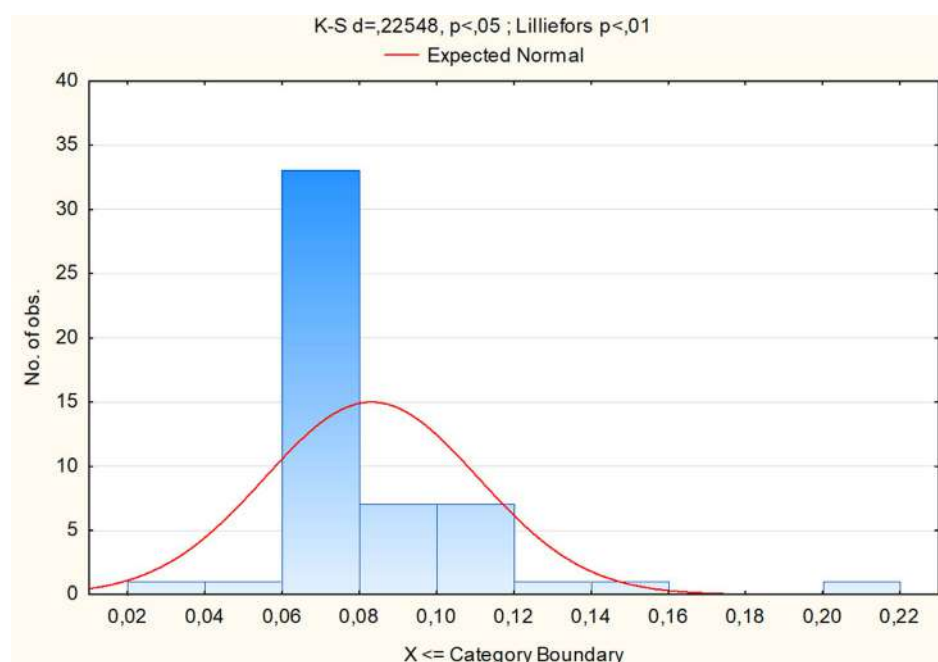


Рисунок 1. Анализ распределения уровня D-лактата в спинномозговой жидкости

При сравнении полученных значений концентрации D-лактата в СМЖ у детей исследуемой возрастной группы с данными взрослых пациентов можно заметить, что наивысшие значения в исследуемой группе значительно ниже, чем было показано в исследованиях у взрослых пациентов (0,11-0,8 [11] и 0,05-3,59 ммоль/л [12], соответственно). Возможным объяснением этого факта является крайне высокая частота применения антибактериальных препаратов до выполнения люмбальной пункции (у 94% пациентов).

Был проведен анализ возможной связи уровня D-лактата в СМЖ и некоторых клинических и лабораторных патологических признаков. Установлен статистически значимый факт умеренной положительной корреляционной связи между концентрацией D-лактата в СМЖ и плейоцитозом ($r = 0,26$), содержанием в СМЖ эритроцитов ($r = 0,45$), нейтрофилов ($r = 0,42$), макрофагов ($r = 0,33$), белка ($r = 0,3$), количеством лейкоцитов в периферической крови ($r = 0,32$). Также существует умеренной силы отрицательная корреляционная связь между концентрацией D-лактата в СМЖ и гликокортикоидами ($r = -0,34$) и СРБ крови ($r = -0,35$). Выявленные корреляции позволяют предполагать связь более высоких концентраций D-лактата в СМЖ с двумя видами патологических процессов в ЦНС: инфекционным воспалением и излитием крови в ликворосодержащие пространства.

Высокие концентрации D-лактата в СМЖ могут приводить к метаболическому ацидозу, который ассоциируется с неврологическими симптомами [7]. В изученном нами интервале (0,038-0,212 ммоль/л) концентрация D-лактата не была связана с такими симптомами, как измененный мышечный тонус, угнетение физиологических рефлексов, судороги, тремор.

С целью уточнить клиническую значимость выявленных связей пациенты были разделены на 4 подгруппы согласно диагнозу, установленному при комплексном обследовании:

- **подгруппа №1:** пациенты с диагнозами Р 39.9 – инфекция, специфичная для перинатального периода, менингоэнцефалит, Р 37.9 – внутриутробная инфекция, менингоэнцефалит ($n=11$);
- **подгруппа №2:** пациенты с инфекционными заболеваниями прочей локализации ($n=13$);
- **подгруппа №3:** пациенты с внутрижелудочковыми и субарахноидальными кровоизлияниями гипоксического и травматического генеза, осложнившимися вторичным менингоэнцефалитом – Р 52, Р 10, Р 11 ($n=8$);
- **подгруппа №4:** пациенты с гипоксически-ишемическим поражением ЦНС, в остром периоде – Р 91.0 и Р 91.9 ($n=20$).

Показатели центральной тенденции и дисперсии содержания D-лактата в различных подгруппах пациентов представлены в *таблице 1*.

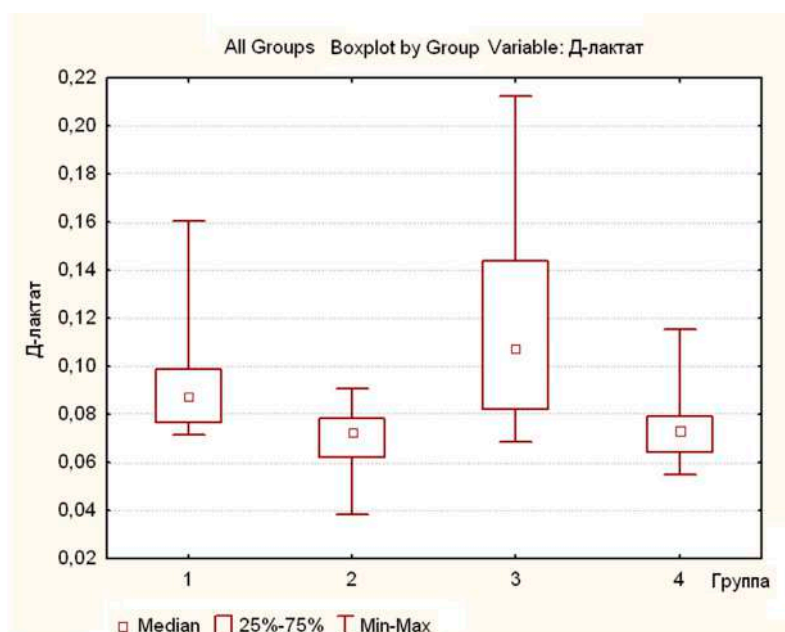
Сравнение подгрупп ранговым методом Краскела-Уоллиса статистически значимо показало наличие различий между группами ($p=0,001$) по уровню D-лактата в СМЖ.

Попарное сравнение подгрупп с использованием U теста Манна-Уитни показало наличие статистически значимых различий по уровню D-лактата в СМЖ: между подгруппами 1 и 2 ($p=0,005$); подгруппами 1 и 4 ($p=0,02$); подгруппами 2 и 3 ($p=0,002$); подгруппами 3 и 4 ($p=0,003$) (*рисунок 2*). Уровень D-лактата в СМЖ был достоверно выше в подгруппах с первичными и вторичными менингоэнцефалитами в сравнении с подгруппами «инфекции другой локализации» и «гипоксически-ишемические поражения ЦНС». Этот параметр может быть использован для дифференциации менингоэнцефалитов от неинфекционных энцефалопатий. Не выявлено достоверных различий между подгруппами 1 и 3, а также 2 и 4.

На основании ROC-анализа наших данных получено, что площадь под ROC-кривой концентрации D-лактата в СМЖ для диагностики менингоэнцефалита была равна 0,83 (95%ДИ 0,701-0,920), что позволяет считать

Таблица 1. Показатели центральной тенденции и дисперсии содержания D-лактата в спинномозговой жидкости в подгруппах пациентов

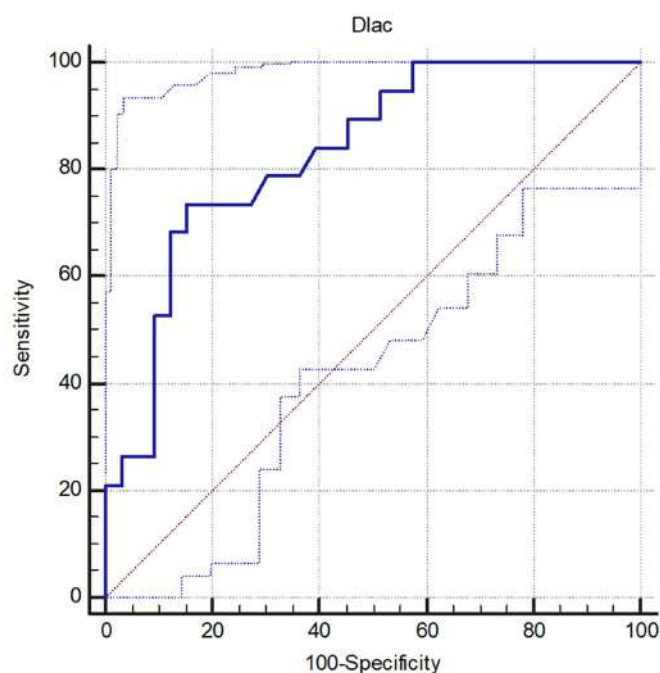
Группа	n	M ммоль/л	95% ДИ ммоль/л	min ммоль/л	max ммоль/л	25% ммоль/л	Me ммоль/л	75% ммоль/л
1	11	0,093	0,072...0,087	0,071	0,160	0,076	0,088	0,098
2	13	0,072	0,062...0,082	0,038	0,108	0,063	0,073	0,078
3	8	0,119	0,079...0,159	0,069	0,212	0,082	0,107	0,144
4	20	0,078	0,07...0,087	0,055	0,116	0,067	0,076	0,079
Всего	52	0,083	0,075...0,091	0,038	0,212	0,067	0,077	0,089

**Рисунок 2.** Уровни D-лактата в спинномозговой жидкости в подгруппах

определение уровня D-лактата в СМЖ хорошим методом диагностики бактериального менингоэнцефалита (рисунок 3).

В результате анализа достоверно ($p < 0,0001$) установлено, что оптимальной точкой диагностического

разделения является значение концентрации D-лактата 0,079 ммоль/л, при этом чувствительность составляет 73,68% и специфичность – 84,85%. Уровень D-лактата 0,114 ммоль/л обладает 97% специфичностью, что позволяет при концентрации D-лактата в СМЖ выше этого

**Рисунок 3.** ROC кривая D-лактата в спинномозговой жидкости при первичных и вторичных менингоэнцефалитах у детей

значения с очень высокой вероятностью подтверждать диагноз менингоэнцефалита.

ВЫВОДЫ

В СМЖ всех обследованных детей с патологией ЦНС, в т.ч. недоношенных, присутствуют определяемые количества D-лактата. Наивысшие значения в исследуемой группе значительно ниже, чем у взрослых пациентов.

Повышение D-лактата в СМЖ в пределах изученного интервала не ассоциировано с появлением дополнительных неврологических симптомов.

Уровень D-лактата в СМЖ статистически значимо выше в подгруппах с первичными и вторичными менингоэнцефалитами в сравнении с подгруппами «инфекции другой локализации» и «гипоксически-ишемические поражения ЦНС».

Определение уровня D-лактата в СМЖ может применяться в качестве дополнительного метода дифференциальной диагностики первичных и вторичных менингоэнцефалитов, при этом дифференциально-диагностическим значением является концентрация D-лактата ликвора, превышающая 0,079 ммоль/л ($Se = 73,68\%$, $Sp = 84,85\%$, $p < 0,0001$).

ЛИТЕРАТУРА

1. Зенькова, С.К. D-лактат, С-реактивный белок, прокальцитонин в ликворе пациентов с инфекциями ЦНС / С.К. Зенькова, В.М. Семенов, И.С. Веремей // Актуальные вопросы инфекционной патологии: 6-й съезд инфекционистов Республики Беларусь, Витебск, 29-30 мая 2014 г. – Витебск: ВГМУ, 2014. – С. 80-81.
2. Kim, K.S. Acute bacterial meningitis in infants and children / K.S. Kim // *Lancet Infect Dis.* – 2010. – №10 (1). – P. 32-42.
3. Uribarri, J. D-lactic acidosis. A review of clinical presentation, biochemical features, and pathophysiologic mechanisms / J. Uribarri, M.S. Oh, H.J. Carroll // *Medicine (Baltimore).* – 1998. – №77. – P. 73-82.
4. Mack, D.R. D(-)-lactic acid-producing probiotics, D (-)-lactic acidosis and infants / D.R. Mack // *Can J Gastroenterol.* – 2004. – № 18. – P. 671-675.
5. Ewaschuk, J.B. D-Lactate in Human and Ruminant Metabolism / J.B. Ewaschuk, J.M. Naylor, G.A. Zello // *The Journal of Nutrition.* – 2005. – № 135 (7). – P. 1619-1625.
6. Li, H. Association between acute gastrointestinal injury and biomarkers of intestinal barrier function in critically ill patients / H. Li, Y. Chen, F. Huo // *BMC Gastroenterol.* – 2017. – № 17(1). – P. 45.
7. Fabian, E. D-lactic acidosis – case report and review of the literature / E. Fabian, L. Kramer, F. Siebert // *Gastroenterol.* – 2017. – № 55 (01). – P. 75-82.
8. Więcek, S. Serum Level of D-Lactate in Patients with Cystic Fibrosis: Preliminary Data / S. Więcek, J. Chudek, H. Woś // *Disease Markers*, vol. 2018, Article ID 5940893, 5 pages, 2018.
9. Lei, G. Plasma D-lactate Levels in Necrotizing Enterocolitis in Premature Infants / G. Lei, J. Zhang, X. Wang // *Iran J Pediatr.* – 2016. – № 26. – P. 10-12.
10. Карбышева, С.Б. Определение D-лактата в синовиальной жидкости с целью дифференциальной диагностики бактериальных и небактериальных артритов протезированных суставов / С.Б. Карбышева, И.В. Жильцов, В.М. Семенов // Достижения фундаментальной, клинической медицины и фармации: материалы 72-й науч. сес. сотр. ун-та, 25-26 янв. 2017 г. – Витебск: ВГМУ, 2017. – С. 81-83.
11. Кубраков, К.М. Диагностическое значение D-лактата в cerebrospinalной жидкости для диагностики гнойного менингоэнцефалита / К.М. Кубраков, В.М. Семенов, С.К. Зенькова // Клиническая инфектология и паразитология. – 2017. – Т. 6, № 1. – С. 22-30.
12. Кубраков, К.М. Чувствительность метода определения D-лактата при бактериальной природе менингоэнцефалита / К.М. Кубраков, А.А. Чулков, С.А. Абодовский // Нерешенные вопросы этиотропной терапии актуальных инфекций: материалы Всероссийской науч.-практ. конф., посвященной 120-летию первой в России кафедры инфекционных болезней Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова, Санкт-Петербург, 8 декабря 2016. – СПб.: «Человек и его здоровье», 2016. – С. 41-42.

ЖЕНСКОЕ БЕСПЛОДИЕ: ДИАГНОСТИКА ПРОБЛЕМЫ И ПУТИ ПРЕОДОЛЕНИЯ**Л.Е. Радецкая, О.В. Лысенко, А.Г. Бресский, Т.Н. Мацуганова**

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»

Реферат

В лекции освещены вопросы актуальной терминологии, представлены современные данные о факторах, влияющих на наступление беременности. Подробно изложены вопросы диагностики различных форм женского бесплодия, освещены принципы лечения каждой из форм, определены показания к вспомогательным репродуктивным технологиям.

Ключевые слова: бесплодие женское, эндокринное, маточное, трубно-перитонеальное; диагностика.

FEMALE INFERTILITY: DIAGNOSTIC PROBLEMS AND WAYS OF OVERCOMING**L.E. Radeckaya, O.V. Lysenko, A.G. Bressky, T.N. Matsuganova**

Educational institution "Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University"

Abstract

The lecture highlights the issues of topical terminology, presents modern data on the factors associated with the occurrence of pregnancy. Details of the diagnosis of various forms of female infertility are outlined, the principles of treatment of each form are highlighted, the indications for assisted reproductive technologies are defined.

Key words: female infertility, endocrine, uterine, tubal-peritoneal; diagnostics.

Бесплодие – заболевание, характеризующееся невозможностью достичь клинической беременности после 12 месяцев регулярной половой жизни без контрацепции.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Частота бесплодных браков в разных странах составляет 12-16%, в Республике Беларусь – 15%, в России колеблется от 17,2% до 24% в различных регионах [1].

Различают бесплодие женское и мужское, первичное и вторичное, сочетанное и комбинированное. Первичное бесплодие – состояние, при котором у женщины не было ни одной беременности, несмотря на регулярную половую жизнь в течение года без применения контрацептивных средств.

Вторичное бесплодие – состояние, при котором у женщины в прошлом были беременности, однако в течение года регулярной половой жизни без предохранения зачатие более не происходит.

Сочетанное женское бесплодие – сочетание нескольких причин у женщины, сочетанное мужское бесплодие – сочетание нескольких причин у мужчины, комбинированное бесплодие – комбинация женских и мужских причин бесплодия у супругов/партнеров.

В последние годы в арсенале терминов врачей, занимающихся проблемами бесплодия, появились термины «беременность клиническая» и «беременность биохимическая». Биохимическая беременность – беременность, диагностированная только путем определения бета-ХГЧ в сыворотке крови или в моче. Клиническая беременность – беременность, диагностированная путем визуализации при ультразвуковом исследовании одного или более плодных яиц, или наличия достоверных клинических признаков беременности. Кроме

маточной беременности, термин включает клинически подтвержденную эктопическую беременность [1].

Диагностика бесплодия начинается со сбора подробного анамнеза. Оценка жалоб и анамнеза включает данные о наличии соматических заболеваний, в том числе в семье, аллергических реакций и вредных привычек (курение, потребление алкоголя, психотропных препаратов, наркотиков); воздействии вредных факторов, в том числе профессиональных вредностей. Тщательно анализируются данные о менструальном цикле: возрасте менархе, регулярности, продолжительности, болезненности менструаций; предыдущих методах контрацепции; половой жизни: в каком возрасте началась, какой брак по счету, его продолжительность, количестве половых партнеров, при вторичном бесплодии – детородной функции: количестве предыдущих беременностей, их течении, исходе, осложнениях в родах и в послеродовом периоде.

