

Департамент охраны здоровья населения Кемеровской области
Кемеровский государственный медицинский университет
Кемеровская региональная общественная организация «Ассоциация акушеров-гинекологов»



Мать и Дитя

в Кузбассе

Рецензируемый научно-практический медицинский журнал
Основан в 2000 году

Главный редактор
Л.М. КАЗАКОВА

Учредитель и издатель:

НП «Издательский дом
«Медицина и просвещение»,
650066, Россия,
Кемеровская область,
г. Кемерово, пр. Октябрьский, 22
www.mednauki.ru
e-mail: m-i-d@mail.ru

Директор:

А.А. Коваленко

Научный редактор:

Н.С. Черных

Макетирование:

А.А. Черных

**Руководитель
компьютерной группы:**

И.А. Коваленко

Адрес редакции:

650066, Россия,
Кемеровская область,
г. Кемерово, пр. Октябрьский, 22
www.mednauki.ru
e-mail: m-i-d@mail.ru

Издание зарегистрировано
в Управлении Федеральной службы
по надзору в сфере связи,
информационных технологий
и массовых коммуникаций
по Кемеровской области.
Свидетельство о регистрации
ПИ № ТУ42-00247 от 31.08.2010 г.

Подписано в печать: 20.02.2017 г.

Дата выхода в свет: 10.03.2017 г.

Отпечатано ООО «ТД «Азия-принт»,
650004, Россия, Кемеровская область,
г. Кемерово, ул. Сибирская, 35А.

Тираж: 200 экз.

Распространяется по подписке
Подписной индекс 60357 в каталоге
русской прессы «Почта России»
Розничная цена договорная

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

Артымук Н.В., д.м.н., проф. (Кемерово) - зам. главного редактора, Баженова Л.Г., д.м.н., проф. (Новокузнецк), Давыдов Б.И., д.м.н., проф. (Кемерово), Копылова И.Ф., д.м.н., проф. (Кемерово), Котович М.М., д.м.н., проф. (Новокузнецк), Манеров Ф.К., д.м.н., проф. (Новокузнецк), Перевощикова Н.К., д.м.н., проф. (Кемерово), Ровда Ю.И., д.м.н., проф. (Кемерово) - зам. главного редактора, Ушакова Г.А., д.м.н., проф. (Кемерово) - зам. главного редактора, Черных Н.С., к.м.н., доц. (Кемерово) - ответственный секретарь

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

Белокриницкая Т.Е., д.м.н., проф. (Чита), Белоусова Т.В., д.м.н., проф. (Новосибирск), Блохин Б.М., д.м.н., проф. (Москва), Вавилова В.П., д.м.н., проф. (Кемерово), Галактионова М.Ю., д.м.н., доц. (Красноярск), Евтушенко И.Д., д.м.н., проф. (Томск), Занько С.Н., д.м.н., проф. (Витебск, Респ. Беларусь), Захарова И.Н., д.м.н., проф. (Москва), Зеленина Е.М., к.м.н. (Кемерово), Игишева Л.Н., д.м.н., проф. (Кемерово), Казначеева Л.Ф., д.м.н., проф. (Новосибирск), Коськина Е.В., д.м.н., проф. (Кемерово), Кривцова Л.А., д.м.н., проф. (Омск), Леонтьева И.В., д.м.н., проф. (Москва), Рычкова Л.В., д.м.н. (Иркутск), Санникова Н.Е., д.м.н., проф. (Екатеринбург), Скударнов Е.В., д.м.н., проф. (Барнаул), Соболева М.К., д.м.н., проф. (Новосибирск), Сутурина Л.В., д.м.н., проф. (Иркутск), Федоров А.В., д.м.н., проф. (Барнаул), Филиппов Г.П., д.м.н., проф. (Томск), Черная Н.Л., д.м.н., проф. (Ярославль), Шабалдин А.В., д.м.н. (Кемерово), Al-Jefout M., MD, PhD (Karak, Jordan), Lech M.M., MD, PhD (Warsaw, Poland).

Решением Президиума Высшей аттестационной комиссии
Министерства образования и науки России журнал включен
в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий,
в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций
на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук

Обязательные экземпляры журнала находятся в Российской Книжной Палате,
в Федеральных библиотеках России
и в Централизованной Библиотечной Системе Кузбасса

Публикуемые в журнале материалы входят в Российский Индекс научного
цитирования РИНЦ, индексируются Реферативным журналом ВИНТИ РАН,
а также международными библиографическими базами данных
OCLC WorldCat, BASE, OpenAIRE, Google Scholar и OpenArchives.
Полнотекстовые версии журнала размещены в электронных базах данных научной
электронной библиотеки eLIBRARY.ru, электронно-библиотечной системы "Лань"
и научной электронной библиотеки "КиберЛенинка".

№1 (68) 2017

ОГЛАВЛЕНИЕ:

ISSN: 1991-010X
E-ISSN: 2542-0968
Mat' i ditya v Kuzbasse
Mat' dita Kuzbasse

ОБЗОРЫ НАУЧНОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

- Затолокина А.О., Белоусова Т.В., Лоскутова С.А., Андриюшина И.В.**
ДИСКУССИОННЫЕ АСПЕКТЫ РАЗВИТИЯ И ПОДХОДОВ К ТЕРАПИИ
СИНДРОМА ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У ДЕТЕЙ С БРОНХОЛЕГОЧНОЙ ДИСПЛАЗИЕЙ4
- Гладкая В.С., Грицинская В.Л., Медведева Н.Н.**
СОВРЕМЕННЫЕ ТЕНДЕНЦИИ РЕПРОДУКТИВНОГО ЗДОРОВЬЯ И РЕПРОДУКТИВНОГО ПОВЕДЕНИЯ
ЖЕНСКОГО НАСЕЛЕНИЯ В РОССИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)10
- Фетищева Л.Е., Ушакова Г.А., Петрич Л.Е.**
ВНЕМАТОЧНАЯ БЕРЕМЕННОСТЬ: ФАКТОРЫ РИСКА, ПРОБЛЕМЫ ДИАГНОСТИКИ,
ЛЕЧЕНИЯ, ВОССТАНОВЛЕНИЯ ФЕРТИЛЬНОСТИ. ОБЗОР16