К факторам, влияющим на наступление беременности, относятся: вероятность зачатия, частота половых актов, оптимальное время для зачатия, образ жизни и питание.

Известно, что вероятность зачатия остается относительно стабильной от цикла к циклу у конкретных индивидуумов, но в первые 3 месяца незащищенного полового акта является самой высокой и постепенно снижается. В течение первых 6 месяцев беременность наступает примерно у 80% супружеских пар [1].

С возрастом способность к зачатию снижается как у мужчин, так и у женщин, но у женщин влияние возраста более выражено. Способность к зачатию начинает снижаться у женщин после 30 лет, а после 35 лет она в два раза ниже, чем у 20-летних [2]. Способность к зачатию у мужчин остается высокой до 50 лет, хотя параметры спермы значительно ухудшаются после 35

лет. Поэтому, хотя время, необходимое для наступления беременности, увеличивается с возрастом, для женщин старше 35 лет консультации с акушером-гинекологом для обследования и лечения рекомендуют начинать после 6 месяцев безуспешных попыток естественного зачатия.

Вероятность зачатия максимальна при частоте половых актов 3–4 раза в неделю. У мужчин с нормальным качеством спермы ее концентрация и подвижность остаются нормальными даже при ежедневной эякуляции [3]. Интервалы воздержания более 5 дней могут отрицательно влиять на количество сперматозоидов [3]. Положение тела во время полового акта и после него может влиять на вероятность зачатия при аномальном расположении матки (фиксированном *retroversio-flexio*).

Оптимальное время для зачатия – это день овуляции и 2–3 дня до и после этого дня. День овуляции можно определить по мочевоому тесту, который основан на определении пика лютеинизирующего гормона (ЛГ) и становится положительным за 1–2 дня до овуляции.

Важное значение имеет образ жизни и питание. Здоровый образ жизни, правильное питание, индекс массы тела (ИМТ) от 19 до 30 кг/м² увеличивают вероятность зачатия. Избыточная масса тела (ИМТ > 35 кг/м²) удлиняет время до зачатия в 2 раза, а дефицит массы (ИМТ < 18 кг/м²) – в 4 раза [1]. Курение оказывает существенное влияние на возможность зачатия, увеличивая шансы бесплодия в 1,6 раз (ОШ=1,60 95% ДИ=1,34–1,91) [4]. Потребление алкоголя более 20 г этанола в день увеличивает риск бесплодия на 60% [15]. Данные об отрицательном влиянии курения и употребления алкоголя на параметры спермы противоречивы. Однако, поскольку курение отрицательно сказывается на общем здоровье и благополучии, рекомендуется, чтобы мужчины также воздерживались от курения перед планированием зачатия [6]. Интересно, что высокий уровень потребления кофеина (более 5 чашек в день) снижает шансы наступления беременности в 1,45 раз (ОШ=1,45, 95% ДИ=1,03–2,04). Во время беременности потребление кофеина более 2–3 чашек в день увеличивает риск самопроизвольных выкидышей, но не влияет на риск врожденных аномалий плода [7]. Посещение сауны не влияет на способность к зачатию у женщины [8], мужчинам же рекомендуется уменьшить тепловые воздействия на яички.

Обследование женщины включает общий и гинекологический осмотры.

При **общем осмотре** производят определение: типа телосложения (нормостенический, астенический, гиперстенический); типа распределения подкожной жировой клетчатки: верхний тип – отложение жира на плечах, грудной клетке, животе (мужской или андроидный); нижний тип – отложение жира на бедрах, ягодицах (женский или гиноидный); состояния кожных покровов и видимых слизистых (акне, себорея, полосы растяжения (стрии), наличие гиперпигментаций тусклых поверхностей (негроидный акантоз). Рассчитывается индекс массы тела (ИМТ), определяется степень и тип оволосения; степень развития и состояния молочных желез.

Гинекологический осмотр дополняется первичной лабораторной диагностикой. Инфекционный скрининг включает: микроскопическое исследование мазка из цервикального канала и влагалища и молекулярно-биологическое исследование соскоба из цервикального канала на выявление генетического материала *Neisseria gonorrhoeae*, *Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma spp.*, *Mycoplasma hominis*, *Mycoplasma genitalium*, *Trichomonas vaginalis* [1].

Оценка овуляции может быть проведена одним из методов.

Измерение базальной температуры производится после как минимум 6-часового сна после пробуждения утром не вставая с постели в прямой кишке в течение 5 минут одним и тем же градусником, данные фиксируются на специальном графике. Прогестерон обладает пирогенным эффектом, что проявляется повышением базальной температуры в среднем на 0,4–0,6°С во время лютеиновой фазы. Полноценная лютеиновая фаза характеризуется повышением базальной температуры, длящимся приблизительно 10 дней. Регистрация двухфазной базальной температуры подтверждает овуляцию, но отсутствие двухфазного цикла может быть и в овуляторных циклах. Температуру следует измерять 2–3 месяца, начиная с 5–8 дня менструального цикла. Тест высокоинформативен, хотя порой обременителен для женщины.

Ультразвуковой мониторинг овуляции (фолликулометрия), который позволяет оценить рост фолликулов, размер и состояние доминантного фолликула, наличие овуляции, формирование желтого тела. Метод предусматривает выполнение эхоскопии 3–4 раза за цикл, начиная с 11–13 дня цикла, с интервалами в 2–4 дня.

Проведение теста на овуляцию с использованием коммерческих мочевых наборов, которые идентифицируют овуляторный пик ЛГ. Известно, что за 24–36 часов до овуляции уровень ЛГ в крови резко возрастает, что несложно определить с помощью специальных тест-полосок. Тесты на овуляцию бывают одноразовыми и многоразовыми. Одноразовые домашние тесты для определения овуляции по моче (Frautest, Eviplan, Solo) очень похожи на тесты для определения беременности, но пользоваться ими нужно каждый день на протяжении всего менструального цикла.

Тест можно проводить в любое время дня, но в одно и то же время. До его проведения нужно воздержаться от мочеиспускания как минимум в течение 4-х часов и не пить много жидкости (это может привести к уменьшению количества ЛГ в моче и снизить достоверность результата). Положительный результат теста означает, что выброс ЛГ произошел, и в течение 24–36 часов наступит овуляция. Многоразовые тесты на овуляцию представляют собой портативный прибор, к нему прилагается определенное количество тест-полосок. Используются они таким же образом, как одноразовые. Преимущество многоразового теста состоит в том, что он показывает не только самые фертильные (подходящие для зачатия дни), но и дни, в которые зачатие не исключено. Например, несколько

дней до овуляции и несколько дней после. Точность результатов может различаться между различными коммерческими тестами с получением ложноположительных и ложноотрицательных результатов. В целом точность тестов на овуляцию гораздо выше, чем метода базальной температуры, но, к сожалению, этот способ значительно дороже.

Определение уровня прогестерона в крови производится за 7 дней до менструации. Уровень прогестерона >10 нг/мл может подтверждать факт произошедшей овуляции, хотя и не является достоверным признаком, поскольку секреция прогестерона имеет циклический характер и может значительно колебаться в течение суток.

Оценка овариального резерва является обязательной у всех женщин, обращающихся по поводу бесплодия. Овариальный резерв – это число фолликулов в яичниках, определяющее количество и качество ооцитов. Существует несколько методов оценки овариального резерва.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ УРОВНЯ АНТИМЮЛЛЕРОВА ГОРМОНА В КРОВИ

Антимюллеров гормон (АМГ) – белковая молекула, которая вырабатывается гранулематозными клетками яичников у женщин, клетками Сертоли – у мужчин. Ограничивает процессы чрезмерного роста в репродуктивных органах мужского и женского организмов. Его уровень играет важную роль в формировании мужского бесплодия, является маркером полноценности сперматогенеза, а у взрослой женщины фертильного возраста наиболее точно отражает количество и качество ооцитов в яичниках, то есть является самым точным на сегодняшний день маркером овариального резерва. Максимальные значения АМГ в норме фиксируются на пике женской фертильности – с 20 до 30 лет, затем АМГ уменьшается к менопаузе практически до нуля. Таким образом, антимюллеров гормон является маркером не только овариального резерва, но и овариального старения. Используется также с целью прогнозирования овариального ответа в процедурах ЭКО. Уровень АМГ не зависит от фазы менструального цикла, поэтому может измеряться в любой день, но лучшее время для определения – 3-5 день менструального цикла. Определяется однократно, повторить исследование имеет смысл не ранее, чем через год. Нельзя сдавать анализ на антимюллеров гормон в период острых заболеваний, после длительных тренировок.

Норма антимюллерова гормона у женщин составляет 1.0-2.5 нг/мл.

Провести оценку овариального резерва позволяет определение уровня фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) в крови на 2-5 дни менструального цикла. Норма ФСГ составляет 4-10 (3-8) МЕ/л. Уровень $\text{ФСГ} \geq 12$ МЕ/л ассоциирован с плохим ответом яичников на стимуляцию и низкими шансами наступления беременности. Ценность ФСГ для оценки овариального резерва повышается при одновременном исследовании уровня ФСГ и АМГ, причем если у женщин до 38

лет при оценке овариального резерва информативны оба показателя, то у пациенток старше 38 лет базальная концентрация ФСГ является более значимым показателем, чем АМГ [1, 8].

Определение количества антральных фолликулов (КАФ) при трансвагинальном ультразвуковом исследовании (УЗИ) выполняется в раннюю фолликулярную фазу цикла. Антральные фолликулы – это фолликулы со средним диаметром 3-10 мм в наибольшей двухмерной плоскости. Обнаружение от 3 до 5 антральных фолликулов свидетельствует о низком овариальном резерве.

Определение гормонов в крови включает: определение базальной концентрации ФСГ, ЛГ, пролактина (ПРЛ), эстрадиола (E_2), общего тестостерона (Т), тиреотропного гормона (ТТГ) и антител к тиреопероксидазе, АМГ, которое проводится на 2-5-й день менструального цикла (собственного или индуцированного), при аменорее – в любой день [1].

ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

При **ультразвуковом исследовании (УЗИ)** органов малого таза проводится: оценка эндометрия; исключение патологии органов малого таза (миома матки, кисты и кистомы яичников и др.); оценка овариального резерва, размера и объема яичников; оценка доминантного фолликула, овуляции, желтого тела (в соответствующие фазы цикла).

Пройодимость маточных труб может быть оценена методами гистеросальпингографии, соногистеросальпингографии и лапароскопии с хромогидротубацией.

Гистеросальпингография (ГСГ) является рентгенологическим методом, выполняемым путем введения водорастворимого контрастного вещества в полость матки. Позволяет визуализировать контур полости матки и определить проходимость маточных труб. Гистеросальпингография может выполняться амбулаторно, в первую фазу менструального цикла; с целью обезболивания используются нестероидные противовоспалительные средства. Метод сочетает высокую чувствительность (94%) с экономической рентабельностью и доступностью. Кроме оценки состояния и уровня окклюзии маточных труб (проксимального или дистального), гистеросальпингография позволяет диагностировать: врожденные аномалии матки, субмукозную миому, внутриматочные синехии (синдром Ашермана), полипы эндометрия. Противопоказанием для ГСГ являются: наличие воспалительных заболеваний, аллергия на йод.

Соногистеросальпингография не имеет преимуществ перед гистеросальпингографией, отличается более низкой чувствительностью и информативностью (73 и 91% соответственно).

Магнитно-резонансная томография (МРТ) используется по показаниям для диагностики пороков развития внутренних половых органов, новообразований, распространенных форм эндометриоза, опухолей гипофиза, оценки состоятельности рубца на матке.

Гистероскопия – заключительный метод диагностики при подозрении на внутриматочную патологию. Проведение гистероскопии целесообразно при неэффективности консервативных методов лечения патологии эндометрия для верификации диагноза. В то же время это и ведущий метод лечения при наличии такой внутриматочной патологии, как полип или гиперплазия эндометрия, внутриматочные синехии, пороки развития матки, миома матки, аденомиоз.

Лапароскопия – заключительный метод комплексной оценки состояния органов малого таза и хирургический этап лечения. Показана при подозрении на трубный фактор бесплодия, спайках в малом тазу, включая спайки в области фимбрий и перитубарные, подозрении на эндометриоз, пороках развития внутренних половых органов. Лапароскопия с хромогидротубацией является золотым стандартом для оценки трубного фактора женского бесплодия. При отсутствии эффекта лечения бесплодия консервативными методами и при неуточненном женском бесплодии лапароскопия часто способствует выявлению и устранению причины бесплодия; есть данные о повышении эффективности лечения бесплодия после диагностической лапароскопии, что объясняется санацией брюшной полости. В то же время лапароскопия не рекомендована в качестве первого скринингового метода оценки проходимости маточных труб без предварительного обследования на амбулаторном этапе с помощью менее инвазивных методов (ГСГ) [1].

Снижение фертильности может быть обусловлено генетическими факторами, поэтому важным этапом обследования является **медико-генетическое консультирование**. В первую очередь генетическое консультирование показано: при наличии наследственного (врожденного) заболевания у одного из родителей, детей или родственников; при рождении ребенка (беременности плодом) с хромосомной патологией или

врожденными пороками развития; при носительстве хромосомной патологии у одного из супругов; при нарушении полового развития, включая первичную аменорею; при бесплодии неясного генеза.

КЛАССИФИКАЦИЯ БЕСПЛОДИЯ

Выделяют следующие формы женского бесплодия: эндокринное, трубное (трубно-перитонеальное), маточное, шеечное (цервикальное), неуточненное.

Эндокринное бесплодие – отсутствие беременности в течение 12 месяцев, связанное с нарушением овуляции: ановуляцией (отсутствием овуляции) или олигоовуляцией (редкими овуляциями). В основе лежит дисфункция гипоталамо-гипофизарно-яичниковой оси, а также заболевания других эндокринных желез. В структуре бесплодного брака составляет 25% [1, 9, 10].

ВОЗ разделяет нарушения овуляции на 4 группы [9] (см. таблицу 1)

Группа I. Гипогонадотропная гипоестрогенная ановуляция;

Группа II. Нормогонадотропная нормоэстрогенная ановуляция;

Группа III. Гипергонадотропная гипоестрогенная ановуляция;

Группа IV. Гиперпролактинемия.

Как видно из таблицы, таким образом, в основе лечения всех ановуляторных состояний лежит стимуляция овуляции. Лечение бесплодия в программах ВРТ рекомендовано при неэффективности циклов овариальной стимуляции, сочетании с другими факторами бесплодия (мужское, трубно-перитонеальное).

Женское бесплодие **трубного** происхождения. Трубное бесплодие обусловлено нарушением проходимости маточных труб вследствие аномалии развития, перенесенного воспаления (сальпингита) или отсутствия маточных труб. Если непроходимость маточных труб

Таблица 1. Классификация нарушений овуляции

	Наименование группы, частота встречаемости	Заболевание (диагноз)	Диагностика		Лечение
			ГТГ	E ²	
Группа I	Гипогонадотропная гипоестрогенная ановуляция (10%)	функциональная гипоталамическая аменорея, гипогонадотропный гипогонадизм; гипопитуитаризм	↓, ЛГ < 3 МЕ/л	↓ N	1. ↑ массы тела. Психотерапия. 2. Стимуляция овуляции 3. ВРТ
Группа II	Нормогонадотропная нормоэстрогенная ановуляция (85%)	синдром поликистозных яичников	ЛГ/ФСГ > 3,0		1. ↓ массы тела 2. Кломифен 3. Лапароскопия
Группа III	Гипергонадотропная гипоестрогенная ановуляция (5%)	преждевременная недостаточность яичников первичная (дисгенезия гонад), вторичная	↑, ФСГ > 25 МЕ/л	↓	ВРТ. Донация ооцитов
Группа IV	Гиперпролактинемия (20%)	Функциональная гиперпролактинемия. Пролактинома	↑ ПРЛ		1. Устранение причин гиперпролактинемии 2. Агонисты дофамина

ГТГ – гонадотропные гормоны.

↑ – увеличение уровня гормона, ↓ – снижение уровня гормона.

ВРТ – вспомогательные репродуктивные технологии

обусловлена или сочетается со спаечным процессом в малом тазу, эта форма бесплодия получила название трубно-перитонеального. К этиологическим факторам относятся воспалительные заболевания органов малого таза, в том числе туберкулезной этиологии, оперативные вмешательства на органах малого таза и брюшной полости в анамнезе, эндометриоз. Частота трубно-перитонеального бесплодия в России – 25-70% [1, 10].

ДИГНОСТИРУЕТСЯ ПРОВЕДЕНИЕМ ГСГ ИЛИ СОНОГИСТЕРОСАЛЬПИНГОГРАФИИ

Лечение – лапароскопия с целью выполнения реконструктивно-пластических операций: сальпинголизис (освобождение маточных труб от деформирующих их спаечных сращений); фимбриопластика (восстановление входа в воронку маточной трубы); сальпингостомия (создание нового отверстия в заращенном ампулярном отделе); тубэктомия при наличии гидросальпинксов перед применением ВРТ. При отсутствии эффекта – применение вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), которое при данной патологии высокоэффективно.

Женское бесплодие **маточного** происхождения обозначает патологический процесс, нарушающий анатомо-функциональное состояние матки или процесс имплантации. Это могут быть как врожденные аномалии развития матки, включая отсутствие матки, так и приобретенные поражения матки, нарушающие процесс имплантации. Причиной функциональной неполноценности эндометрия, делающей невозможным процесс имплантации, чаще всего являются перенесенные эндометриты и внутриматочные манипуляции (выскабливания стенки матки). Образуются внутриматочные синехии, которые представляют собой патологию эндометрия, при которой между стенками матки происходит образование фибринозных спаек различной степени выраженности. Частота встречаемости внутриматочных синехий по данным разных авторов очень отличается, диагностика возможна только с использованием инструментальных методов: УЗИ органов малого таза, гистероскопии, соно- или гистеросальпингографии, иногда – МРТ.

Лечение хирургическое – лапаро- или гистероскопия. Производится удаление субмукозного миоматозного узла, внутриматочных синехий (гистероскопический адгезиолизис), инородного тела в матке, перегородки полости матки, полипа эндометрия. Для проведения гистероскопического адгезиолизиса используются различные хирургические энергии: механическая, электрическая, лазерная. Критериями успешности гистероскопического адгезиолизиса являются: восстановление нормальной анатомии полости матки, возобновление менструального цикла, наступление беременности. Эффективность хирургического лечения внутриматочных синехий составляет 85-90%, при этом репродуктивная функция восстанавливается всего у 23-35% женщин. Эффективность лечения во многом определяется исходной степенью выраженности внутриматочных синехий [11].

ЖЕНСКОЕ БЕСПЛОДИЕ ЦЕРВИКАЛЬНОЕ

Ранее к нему относили иммунологические причины, например, выработку антиспермальных антител, обездвиживающих сперматозоиды. С целью диагностики применяется посткоитальный тест. В последние годы к цервикальному относят форму бесплодия, обусловленную деформацией шейки матки, нарушающей транспорт сперматозоидов в матку [1]. Возникновение такой деформации возможно после травм или неоднократных хирургических вмешательств на шейке матки.

К отдельной форме (другие формы) бесплодия предлагается относить **эндометриоз**. Частота выявления эндометриоза при лапароскопии, проводимой в целях уточнения причины бесплодия, составляет от 20% до 50% [1], по нашим данным – 24,6%. Так как при хирургическом лечении эндометриоза яичников высок риск снижения овариального резерва, а также рецидивирования заболевания, в настоящее время признана первоочередность консервативных методов лечения. При отсутствии беременности в течение 6 месяцев после хирургического лечения целесообразно предложить программы ВРТ [12, 13]. При этом показано, что при распространенном инфильтративном эндометриозе медикаментозная терапия агонистами ГнРГ в течение 3-6 месяцев улучшает частоту наступления беременности перед применением ВРТ [12]. В то же время известно, что частота наступления беременности в результате ВРТ у пациенток с аденомиозом 3-4-й стадии не превышает 10-15%, так как ни один из видов лечения не позволяет создать благоприятных условий имплантации в связи с выраженными нарушениями рецептивности эндометрия, о чем необходимо информировать женщину сразу после установления стадии процесса.

Женское бесплодие неуточненное (неясного генеза) – это форма бесплодия, когда в процессе обследования на амбулаторном этапе у супружеской пары не выявлены причины бесплодия, т.е. женщина имеет регулярный менструальный цикл, сохраненную овуляцию, сохраненный овариальный резерв, проходимость маточные трубы, и отсутствие указаний в анамнезе на ранее перенесенные гинекологические операции, а партнер – фертильную сперму. Встречается с частотой около 10% [1].

Таким образом, бесплодие является «трудным» диагнозом, требующим правильного последовательного применения большого спектра диагностических и лечебных мероприятий. Чем раньше установлены причины и начато лечение, тем больше вероятность достигнуть положительного результата при совместных усилиях врача акушера-гинеколога, эндокринолога, репродуктолога.

ЛИТЕРАТУРА

1. Женское бесплодие (современные подходы к диагностике и лечению). Клинические рекомендации (протоколы лечения) [Internet]. – М, 2019.
2. Centers for Disease Control and Prevention. Reproductive health. Infertility. [Internet].

3. Levitas E, Lunenfeld E, Weiss N, Friger M, Har-Vardi I, Koifman A, et al. Relationship between the duration of sexual abstinence and semen quality: analysis of 9,489 semen samples. *Fertil Steril* [Internet]. 2005; 83 (6): 1680-6.
4. Augood C, Duckitt K, Templeton AA. Smoking and female infertility: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod* [Internet]. 1998; 13 (6): 1532-9.
5. Eggert J, Theobald H, Engfeldt P. Effects of alcohol consumption on female fertility during an 18-year period. *Fertil Steril* [Internet]. 2004; 81 (2): 379-83.
6. Barratt CLR, Björndahl L., De Jonge CJ, Lamb DJ, Osorio Martini F, McLachlan R, et al. The diagnosis of male infertility: an analysis of the evidence to support the development of global WHO guidance-challenges and future research opportunities. *Hum Reprod Update* [Internet]. 2017; 23 (6): 660-80.
7. Bech BH, Obel C, Henriksen TB, Olsen J. Effect of reducing caffeine intake on birth weight and length of gestation: randomised controlled trial. *BMJ* [Internet]. 2007; 334 (7590): 409.
8. Evers JL, Slaats P, Land JA, Dumoulin JC, Dunselman GA. Elevated levels of basal estradiol-17beta predict poor response in patients with normal basal levels of follicle-stimulating hormone undergoing in vitro fertilization. *Fertil Steril* [Internet]. 1998; 69 (6): 1010-4.
9. NICE Guideline "Fertility problems: assessment and treatment". September 2017.
10. Кулаков В.И. Диагностика и лечение женского бесплодия. In: Кулаков В.И., Прилепская В.Н., editors. *Практическая гинекология (Клинические лекции)*. М.: МЕДпресс-информ; 2001. p. 9-39.
11. Kodaman PH, Arid A. Intra-uterine adhesions and fertility outcome: how to optimize success? *Curr Opin Obstet Gynecol* [Internet]. 2007; 19 (3): 207-14.
12. NICE Guideline "Endometriosis: diagnosis and management". September 2017.
13. Эндометриоз. Клинические рекомендации. М., 2016.

УЛИПРИСТАЛА АЦЕТАТ В ЛЕЧЕНИИ МИОМЫ МАТКИ: ТЕНДЕНЦИИ 2019**М. В. Медведев, Д. А. Покровенко**

ГУ «Днепропетровская медицинская академия»

Реферат

Наряду с хирургическим лечением миомы матки на современном этапе все больше внимания уделяют возможностям медикаментозной терапии данной патологии, особенно у пациенток репродуктивного возраста, у которых частота этой доброкачественной опухоли доходит до 20-40%, а ассоциация с бесплодием среди этой группы - 5-10% по различным данным. Среди препаратов, применяемых как для монотерапии миомы, так и в комплексном режиме перед миомэктомией, особое место занимают селективные модуляторы прогестероновых рецепторов (далее СМПР) и, в частности, улипристала ацетат 5 мг (Эсмия), которые показали высокую эффективность, действуя непосредственно на рецепторы прогестерона не только миоматозных узлов, но и эндометрия, гипофиза, подавляя при этом овуляцию без значимого влияния на уровень продукции эстрогенов и глюкокортикоидов. Основные эффекты терапии улипристала ацетатом 5 мг (Эсмия) по результатам исследований PEARL: наступление аменореи в большинстве случаев через 4 недели терапии, контроль над тяжёлым маточным кровотечением уже на 8-ой день терапии, устойчивый эффект в уменьшении объема миомы - до 55% от первоначального размера после 13 недель терапии, уменьшение болевого синдрома.

Цель работы: провести анализ возможностей медикаментозного лечения пациенток с миомой матки, в частности, группы селективных модуляторов прогестероновых рецепторов и основного представителя улипристала ацетата (Эсмия), эффективности и безопасности, возможности применения у женщин с отсроченными репродуктивными планами.

Ключевые слова: миома матки, медикаментозная терапия миомы, селективные модуляторы прогестероновых рецепторов, улипристала ацетат (Эсмия).

ULIPRISTAL ACETATE IN THE TREATMENT OF MYOMA: TRENDS IN 2019

State Institution "Dnipropetrovsk medical academy", Department of obstetrics and gynecology

M. V. Medvediev, D.A. Pokrovenko**Abstract**

Along with the surgical treatment of uterine fibroids at the present stage more and more attention is paid to the possibilities of drug therapy of this pathology, especially in patients of reproductive age in whom the frequency of this benign tumor reaches 20-40%, and the association with infertility among this group - 5-10% according to various sources. Among the drugs used both for myoma monotherapy and in a complex regimen before myomectomy, a special place is occupied by selective modulators of progesterone receptors (hereinafter referred to as SMPR) and, in particular, ulipristal 5 mg acetate (Esmya), which showed high efficiency, acting directly on the progesterone receptors of not only myomatous nodes, but also endometrium, pituitary, while suppressing the ovulation without a significant effect on the level of production of estrogen and glucocorticoids. The main effects of therapy with ulipristal acetate 5 mg (Esmya) according to PEARL studies: the onset of amenorrhea in most cases after 4 weeks of therapy, control of severe uterine bleeding already on the 8 th day of therapy, sustained effect in reducing the volume of fibroids - up to 55% of the original size after 13 weeks of therapy, reduction of pain.

Key words: myoma, medical treatment of myoma, selective progesterone receptor modulators (SPRMs), ulipristal acetate (Esmya).

АКТУАЛЬНОСТЬ ТЕМЫ

Миома матки является наиболее распространенной опухолью полости таза у женщин и встречается у 20-40% женщин репродуктивного возраста, а среди женщин, достигших 50-летнего возраста, доходит до 70-80% по данным разных авторов. В настоящее время, по разным оценкам, миома матки может ассоцииро-

ваться с бесплодием в 5-10%, и быть единственной причиной бесплодия до 3%, особенно при наличии субмукозных или интрамуральных узлов, деформирующих полость матки [1]. У женщин с уже наступившей беременностью и миомой в 10-40% случаев по разным данным развиваются такие осложнения, как самопроизвольный аборт, преждевременные роды, кровотечения, септические осложнения, неправиль-

Адреса для корреспонденции: М.В. Медведев, идентификатор ORCID:<https://orcid.org/0000-0002-0443-0572>, тел.: +380 677378117, e-mail: medvedev.mv@gmail.com

Д.А. Покровенко, идентификатор ORCID:<https://orcid.org/0000-0002-7565-6923>, тел.: +380 970558460, e-mail: dasha2389@yahoo.com

ное положение плода, выше частота родоразрешения путем операции кесарева сечения [2]. Примерно 5-15% женщин с миомой за время беременности требуют госпитализации для контроля болевого синдрома, риск значительно возрастает при наличии миоматозного узла диаметром 5 см и более [3].

В результате поиска альтернативы хирургическому вмешательству и лучшим показателям эффективности и безопасности медикаментозного лечения в менеджменте миомы матки большое внимание в последние годы во всем мире привлечено к группе селективных модуляторов прогестероновых рецепторов и ее представителю улипристала ацетату. До появления группы селективных модуляторов прогестероновых рецепторов использовали другие препараты гормональной и негормональной терапии миомы матки, каждый из которых имеет свои положительные и отрицательные стороны.

Из препаратов негормональной терапии возможно применение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВС) и антифибринолитиков. НПВС, такие как ибупрофен, напроксен, могут быть эффективны в лечении дисменореи и тяжелых менструальных кровотечений. Механизм действия заключается в блокировании простагландинов, которые вызывают усиление сократительной способности матки и болевой синдром. Таким образом, применение препаратов группы НПВС позволяет уменьшить боль и воспаление, снизить менструальную кровопотерю. Прием НПВС длительным курсом опасен желудочно-кишечными кровотечениями, нарушениями функции почек и повышением кровяного давления, поэтому возможно краткосрочное применение этой группы [4].

Антифибринолитики, в частности транексамовая кислота, рассматриваются как терапия первой линии негормональной коррекции тяжелых менструальных кровотечений, сопутствующих при миоме матки. Основной эффект препарата связан с его способностью обратимо блокировать лизинсвязывающие места в молекуле плазминогена, предотвращая взаимодействие плазминогена с лизиновыми местами в фибриновом полимере, как результат фибрин не разрушается. В дополнение к этому транексамовая кислота усиливает синтез коллагена, что способствует сохранению фибринового матрикса, что увеличивает прочность тромба. Вместе оба перечисленных эффекта транексамовой кислоты способствуют стабилизации тромба. По данным разных авторов, прием транексамовой кислоты в дозе 1,5–4,5 г/день в течение 4–7 дней цикла показывает уменьшение менструальной кровопотери в среднем на 26–60%. При длительном применении имеется определенный риск тромбообразования, как и в результате приема любого другого ингибитора фибринолиза [5].

Возможности гормонального медикаментозного лечения миомы матки

Ряд авторов считает возможным применять низкодозированные КОК с целью уменьшения менструальных кровотечений у женщин с миомой небольших размеров. По данным систематического обзора Moroni и

соавторов были проанализированы исследования по применению КОК в лечении женщин с миомой матки и тяжелыми менструальными кровотечениями (далее ТМК) по эффективности в плане влияния на качество жизни, на размеры узлов и концентрацию гемоглобина. Авторы делают выводы, что КОК менее эффективно чем левоноргестрел-содержащая внутриматочная система (ЛВС-ВМС) улучшают качество жизни, влияют на ТМК и уровень гемоглобина. В плане уменьшения объема узлов ЛВС-ВМС и КОК одинаково не эффективны [6]. Для уменьшения геморрагического синдрома рекомендовано применение внутриматочной системы с левоноргестрелом, которая благодаря равномерному выделению гормона внутри полости матки обеспечивает доказанное снижение менструальной кровопотери до 90% после 6-12 месяцев использования ВМС. Противопоказанием к применению ВМС с левоноргестрелом является увеличенная и деформированная полость матки и субмукозная миома матки. Не было получено доказательств, что ВМС с левоноргестрелом способна уменьшать размеры миоматозных узлов [7].

Агонисты гонадотропин-рилизинг гормонов (далее а-ГнРГ), способные вызвать обратимое гипогонадотропное состояние, довольно давно начали использоваться для лечения миомы матки и сопутствующих ТМК и анемии. В целом после применения препаратов группы а-ГнРГ можно ожидать уменьшения миоматозных узлов, по данным разных авторов, на 35–65% после трех курсов терапии, уменьшения размеров матки с наступлением аменореи в большинстве случаев. [8] Применение этой группы вызывает псевдоменопаузу со всеми сопутствующими симптомами, поэтому было предложено применение а-ГнРГ вместе с так называемой «add-back» терапией для уменьшения этих проявлений. Для «add-back» эффекта предлагают использовать различные вещества, такие как прогестины, эстрогены, комбинация прогестина и эстрогена, тиболон и ралоксифен [9]. По результатам систематического обзора применения агонистов с «add-back» терапией было показано достоверное уменьшение менопаузальных симптомов, однако и результаты такой терапии в отношении уменьшения миомы были хуже [10]. После отмены препарата размеры миоматозных узлов могут вернуться к исходным, по некоторым данным возможен даже более интенсивный рост узлов, чем до начала терапии [11]. Ряд авторов не рекомендует применять а-ГнРГ перед миомэктомией для уменьшения узлов в связи с отрицательным воздействием на псевдокапсулу узлов и более высокую частоту рецидивов в послеоперационном периоде [12].

Мифепристон относится к синтетическим стероидным антигестагенным веществам, влияет на рецепторы прогестерона атипичных клеток, блокирует его активность и препятствует росту миоматозной опухоли и уменьшению ее размеров. Согласно различным исследованиям, препарат может использоваться в дозе 10-50 мг в день курсом на три месяца, вызывает уменьшение объема миоматозных узлов на 26-74% и аменорею у большинства пациенток, улучшает качество жизни таких женщин [13]. Ряд авторов рекомендуют применение препарата в оптимальной дозе 25 мг в

сутки в возрастной группе женщин, близких к наступлению менопаузы, и тех, кто желает отсрочить хирургическое лечение. Это связано с одним из основных недостатков препарата – возвращению роста миомы и сопутствующей симптоматики вскоре после отмены лечения мифепристоном [14-15].

При анализе результатов применения селективных модуляторов эстрогеновых рецепторов в систематическом обзоре выявлен недостаток доказательной базы эффективности лечения СМЭР в отношении уменьшения миоматозных узлов и отдаленных результатов такой терапии [16].

По данным разных авторов представитель группы андрогенов даназол уменьшает объем миомы на 20-25%, долгосрочный ответ на даназол незначителен, применение препарата для терапии миомы на сегодняшний день ограничено из-за выраженных побочных эффектов. При попытке провести систематический обзор в сравнении эффективности «даназол-плацебо» либо «даназол-другое лечение» не было найдено достаточно данных в современной литературе [17].

Летрозол, как представитель группы ингибиторов ароматазы, по данным ряда исследований может использоваться в лечении миомы матки. Летрозол блокирует эстрогеновые рецепторы у 50–75% больных, предупреждает преобразование андрогенов в эстрогены в жировой ткани, печени, скелетных мышц и снижает концентрацию последних в системном кровотоке на 75–95% без существенного влияния на синтез кортикостероидов в надпочечниках, а также альдостерона и гормонов щитовидной железы [18]. Препарат в дозе 2,5 мг в день в течение 12 недель показал хорошие результаты в лечении миомы матки, по данным одного из рандомизированных клинических испытаний. Авторы сообщают об уменьшении объема миомы на 45,6% и сохранении общего гормонального фона на уровне нормальных показателей [19]. Ряд авторов сообщают о высокой эффективности этой группы именно в группе афро-американских женщин, у которых доказан более высокий уровень ароматазной экспрессии в тканях миомы [20].

Что касается результатов исследований по применению улипристала ацетата, то он показал высокую эффективность в отношении многих аспектов лечения миомы матки, поэтому более детально рассмотрим, что же известно на сегодняшний день об этом препарате.

МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ УЛИПРИСТАЛА АЦЕТАТА

Доказано влияние прогестерона как ведущего стероидного гормона на развитие и рост миоматозных узлов. Действие прогестерона на миому включает классический эффект на ядерные рецепторы регуляторного гена, сигнальные пути активируются прогестероновыми рецепторами (ПР), и далее прогестероновые рецепторы взаимодействуют с ростовыми факторами сигнальной системы, стимулируя пролиферацию и выживание миомы. В связи с этим селек-

тивные модуляторы прогестероновых рецепторов (далее СМПР) в исследованиях показывают высокую эффективность в лечении миомы матки, действуя непосредственно на рецепторы прогестерона не только миоматозных узлов, но и эндометрия, гипопиза, подавляя при этом овуляцию без значимого влияния на уровень продукции эстрогенов и глюкокортикоидов [21]. В своей работе Courtoy и соавторы четко указывают на многофакторные механизмы действия СМПР, в частности, улипристала ацетата (далее УПА), включающие в себя стабильную смертность клеток, индуцированную матричной металлопротеиназой-2 дегенерацию коллагена, ремоделирование внеклеточного матрикса [22]. Ряд авторов указывают на то, что прогестерон регулирует рост миомы двумя путями: первый-регуляция через воздействие на эпидермальный фактор роста (EGF) и ген Bcl-2, второй- регулирует ген фактора некроза опухоли (TNF) [23]. В исследованиях Horak и соавторы указывают на важный механизм действия УПА - угнетение пролиферации клеток миомы и индукцию апоптоза путем повышения экспрессии белка caspase-3 и снижения экспрессии Bcl-2 [24].