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- Фадеева Н.И., Скоропацкая О.А., Левченко И.М., Кузнецова Т.А., Маркова Е.А.**
ПРЕГРАВИДАРНАЯ ПОДГОТОВКА ПАЦИЕНТОК С ХРОНИЧЕСКИМ ЭНДОМЕТРИТОМ И ЕЕ ЭФФЕКТИВНОСТЬ24
- Марочко К.В., Артымук Н.В.**
ВОЗМОЖНОСТИ ИНТЕРФЕРОНОТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ ЖЕНЩИН,
ИНФИЦИРОВАННЫХ ВИРУСОМ ПАПИЛЛОМЫ ЧЕЛОВЕКА ВЫСОКОГО ОНКОГЕННОГО РИСКА28
- Слизовский Г.В., Кужеливский И.И., Ситко Л.А., Бочмага Я.Я.**
СПОСОБ МОДЕЛИРОВАНИЯ АСЕПТИЧЕСКОГО НЕКРОЗА ГОЛОВКИ БЕДРЕННОЙ КОСТИ33
- Цой Е.Г., Игишева Л.Н., Куренкова О.В., Максимов С.А., Казакова Л.М.**
КОМПЛЕКСНАЯ ОЦЕНКА КЛИНИКО-ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫХ ДАННЫХ В ПРОГНОЗИРОВАНИИ РИСКА
ЛЕТАЛЬНОГО ИСХОДА У НОВОРОЖДЕННЫХ С ВРОЖДЕННЫМИ ПОРОКАМИ СЕРДЦА36
- Кравченко Е.Н., Коваленко М.А.**
ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ И ИСХОДЫ РОДОВ У ПАЦИЕНТОК
С СУБКЛИНИЧЕСКИМ ГИПОТИРЕОЗОМ, ПРОЖИВАЮЩИХ В УСЛОВИЯХ КРАЙНЕГО СЕВЕРА44

МЕТОДИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

- Игишева Л.Н., Притчина С.С., Быкова Ю.А., Аникеенко А.А.**
ЮВЕНИЛЬНЫЕ АРТРИТЫ: ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ48

МЕДИЦИНСКАЯ БИБЛИОТЕКА

- НОВЫЕ КНИГИ И СТАТЬИ60

* * *

Правила оформления научных статей, представляемых в журнал «Мать и Дитя в Кузбассе», размещены на сайте журнала www.mednauki.ru

Электронную версию журнала Вы можете найти на интернет-сайте www.mednauki.ru
Электронные версии статей доступны на сайте Научной Электронной Библиотеки по адресу www.elibrary.ru

CONTENTS:

SCIENCE LITERATURE REVIEWS

Zatolokina A.O., Belousova T.V., Loskutova S.A., Andriushina I.V. CONTROVERSIAL ASPECTS OF DEVELOPMENT AND TREATMENT OF THE SYNDROME OF PULMONARY HYPERTENSION IN CHILDREN WITH BRONCHOPULMONARY DYSPLASIA	4
Gladkaya V.S., Gritsinskaya V.L., Medvedeva N.N. THE MODERN TRENDS IN REPRODUCTIVE HEALTH AND REPRODUCTIVE BEHAVIOR OF THE FEMALE POPULATION IN RUSSIA (REVIEW)	10
Fetishcheva L.E., Ushakova G.A., Petrich L. N. ECTOPIC PREGNANCY: RISK FACTORS, A PROBLEMS OF DIAGNOSIS, TREATMENT, THE RESTORATION OF FERTILITY. OVERVIEW	16

ORIGINAL ARTICLES

Fadeeva N.I., Skoropatskaja O.A., Levchenko I.M., Kuznetsova T.A., Markova E.A. PREPARING FOR PREGNANCY PATIENTS WITH CHRONIC ENDOMETRITIS AND ITS EFFECTIVENESS	24
Marochko K.V., Artymuk N.V. INTERFERON IN THE TREATMENT OF WOMEN INFECTED WITH HIGH-RISK HUMAN PAPILLOMAVIRUS	28
Slizovskiy G.V., Kuzhelivskiy I.I., Sitko L.A., Bochmaga Ya.Ya. A METHOD OF MODELING ASEPTIC NECROSIS OF THE FEMORAL HEAD	33
Tcoi E.G., Igisheva L.N., Kurenkova O.V., Maximov S.A., Kazakova L.M. CLINICAL AND INSTRUMENTAL DATA COMPLEX AGGREGATIVE IN FATAL OUTCOME RISK PROGNOSIS IN NEWBORN WITH CONGENITAL HEART DISEASES	36
Kravchenko E.N., Kovalenko M.A. FEATURES PREGNANCY AND BIRTH OUTCOMES IN PATIENTS WITH SUBCLINICAL HYPOTHYROIDISM, LIVING IN THE FAR NORTH	44

GUIDELINES

Igisheva L.N., Pritchina S.S., Bykova U.A., Anikeenko A.A. JUVENILE ARTHRITIS: DIAGNOSTICS AND TREATMENT	48
--	----

MEDICAL LIBRARY

NEW BOOKS AND ARTICLES	60
------------------------------	----

* * *

Статья поступила в редакцию 07.02.2017 г.

Затолокينا А.О., Белоусова Т.В., Лоскутова С.А., Андриушина И.В.
Новосибирский государственный медицинский университет,
г. Новосибирск

ДИСКУССИОННЫЕ АСПЕКТЫ РАЗВИТИЯ И ПОДХОДОВ К ТЕРАПИИ СИНДРОМА ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У ДЕТЕЙ С БРОНХОЛЕГОЧНОЙ ДИСПЛАЗИЕЙ

В данном литературном обзоре представлены механизмы развития легочной артериальной гипертензии (ЛАГ) у детей, родившихся недоношенными с формирующейся бронхолегочной дисплазией (БЛД), а также с наличием у них в периоде новорожденности гемодинамически значимого функционирующего артериального протока. Описаны патогенетические и симптоматические подходы к терапии ЛАГ, возможности ее применения у детей, родившихся недоношенными.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: недоношенные дети; легочная гипертензия; бронхолегочная дисплазия; функционирующий артериальный проток; хроническая сердечная недостаточность.

Zatolokina A.O., Belousova T.V., Loskutova S.A., Andriushina I.V.
Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk

CONTROVERSIAL ASPECTS OF DEVELOPMENT AND TREATMENT OF THE SYNDROME OF PULMONARY HYPERTENSION IN CHILDREN WITH BRONCHOPULMONARY DYSPLASIA

This review presents the mechanisms of the development of pulmonary hypertension (PH) in children born prematurely with bronchopulmonary dysplasia (BPD), and with the haemodynamically significant functioning arterial duct. Described pathogenesis and symptomatic therapy approaches to PH, the possibility of its use in premature infants.

KEY WORDS: premature infants; pulmonary hypertension; bronchopulmonary dysplasia; haemodynamically significant arterial duct; congestive heart failure.