Исследования безопасности применения УПА

К настоящему моменту было проведено четыре крупных рандомизированных клинических исследования в отношении применения улипристала ацетата, которые изучали эффективность коротких и пролонгированных курсов приема препарата. Следует отметить, что испытания PEARL I-IV включали женщин в возрасте 18-48 лет, с как минимум одной миомой ≥ 3 см в диаметре, но не более 10 см (PEARL I, II, III) и не более 12 см (PEARL IV), с тяжелыми менструальными кровотечениями и размером матки до 16 недель условной беременности.

PEARL-I это рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое многоцентровое исследование с параллельными группами, в которое вошли 242 пациентки. Оно было выполнено для сравнения эффективности УПА с плацебо в лечении симптоматических миом матки у женщин с тяжелым менструальным кровотечением и анемией. В течение трех месяцев один раз в день участницы двух групп исследования получали соответственно 5 и 10 мг УПА, третья группа была группой плацебо, плюс все женщины одновременно получали добавки железа.

Результаты:

1) спустя 4 недели у большинства пациенток групп приема УПА наблюдалась аменорея, и только у небольшого количества женщин в группе плацебо;

2) У 50% пациенток в группе приема 5 мг УПА и у 70% в группе приема 10 мг УПА аменорея наступила в течение первых 10 дней лечения, тяжелое кровотечение стало контролируемым на 8-й день;

3) спустя 13 недель лечения большая доля пациенток из двух групп приема УПА достигла уменьшения размера миомы и матки как минимум на 25% по сравнению с группой плацебо, и не было статистической разницы в возникновении побочных эффектов при приеме УПА;

4) пациентки отмечали уменьшение болей, связанных с миомой (по данным опросника боли McGill);

5) в период 13-недельного лечения толщина эндометрия увеличилась в группах приема 5 и 10 мг УПА, а также в группе плацебо, в последующий период отсутствия лечения его толщина уменьшилась до исходного уровня также во всех трех группах (оценка проводилась с помощью МРТ) [25].

PEARL-II было рандомизированным двойным слепым исследованием, целью было определить эффективность ежедневного перорального приема УПА (5 и 10 мг) по сравнению с ежемесячной внутримышечной инъекцией лейпрорелина ацетата (3,75 мг) в отношении остановки кровотечения перед плановой операцией по поводу симптоматической миомы, а также с целью оценивания профиля побочных эффектов обоих препаратов.

Результаты:

1) средние значения уменьшения объема через 13 недель лечения составили 36% в группе приема 5 мг УПА, 42% в группе приема 10 мг УПА и 53% - в группе лейпрорелина ацетата;

2) в группе применения УПА наблюдалось меньше побочных эффектов, чем в группе применения лейпрорелина ацетата;

3) у пациенток группы, получавшей лейпрорелина ацетат, объем миомы уменьшился до 44% от исходного, но через 6 месяцев после прекращения терапии он вернулся к 84% от начального;

4) среди пациенток, принимавших УПА, успех терапии был более устойчивым: объем миомы сократился до 55% (при приеме 5 мг УПА) и до 38% (10 мг УПА) от первоначального размера и после 6 месяцев наблюдения эти показатели составили соответственно 55 и 45%;

5) толщина эндометрия уменьшилась примерно на 50% после 13-недельного лечения в группе лейпрорелина, в то время как в обеих группах приема УПА немного увеличилась; в период отсутствия терапии все три группы вернулись к исходному уровню (оценка проводилась с помощью УЗИ) [26].

В первом и втором исследовании Pearl не было выявлено никаких существенных клинических побочных эффектов. Из отмеченных - приливы наблюдались у 12,7% участниц, реверсивное утолщение эндометрия – у 10-15%, головная боль – у 6,4%, болезненность молочной железы у нескольких пациенток [25-26].

Отдельное внимание в двух первых исследованиях Pearl уделялось гистопатологическим изменениям эндометрия, которые характерны для лечения модуляторами рецепторов прогестерона, так называемый PAEC (PRM – associated endometrial changes). PAEC- это доброкачественные изменения, возникающие в железах и строме эндометрия, могут сопровождаться формированием нефизиологических кист, атрофией или абортивными секреторными изменениями желез и аномальной эндометриальной васкуляризацией. Данные гистологические изменения являются временными и обнаруживаются не у всех пациенток, нет гистологических признаков того, что они могут стать предраковыми [27].

A.R. Williams и соавторы в своей работе четко определили отличительные признаки, обнаруженные в эндометрии женщин, получавших УПА: низкая активность митоза как в железистых, так и в стромальных клетках; наличие рудиментарных субъядерных вакуолей и апоптоза; отсутствие распада скученности стромальных и железистых клеток; кистозно расширенные железы на границе с уплотненным эпителием [28].

PEARL III и расширенное исследование PEARL III - долгосрочные открытые испытания УПА, были двойными ослепленными и плацебо-контролируемыми в отношении введения прогестина (норэтистерона ацетата) после окончания каждого курса УПА. Всего приняло участие 209 пациенток. После первого курса лечения УПА (и норэтистерона ацетата или плацебо) и возобновления менструации участницы исследования могли либо выйти из него, либо принять участие в расширенном исследовании PEARL III, включающем до трех дополнительных курсов терапии. Расширенное исследование PEARL III включило в себя 64 пациентки, которые прошли повторяющиеся 3-месячные курсы лечения УПА в дозе 10 мг/сутки вплоть до 8 курсов такой терапии.

Результаты:

1) достижение аменореи до 79-90% при пролонгированном приеме;

2) уменьшение наиболее крупных узлов до 72% после четырех курсов терапии;

3) частота PRM – associated endometrial changes изменений вернулась к исходному уровню до терапии через 2–3 месяца после окончания лечения, и между пациентками, принимающими только УПА, и группой УПА+ норэтистерона ацетат не наблюдалось никаких различий;

4) не было выявлено признаков каких-либо изменений параметров коагуляции при повторных курсах терапии 10 мг УПА [29].

PEARL IV было длительным прерывистым двойным слепым исследованием, включило в себя 451 пациентку, которые случайным образом рандомизировались на группы приема 5 или 10 мг/сут УПА либо плацебо в течение четырех 12-недельных курсов терапии.

Результаты:

1) безопасность длительного применения УПА (максимум четыре 3-х месячных курса терапии);

2) длительная терапия не увеличивала частоту ассоциирующихся с приемом СМГР изменений эндометрия;

3) стабильный эффект аменореи (на конец четвертого курса терапии аменорея была зарегистрирована у 69,6% пациенток в группе приема 5 мг и 74,5% в группе приема 10 мг УПА) и уменьшение объема наиболее крупных узлов при повторных курсах терапии.

Всего в ходе исследования PEARL IV было зарегистрировано 9 серьезных нежелательных явлений в группе приема улипристала ацетата в дозе 5 мг, которые исследователи связали с изучаемым препаратом: 5 случаев меноррагии, одно биполярное расстройство, по одному случаю боли в животе и в спине. При этом дополнительное обследование не выявило никаких проблем безопасности лечения [30].

Исследование Venus – I – проспективное рандомизированное двойное слепое исследование, включило 157 пациенток в возрасте от 18 до 50 лет с миомой матки и тяжелыми менструальными кровотечениями. Пациентки были разделены на три группы – прием 10 мг УПА, 5 мг УПА и группа плацебо. Терапия проводилась в течение 12 недель. Результаты исследования показали высокую эффективность над контролем кровотечения и уменьшение объема миоматозных узлов в группах приема улипристала ацетата по сравнению с плацебо, отмечена хорошая переносимость УПА в дозе 5 и 10 мг [31].

Исследование Venus – II – проспективное рандомизированное двойное слепое, частично перекрестное исследование, целью которого было определить эффективность приёма улипристала ацетата в дозе 5 и 10 мг для контроля над тяжелыми менструальными кровотечениями у женщин с миомой матки по сравнению с плацебо. Пациентки были разделены на 6 групп, получали два курса терапии по 12 недель каждый с перерывом на два менструальных цикла. Результаты показали высокую эффективность и безопасность применения УПА, хороший контроль над кровотечением в группах УПА по сравнению с плацебо [32].

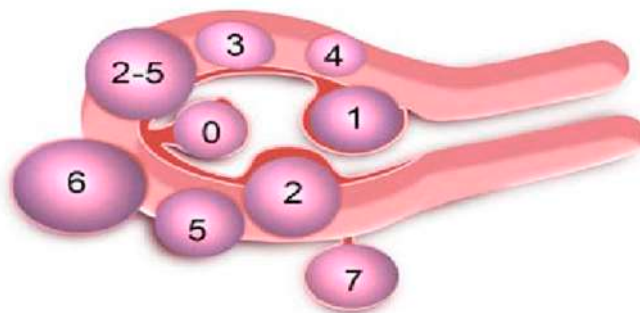
На данном этапе процедура скрининга перед назначением УПА включает оценку критериев исключения и оценку полости матки. Стандартом является вагинальное ультразвуковое исследование для оценки полости матки и толщины эндометрия. При нерегулярных кровотечениях или при наличии факторов риска (ожирение, хроническая ановуляция и другие) рекомендовано проведение гистероскопии с биопсией эндометрия. Общие противопоказания к назначению улипристала ацетата включают беременность, кормление грудью, генитальное кровотечение неясной этиологии, наличие рака матки, рака шейки матки, рака яичников или рака молочной железы. На сегодняшний день нет данных о применении УПА у женщин с тяжелыми нарушениями функции печени и тяжелой астмой, не контролируемой пероральными глюкокортикоидами, поэтому в таких случаях применение улипристала ацетата также не рекомендовано [33].

С декабря 2017 года начато дополнительное исследование препарата Эсмия (улипристала ацетат 5 мг) для оценки влияния препарата на функцию печени. По результатам которого Европейское медицинское агентство рекомендует дополнительно контролировать уровни печеночных ферментов до начала лечения, во время приёма препарата не реже одного раза в месяц. После окончания полного курса проводить определение уровня трансаминаз через 2-4 недели. Также в дополнительных рекомендациях указано о необходимости информировать пациенток, принимающих препарат, о симптомах, которые могут указывать на нарушение функции печени, таких как тошнота, рвота, боль в правом подреберье, астения, желтушность кожи и слизистых оболочек. При появлении данных симптомов следует обратиться к лечащему врачу, чтобы решить вопрос о прекращении лечения и определить дальнейший план ведения пациентки [34].

Улипристала ацетат и репродуктивная функция

Восстановлению репродуктивной функции после терапии миомы матки улипристала ацетатом уделяется большое внимание, так как УПА может применяться как самостоятельный метод лечения у женщин с миомой матки, планирующих беременность в будущем. В статье Luysckx M. и соавторов в 2014 году был опубликован результат первой серии наблюдений исходов 18 беременностей у женщин, получавших лечение УПА. Частота наступления беременности в исследуемой группе составила 71%. Материнских осложнений, связанных с лечением миомы матки, во время беременности обнаружено не было. Все младенцы родились здоровыми, у одного ребенка выявлено эктопия почки, но это не было связано с терапией УПА. В большинстве случаев роды были выполнены путем операции кесарева сечения. Ни одна пациентка не испытывала проблем, связанных с миомой матки во время беременности или после родов. Долгосрочное наблюдение до настоящего времени не выявило существенного увеличения миоматозных узлов у подавляющего большинства женщин [35].

В одной из своих работ Donnez и соавторы предлагают тактику ведения женщин в возрасте до 40 лет с бесплодием, связанным с миомой, деформирующей полость матки. В рекомендациях учитывается тип узла согласно классификации FIGO, указанной на рисунке ниже.



Leiomyoma subclassification system

Рисунок 1. Типы роста узлов согласно системе FIGO

Типы роста узлов согласно системе FIGO (2011 г.): 0 – внутриматочный на ножке; 1 – менее 50% узла проникает в эндометрий; 2 – более 50% узла расположено в эндометрии; 3 – интрамуральный, контактирует с эндометрием; 4 – 100% интрамуральный; 5 – субсерозный, более чем на 50% интрамуральный; 6 – субсерозный, менее чем на 50% интрамуральный; 7 – серозный на ножке; 2-5 смешанные.

У пациенток с миомой 0 типа рекомендовано проведение гистероскопической миомэктомии, и нет необходимости в предоперационном лечении. Для типа 1 миомы диаметром до 3 см возможно два варианта – гистероскопическая миомэктомия или 1-2 курса УПА по 3 месяца и последующая гистероскопическая

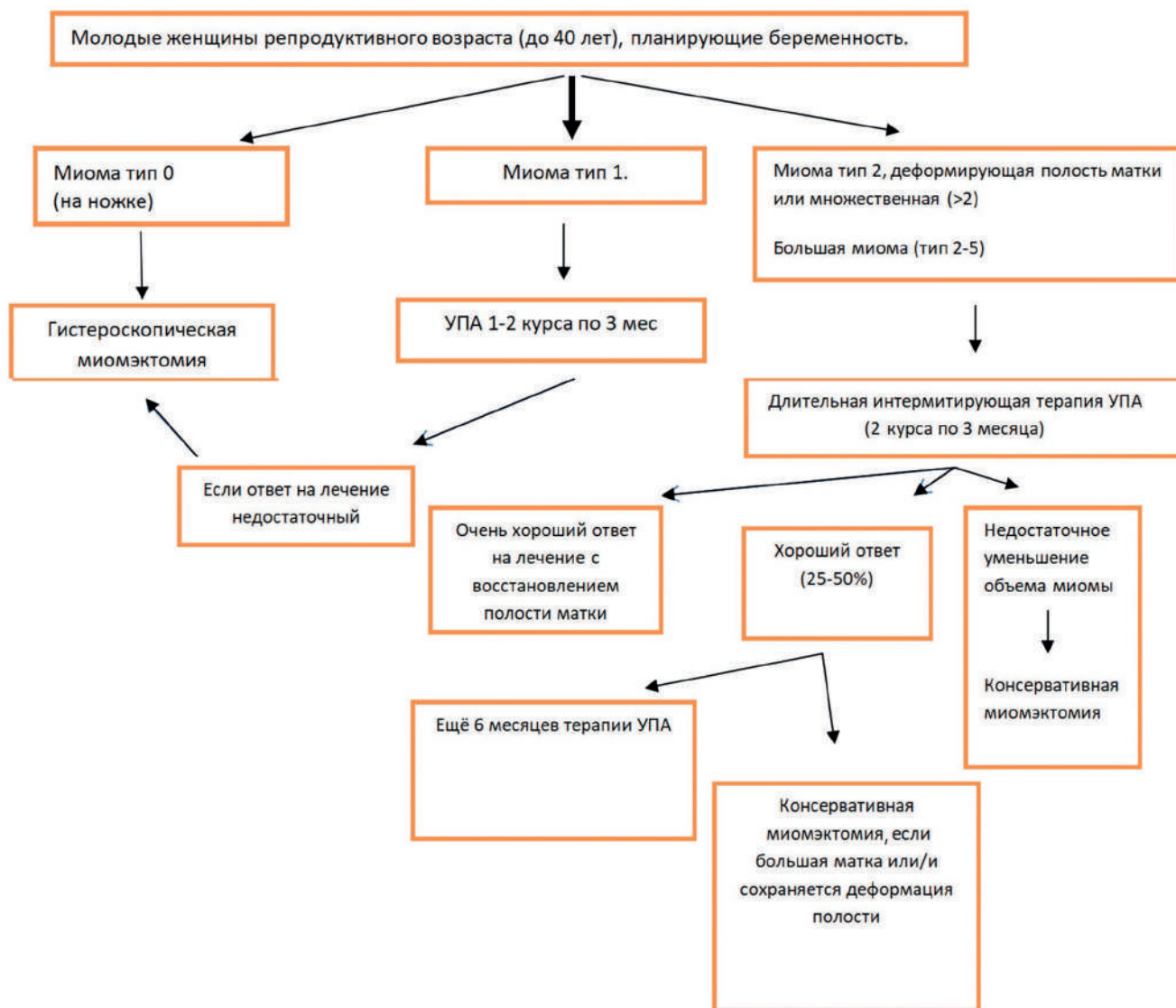
миомэктомия при недостаточном ответе на лечение. Если миома тип 1 и диаметр более 3 см, либо узел тип 2, то рекомендован прием УПА 1-2 курса по 3 месяца. Тип 1 и 2 миом обычно хорошо отвечают на такое предоперационное лечение и уменьшаются в размерах. В некоторых случаях это позволяет даже отказаться от последующей гистероскопической миомэктомии. При узлах второго типа иногда требуется двухступенчатая процедура удаления в связи с рисками повышенной абсорбции жидкости и перфорации матки. Если множественная миома (2-6 узлов) или различные типы (тип 2-5), то рекомендовано назначение УПА 2 курса по 3 месяца. После этих двух курсов проводится оценка эффективности терапии. Если наблюдается хороший ответ с восстановлением полости матки, то дальнейшее

лечение не нужно. Если отмечается уменьшение миомы, но полость все еще деформирована, возможно назначение повторного курса УПА на 6 месяцев, либо предлагается проведение консервативной миомэктомии. При плохом ответе на первые два курса УПА тактика в сторону консервативной миомэктомии [36].

Другую интересную группу для применения УПА включают женщины в возрасте, близком к менопаузе. У этих пациенток УПА может показать хорошие результаты над контролем симптомов до наступления естественной менопаузы и таким образом поможет избежать гистерэктомии [37].

Для такой категории женщин, а также для женщин, не планирующих беременность, Donnez в своей работе предлагает такую схему ведения [36].

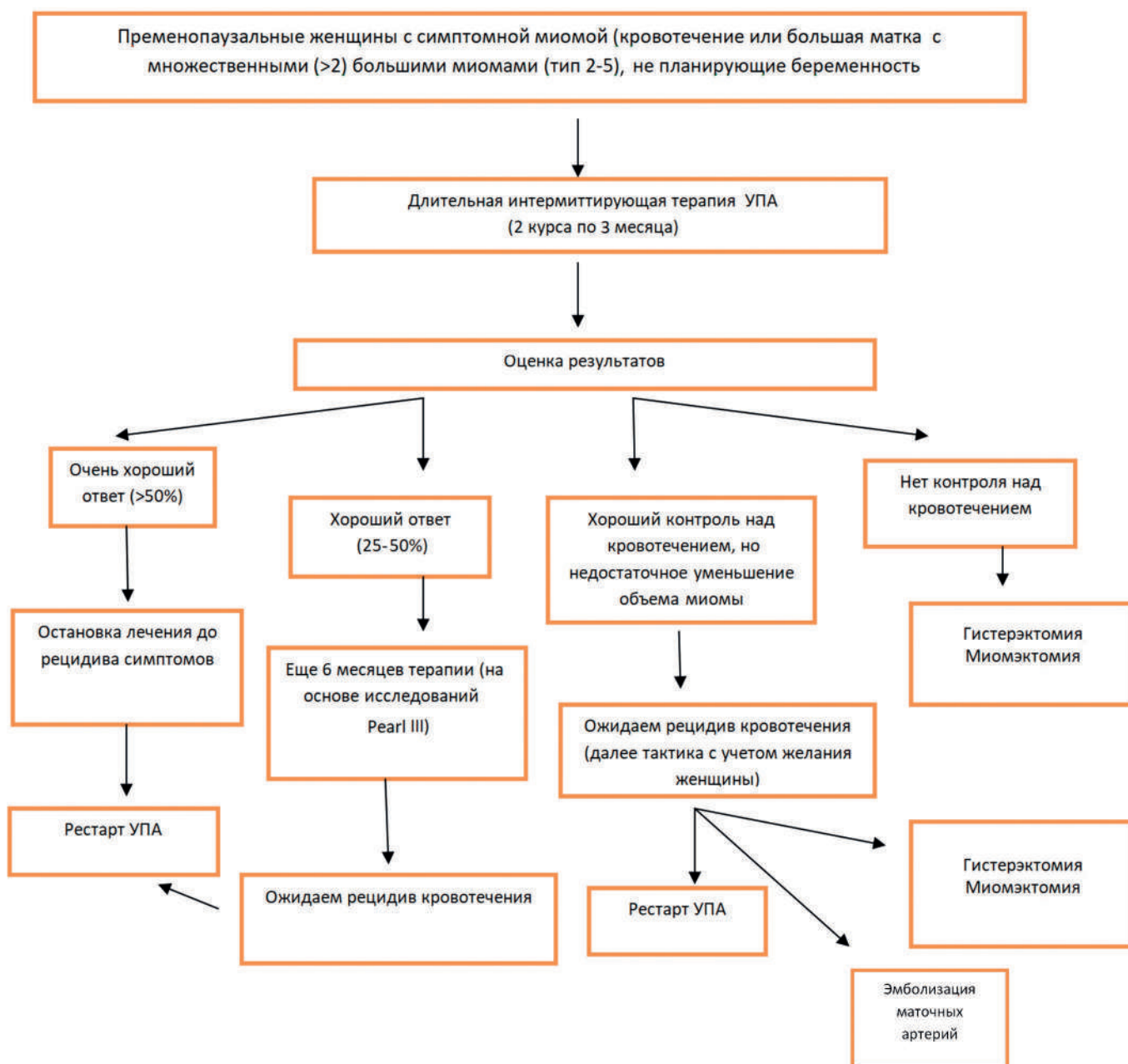
Все вышеперечисленное можно выразить в форме удобной таблицы.



Применение УПА перед хирургическим лечением

Контроль кровотечения способствует нормализации уровня гемоглобина, что очень важно перед проведением хирургического вмешательства, поскольку известно, что анемия, даже легкой степени, увеличивает риск послеоперационных осложнений и риск общей и кардиохирургической смертности [38]. Применение УПА трехмесячным курсом перед хирургическим лечением в 2-х крупных рандомизированных исследованиях показало эффективность в коррекции анемии и уменьшении размеров миомы матки (25-26). Также достаточно много публикаций отдельных групп авторов о результатах применения УПА перед хирургическим лечением. В проспективных нерандомизированных

исследованиях Bizzari и соавторы показали, что улипристала ацетат уменьшает размеры миоматозных узлов при приеме в течение 3-х месяцев до гистероскопической резекции, но при этом не было разницы во времени проведения операции у пациентов, которые получали УПА, и теми, кто не получал никакого лечения до операции [39]. В ретроспективном анализе Ferrero и соавторы сообщают о лучших условиях для выполнения сложных гистероскопических миомэктомий после предоперационной подготовки улипристалом в течение 3 месяцев [40]. Эта же группа также сообщила об использовании УПА в трехмесячный период перед лапароскопической миомэктомией. В нерандомизированном исследовании приняли участие 77 женщин, 34 из которых получали курс УПА в течение трех месяцев



в стандартном режиме. Авторы отметили снижение общего времени оперативного вмешательства в группе с УПА [41]. Wais и соавторы в мультицентровом проспективном исследовании отметили положительный эффект при выделении миоматозных узлов от эндометрия и энуклеацию узлов у пациенток, получающих терапию улипристала ацетатом в дозе 5 мг в течение трех месяцев перед операцией [42]. Группа авторов Fuente и другие в своей статье описали клинический случай пациентки с гигантской миомой и тяжелыми маточными кровотечениями (ТМК), желающей выполнить свою репродуктивную функцию. Была проведена предоперационная подготовка УПА в течение 8 недель, что дало уменьшение размеров узлов и стойкий контроль над кровотечением, после чего в плановом порядке доступом по Пфанненштилю проведена консервативная миомэктомия. Желаемая беременность наступила через 6 месяцев после операции спонтанно и закончилась рождением здоровой девочки путем операции elective кесарева сечения. В статье авторы делают выводы о многообещающих перспективах применения УПА у женщин с миомами больших размеров и сопутствующими ТМК в молодом возрасте как этапа перед подготовкой к консервативной миомэктомии [43].

Применение улипристала ацетата перед процедурой эмболизации маточных артерий (ЭМА) возможно, однако, как правило ЭМА проводится при неудовлетворительных результатах лечения или плохом ответе пациентки на терапию УПА [36]. Что касается сравнения эффективности ЭМА и консервативного лечения улипристала ацетатом, то крупных исследований не было. Czuczwa и соавт. сообщают об исследовании в формате случай-контроль, которое включало 17 женщин в пременопаузальном возрасте, получавших стандартный курс лечения УПА в течение 3-х месяцев и 17 женщин после эмболизации маточных артерий. Авторы отмечают эффективность от лечения УПА и процедуры ЭМА в обеих группах практически в равной степени. Было отмечено уменьшение объема миоматозных узлов и снижение всех индексов васкуляризации в обеих группах [44].

ВЫВОДЫ

Возможности медикаментозного лечения пациенток с миомой матки исследуются учеными всего мира. Большое внимание на протяжении последних лет обращено в сторону группы селективных модуляторов прогестероновых рецепторов и основного представителя - улипристала ацетата (Эсмия). Препарат прошёл четыре крупных рандомизированных клинических исследования Pearl, а также исследования Venus I-II и множество более мелких испытаний, о которых есть публикации во всевозможных международных журналах. Улипристала ацетат во всех исследованиях показал высокую эффективность и безопасность применения. Препарат может применяться как для монотерапии симптомных миом, так и в различных комбинациях с хирургическими методами лечения на этапе предоперационной подготовки. УПА показал хорошие результаты лечения у женщин, желающих выполнить свою

репродуктивную функцию. Дальнейшие исследования препарата являются перспективными для определения новых путей применения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Zimmermann A., Bernuit D. [et al.] Prevalence, symptoms and management of uterine fibroids: an international survey. *Womens Health* 2012; 12, 6-8.
2. Ouyang D.W., Economy K.E., Norwitz E.R. [et al.] Obstetric complications of fibroids. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2006; 33, 153-169.
3. Klatsky P., Tran N., Caughey A. [et al.] Fibroids and reproductive outcomes: a systematic literature review from conception to delivery. *Am J Obstet Gynecol.* 2008; 198, 357-366.
4. Duhan N. Current and emerging treatments for uterine myoma – an update. *Int J Womens Health.* 2011; 3, 231-241. Doi: 10.2147/IJWH.S15710, PMID: PMC3163653.
5. ACOG practice bulletin. "Alternatives to hysterectomy in the management of leiomyomas.". *Obstet Gynecol.* 2008; 112, 387- 400.
6. Moroni R.M., Martins W.P., Dias S.V., Vieira C.S., Ferriani R.A. [et al.] Combined oral contraceptive for treatment of women with uterine fibroids and abnormal uterine bleeding: a systematic review. *Gynecol Obstet Invest.* 2015; 79, 145-52. Doi: 10.1159/000369390.
7. Magalhaes J., Aldrighi J.M., de Lima G.R. Uterine volume and menstrual patterns in users of the levonorgestrel-releasing intrauterine system with idiopathic menorrhagia or menorrhagia due to leiomyomas. *Contraception.* 2007; 75, 193-198.
8. Donnez J., Hervais Vivancos B., Kudela M., Audebert A. [et al.] A randomized, placebo-controlled, dose-ranging trial comparing fulvestrant with goserelin in premenopausal patients with uterine fibroids awaiting hysterectomy. *Fertil Steril.* 2003; 79, 1380-1389.
9. Wyatt K.M., Dimmock P.W., Ismail K.M. [et al.] The effectiveness of GnRH with and without 'add-back' therapy in treating premenstrual syndrome: a meta-analysis. *BJOG.* 2004; 111, 585-593.
10. Moroni R.M., Martins W.P., Ferriani R.A., Vieira C.S., Nastri C.O. [et al.] Add-back therapy with GnRH analogues for uterine fibroids. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015; 20, CD010854.
11. Pratap K., Alok S. Gonadotropin-releasing hormone analogs: Understanding advantages and limitations. *J Hum Reprod Sci.* 2014; 7, 170-174. Doi: 10.4103/0974-1208.142476 PMID: PMC4229791.
12. Campo S., Garcea N. [et al.] Laparoscopic myomectomy in premenopausal women with and without preoperative treatment using gonadotrophin-releasing hormone analogues. *Hum Reprod.* 1999; 14, 44-8.
13. Trislan M., Orozco L.J., Steed A. [et al.] Mifepristone for uterine fibroids. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 8, CD007687.
14. Hangarga U. S., Rita D. [et al.] Low dose mifepristone in the treatment of uterine leiomyoma. *Int J Reprod Contracept Obstet Gynecol.* 2017; 6, 44-48.
15. Mukherjee S., Chakraborty S. A study evaluating the effect of mifepristone (RU- 486) for the treatment of leiomyoma uteri. *Niger Med J.* 2011; 52, 150-152. Doi: 10.4103/0300-1652.86123.

16. Wu T, Chen X, Xie L. Selective estrogen receptor modulators (SERMs) for uterine leiomyomas. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007; 4, CD005287.
17. Ke LQ1, Yang K, Li J, Li CM. Danazol for uterine fibroids. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009; 3, CD007692. Doi: 10.1002/14651858.CD007692.pub2.
18. Smith IE, Dowsett M. Aromatase inhibitors in breast cancer. *N Engl J Med*. 2003; 348, 2431–2442.
19. Parsanezhad M, Azmoon M, Alborzi S, Rajaefard A, Zarei A, Kazerooni T. [et al.] A randomized, controlled clinical trial comparing the effects of aromatase inhibitor (letrozole) and gonadotropin-releasing hormone agonist (triptorelin) on uterine leiomyoma volume and hormonal status. *Fertil Steril*. 2010; 93, 192-8. doi: 10.1016/j.fertnstert.2008.09.064.
20. Ishikawa H, Reierstad S, Demura M, Rademaker AW, Kasai T. [et al.] High aromatase expression in uterine leiomyoma tissues of African-American women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009; 94, 1752-6. Doi: 10.1210/jc.2008-2327.
21. Kim, J.J., Sefton, E.C. The role of progesterone signaling in the pathogenesis of uterine leiomyoma. *Mol Cell Endocrinol* 2012; 358, 223–231.
22. Courtoy, G.E., Donnez, J., Marbaix, E. [et al.] In vivo mechanisms of uterine myoma volume reduction with ulipristal acetate treatment. *Fertil Steril* 2015; 104, 426–434.
23. Maruo T, Matsuo H, Samoto T, Shimomura Y, Kurachi O, Gao Z, Wang Y [et al.] Effects of progesterone on uterine leiomyoma growth and apoptosis. *Steroids*. 2000; 65, 585-92.
24. Horak P, Mara M, Dunder P, et al. Effect of a selective progesterone receptor modulator on induction of apoptosis in uterine fibroids in vivo. *Int J Endocrinol* 2012; 43:6174. Pub. Online. Doi: 10.1155/2012/436174.
25. Donnez J, Tatarchuk TT, Bouchard P, Puscasiu L, Nataliya F, Zakharenko T [et al.] For the PEARL I Study Group Ulipristal acetate versus placebo for fibroid treatment before surgery. *N Engl J Med* 2012; 366, 409–420.
26. Donnez J, Tomaszewski J, Vázquez F, Bouchard P, Lemieszczuk B, Baró F [et al.] For the PEARL II Study Group Ulipristal acetate versus leuprolide acetate for uterine fibroids. *N Engl J Med* 2012; 366, 421–432.
27. Ioffe O.B, Zaino RJ, Mutter GL. Endometrial changes from short-term therapy with CDB-4124, a selective progesterone receptor modulator. *Mod Pathol* 2009; 22, 450–459.
28. Williams, A.R., Bergeron, C., Barlow, D.H. [et al.] Endometrial morphology after treatment of uterine fibroids with the selective progesterone receptor modulator, ulipristal acetate. *Int J Gynecol Pathol* 2012; 31, 556–569.
29. Fauser, B., Donnez, J., Bouchard, P. [et al.] Safety after extended repeated use of ulipristal acetate for uterine fibroids. *Obst Gynecol Submitted* 2017; 7, 12. Doi: 10.1371/journal.pone.0173523.
30. Donnez, J., Donnez, O., Matule, D. [et al.] Long-term medical management of uterine fibroids with ulipristal acetate. *Fertil Steril* 2016; 105, 165–173.
31. I. J. Simon, W. H. Catherino, J. Segars, c R. Blakesley, A. Chan [et al.] First us-based phase 3 study of ulipristal acetate (upa) for symptomatic uterine fibroids: results of VENUS-I. *Fert Steril* 2016; 106, 376.
32. J. Liu, D. Soper, A. S. Lukes, P. Gee, T. Kimble, R. Kroll, M. Mallick, A. Chan [et al.] VENUS II: the second us-based phase 3 study of ulipristal acetate (upa) for treatment of symptomatic uterine fibroids. *Fert Steril* 2017; 108, 27-28.
33. Donnez J, Dolmans M.M. Uterine fibroid management: from the present to the future. *Hum Reprod Update* 2016; 22, 665-686.
34. EMA . Women taking Esmya for uterine fibroids to have regular liver tests while EMA review is ongoing. Pub.online www.ema.europa.eu
35. Luyckx M., Squifflet J.L., Votino R., Dolmans M.-M., Donnez J. First series of 18 pregnancies after ulipristal acetate treatment for uterine fibroids. *Fert Steril* 2014; 102:1404-1409.
36. Jacques Donnez, Olivier Donnez and Marie-Madeleine Dolmans With the advent of selective progesterone receptor modulators, what is the place of myoma surgery in current practice? *Fertil Steril* 2014; 3, 641-648.
37. Lethaby A.E., Vollenhoven B.J. [et al.] An evidence-based approach to hormonal therapies for premenopausal women with fibroids. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2008; 22, 307–331.
38. Musallam K., Tamim H., Richards T., Spahn D.R., Rosendaal F.R., Habbal A. [et al.] Preoperative anemia and post-operative outcomes in non-cardiac surgery: a retrospective cohort study. *Lancet*, 2011; 378, 1396-1407.
39. Bizzari N., Ghirardi V., Remograda V. [et al.] Three month treatment with triptorelin, letrozole and ulipristal acetate before hysteroscopic resection of uterine myomas: prospective comparative pilot study. *Eur J Obst Gynecol Reprod* 2015; 192, 22-26.
40. Ferrero S., Racca A., Tafi E. [et al.] Ulipristal acetate before high complexity hysteroscopic myomectomy: a retrospective comparative study. *J Minim Invasive Gynecol* 2016; 23, 390-395.
41. Ferrero S., Alessandri F., Vellone V.G. [et al.] Three month treatment with ulipristal acetate prior to laparoscopic myomectomy of large uterine myomas: a retrospective study. *Eur J Obst Gynecol Reprod* 2016 205: 43-47.
42. Wais M., Lee S., Liu G. [et al.] Surgical experience with ulipristal acetate or gonadotropin-releasing hormone agonists for uterine fibroids. *J Minim Invasive Gynecol* 2016; 23, 100-101. DOI: 10.1016/j.jmig.2016.08.247.
43. Fuente E., Borrás M.D., Rubio M., et al. Ulipristal acetate in myomectomy optimization in the infertile Patient with giant myomas. *Case Rep Med*. 2016; 5135780. Pub. online 2016 Aug 10. doi: 10.1155/2016/5135780.
44. Cruczwar P., Wozniak S., Szkodriak P. [et al.] Influence of ulipristal acetate therapy compared with uterine artery embolization on fibroid volume and vascularity indices assessed by three-dimensional ultrasound: prospective observation study. *Ultrasound Obst. Gynecol* 2015; 45, 744-750.

ВОЗМОЖНОСТИ УЛЬТРАЗВУКОВОЙ ИНТРАНАТАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ

Н. Н. Рубахова, О. В. Дядичкина, Л. Н. Васильева

УО «Белорусский государственный медицинский университет»

Реферат

В обзоре представлены современные данные о значимости интранатального ультразвукового исследования в клинической практике. Описана техника проведения ультразвукового исследования в родах, основные трансабдоминальные ультразвуковые параметры для определения предлежания, позиции, вида позиции плода и трансперинеальные показатели для оценки продвижения головки относительно плоскостей малого таза. Основное внимание уделено клиническим рекомендациям научного Международного общества ультразвукового обследования в акушерстве и гинекологии, согласно которым ультразвуковое исследование в родах следует использовать в качестве дополнительного метода обследования при слабости родовой деятельности, оценке клинически узкого таза, для объективного подтверждения неправильного вставления головки плода и перед проведением оперативного вагинального родоразрешения.

Ключевые слова: интранатальная ультразвуковая диагностика, роды, ультразвуковые параметры.

POSSIBILITIES OF INTRAPARTUM ULTRASOUND

N. N. Rubachova, O. V. Dyadichkina, L. N. Vasilyeva

Educational Institution "Belarusian State Medical University"

Abstract

The review presents the current data on the significance of intrapartum ultrasound in clinical practice. A technique for conducting the an ultrasound assessment in labor, main transabdominal ultrasound parameters for determining fetal presentation, occiput and spine position and transperineal parameters for assessing head progression relative to the pelvic planes are described. The main focus is put on the clinical recommendations of International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology, according to which ultrasound assessment in labor should be used as an additional examination method of arrest of labor, for evaluation of cephalopelvic disproportion and objective assessment of fetal head malpresentation and before performing an operative vaginal delivery.