По данным научной литературы, распространенность синдрома легочной артериальной гипертензии (ЛАГ) составляет 15 случаев на 1 миллион человек [9, 21]. Повышение давления в малом круге кровообращения у детей наблюдается при многих заболеваниях сердечно-сосудистой системы и аппарата внешнего дыхания. Результаты регистра, созданного во Франции в 1995-1996 гг., позволили оценить распространенность синдрома ЛАГ у детей на уровне 3,7 случая на миллион [19]. В связи с тем, что другие эпидемиологические исследования распространенности ЛАГ среди детей до настоящего времени не были проведены, данные по исходам ЛАГ в детской популяции раритетны и, порой, противоречивы. Вместе с тем, данная проблема становится все более актуальной в связи с значимым ростом заболеваемости хроническими бронхолегочными процессами, в частности, бронхолегочной дисплазией (БЛД), что обусловлено улучшением результатов выхаживания детей, родившихся недоношенными, особенно с очень низкой (ОНМТ) и экстремально низкой (ЭНМТ) массой тела.

В национальных клинических рекомендациях по диагностике и лечению легочной гипертензии (ЛГ), разработанных Министерством Здравоохранения России в 2013 году, ЛГ определяется как группа заболе-

ваний, характеризующихся прогрессирующим повышением легочного сосудистого сопротивления (ЛСС) и давления в легочной артерии (ДЛА) [15]. Вне зависимости от этиологии, ЛГ характеризуется постепенным повышением сосудистого сопротивления и давления крови в легочной артерии (ЛА), что приводит к развитию тяжелой правожелудочковой сердечной недостаточности (ХЗСН).

Первое патологоанатомическое описание по поводу ЛГ датировано 1865 годом, когда немецкий исследователь Julius Klob сообщил о находках при аутопсии в виде выраженных сужений мелких ветвей легочной артерии у пациента, имевшего прогрессирующие отеки, одышку и цианоз [1]. В 1891 году патоморфологическую картину ЛАГ неизвестной этиологии с выраженной гипертрофией правого желудочка сердца описал Ernst von Romberg. В 1897 году Victor Eisenmenger представил пациентку, которая с детства страдала одышкой и цианозом, впоследствии у нее возникло фатальное легочное кровотечение. При аутопсии был выявлен большой дефект межжелудочковой перегородки. Спустя 10 лет, в 1901 году, аргентинский врач Abel Ayerza сообщил о случае склероза легочных артерий, сопровождавшегося цианозом, одышкой, полицитемией, а его ученики F. Arrillaga и P. Escudero назвали этот синдром болезнью Аэрза [1].

Наиболее часто ЛАГ наблюдается при патологии сердечно-сосудистой системы, особенно при врожденных пороках сердца (ВПС), таких как большие дефекты межжелудочковой перегородки (ДМЖП), транспозиция магистральных сосудов в сочетании с ДМЖП, открытый атриовентрикулярный канал, об-

Корреспонденцию адресовать:

ЗАТОЛОКИНА Анастасия Олеговна,
630091, г. Новосибирск, Красный проспект, 52,
ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России.
Тел.: +7-913-934-12-54.
E-mail: a.o.zatolokina@gmail.com

щий артериальный ствол, единственный желудочек сердца, открытый артериальный проток (ОАП), а также при гемодинамически значимом функционирующем артериальном протоке (ГЗФАП) у детей, родившихся глубоко недоношенными. При указанных вариантах патологии происходит массивный сброс крови из левых отделов сердца в правые через «патологические» отверстия, и результатом этого является повышение давления в системе ЛА, трансформируясь со временем в синдром легочной артериальной гипертензии с последующим развитием гипертензивной сосудистой болезни легких [8, 16].

Вместе с тем, немаловажным фактором в развитии ЛГ являются также и хронические заболевания бронхолегочной системы. Среди причин развития ЛГ хронические заболевания легких встречаются в 80-90 % случаев, являясь одним из факторов формирования хронического легочного сердца (ЛС) [9].

Наряду с этим, вне зависимости от этиологии, повышение давления в сосудах малого круга кровообращения — это прогрессирующая патология, механизмы которой представляют собой ряд порочных кругов, которая формирует застойную хроническую сердечную недостаточность (ХСН), что и определяет постепенное ухудшение состояния больного, значительно снижая качество его жизни и обуславливая, возможно, его преждевременную смерть [36].

Результаты собственных исследований показали, что среди пациентов с хроническими бронхолегочными заболеваниями и наличием признаков повышения давления в ЛА свыше 30 мм рт. ст. по данным ЭхоКС, преобладали дети с тяжелой степенью БЛД недоношенного. Они составили 77 %, в 10 % случаев ЛГ отмечалась у детей с тяжелым течением хронического бронхита, в 13 % — у детей с тяжелым течением муковисцидоза при достаточно большом (более 10 лет) «стаже» заболевания. Таким образом, в структуре нозологических форм хронической бронхолегочной патологии, сопровождающихся развитием ЛГ у детей, преобладает БЛД недоношенных [42].

Заболеваемость БЛД в некоторых регионах нашей страны, по данным отечественных авторов [Богданов А.В., 2004; Демьянова Т.Г., 2006; Овсянников Д.Ю., 2010], составляет 10-15 % среди детей, родившихся с массой тела менее 1499 г и находившихся на ИВЛ. На первом году жизни у данной категории пациентов с БЛД частота ЛГ составляет 21 %, а формирование легочного сердца (ЛС) отмечено у 6 % пациентов [13].

Обсуждая вопросы формирования БЛД и ЛГ у детей, родившихся недоношенными, необходимо учи-

тывать особенности кардио-респираторной системы данной категории детей в периоде их внутриутробного развития и новорожденности, так как функциональная готовность легких плода к постнатальному газообмену зависит, в первую очередь, от их морфологической зрелости, т.е. от развития легочной сосудистой системы, наличия функционально стабильных альвеол, короткого диффузионного расстояния (барьером между газом и кровью). По гистологическим критериям эффективный газообмен в легких возможен только начиная с 24-й недели гестации. Хотя в отдельных участках легких признаки газообмена обнаруживаются уже на 19-20-й неделе гестационного периода.

Наряду с морфологическими предпосылками, для эффективного легочного газообмена необходимы следующие функциональные условия: ударный объем правого желудочка, достаточный для перфузии сосудистого русла легких, надежное закрытие артериального протока, постоянные ритмичные дыхательные движения, резорбция фетальной жидкости для формирования функциональной остаточной емкости легких (ФОЕЛ), образование тонкой, содержащей сурфактант, пленки на поверхности эпителия [36].

Дефицит сурфактанта приводит к спадению альвеол, формированию ателектазов. Вследствие этого снижаются на 25-35 % от нормального легочный комплайнс, функциональная остаточная емкость, дыхательный объем и жизненная емкость легких [38]. Указанные обстоятельства в сочетании с другими признаками выраженной морфофункциональной незрелости ребенка, родившегося недоношенным, в сочетании с различного рода постнатальными повреждающими легкими факторами (продленная ИВЛ, гипоксия, гипокания, инфекция и др.), способствуют развитию БЛД и сопряженной с ней ЛГ.