Key words: intrapartum ultrasound, labour, ultrasound parameters.

ВВЕДЕНИЕ

Ультразвуковая диагностика широко используется в акушерской практике. В последние годы наблюдается внедрение ультразвукового исследования (УЗИ) в процесс ведения родов. Долгое время в мире не было единого мнения относительно того, когда в родах необходимо использовать УЗИ, какие конкретные параметры при этом применять, и как УЗИ должно быть интегрировано в клиническую практику для совершенствования ведения родов. В 2018 году научным Международным обществом ультразвукового обследования в акушерстве и гинекологии были опубликованы клинические рекомендации по использованию интранатального УЗИ, основанные на данных литературы 1966-2017 годов. Целью данных рекомендаций явился анализ техники проведения и значимости ультразвуковых показателей при выборе тактики ведения родов, определение суммарного уровня доказательности и предложение рекомендаций для практического здравоохранения по использованию УЗИ в родах. Рекомендации касаются использования ультразвука для определения позиции, вида позиции и положения головки плода по отношению к плоскостям таза.

Другие области его применения, такие как оценка длины и раскрытия шейки матки, а также фетальный доплер не охвачены. При проведении УЗИ в родах рекомендуется использовать трансабдоминальный доступ для определения предлежания, позиции и вида позиции плода, а также трансперинеальный доступ для определения положения головки плода по отношению к плоскостям таза. Ультразвук рассматривается международным обществом как дополнительный метод обследования в родах, а не как замена мануальному вагинальному осмотру [1].

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ВИДА ПОЗИЦИИ И ПРОДВИЖЕНИЯ ГОЛОВКИ ПЛОДА ПО РОДОВЫМ ПУТЯМ ПРИ ВЛАГАЛИЩНОМ ИССЛЕДОВАНИИ

Традиционно определение вида позиции, вставления головки плода в клинической практике оценивается при влагалищном исследовании по расположению стреловидного шва, малого и большого родничка. Уровень стояния или продвижения предлежащей части плода трактуется по отношению к анатомическим структурам малого таза роженицы. В классическом акушер-

тве принято выделять следующие плоскости малого таза: плоскость входа в малый таз, плоскость широкой и узкой части малого таза, плоскость выхода малого таза. Отношение головки плода к плоскостям малого таза представлено в *таблице 1* [2, 3].

Рекомендации международных сообществ по ведению родов основаны на использовании понятия уровней малого таза по Бишопу [4, 5]. Выделяют следующие уровни: 0 уровень соответствует плоскости, проходящей через седалищные ости (головка плода большим сегментом во входе в малый таз), -1, -2, -3 уровень – плоскостям на 1, 2 см (прижата ко входу в малый таз), 3 см выше седалищных остей (предлежащая часть подвижна над входом в малый таз), +1, +2, +3 уровни – плоскостям на 1 см (головка в узкой части), 2 см (головка в широкой части), 3 см ниже седалищных остей (головка на тазовом дне) соответственно (*рисунок 1*) [4].

головки плода был помещен выше интерспинальной линии, на ее уровне и ниже. Частота ошибки определения расположения головки плода составила 30% среди интернов и 34% среди врачей. Важно отметить, что самая высокая частота ошибок была зафиксирована при определении положения головки выше и на уровне интерспинальной линии (от 67 до 88%) [7]. В клинической практике такая ошибка может повлиять на определение тактики ведения родов, привести к неправильному направлению тракций при инструментальном родоразрешении, что увеличивает вероятность травматизма плода и повышает частоту неудачных попыток процедуры. Для повышения объективности оценки вида позиции и уровня продвижения головки плода по родовому каналу был предложен ряд сонографических параметров с высокой степенью доказательности [1].

Таблица 1. Анатомические ориентиры таза пациентки в зависимости от расположения головки плода

Место нахождения головки	Данные наружного акушерского и влагалищного исследований
Головка малым сегментом	Над лоном определяется большая часть головки, определяется средняя и нижняя часть лонной кости, до мыса (если достигается) можно достичь только согнутым пальцем за головкой, передняя часть крестца доступна не вся, головка фиксирована во входе в малый таз
Головка большим сегментом во входе в малый таз	Большая часть головки не определяется, определяется нижний и средний край лонной кости, достигается нижняя часть крестцовой впадины (4 и 5 крестцовые позвонки), седалищные ости определяются
Головка в широкой полости малого таза	При наружном исследовании определяется только шейно-плечевая область плода, достигается только нижний край лобковой кости, достигается только нижняя часть крестцовой впадины (4 и 5 крестцовые позвонки), седалищные ости определяются
Головка в узкой части полости малого таза	Головка над лоном не определяется, определяется лишь шейно-затылочная область, лонная и крестцовая кости не достигаются, с трудом достигается крестцово-копчиковое соединение, седалищные ости не определяются, стреловидный шов в косом разрезе ближе к прямому
Головка на тазовом дне, в плоскости выхода из малого таза	Головкой выполнена вся крестцовая впадина, седалищные ости, крестцово-копчиковое сочленение, лобковая кость не достигаются

Клиническое определение вида позиции, вставления и положения головки плода относительно тазовых плоскостей в ряде случаев является сложным, не лишено субъективизма, в особенности при наличии родовой опухоли, когда затруднена пальпация швов и родничков. В нескольких исследованиях с высоким уровнем доказательности было показано, что вероятность ошибки при мануальном осмотре составляет от 20 до 70% [6]. Ошибочное определение вида позиции плода повышается при наличии родовой опухоли и асинклитического вставления головки. В ряде работ продемонстрировано отсутствие связи вероятности ошибки с опытом врача, проводившего обследование. Субъективный характер определения положения головки плода по отношению к плоскостям таза был продемонстрирован О. Dupuis и соавторами. Используя акушерский симулятор рождения, манекен

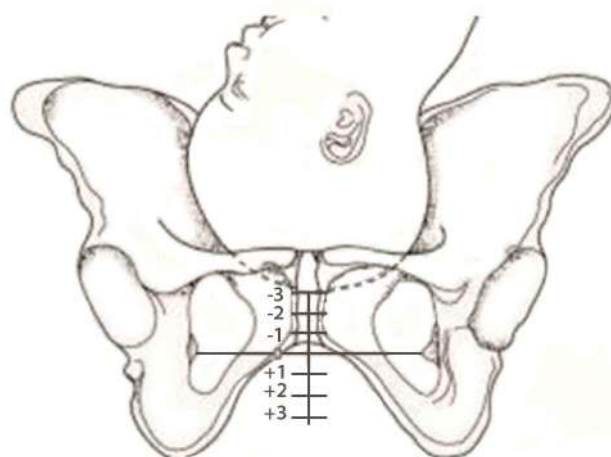


Рисунок 1. Положение головки плода по отношению к уровням малого таза по Бишопу

УЛЬТРАЗВУКОВОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ В РОДАХ

Применение УЗИ позволяет с высокой точностью определять расположение головки плода относительно тазовых плоскостей и прогнозировать возможность течения родов через естественные родовые пути, благоприятный исход вагинальных оперативных родов, а также достоверно оценить необходимость выполнения кесарева сечения. Ультразвуковое исследование в родах может быть выполнено с использованием трансабдоминального и/или трансперинеального доступа в зависимости от изучаемого параметра. При этом используется В-режим и конвексный датчик с частотой <4 МГц [1].

УЛЬТРАЗВУКОВАЯ ОЦЕНКА ВИДА ПОЗИЦИИ ПЛОДА

Определение вида позиции плода проводится трансабдоминальным доступом в продольной и поперечной плоскостях. Первоначально датчик располагается в надлобковой зоне. Ориентирами являются орбиты плода, срединное М-эхо, затылок и шейный отдел позвоночника плода. При затруднении визуализации срединного М-эхо при низком расположении головки может быть использовано сочетание трансабдоминального и трансперинеального доступов [1, 8].

Для определения позиции и ее вида рекомендовано использовать условный циферблат часов (рисунок 2). Различают передний вид при расположении затылка плода с 9.30 до 2.30 ч, задний вид – 3.30–8.30 ч, средний вид – 2.30–3.30 ч (I позиция) и 8.30–9.30 ч (II позиция) [9].

УЛЬТРАЗВУКОВАЯ ОЦЕНКА ПРОДВИЖЕНИЯ ГОЛОВКИ ПЛОДА

Существует ряд параметров оценки динамики продвижения головки плода по родовому каналу.



Рисунок 2. Определение позиции и вида позиции плода

Выделяют прямые и косвенные ультразвуковые параметры. К прямым показателям относят угол прогрессии [10, 11], дистанцию прогрессии [12] и трансперинеальный ультразвуковой уровень высоты стояния головки [13], к косвенным – симфиз-головную дистанцию [14], ось направления головки [15], промежуточно-головную дистанцию [16], угол ротации головки [17]. Определение угла прогрессии, дистанции прогрессии, трансперинеального ультразвукового уровня высоты стояния головки, симфиз-головной дистанции, оси направления головки проводится трансперинеальным доступом при положении женщины на спине с опорожненным мочевым пузырем. Нижняя часть датчика располагается на уровне задней спайки. В указанном положении датчика четко видны симфиз и кости головки плода, седалищные ости не визуализируются (рисунок 3) [1]. Следует отметить, что при трехмерной реконструкции данных компьютерной томографии нормального женского костного таза было установлено, что плоскость, проходящая через седалищные ости, находится на 3 см ниже линии, перпендикулярной оси лона и проходящей через его нижний край [15, 18–20].

Самым простым и легко воспроизводимым показателем является угол прогрессии, который представляет собой угол между линией, проведенной через ось симфиза, и линией от нижней точки симфиза до самой продвинутой точки костей черепа плода. Впервые данный показатель был описан в 2009 году и является точным и воспроизводимым параметром для оценки продвижения головки плода [1, 10, 11]. Экспериментально установлена взаимосвязь между углом прогрессии и трансперинеальным ультразвуковым уровнем высоты стояния головки, который определяется как расстояние вдоль оси направления головки между самой продвинутой точкой черепа плода до intersпинальной линии и выражается в см (таблица 2) [13].

Ось направления головки плода относится к косвенным параметрам и определяется как угол между продольной осью головки плода и осью симфиза. В случае определения угла <0° диагностируется передний асинклитизм, при угле 0–30° – синклитическое вставление и угле >30° – задний асинклитизм. Данный параметр можно использовать для прогнозирования благоприятного вагинального родоразрешения [1, 15].

Для определения продвижения головки также могут быть использованы дистанция прогрессии и симфиз-головная дистанция. Дистанция прогрессии – это расстояние от самой продвинутой точки костей черепа плода до линии перпендикулярной оси лона, проходящей через нижний его край [12]. Так как угол прогрессии легче оценить и при его измерении учитывается кривизна родового канала, то для определения прогрессии головки плода предпочтительнее использовать угол прогрессии, а не дистанцию прогрессии [1].

Симфиз-головная дистанция – это расстояние между нижним краем симфиза и костями черепа плода, вдоль линии перпендикулярной оси лона. Данный параметр можно измерить, если головка плода прижата ко входу в малый таз или находится в полости малого таза [14].



Рисунок 3. Трансперинеальные ультразвуковые параметры

Необходимо отметить, что диагностическая эффективность таких параметров как дистанция прогрессии и симфиз-головная дистанция на сегодняшний день изучена недостаточно.

Определение промежностно-головной дистанции и угла ротации головки плода проводится трансперинеальным доступом при положении женщины на спине. Датчик необходимо располагать поперечно между большими половыми губами над задней спайкой и перпендикулярно своду черепа (рисунок 4) [1, 16]. Промежностно-головная дистанция является кратчайшим расстоянием от внешней костной границы черепа плода до промежности. По мнению ряда авторов этот параметр в диапазоне от 36 до 38 мм соответствует расположению головки плода на уровне интерспинальной линии [21, 22, 23].

Угол ротации – это угол между М-эхо головки плода и прямым размером таза матери. Данный угол является показателем степени вращения головки и дополнительным параметром определения условий для вагинального родоразрешения. При переднем виде затылочного предлежания и угле ротации больше 45° , степень вставления будет соответствовать уровню $\leq +2$ по Бишопу. Если угол вращения головки $<45^\circ$, то степень

вставления будет соответствовать уровню $\geq +3$ см. Угол ротации дополнительно может быть описан, используя циферблат часов [1, 17].

КЛИНИЧЕСКОЕ ПРИМЕНЕНИЕ УЛЬТРАЗВУКОВОЙ ИНТРАНАТАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ

Ультразвуковая интранатальная диагностика позволяет точно определить положение, предлежание, позицию и вид позиции плода, продвижение головки плода по родовому каналу. В ряде работ определена прогностическая значимость показателей трансперинеального ультразвукового исследования при влагалищном родоразрешении [11, 22, 24, 25]. Так, в исследовании, проведенном на 150 женщинах со слабостью родовой деятельности, показано, что при значении промежностно-головной дистанции менее 40 мм во втором периоде родов, вероятность кесарева сечения составляет 7%, тогда как при значении более 50 мм частота абдоминального родоразрешения возрастает до 82%. В том же исследовании установлено, что при значении угла прогрессии более 110° вероятность кесарева сечения составляет 12%, а при менее 100° – 62%

Таблица 2. Взаимосвязь между углом прогрессии и трансперинеальным ультразвуковым уровнем высоты стояния головки плода

Угол прогрессии, $^\circ$	Уровень высоты стояния головки, см	Угол прогрессии, $^\circ$	Уровень высоты стояния головки, см
84	-3,0	132	1,5
90	-2,5	138	2,0
95	-2,0	143	2,5
100	-1,5	148	3,0
106	-1,0	154	3,5
111	-0,5	159	4,0
116	0,0	164	4,5
122	0,5	170	5,0
127	1,0		

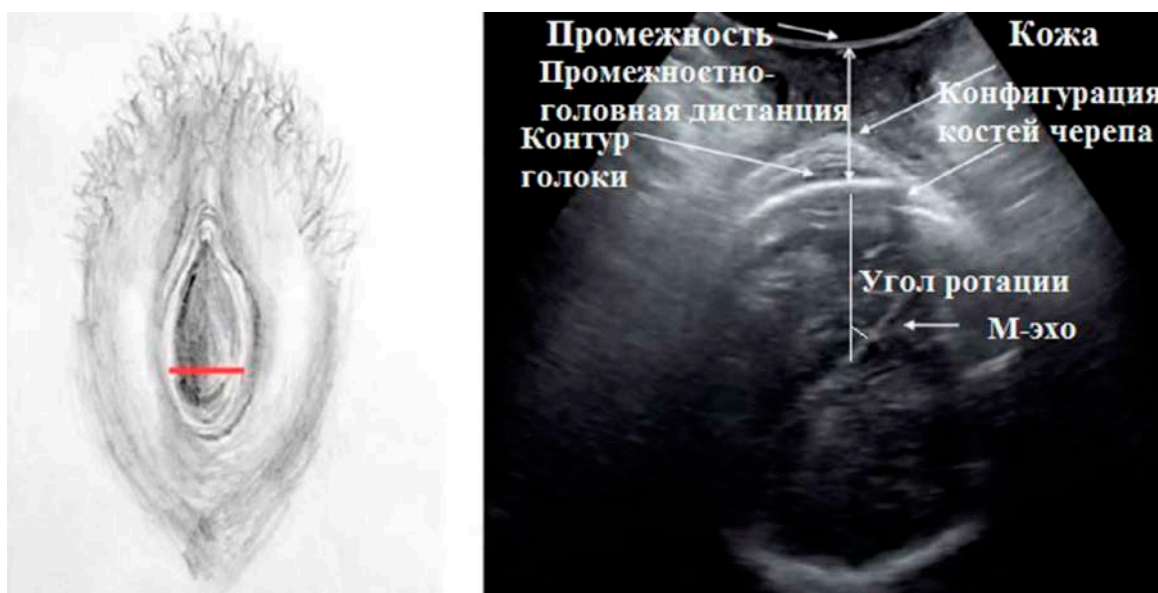


Рисунок 4. Измерение промежностно-головной дистанции и угла ротации головки плода

[24]. Успех выполнения вакуум-экстракции плода при переднем виде затылочного предлежания ассоциирован со следующими эхографическими показателями: углом прогрессии более 120° , углом ротации головки плода менее 45° , осью направления головки более 30° («головка вверх»), промежностно-головной дистанцией менее 35 мм [11, 22, 25].

Согласно рекомендациям Международного общества ультразвукового исследования в акушерстве и гинекологии УЗИ в родах следует использовать в качестве дополнительного метода к клиническому обследованию при слабости родовой деятельности, оценке клинически узкого таза, для объективного подтверждения неправильного вставления головки плода и перед проведением оперативного вагинального родоразрешения [1].

При проведении ультразвукового исследования в родах рекомендуется оценивать следующие данные: жизнеспособность плода и частоту сердечных сокращений, предлежание плода (головное, поперечное, косое, тазовое), расположение плаценты, позицию и вид позиции плода. Во втором периоде родов особенно перед оперативным влагалищным родоразрешением дополнительно рекомендуется определять такие параметры как угол прогрессии, промежностно-головную дистанцию, ось направления и угол ротации головки плода [1].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время интранатальное ультразвуковое исследование редко используется в клинической практике. Однако большое количество исследований продемонстрировали его преимущество при определении положения головки плода относительно плоскостей малого таза. С этой целью используется ряд параметров. Оценка позиции, вида позиции плода проводит-

ся трансабдоминальным доступом в продольной и поперечной плоскостях по визуализации орбиты плода, срединного М-эхо, затылка и шейного отдела позвоночника. Позиция и вид позиции плода с помощью трансабдоминального ультразвукового исследования оцениваются более точно, чем при наружном акушерском и влагалищном исследовании. Среди параметров для определения продвижения головки плода по родовому каналу рекомендуется использовать угол прогрессии, промежностно-головную дистанцию, ось направления и угол ротации головки плода. Данные параметры могут использоваться в качестве предикторов успешного оперативного влагалищного родоразрешения, вспомогательных параметров диагностики клинически узкого таза и позволяют дать достоверное заключение о необходимости абдоминального родоразрешения.

ЛИТЕРАТУРА

1. ISUOG Practice Guidelines: intrapartum ultrasound / T. Ghi [et al.] // Ultrasound Obstet. Gynecol. – 2018. – Vol. 52. – P. 128–139.
2. Оперативное акушерство / М. С. Малиновский. – М.: Медицина, 1974. – 416 с.
3. Акушерство / В. И. Бодяжина, К. Н. Жмакин, А. П. Кирющенков. – М.: Медицина, 1986. – 496 с.
4. Bishop E. H. Pelvic scoring for elective induction / E. H. Bishop // Obstet. Gynecol. – 1964. – Vol. 24 (2). – P. 266–268.
5. Williams Obstetrics / F. G. Cunningham [et al.]. – New York: McGraw-Hill Education, 2014. – 1377 p.
6. Fetal head position during the second stage of labor: comparison of digital and vaginal examination and transabdominal ultrasonographic examination / O. Dupuis [et al.] // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. – 2005. – Vol. 123. – P. 193–197.
7. Birth simulator: reliability of transvaginal assessment of fetal head station as defined by the American College of Obstetricians and Gynecologists classification / O. Dupuis [et al.]

- al.] // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2005. – Vol. 192. – P. 868–874.
8. Youssef, A. How to perform ultrasound in labor: assessment of fetal occiput position / A. Youssef, T. Ghi, G. Pilu // Ultrasound Obstet. Gynecol. – 2013. – Vol. 41 – P. 476–478.
9. Akmal, S. Intrapartum sonography to determine fetal occipital position: interobserver agreement / S. Akmal, E. Tsoi, K.H. Nicolaides // Ultrasound Obstet. Gynecol. – 2004. – Vol. 24. – P. 421–424.
10. A new method to assess fetal head descent in labor with transperineal ultrasound / A. F. Barbera [et al.] // Ultrasound Obstet. Gynecol. – 2009. – Vol. 33. – P. 313–319.
11. Transperineal ultrasound imaging in prolonged second stage of labor with occipitoanterior presenting fetuses: how well does the 'angle of progression' predict the mode of delivery? / K. D. Kalache [et al.] // Ultrasound Obstet. Gynecol. – 2009. – Vol. 33. – P. 326–330.
12. Dietz, H. P. Measuring engagement of the fetal head: validity and reproducibility of a new ultrasound technique / H. P. Dietz, V. Lanzarone // Ultrasound Obstet. Gynecol. – 2005. – Vol. 25. – P. 165–168.
13. A study of progress of labor using intrapartum translabial ultrasound, assessing head station, direction, and angle of descent / B. Tutschek [et al.] // BJOG. – 2011. – Vol. 118. – P. 62–69.
14. Fetal head-symphysis distance: a simple and reliable ultrasound index of fetal head station in labor / A. Youssef [et al.] // Ultrasound Obstet. Gynecol. – 2013. – Vol. 41. – P. 419–424.
15. Intrapartum translabial ultrasound (ITU): sonographic landmarks and correlation with successful vacuum extraction / W. Henrich [et al.] // Ultrasound Obstet. Gynecol. – 2006. – Vol. 28. – P. 753–760.
16. Prediction of labor and delivery by transperineal ultrasound in pregnancies with prelabor rupture of membranes at term / T. M. Eggebo [et al.] // Ultrasound Obstet. Gynecol. – 2006. – Vol. 27. – P. 387–391.
17. Diagnosis of station and rotation of the fetal head in the second stage of labor with intrapartum translabial ultrasound / T. Ghi [et al.] // Ultrasound Obstet. Gynecol. – 2009. – Vol. 33. – P. 331–336.
18. Correlation of intrapartum translabial ultrasound parameters with computed tomographic 3D reconstruction of the female pelvis / R. Armbrust [et al.] // J. Perinat. Med. – 2016. – Vol. 44. – P. 567–571.
19. Computed tomographic study of anatomical relationship between pubic symphysis and ischial spines to improve interpretation of intrapartum translabial ultrasound / C.J. Arthuis [et al.] // Ultrasound Obstet. Gynecol. – 2016. – Vol. 48. – P. 779–785.
20. Computed tomography and ultrasound to determine fetal head station / B. Tutschek [et al.] // Ultrasound Obstet. Gynecol. – 2017. – Vol. 49. – P. 279–280.
21. Tutschek, B. Comparison between ultrasound parameters and clinical examination to assess fetal head station in labor / B. Tutschek, E. A. Torkildsen, T. M. Eggebo // Ultrasound Obstet. Gynecol. – 2013. – Vol. 41. – P. 425–429.
22. Sonographic prediction of outcome of vacuum deliveries: a multicenter, prospective cohort study / B.H. Kahrs [et al.] // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2017. – Vol. 217. – P. 69.e1–10.
23. Ultrasound in the diagnosis of fetal head engagement / D. Maticot-Baptista [et al.] // J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod. – 2009. – Vol. 38. – P. 474–480.
24. Sonographic prediction of vaginal delivery in prolonged labor: a two-center study / T. M. Eggebo [et al.] // Ultrasound Obstet. Gynecol. – 2014. – Vol. 43. – P. 195–201.
25. Utility of intrapartum transperineal ultrasound to predict cases of failure in vacuum extraction attempt and need of cesarean section to complete delivery / J.A. Sainz [et al.] // J. Matern. Fetal. Neonatal. Med. – 2016. – Vol. 29. – P. 1348–1352.

СОВРЕМЕННОЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЕ О ПРОФИЛАКТИКЕ И ЛЕЧЕНИИ АНЕМИЙ У НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ

В.Е. Потапова, И.М. Лысенко

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»

Реферат

Одной из актуальных проблем выхаживания недоношенных детей является профилактика и лечение анемии. Высокая частота анемий у недоношенных новорожденных придает значимость этому вопросу. В статье представлены данные о современном взгляде на проблему коррекции анемии у недоношенных детей.

Ключевые слова: новорожденный, недоношенный ребенок, анемия, эритропоэтин, переливание крови, гемоглобин, препараты эритроцитов.

MODERN IDEA OF THE PREVENIION AND TREATMENT OF ANEMIA IN PRETERM CHILDREN

V.E. Potapova, I.M. Lysenko

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

Abstract

One of the urgent problems of nursing premature babies is the prevention and treatment of anemia. The high frequency of anemia in premature infants gives importance to this issue. The article presents the data on the modern view of the problem correction of anemia in premature infants.

Key words: newborn, premature infant, anemia, erythropoietin, blood transfusion, hemoglo-bin, red blood cell preparations.

Проблема недоношенности является одной из ключевых в неонатологии и педиатрии в целом. Доля недоношенных детей составляет 6–12% от числа всех новорожденных. Из них на детей с очень низкой массой тела (ОНМТ) приходится 1–1,8%, а на детей с экстремально низкой массой тела (ЭНМТ) – 0,4–0,5% [1, 2]. Недоношенные дети составляют группу высокого риска по частоте заболеваемости и смертности. Анемии недоношенных детей характеризуются неоднородностью этиопатогенетических механизмов. У новорожденных первой-второй недели жизни ее диагностируют при уровне гемоглобина ниже 150 г/л (в капиллярной крови), количестве эритроцитов меньше $5,0 \times 10^{12}/л$ и гематокрите менее 45% [1]. Ориентация на данные параметры справедлива только при отсутствии острой кровопотери. На 3–4 неделе жизни нижней границей нормы принято считать уровень гемоглобина 120 г/л и количество эритроцитов $4,0 \times 10^{12}/л$ [1, 2].

Существует много причин развития анемии у новорожденных. Общность механизмов развития ее при разной этиологии позволяет выделить несколько групп анемий:

1. связанных с острой или хронической кровопотерей (постгеморрагические),
2. обусловленных повышенным разрушением эритроцитов (гемолитические),
3. развившихся вследствие недостаточности эритропоэза (дефицитные, гипо- и апластические, ранняя анемия недоношенных).

Данная классификация необходима для выделения ведущего патогенетического механизма развития анемии, однако необходимо учитывать, что во многих

случаях отмечается сочетание нескольких причин анемизации. Подробные патогенетические классификации приведены в руководствах для врачей, монографиях, публикациях [3, 4, 5].

Рассматривая анемии у новорожденных детей, целесообразно выделить причины их развития в зависимости от времени действия патологических факторов. Это группа антенатальных, интранатальных и постнатальных причин.

Профилактика и лечение анемий у недоношенных детей являются проблемой для неонатологов. В литературе не описаны четкие унифицированные критерии для определения целесообразности лечебных мероприятий и их объема. Вероятно, это связано с недостаточной изученностью патогенетических механизмов анемического процесса у недоношенных детей.

Так, по данным ряда исследований, в плане профилактики анемии у новорожденных можно использовать отсроченное пережатие пуповины. При его длительности от 30 секунд до, максимум 2–3 минуты после рождения снижается частота возникновения анемии как у недоношенных, так и доношенных новорожденных [6]. Также было показано, что пережатие пуповины через 120 секунд после рождения у недоношенных детей снижает в последующем частоту переливаний эритроцитарной массы, при отсутствии увеличения частоты полицитемии, гипербилирубинемии. Более того, это даже приводит к снижению частоты внутричерепных кровоизлияний [6, 7]. Альтернативой позднему пережатию пуповины может стать «сцеживание» пуповины. Этот метод быстрее, чем отсроченное пережатие пуповины позволяет увеличить объем циркулирующей крови

недоношенного новорожденного и может быть предпочтительным в случае тяжелого состояния ребенка при рождении. По данным некоторых исследователей, при этом не происходит развитие гемодинамических нарушений, не увеличивается частота ВЖК, но уменьшается частота трансфузий эритроцитарной массы, и улучшаются отдаленные результаты [8]. Однако, данные исследования проведены на небольшом количестве пациентов. Большие проспективные мультицентровые исследования, которые проводятся в настоящее время, по сравнительной оценке позднего пережатия пуповины и «сцеживания» пуповины пока не завершились.

Среди профилактических мер по снижению риска развития анемии большое значение имеет снижение уровня флеботомических потерь за счет минимизации объемов крови для проведения анализов, в особенности у детей с низкой и экстремально низкой массой тела, а также уменьшение продолжительности парентерального питания и улучшение весовой динамики [6].

К профилактическим мерам также относят введение препаратов эритропоэтина (ЭПО), в результате чего уменьшается тяжесть анемии, а следовательно, и частота переливаний эритроцитарной взвеси [7, 8, 9]. В Кохрейновском обзоре 2017 года на основании мета-анализа, в который вошло 28 контролируемых исследований из 21 страны, было показано, что введение эритропоэтина с 8 дня жизни и старше приводит к сокращению количества переливаний недоношенным детям, но общий объем трансфузий не меняется. Также было отмечено, что нет преимуществ при раннем назначении ЭПО по сравнению с поздним. Более того, есть обеспокоенность в связи с тем, что при раннем использовании ЭПО (в первые 6 дней жизни) отмечается более высокий риск ретинопатии недоношенных [10]. Таким образом, рекомбинантный эритропоэтин (рЭПО) для профилактики и лечения ранней анемии новорожденных назначается с 8-х суток жизни в дозе 250 ЕД/кг в виде подкожных инъекций 3 раза в неделю в течение 4-6 недель [11]. Использование высоких доз рЭПО не показало большую эффективность [12, 10]. При анемии недоношенных рЭПО применяется в сочетании с пероральным или внутривенным введением препаратов железа в дозе 6 мг/кг массы тела в день, а также витамина Е в дозе от 15 до 25 ЕД/сутки перорально.

Переливание препаратов эритроцитов является одним из наиболее частых медицинских вмешательств в периоде новорожденности. Основная цель переливания – это поддержание адекватной доставки кислорода тканям. Это эффективный и быстрый способ повысить оксигенацию тканей новорожденным с кровопотерей [13,14].

Переливание препаратов эритроцитов уменьшает компенсаторное увеличение сердечного выброса при физиологически значимой анемии [15, 16]. Однако трансфузия донорских эритроцитов приводит и к ряду осложнений, с ней связаны определенные риски. Существуют рандомизированные исследования, которые говорят о повышенном риске смерти при переливаниях препаратов эритроцитов [17]. Кроме того, частые переливания приводят к перегрузке железом тканей,

а железо, как известно, является сильным окислителем [17, 18, 19]. С данными процессами под влиянием железа связывают повышенный риск развития ретинопатии недоношенных, БЛД и некротизирующего энтероколита [10, 11]. Кроме того, с переливаниями препаратов эритроцитов ассоциируются риски инфицирования [12, 13]. Несмотря на редукцию лейкоцитов из препаратов эритроцитов инфицирование при переливаниях цитомегаловирусом отмечается в 1–3% случаев [14, 15, 20]. Говоря о риске инфицирования ЦМВ при переливании препаратов эритроцитов также необходимо отметить, что вирус часто присутствует у бессимптомных взрослых, а около 70% населения составляют серопозитивные люди [16]. Недоношенным детям желательно переливать серонегативные препараты эритроцитов, но это усложняет процесс заготовки крови и ограничивает число доноров. Другой альтернативой, учитывая, что вирусы находятся, как полагают, в нейтрофилах, является уменьшение числа лейкоцитов в препаратах эритроцитов, либо использование методов хранения, при которых уменьшается выживание вируса, например, замораживание в глицероле. Облучение крови прежде всего воздействует на лимфоциты и поэтому не является доказанным способом предотвращения инфицирования ЦМВ.

Кроме того, переливание препаратов эритроцитов оказывает ингибирующее влияние на эритропоэз, также с ним связывают острые повреждения легких, объемные перегрузки кровообращения, токсические эффекты антикоагулянтов и консервантов, ВЖК [16, 17, 18].

При трансфузии препаратов эритроцитов может развиться реакция трансплантат против хозяина, но риск развития подобной реакции у детей с низкой и экстремально низкой массой тела до конца не изучен [19].

Вопрос о показаниях к переливанию препаратов эритроцитов в периоде новорожденности является одним из самых сложных. Было проведено многоцентровое исследование (в Соединенных Штатах Америки, Германии, Японии, Великобритании, Испании, Италии, Канаде, Бельгии, Нидерландах), касающееся критериев переливания препаратов эритроцитов новорожденным. Главным его выводом было наличие большого разброса в уровнях гемоглобина как критерия для переливания. Наибольший разброс в величинах гемоглобина был в первую неделю жизни у недоношенных, не требовавших вентиляции легких [10]. В настоящее время нет клинического маркера, который мог бы определить, когда необходимо осуществить переливание препаратов эритроцитов. В целях оптимизации оксигенации детям с низкой и экстремально низкой массой тела, тяжелобольным новорожденным стараются поддержать гемоглобин, гематокрит на заданном уровне. Однако уровень гематокрита сам по себе является плохим показателем оксигенации тканей. Исследования по оценке уровня лактата в капиллярной крови как критерия трансфузии были также неубедительными, так как его изменения больше отражают перфузию тканей, а не уровень гемоглобина [7, 8, 12]. Эхокардиографические исследования, демонстрирующие изменения сердеч-

ного выброса, также являются недостаточными для уточнения потребности в переливании препаратов эритроцитов [15].

Было проведено исследование Wardle S.P., 2002, в котором с помощью инфракрасной спектроскопии пытались косвенно оценить периферическую оксигенацию тканей у недоношенных детей с массой тела при рождении менее 1500 г для решения вопроса о необходимости трансфузии препаратов эритроцитов. При сравнении с группой новорожденных, в которой решение о потребности в трансфузии препаратов эритроцитов основывалось на стандартных рекомендациях, существенные отличия не обнаружены [14]. Изучалась региональная церебральная оксиметрия как возможный способ определения показаний для переливания препаратов эритроцитов. В исследовании van Hoften, 2010 у недоношенных новорожденных отмечено улучшение церебрального кислородного насыщения, когда уровень гемоглобина превышает 96 г/л. Это означает, что если рекомендуется переливание препаратов эритроцитов при более низких уровнях гемоглобина, то может нарушаться адекватная церебральная оксигенация. Тем не менее, влияние этого падения церебрального кислородного насыщения на долгосрочный неврологический исход неизвестно [15].

В ходе изучения рекомендаций по переливанию препаратов эритроцитов при анемиях у новорожденных в разных странах на протяжении последних лет [10, 13, 16] выявлена общая, устойчивая тенденция к использованию более низких пороговых значений гемоглобина для решения вопроса о переливании. Это связано с рядом ретроспективных исследований, в которых показано, что это не приводит к повышению смертности, частоты тяжелых заболеваний, длительности нахождения в стационаре, при этом уменьшается частота переливаний препаратов эритроцитов [2, 6, 9]. При исследовании отдаленного неврологического развития не обнаружили наличие существенных отличий у детей в зависимости от того, более низкие или более высокие пороговые уровни гемоглобина использовали при показаниях к переливанию препаратов эритроцитов в периоде новорожденности [16]. Таким образом, в настоящее время невозможно дать четкие научно обоснованные критерии для переливания препаратов эритроцитов новорожденным, однако создание местных протоколов для переливания, уменьшение пороговых значений гемоглобина при решении вопроса о трансфузии препаратов эритроцитов и следование им врачами приводит к снижению частоты и объема трансфузий. Исследование Kavita Kasat, 2011 [12], проведенное в отделении интенсивной терапии Медицинского центра Нью-Йоркского университета, показало, что принятие решения на основании стандарта (в данном случае рекомендации Roseff S.D., Luban N.L.C., Manno C.S., 2002 в модификации) приводит к 2-х кратному сокращению трансфузии препаратов эритроцитов без ухудшения исхода для недоношенных новорожденных менее 1500 г в сравнении с решением вопроса о показании к трансфузии, основанном на симптомах анемии. В исследовании, проведенном в Южной Африке в 2010 году, был принят

протокол для решения вопроса о переливании препаратов эритроцитов новорожденным. Затем был проанализирован результат 6-и месяцев работы по данному протоколу с аналогичным периодом 2008 года, когда решение о переливании принимал каждый неонатолог по своему усмотрению. В результате, было отмечено снижение частоты переливаний на 60% при отсутствии разницы в смертности и частоте осложнений. Отмечен также значительный экономический эффект [17].

Стандарты по переливаниям полезны еще и потому, что позволяют в последующем оценивать целесообразность отдельных положений и корректировать их в дальнейшем.

Таким образом, при изучении протоколов разных стран по переливанию препаратов эритроцитов новорожденным, можно определить основные значимые критерии.

При острых кровотечениях:

1. Восстановление внутрисосудистого объема кристаллоидными и/или коллоидными растворами является первым приоритетом. Предпочтение следует отдавать кристаллоидным растворам для экстренной коррекции объема циркулирующей крови или препаратам эритроцитов 0 (1) группа, Rh – отрицательным [11].
2. Если кровопотеря более 20% объема циркулирующей крови, несмотря на введение кристаллоидов необходима трансфузия препаратов эритроцитов.
3. Если кровопотеря более 10% объема циркулирующей крови при наличии симптомов гемической гипоксии тканей и ацидоза показано переливание препаратов эритроцитов.
4. При очень тяжелой анемии вследствие острого кровотечения, сразу после рождения возможно использование O(1) - резус отрицательных препаратов эритроцитов [18].