Основной причиной ЛГ при БЛД, как и при других хронических бронхолегочных заболеваниях, является артериальная гипоксемия и гиперкапния вследствие легочной гиповентиляции. Уменьшение содержания кислорода в доставляемом к легким альвеолярном воздухе и увеличение содержания углекислого газа приводят к повышению тонуса мелких артерий и артериол легких и развитию рефлекса Эйлера-Лильестранда. В нормальных условиях рефлекс Эйлера-Лильестранда обеспечивает приспособление легочного кровотока к интенсивности вентиляции легких. Если альвеолярная гиповентиляция развивается в обширных отделах легких или в целом легком, то наступает генерализованное повышение тонуса мелких легочных артериальных сосудов, развивается ЛАГ и, как следствие, повышение давления в ЛА.

Сведения об авторах:

ЗАТОЛОКИНА Анастасия Олеговна, ассистент, кафедра педиатрии и неонатологии, ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России, г. Новосибирск, Россия. E-mail: a.o.zatolokina@gmail.com

БЕЛУСОВА Тамара Владимировна, доктор мед. наук, профессор, зав. кафедрой педиатрии и неонатологии, ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России, г. Новосибирск, Россия. E-mail: belousovavt@ngs.ru

ЛОСКУТОВА Светлана Александровна, доктор мед. наук, профессор, кафедра педиатрии и неонатологии, ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России, г. Новосибирск, Россия. E-mail: kafokb@yandex.ru

АНДРЮШИНА Ирина Владимировна, канд. мед. наук, доцент, кафедра педиатрии и неонатологии, ФГБОУ ВО НГМУ Минздрава России, г. Новосибирск, Россия. E-mail: iva_m@ngs.ru

В свою очередь, нарушения бронхиальной проходимости при БЛД провоцируют неравномерность легочной вентиляции, что обуславливает значительные нарушения вентиляционно-перфузионных соотношений, усугубляет альвеолярную гипоксию и приводит к генерализованному проявлению механизма гипоксической легочной вазоконстрикции [35].

Большой практический интерес представляет группа пациентов БЛД, у которых длительное время функционировал ГЗФАП. К компенсаторным механизмам при функционировании артериального протока относятся способность увеличивать сердечный выброс за счет силы или частоты сердечных сокращений и способность перераспределять сниженный кровоток путем снижения диастолического давления и спазма сосудов в органах. Таким образом, длительная тахикардия и повышение сердечного выброса будут ускорять темп развития ХСН. Наличие ГЗФАП приводит к переполнению кровью сосудов малого круга кровообращения, нарушению вентиляционно-перфузионных отношений, ухудшению растяжимости легочной ткани, что, в свою очередь, поддерживает прогрессирование респираторного дистресс синдрома (РДСН), способствует сохранению дыхательной недостаточности и зависимости пациента от ИВЛ. Последнее, в свою очередь, усугубляет повреждение легких и способствует прогрессированию механизмов формирования БЛД. Также значимым осложнением ЛАГ является сопутствующая гипоперфузия органов (почки, кишечник, мозг), так называемое «обкрадывание» большого круга кровообращения (БКК) [5, 33].

Следовательно, совокупность этих основных патологических процессов приводит к развитию как БЛД, так и ХСН. Формирующаяся БЛД, в свою очередь, снижает вероятность закрытия открытого артериального протока из-за вторичной ЛГ.

Обычно в течение первых часов жизни после рождения, особенно при наличии респираторной патологии, относительно высокое легочное сосудистое сопротивление нивелирует гемодинамическую значимость шунтирования крови через ОАП. Однако, по мере снижения давления в легочной артерии, повышается кровенаполнение легких и ухудшается их функция [40].

В ряде исследований было доказано, что функционирование артериального протока независимо и, особенно в сочетании с инфекционным процессом, является фактором риска формирования БЛД. Повторное, позднее (в возрасте более 7 суток жизни) открытие артериального протока и длительное его фун-

кционирование достоверно чаще приводит к формированию БЛД, чем, так называемый, «ранний» ГЗФАП, регистрируемый в первую неделю жизни [14, 26, 29]. Кроме того, регуляция кровотока в легких определяется состоянием эндотелия и целым рядом гуморальных факторов. Эндотелий сосудов – это активная система, обеспечивающая сосудистый гомеостаз путем регуляции сосудистого тонуса, системы гемостаза, воспаления и анатомического строения сосудов. Свои функции эндотелиальные клетки осуществляют через высвобождение вазоактивных веществ, таких как вазодилататоры (оксид азота – NO, простагландин, брадикинин, гистамин и др.), вазоконстрикторы (эндотелин, ангиотензин II (АТ II), тромбоксан А2 и др.), регуляторы гемостаза и активаторы тромбоза (фактор Виллебранда, тканевый активатор плазминогена, ингибитор тканевого активатора плазминогена, тромбомодулин, тканевый фактор), а также модуляторы роста и молекулы адгезии [2].

Большинство этих вазоактивных веществ стимулируют рост гладкомышечных клеток сосуда, поэтому изменение их выработки может облегчить развитие гипертрофии и ремоделирования легочных сосудов [24].

На рисунке схематично отражены основные механизмы формирования синдрома ЛГ.

Эндотелиальные клетки являются источником оксида азота (NO), который принимает участие в регуляции сосудистого сопротивления. Он опосредует сосудорасширяющие эффекты эндотелий зависимых вазодилататоров (ацетилхолина, брадикинина, гистамина), тормозит образование эндотелиального сосудосуживающего фактора эндотелина-I и высвобождение норадреналина окончаниями симпатических нейронов, препятствует осуществлению чрезмерных эффектов других вазоконстрикторов, в частности, ангиотензина II (АТ II) – самого мощного вазоконстриктора в организме человека, тромбоксана А2 и, благодаря этому, NO принимает участие в регуляции сосудистого тонуса и кровотока, системной гемодинамики и микроциркуляции [3]. Следует акцентировать внимание, что до настоящего времени NO в РФ не зарегистрирован как медицинский газ.

В регуляции легочного кровообращения участвуют также многие биологически активные вещества – катехоламины, серотонин, а также активно изучаемые в последнее время простагландины [24]. Катехоламины, влияя на рецепторы, располагающиеся в стенках бронхов и легочных сосудах, вызывают сужение последних, а АТ II может вызывать как системный артериолоспазм, так и спазм сосудов мало-

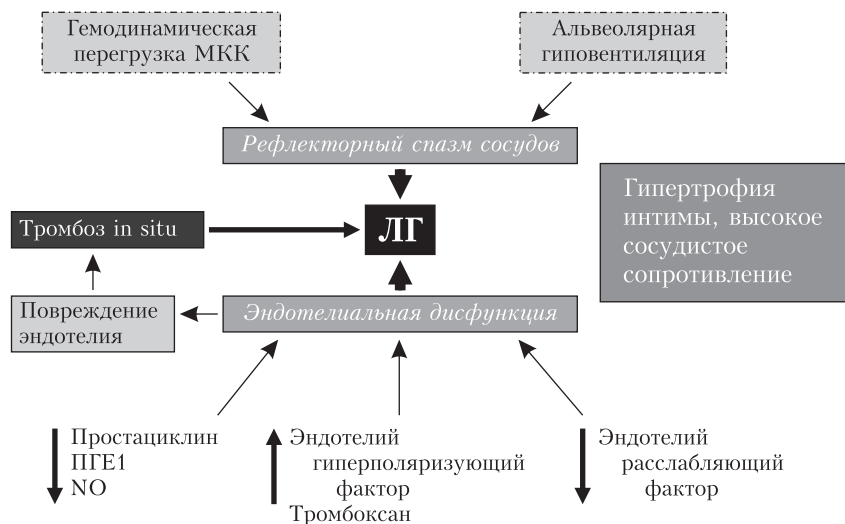
Information about authors:

ZATOLOKINA Anastasia Olegovna, assistant, department of pediatrics and neonatology, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia. E-mail: a.o.zatolokina@gmail.com

BELOUSOVA Tamara Vladimirovna, doctor of medical sciences, professor, head of the department of pediatrics and neonatology, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia. E-mail: belousovavt@ngs.ru

LOSKUTOVA Svetlana Alexandrovna, doctor of medical sciences, professor, department of pediatrics and neonatology, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia. E-mail: kafokb@yandex.ru

ANDRYUSHINA Irina Vladimirovna, candidate of medical sciences, docent, department of pediatrics and neonatology, Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia. E-mail: iva_m@ngs.ru



го круга кровообращения [3, 24]. Гипоксия, а также нарушение инактивации АТ II в легких, несомненно, могут стимулировать и поддерживать развитие ЛГ [17]. Доказано, что АТ II является регулятором роста миоцитов и фибробластов, способствует развитию гипертрофии миокарда и мышечной стенки артерий, участвует в образовании кислородных радикалов и факторов воспаления, а также в целом ряде других процессов, конечным итогом которых является развитие и прогрессирование СН [37].

Большое внимание уделяется влиянию на гемодинамику малого круга кровообращения простагландинов. Многочисленные исследования показывают, что уровень активного вазодилататора простаглицлина (вырабатываемого в эндотелии) при различных формах ЛГ понижается [10, 20, 30]. При ЛГ существенно понижается уровень простаглицлина, который, помимо выраженной сосудорасширяющей, обладает и противосвертывающей активностью, в то время как уровень тромбоксана А2 — мощного вазоспастического и прокоагулянтного агента, продуцируемого тромбоцитами, значительно возрастает. Так, стимуляция рецепторов к тромбоксану А2 или стимуляция высвобождения его из тромбоцитов вызывает ЛГ у экспериментальных животных. Кроме того, введение тромбоксана А2 способствует повышению давления в системе ЛА и приводит к его снижению при использовании ингибитора ангиотензин превращающего фермента (ИАПФ) эналаприла [20, 24].

Факторы, обеспечивающие повышение тонуса артериального протока, изучены мало. К ним относится, например, уровень содержания внеклеточного кальция. Доказана чувствительность гладкомышечной стенки артериального протока (АП) к контрактильному влиянию кальция и эндотелина-1 [32].

Механизмы поддержания артериального протока (АП) открытым, изучены значительно лучше. В первую очередь, это высокое давление крови в просвете сосуда, обусловленное высоким сосудистым со-

противлением легочных артериол [3, 32]. Стенка АП чувствительна к действию простагландинов, вырабатываемых в самой стенке, и к уровню циркулирующего простаглицлина Е2 [28]. Значительна роль эндогенного оксида азота, который также вырабатывается в стенке АП и поддерживает его открытым, что доказано клинически и в эксперименте [28, 32]. Оксид углерода (СО) также является вазодилататором и обнаруживается в эндотелии и мышечной стенке АП. Количество СО, вырабатываемое стенкой АП в обычных условиях, не может значительно повлиять на его тонус, в то время как увеличение его синтеза, например, при эндотоксинемии, способствует проявлению его вазодилатирующего эффекта [11, 18, 34].

Лёгочная ткань богата арахидоновой кислотой — предшественником простаглицлинов. Следовательно, дополнительным фактором, способствующим поступлению простаглицлинов в кровь, является легочное повреждение, например, обусловленное продленной ИВЛ.

Таким образом, факторы и патофизиологические механизмы, способствующие повышению давления в сосудах малого круга кровообращения, являются актуальными для функционирования артериального протока.

По совокупности вышеизложенных патогенетических аспектов у детей с БЛД на ранних стадиях ее формирования и наличием ГЗФАП происходит процесс ремоделирования сосудистой стенки (избыточная пролиферация клеток, гиперплазия интимы, гипертрофия мышечного слоя стенки, нарушения механизмов апоптоза, воспалительные и фибротические изменения, развивается тромбоз in situ). В свою очередь, повышение сосудистого сопротивления в малом круге кровообращения рано или поздно отражается на функции правых отделов сердца. Постоянно увеличенная нагрузка на правый желудочек приводит к гипертрофии его миокарда и дилатации полостей, истончению и ремоделированию его стенок,

а впоследствии — к усугубляющейся правожелудочковой СН.

В медицинской практике существует несколько фармакологических подходов к лечению синдрома ЛАГ: применение препаратов поддерживающей группы или симптоматической терапии, направленной на снижение степени вазоконстрикции, сердечной недостаточности, одышки и тромбоэмболических осложнений, и применение препаратов, воздействующих на патофизиологические аспекты эндотелиальной дисфункции [23].

Антагонисты эндотелиновых рецепторов являются препаратами, способными ограничивать как вазоконстрикторное, так и пролиферативное влияние эндотелина, и таким образом улучшать клиническое течение заболевания. В настоящее время препарат бозентан является первым и основным из группы антагонистов эндотелиновых рецепторов. Механизм его действия заключается в блокировании обоих типов эндотелиновых рецепторов (ЭТА и ЭТВ), и таким образом он снижает сопротивление системных и легочных сосудов, что приводит к повышению сердечного выброса без увеличения частоты сердечного ритма [4, 25]. Проведенные клинические исследования показали, что бозентан эффективно повышает переносимость физических нагрузок, снижает риск прогрессирования функциональных нарушений, увеличивая время до клинического ухудшения и выживаемость больных с легочной артериальной гипертензией различных клинических групп [6, 7]. В том числе, проведены рандомизированные контролируемые исследования, доказывающие эффективность применения бозентана (траклира) у детей, в частности, с ВПС (BREATH-3, BREATH-5, FUTURE-1) [7, 31]. Однако, данных о возможном влиянии антагонистов эндотелиновых рецепторов на ЛГ при БЛД у детей, родившихся недоношенными и с ГЗФАП в анамнезе, нет, как и рекомендаций о возможности его применения. Вместе с тем, в настоящее время бозентан является единственным ЛАГ-специфичным препаратом, официально разрешенным в России для применения в детской практике.