При хронической анемии:

1. Для младенцев на ИВЛ, при (FiO₂) >0,4 и среднем давлении в дыхательных путях (MAP) >8 см водного столба (режим ИВЛ обычный), или MAP >14 см водного столба на осцилляторной вентиляции легких, переливание препаратов эритроцитов производят при гематокрите ≤30% (гемоглобин ≤10 г/дл).
2. Для младенцев, требующих минимальной искусственной вентиляции легких, с (FiO₂) ≤0,4 и давлением в дыхательных путях (MAP) ≤8 см водного столба (режим ИВЛ обычный) или на осцилляторной вентиляции при MAP ≤14 см водного столба переливание препаратов эритроцитов производят при гематокрите ≤25% (гемоглобине ≤8 г/дл).
3. Для детей, нуждающихся в дополнительном кислороде, но не на искусственной вентиляции легких – при гематокрите ≤25% (гемоглобине ≤8 г/дл).
4. Переливание препаратов эритроцитов производят при наличии в клинике одного из следующих симптомов или лабораторных изменений:
 - тахикардия (ЧСС ≥180 ударов в минуту) ≥2 часов,
 - тахипноэ (частота дыхания ≥60 вдохов в минуту) в течение ≥2 часов, удвоение потребности в кислороде за предыдущие 8 часов,
 - метаболический ацидоз, pH=7,20

- уровень лактата в сыворотке крови $\geq 2,5$ мэкв/л,
- увеличение веса < 10 г/кг в день в течение предыдущих дней при достаточном каллораже ≥ 120 ккал/кг в день, или,
- если ребенок готовится к операции, которая будет проведена в течение 72 часов.

5. При отсутствии симптомов анемии у младенцев, переливание препаратов эритроцитов производят при гематокрите меньше 18% (гемоглобин ≤ 6 г/дл), при этом количество ретикулоцитов < 100000 /мкл ($< 2\%$).

6. При тяжелых поражениях легких, сердца, бронхолегочной дисплазии необходимо поддерживать гематокрит более 40% [10, 14].

На Европейском консенсусе по лечению детей с респираторным дистресс-синдромом в 2013 году при принятии решения о переливании эритроцитарной массы рекомендовалось придерживаться следующих величин уровня гемоглобина для детей на респираторной поддержке: 120 г/л на первой неделе жизни, 110 г/л на второй неделе жизни и 90 г/л у детей старше 2 недель [10]. В Clinical Translational Sciences Center проанализировали результаты работы в соответствии с данным протоколом на протяжении 30 месяцев. Оказалось, что частота трансфузий уменьшилась в сравнении с предыдущими годами, когда проводился более либеральный подход к трансфузии препаратов эритроцитов. При оценке состояния детей, исходов лечения преимуществ от переливания препаратов эритроцитов при более высоких показателях уровня гемоглобина и гематокрита, чем использованные в данном протоколе, не выявлено [3, 10].

Существуют также требования для препаратов эритроцитов, которые могут применяться у недоношенных детей.

Так, согласно рекомендациям по трансфузии компонентов крови Британского комитета по стандартам в области гематологии 2012 года [4, 5]:

- все компоненты крови вводятся с использованием фильтра 170 – 200 микрон;
- препараты эритроцитов должны быть перелиты не позднее, чем через час после извлечения из холодильника, где хранились при температуре ($\pm 2^\circ\text{C}$);
- эритроциты находятся в консервирующем растворе (SAG-M - солевой раствор, содержащий аденин, глюкозу и маннит), гематокрит 0,5 – 0,6;
- срок от момента заготовки препарата эритроцитов < 5 дней.

Стандартная доза 10–20 мл/кг, либо рассчитанная по формуле:

Объем (мл) = желаемое увеличение гемоглобина (г/дл) $\times$ вес (кг) $\times 3$,
при скорости введения 5 мл/кг/час.

Для того, чтобы уменьшить количество доноров, эритроцитарную массу от одного донора можно разделить на несколько так называемых «Педи-пакетов» (обычно «Педи-пакет» содержит по 50 мл).

В Российской Федерации используется следующий протокол по переливанию препаратов эритроцитов:

- медицинским показанием к трансфузии (переливанию) донорской крови и эритроцитосодержащих компонентов при острой анемии вследствие массивной кровопотери является потеря 25–30% объема циркулирующей крови, сопровождающаяся снижением уровня гемоглобина ниже 70–80 г/л и гематокрита ниже 25% и возникновением циркуляторных нарушений;
- для детей до 1 года в критическом состоянии трансфузия донорской крови и эритроцитосодержащих компонентов проводится при уровне гемоглобина менее 85 г/л;
- для детей старшего возраста – при уровне гемоглобина менее 70 г/л.

При трансфузии донорской крови и эритроцитосодержащих компонентов новорожденным:

- а) переливаются эритроцитосодержащие компоненты, обедненные лейкоцитами (эритроцитарная взвесь, эритроцитарная масса, отмытые эритроциты, размороженные и отмытые эритроциты);
- б) трансфузия новорожденным проводится под контролем объема перелитых компонентов донорской крови и объема взятой на исследования крови;
- в) объем трансфузии определяется из расчета 10–15 мл на 1 кг массы тела;
- г) для трансфузии используют эритроцитосодержащие компоненты со сроком хранения не более 10 дней с момента заготовки;
- д) скорость трансфузии донорской крови и эритроцитосодержащих компонентов составляет 5 мл на 1 кг массы тела в час под обязательным контролем показателей гемодинамики, дыхания и функции почек;
- е) компоненты донорской крови предварительно согревают до температуры $36\text{--}37^\circ\text{C}$;
- ж) при подборе компонентов донорской крови для трансфузии учитывается, что мать является нежелательным донором свежзамороженной плазмы для новорожденного, поскольку плазма матери может содержать аллоиммунные антитела против эритроцитов новорожденного, а отец является нежелательным донором эритроцитосодержащих компонентов, поскольку против антигенов отца в крови новорожденного могут быть антитела, проникшие из кровотока матери через плаценту.

В Республике Беларусь протокол по переливанию компонентов крови новорожденным детям схож с применяемым в РФ и регламентируется постановлением Министерства здравоохранения и протоколами.

Таким образом, в результате изучения литературных данных об анемиях у недоношенных детей, можно сделать следующие выводы:

1. Одной из актуальных проблем выхаживания недоношенных детей является профилактика и лечение анемии.
2. На сегодняшний день нет единого унифицированного подхода к вопросу профилактики и лечения анемий у недоношенных детей, что, вероятно, связано с недостаточной изученностью патогенетических аспектов данной патологии.
3. Применяемые на современном этапе методы профилактики и лечения анемий у недоношенных детей

не являются универсальными, имеют значительное количество побочных эффектов и не гарантируют абсолютный положительный результат. Это дает возможность разрабатывать новые, научнообоснованные методы коррекции анемий.

ЛИТЕРАТУРА

1. Румянцев, А.Г. Эритропоэтин. Биологические свойства. Возрастная регуляция эритропоэза. Клиническое применение. / А.Г. Румянцев, Е.Ф. Морщакова, А.Д. Павлов // М. – 2002. – 290 с.
2. Дегтярев, Д.Н. Современные представления о патогенезе и лечении анемии у недоношенных детей / Д.Н. Дегтярев, Н.А. Курмашева, Н.Н. Володин // Лекции кафедры неонатологии – ФУВ РГМУ, 1994. – 143 с.
3. Папаян, А.В. Анемии у детей: Руководство для врачей / А.В. Папаян, Л.Ю. Жукова // – СПб: Питер, 2001. – 38 с.
4. Румянцев, А.Г. Особенности реакции крови при различных заболеваниях / А.Г. Румянцев, С.А. Румянцев // Неонатология: национальное руководство под ред. Н.Н. Володиной. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – С. 394 – 415.
5. Messer, Y., Erythropoietin and iron in the anemia of prematurity / Y. Messer // Escande B. – TATM 1999. – P.15 – 17.
6. Жетишев, Р.А. Анемии новорожденных: автореф. Дисс. канд. мед. наук. – С-Пб. – 2002. – 18 с.
7. Морщакова, Е.Ф. Эритропоэз и его регуляция в эмбриональном, фетальном и неонатальном периодах / Е.Ф. Морщакова, А.Д. Павлов, А.Г. Румянцев // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 1999. – т. 44, № 3. – С.12 – 16.
8. Кишкун, А.А. Клиническая лабораторная диагностика: учебное пособие – М.: ГЭОТАР – Медиа. – 2008. – 720 с.
9. Widness, J. A. Pathophysiology, Diagnosis, and Prevention of Neonatal Anemia / J. A. Widness // Neo Reviews. – 2000; 1 – P.61.
10. Дорофеева, А.Б. Физическое развитие недоношенных новорожденных в условиях стационара. / А.Б. Дорофеева, Е.В. Глупанова, Е.Г. Гетия, А.И. Чубарова. // Материалы IX Российского конгресса «Инновационные технологии в педиатрии и детской хирургии» 19–22 октября 2010 г. – С. 185 – 187.
11. Николаева, Е.А. Основные способы медикаментозного лечения детей с митохондриальными заболеваниями. / Е.А. Николаева, С.В. Семякина, С.Ц. Васильев. // Руководство по фармакотерапии в педиатрии и детской хирургии. – Т. 2. «Клиническая генетика». под ред. А.Д. Царегородцев, В.А. Таболин. – М.: Медпрактика - М. – 2002. – С. 32 – 44.
12. Christensen, R.D. RBC transfusions in the NICU: guidelines, alternatives, outcomes / R.D. Christensen // Program and abstracts of the National Association of Neonatal Nurses 24th Annual Educational Conference. – September 24-27, 2008. – Ft. Lauderdale, Florida
13. Stockman, J.A. Physiological anemia of infancy and the anemia of prematurity / J.A. Stockman // Clinical Hematology. – 1978. – Vol. 7. – № 1. – P. 3-18.
14. Messer, Y., Erythropoietin and iron in the anemia of prematurity / Y. Messer // Escande B. – TATM 1999. – P.15 – 17.
15. Олс, Р. Гематология, иммунология и инфекционные болезни / Р. Олс, М. Едер. // пер. с англ.; под ред. А.Г. Румянцева. – М.: Логосфера, 2013. 408 с.
16. Самсыгина, Г.А. Гематологические изменения при внутриутробных инфекциях / Г.А. Самсыгина, Г.Н. Буслаева, Н.В. Непокучицкая, Н.Б. Гайворонская // Педиатрия. – 1996. – № 1. – С. 25 – 30.
17. Румянцев, А.Г. Гемотрансфузионная терапия в педиатрии и неонатологии: Руководство для врачей. / А.Г. Румянцев, В.А. Аграненко // М.: МАКС Пресс. – 2002. – 644 с.
18. Halperin, D. Effects of recombinant human erythropoietin in infants with the anemia of prematurity: a pilot study / D. Halperin, P. Wacker, G. Lacourt // J. Pediatr. – 1990. – № 116. – P. 779 – 786.
19. Павлов, А.Д. Эритропоэз, эритропоэтин, железо. Молекулярные и клинические аспекты. А.Д. Павлов, Е.Ф. Морщакова, А.Г. Румянцев // М.: ГЭОТАР-Медиа. – 2011. – 299 с.
20. Батман, Ю.А. Опыт применения рекомбинантного эритропоэтина «Эпобиокрин» с целью профилактики и лечения ранней анемии недоношенных / Ю.А. Батман, О.И. Головкин, Е.А. Стрюковская, У.А. Егорова // Медико-социальные проблемы семьи. – Донецк. – 2011. – №1(16). – С. 3 – 4.

ВОПРОСЫ ВЫСШЕГО МЕДИЦИНСКОГО ОБРАЗОВАНИЯ ПО РАЗДЕЛАМ АКУШЕРСТВА И ГИНЕКОЛОГИИ И ПЕДИАТРИИ ГЛАЗАМИ ПРЕПОДАВАТЕЛЯ И СТУДЕНТА

И.М. Лысенко, Л.Н. Журавлева, О.В. Лысенко, В.Е. Потапова, А.С. Лысенко

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»

Белорусский государственный медицинский университет

Реферат

В статье приводятся варианты оптимизации учебного процесса для студентов лечебного, педиатрического и стоматологического факультетов с использованием электронных средств обучения для обеспечения правильного развития трех элементов человеческого потенциала (здоровья, образования, материального достатка).

Ключевые слова: студент, электронные средства обучения, акушерство, гинекология, учебный процесс.

ISSUES OF HIGHER MEDICAL EDUCATION IN THE SECTIONS OF OBSTETRICS AND GYNECOLOGY AND PEDIATRICS THROUGH THE EYES OF A TEACHER AND A STUDENT

I.M. Lysenko, L.N. Zhuravleva, O.V. Lysenko, V.E. Potapova, A.S. Lysenko

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

Belarusian State Medical University

Abstract

In this article authors present the options for the optimization of educational process for the students of medical, pediatric and stomatological faculties using electronic teaching resources to ensure the proper development of the three elements of human potential (health, education, material wealth).

Key words: student, electronic teaching resources, obstetrics, gynecology, educational process.

Учебный процесс в медицинском ВУЗе, в частности, на клинических кафедрах состоит из нескольких частей: теоретического повторения изучаемой темы, самостоятельной курации пациентов с последующим клиническим разбором тематических больных и оттачиванием практических навыков у обучаемых, тестового контроля с целью проверки качества усвоения пройденного материала, управляемой самостоятельной работы (УСР) и самоподготовки дома.

Иногда в отделениях стационара отсутствуют больные по теме занятия, или клинические проявления данной нозологической единицы уже купировались. В данной ситуации на помощь преподавателю приходят подготовленные заранее наборы фото материалов по теме, подборки УЗИ, рентгенологических снимков, видеоролики. Удачным сочетанием с перечисленными выше учебными пособиями является электронные учебники, атласы с подборками рентгенограмм в электронном виде, другие электронные средства обучения. На кафедрах акушерства и гинекологии, педиатрии созданы как отдельно взятые демонстрационные материалы, так и изданы электронные учебники (например, пропедевтика детских болезней). Кроме того, для лучшего усвоения материала подготовлены и изданы электронные учебники по элективным курсам. В учебник входят: теоретические материалы, тематический подбор фотографий, данных УЗИ, рентгенологических снимков, тестов, задач и видеороликов. В текстовой

части учебника содержатся сведения, необходимые для подготовки к занятию, и тесты, способные дать оценку усвоения темы. Полученные знания подкрепляются задачами, которые должен решить студент после ознакомления с ней. Для закрепления материала в каждом разделе есть подбор фотографий, лент УЗИ, ЭКГ, рентгеновских снимков. При желании обучающийся может проконтролировать себя по ним. В конце каждого занятия приводится видеоролик, где преподаватели кафедры показывают на практике, как должно быть выполнено то или иное действие. Студенты могут отработать эти навыки даже друг на друге, своих родственниках, братьях и сестрах, чтобы у постели больного чувствовать себя увереннее.

Следующим этапом мы ввели алгоритмы осмотра больных с разными нозологическими формами заболеваний. Это делается с той целью, чтобы при сдаче практических навыков на экзамене экзаменуемый четко знал, что от него требуется, сколько баллов он максимально может получить за осмотр больного, и каким образом у него получается оценка по практическим навыкам. Такую подготовку мы обязательно проводим со студентами, защищающими честь ВУЗа на предметных олимпиадах, действия последних доводятся до автоматизма, и никогда не возникает вопрос «Почему мне снижена оценка?». Электронные учебники компактны, просты в хранении (не требуют много места для хранения), их легко взять с собой (учитыва-

вая наличие почти у каждого студента персонального компьютера или возможность работы в компьютерных классах). Единственный недостаток – нежелание возвращаться к работе с книгой. На кафедрах существует по несколько элективных курсов, лабораторий по совершенствованию профессионального мастерства. Принимая во внимание тот факт, что нами выбраны для изучения интересные, но трудные для восприятия темы: фармакотерапия различных нозологических единиц, рефлексотерапия, массаж и уход за детьми первого года жизни, электронные учебники помогают осмыслить материал, дают возможность повторить, а то и выучить (особенно рефлексотерапию) дома. Как правило, учебных часов, отведенных на элективные занятия не много (до 36 часов), темы обширны, а сами занятия проводятся во второй половине дня, пациенты и дети в это время бывают «заняты», встречаются с родителями, родственниками и т.д., чаще в удельном весе занятий преобладают лекции. Видеоролики позволяют (перед тем как, пойти к пациентам) освоить предложенные действия дома. В планах сотрудников кафедры выпустить электронные учебники по другим разделам дисциплины, новым элективным курсам.

Следовательно, учебники, электронные учебники и другие вспомогательные материалы – это хорошие помощники для педагогов и студентов, при их использовании модифицируется, оживляется, совершенствуется учебный процесс. Использование электронных средств обучения позволяет «приблизить» современную молодежь к процессу познания дисциплин, которые, с их точки зрения, понадобятся (если понадобятся!) совсем не скоро, или подойти к которым в настоящее время им бывает страшно. Врачи могут «оживить» в своей памяти теоретические материалы. Такая подготовка врачей способствует улучшению здоровья пациентов, совершенствованию профессиональных качеств врача и, само собой, улучшению благосостояния народа в целом.

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 а (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, снизу – 2,5 см, слева, 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.
- Рукопись статей представляются на русском языке (для иностранных авторов возможно изложение материала на английском языке).

Каждая статья должна включать следующие элементы: реферат (аннотацию); сведения об авторах; введение; основную часть, включающую разделы «Материал и методы», «Результаты и обсуждение», «Выводы» «Список использованной литературы».

Сведения об авторах:

- полное название статьи;
- фамилии и инициалы авторов;
- их место работы и должности;
- 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 (электронный адрес 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 лекарственные 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» № 1 (33)

Зарегистрирован в Госкомпечати 25.03.2009 г., № 119

Подписано в печать _____ Формат 62х84^{1/8}

Бумага типографская № 2, компьютерный набор

Усл. печатных листов _____

Тираж _____ экз.

Заказ № _____

Издательство Витебского государственного медицинского университета

210023, г. Витебск, пр-т Фрунзе, 27

ЛП № 02330/453 от 30.12.13.