Ингибитор фосфодиэстеразы-5 силденафил оказывает вазодилатирующий эффект и ремоделирование легочной сосудистой стенки, улучшает показатели легочной гемодинамики и функциональные возможности больных с ЛАГ [9]. Однако, ввиду того, что в России силденафил официально не одобрен для применения в детской практике, т.е. относится к препаратам категории «off label» (назначаемых вне инструкции), данное показание к применению также не имеет официальной регистрации, назначение его в клинической практике существенно затруднено. Последнее обстоятельство обусловлено также отсутствием официально установленного в РФ регламента по применению препаратов категории «off label». В этой связи, назначение данного препарата требует, как минимум, проведения врачебного консилиума, заключения ВКК и оформления информированного согласия родителей или других законных представителей ребенка.

Блокаторы кальциевых каналов считаются препаратами первого ряда для пациентов с ЛГ с учетом значимости патофизиологического аспекта перегрузки мышечных клеток легочных артерий кальцием. Используется данная группа препаратов у пациентов с положительным тестом на вазореактивность [33]. Следует помнить, что детям с сердечной недостаточностью антагонисты кальция противопоказаны.

Наряду с этим, в комплексе поддерживающей терапии данной категории пациентов с БЛД и ЛГ необходима коррекция формирующейся СН. Препаратами, рекомендуемыми к назначению детям с любой степенью ХСН (НК), являются ингибиторы ангиотензин превращающего фермента (ИАПФ). ИАПФ снижают уровень как тканевого, так и плазменного АПФ, который катализирует два процесса — синтез АТ II и разрушение брадикинина. Расширение сосудов и снижение АД на фоне приёма ИАПФ обусловлено отсутствием АТ II и сосудорасширяющим действием брадикинина. ИАПФ способствуют нормализации функции эндотелия, в частности, повышают синтез оксида азота, что называют плеiotропным эффектом (положительным действием ИАПФ, которое напрямую не связано со способностью снижать артериальное давление) [20, 37]. К другим плеiotропным эффектам относятся противовоспалительное действие (снижение уровня С-реактивного протеина, фибриногена), активация фибринолиза, антипролиферативное действие [27]. Улучшая кровоток в миокарде, ИАПФ эффективно предупреждают развитие и прогрессирование СН. Следует особо отметить способность ИАПФ вызывать обратное развитие уже сформировавшейся гипертрофии миокарда желудочков. Из препаратов данной группы у детей первого года жизни возможно использование только каптоприла.

В терапии ГЗФАП также имеется несколько подходов: консервативный (медикаментозный) и хирургический. Медикаментозное лечение основано на подавлении синтеза простагландинов, одного из основных факторов, поддерживающих артериальный проток открытым. С этой целью используют внутривенное введение нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), ингибиторов циклооксигеназы [41]. К наиболее распространенным относятся внутривенные формы ибупрофена и индометацина, которые эффективны в закрытии ОАП [22]. Хирургическая коррекция осуществляется путем клипирования АП и показана недоношенным новорожденным с ГЗФАП, зависимым от ИВЛ, в случае неэффективности проведения двух курсов внутривенного ибупрофена, либо при наличии противопоказаний к применению НПВП [12, 39]. Хирургический способ коррекции признается как сопряженный с большим числом осложнений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Причиной формирования БЛД у ребенка, родившегося недоношенным, является совокупность сложных и многогранных патофизиологических механиз-

мов, в частности, среди наиболее изученных — выраженная морфофункциональная незрелость (гестационный возраст при рождении менее 27 недель), РДСН, длительно существующие респираторные нарушения и потребность в респираторной поддержке, особенно методом продленной ИВЛ, внутриутробное развитие в условиях хориоамнионита, врожденные и нозокомиальные инфекции и т.п. Вместе с тем, немаловажную роль в формировании БЛД и сопряженной с ней ЛГ играет наличие перегрузки МКК по причине ГЗФАП (при сбросе крови слева направо).

Современные подходы к терапии ЛАГ у взрослых позволяют останавливать прогрессирование ремоделирования сосудов легких, облегчение дыхательных нарушений и приостанавливают прогрессирование ХСН. Однако, когда речь идет о детях, родившихся недоношенными с БЛД, особенно на стадиях раннего ее развития, с сопутствующим ГЗФАП, возможнос-

ти клинициста в терапии ЛГ значительно ограничены по разным причинам. Это связано не только с отсутствием правовой «возможности» применения патогенетически оправданных препаратов (категории «off label») по возрасту, но и отсутствием регистрации показаний к их применению по данному поводу.

Сложность заключается также и в антагонизме методов лечения и фармакодинамики препаратов, применяемых для лечения БЛД и ЛАГ, и патофизиологических, анатомических особенностей АП. Вместе с тем, препаратом, который способствует снижению сосудистого тонуса, профилактует развитие и прогрессирование ЛАГ и СН, и при этом не препятствует спонтанному закрытию ГЗФАП, является ИАПФ — каптоприл. Использование данной группы препаратов является одним из способов коррекции ЛГ у детей с БЛД при наличии у них симптомов правожелудочковой застойной СН.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

- Agapitov LI. Diagnosis and treatment of pulmonary hypertension in children. *The attending physician*. 2014; (4): 50-54. Russian (Агапитов Л.И. Диагностика и лечение легочной гипертензии у детей // Лечащий врач. 2014. № 4. С. 50-54.)
- Agapitov LI, Belozerov YM. Endothelin and von Willebrand factor in children with pulmonary hypertension. Proceedings of the V Congress «Modern technologies in pediatrics and pediatric surgery». М., 2006. P. 151-152. Russian (Агапитов Л.И., Белозеров Ю.М. Эндотелин и фактор Виллебранда у детей с легочной гипертензией /Материалы V конгресса «Современные технологии в педиатрии и детской хирургии». М., 2006. С. 151-152.)
- Andronov EV, Kirich VF, Ivanov AN, Mamontov NV. The role of nitric oxide in the regulation of microcirculation. *Physiology and Pathophysiology*. 2007; (3): 39-44. Russian (Андронов Е.В., Кирич В.Ф., Иванов А.Н., Мамонтова Н.В. Роль оксида азота в регуляции микроциркуляции // Физиология и патофизиология. 2007. № 3. С. 39-44.)
- Arhipova OA, Martynyuk TV, Lazutkina VK. The use of non-selective endothelin receptor antagonist in idiopathic pulmonary hypertension. *Therapeutic Archives*. 2010; (11): 1-4. Russian (Архипова О.А., Мартынюк Т.В., Лазуткина В.К. Применение неселективного антагониста рецепторов эндотелина при идиопатической легочной гипертензии // Терапевтический архив. 2010. № 11. С. 1-4.)
- Bancalari E. Changes in the Pathogenesis and Prevention of Chronic Lung Disease of Prematurity. *American J. of perinatology*. 2001; 18 (1): 19.
- Barst RJ, Ivy D, Dingemans J. Pharmacokinetics, safety, and efficacy of bosentan in pediatric patients with pulmonary arterial hypertension. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2003; 73: 810-815.
- Berger R, Beghetti M, Humpl T. Clinical features of paediatric pulmonary hypertension: a registry study. *Lancet*. 2012; 379: 537-546.
- Bokeria LA et al. Pediatric hypertensive vascular disease of the lungs associated with congenital heart disease: Clinical guidelines. М., 2015. Russian (Бокерия Л.А. и соавт. Педиатрическая гипертензионная сосудистая болезнь легких, ассоциированная с врожденными пороками сердца. Клинические рекомендации. М., 2015.)
- Bokeria LA, Gorbachev SV, Shkol'nikova MA. Guidelines for pulmonary hypertension in children. М., 2013. 461 p. Russian (Бокерия Л.А., Горбачевский С.В., Школьников М.А. Руководство по легочной гипертензии у детей. М., 2013. 416 с.)
- Christman B, McPherson C, Newman J et al. An imbalance between the excretion of thromboxane and prostacyclin metabolites in pulmonary hypertension. *The New Engl. J. Med.* 1992; 327 (2): 70-75.
- Clyman RI. Mechanisms regulating the ductus arteriosus. *Biol. Neonate*. 2006; 89: 330-335.
- Clyman RI. *Avery's Diseases of the Newborn*. 8th edition. Elsevier Inc., 2005. P. 816-822.
- Degtyareva EA, Ovsyannikov DY, Zaitseva NO et al. Pulmonary hypertension and «lung heart» in children with bronchopulmonary dysplasia: incidence, risk factors, and therapy. Abstracts. VII Congress «Pediatric Cardiology 2012». М., 2012. P. 230-231. Russian (Дегтярева Е.А., Овсянников Д.Ю., Зайцева Н.О. и др. Легочная гипертензия и «легочное сердце» у детей с бронхолегочной дисплазией: частота, факторы риска, терапия /Тезисы. VII Всероссийский Конгресс «Детская кардиология 2012». М., 2012. С. 230-231.)
- Del Moral T, Claire N, Van Buskirk S, Bancalari E. Duration of patent ductus arteriosus as a risk factor for bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr Res*. 2001; (49): 282-287.
- Diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: Fed. Clinical guidelines. М., 2013. Russian (Диагностика и лечение легочной гипертензии: Росс. Рекомендации. М., 2013.)
- Dimopoulos K, Inuzuka R, Goletto S. Improved survival among patients with Eisenmenger syndrome receiving advanced therapy for pulmonary arterial hypertension. *Circulation*. 2010; (121): 20-25.
- Diseases of the heart and blood vessels: A Guide for Physicians /Ed. Chazova EI. М.: Medicine, 1992. Vol. 3. 443 p. Russian (Болезни сердца и сосудов: Руководство для врачей /под ред. Чазова Е.И. М.: Медицина, 1992. Т. 3. 443 с.)
- Fox JJ, Ziegler JW, Dunbar DI et al. Role of nitric oxide and cGMP system in regulation of ductus arteriosus tone in ovine fetus. *Am. J. Physiol. Heart. Circ. Physiol.* 1996; 271: 2638-2645.
- Fraisse A, Xavier J, Schliech JM. Characteristics and prospective 2-year follow-up of children with pulmonary arterial hypertension in France. *Arch. Cardiovasc. Dis*. 2010; (103): 66-74.
- Hoshikawa Y, Voelkel N, Gesell T et al. Prostacyclin receptor dependent modulation of pulmonary vascular remodeling. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2001; (164): 314-318.
- Humbert M., Sitbon O., Chaouat A. Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry. *Am. J. Respir. Crit. Care Med*. 2006; (173): 1023-1030.
- Ionov OV, Krjuchko DS, Mostovoy AV, Prutkin ME, Sapun OI, Degtyarev DN. The draft clinical guidelines for the diagnosis and treatment of patent ductus arteriosus in preterm infants. М., 2014. Russian (Ионов О.В., Крючко Д.С., Мостовой А.В., Пруткин М.Е., Сапун О.И., Дегтярев Д.Н. Проект клинических рекомендаций по диагностике и лечению открытого артериального протока у недоношенных детей. М, 2014.)
- Ivanov SN, Gorbatyh YN, Volkova TG. Experience of diagnosis and treatment of children with pulmonary arterial hypertension. *Orenburg Medical Journal*. 2013; (3): 49-50. Russian (Иванов С.Н., Горбатов Ю.Н., Волкова Т.Г. Опыт диагностики и лечения детей с легочной артериальной гипертензией //Оренбургский медицинский журнал. 2013. № 3. С. 49-50.)

24. Ivanov SN, Starovoitova EA, Ogorodova LM, Kulikov ES The role of the of endothelium in the formation of pulmonary hypertension in children. *Problems of modern pediatrics*. 2008; 7 (1): 91-95. Russian (Иванов С.Н., Старовойтова Е.А., Огородова Л.М., Куликов Е.С. Роль функционального состояния эндотелия в формировании легочной гипертензии у детей //Вопросы современной педиатрии. 2008. Т. 7, № 1. С. 91-95.)
25. Ivanov SN, Volkov TG, Volkova RV, Cherniavsky AM, Cherniavsky MA, Efimenko VG. The use of bosentan in the treatment of pulmonary arterial hypertension. *International Journal of Applied and Basic Research*. 2014; (10): 37-45. Russian (Иванов С.Н., Волкова Т.Г., Волков Р.В., Чернявский А.М., Чернявский М.А., Ефименко В.Г. Использование бозентана (траклир) в лечении легочной артериальной гипертензии //Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2014. № 10. С. 37-45.)
26. Knight DB. The treatment of patent ductus arteriosus in preterm infants. A review and overview of randomized trials. *Semin Neonatology*. 2001; (6): 63-73.
27. Kovaleva MV. Cardioprotective effect of angiotensin-converting enzyme with genetically determined hypertension. *Bulletin of VSMU*. 2011; 10 (4): 160-167. Russian (Ковалева М.В. Кардиопротекторное действие ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента при генетически обусловленной артериальной гипертензии //Вестник ВГМУ. 2011. Т. 10, № 4. С. 160-167.)
28. Kryuchko DS, Baibarina EN, Rudakova AA. Patent ductus arteriosus in preterm infants: a tactic neonatologist. *Problems of modern pediatrics*. 2011; 10 (1): 58-65. Russian (Крючко Д.С., Байбарина Е.Н., Рудакова А.А. Открытый артериальный проток у недоношенного новорожденного: тактика неонатолога //Вопросы современной педиатрии. 2011. Т. 10, № 1. С. 58-65.)
29. Kryuchko DS, Baibarina EN, Antonov AG, Rudakova AA. Patent ductus arteriosus in premature infants. *Questions of Practical Pediatrics*. 2010; 5 (2): 57-65. Russian (Крючко Д.С., Байбарина Е.Н., Антонов А.Г., Рудакова А.А. Открытый артериальный проток у недоношенных новорожденных //Вопросы практической педиатрии. 2010. Т. 5, № 2. С. 57-65.)
30. Kuznetsov VI, Sturov NV. Lectures for doctors. *Zemsky doctor*. 2010; (2): 9-12. Russian (Кузнецов В.И., Стуров Н.В. Лекции для врачей общей практики //Земский врач. 2010. № 2. С. 9-12.)
31. Lammers AE, Hislop AA, Flynn Y et al. Epoprostenol treatment in children with severe pulmonary hypertension. *Heart*. 2007; 93 (6): 739-743.
32. Martyniuk TV, Masenko VP, Chazova IE et al. Endothelial dysfunction in patients with pulmonary hypertension. *Kardiology*. 1997; (10): 25-29. Russian (Мартынюк Т.В., Масенко В.П., Чазова И.Е. и соавт. Эндотелиальная дисфункция у больных с легочной гипертензией //Кардиология. 1997. № 10. С. 25-29.)
33. McLaughlin VV, Archer SL, Badesch DB et al. ACCF/AHA. 2009. Expert Consensus Document on Pulmonary Hypertension. *Circulation*. 2009.
34. Momma K, Toyono M. The role of nitric oxide in dilating the fetal ductus arteriosus in rats. *Pediatr. Res*. 1999; (46): 311-315.
35. Ovsyannikov DYU. The health care system for children, stradayuscheim bronchopulmonary dysplasia: Guide attending doctors. M.: Ministry of Internal Affairs, 2010. 152 p. Russian (Овсянников Д.Ю. Система оказания медицинской помощи детям, страдающим бронхолегочной дисплазией. Руководство для практических врачей. М.: МВД, 2010. 152 с.)
36. Roland R. Bauer. The surfactant in neonatology. Prevention and treatment of respiratory distress syndrome of the newborn: Per. with it. M.: Med. lit., 2011. 96 p. Russian (Роланд Р. Бауэр. Сурфактант в неонатологии. Профилактика и лечение респираторного дистресс синдрома новорожденных: пер. с нем. М.: Мед. лит., 2011. 96 с.)
37. Rosendorff C. The renin-angiotensin system and vascular hypertrophy. *J. Am. Coll. Cardiol*. 1996; (28): 803-812.
38. Soll RF. Prophylactic natural surfactant extract for preventing morbidity and mortality in preterm infants. *Cochrane Database Syst. Rev.*, 2000.
39. Sosenko IR, Fajardo MF, Claire N, Bancalari E: Timing of patent ductus arteriosus treatment and respiratory outcome in premature infants: a double-blind randomized controlled trial. *J Pediatr*. 2012; (160): 929-935.
40. Efremov SO, Tumanyan MR, Anderson AG. The patent ductus arteriosus in preterm infants: pathophysiological features and modern approaches to diagnosis and treatment. *Children heart disease and blood vessels*. 2005; (1): 8-17. Russian (Ефремов С.О., Туманян М.Р., Андерсон А.Г. Открытый артериальный проток у недоношенных новорожденных: патофизиологические особенности и современные подходы к диагностике и лечению //Детские болезни сердца и сосудов. 2005. № 1. С. 8-17.)
41. Volodin NN, Baibarina EN. Guidance premature infants with hemodynamically significant functioning arterial duct. M., 2010. Russian (Володин Н.Н., Байбарина Е.Н. Протокол ведения недоношенных детей с гемодинамически значимым функционирующим артериальным протоком. М., 2010.)
42. Zatolokina SA, Belousova TV, Arshakian KA, Spirina TS. The frequency of occurrence of pulmonary hypertension in children with chronic bronchopulmonary pathology. Abstracts. Avicenna-2016. P. 46-47. Russian (Затолюкина А.О., Белоусова Т.В., Аршакян К.А., Спирина Т.С. Частота встречаемости легочной гипертензии у детей с хронической бронхолегочной патологией //Тезисы. Авиценна-2016. С. 46-47.)



Статья поступила в редакцию 26.10.2016 г.

Гладкая В.С., Грицинская В.Л., Медведева Н.Н.

*Хакасский государственный университет им. Н.Ф. Катанова,
г. Абакан,*

*Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова,
г. Санкт-Петербург*

*Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого,
г. Красноярск*

СОВРЕМЕННЫЕ ТЕНДЕНЦИИ РЕПРОДУКТИВНОГО ЗДОРОВЬЯ И РЕПРОДУКТИВНОГО ПОВЕДЕНИЯ ЖЕНСКОГО НАСЕЛЕНИЯ В РОССИИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

В обзоре обобщены данные исследований о факторах, влияющих на реализацию репродуктивного потенциала женщин фертильного возраста в РФ. Актуальность исследований обусловлена тем, что для России характерен суженный тип воспроизводства населения и его демографическое старение. Несмотря на усиление в последние годы мер социальной поддержки материнства, в стране не обеспечивается даже простое воспроизводство населения. В программе

государственной демографической политики на 2007-2025 гг. приоритетными задачами признаны сокращение уровня репродуктивных потерь, укрепление репродуктивного здоровья населения и изыскание резервов повышения рождаемости. В ходе реализации программы отмечена положительная динамика репродуктивных потерь: снижения уровня материнской в 4 раза и младенческой смертности в 2,5 раза за счет создания федеральных перинатальных центров и разработки маршрутизации оказания медицинской помощи женщинам с осложненным течением беременности и экстрагенитальной патологией. Однако остаются значительными репродуктивные потери, обусловленные самопроизвольными выкидышами в сроки до 22 недель беременности и потери, связанные с нарушением фертильности.

Серьезной проблемой для реализации репродуктивной функции являются нарушения становления менструальной функции у подростков на фоне дисгармоничного физического развития; раннее начало половой жизни, высокий промискуитет, низкий уровень контрацепции. Среди социальных причин, оказывающих негативное влияние на уровень рождаемости, выделены смена семейных ценностей современного поколения на материальное благосостояние, карьеру и установка на отсроченное рождение ребёнка.

Выдвигается предложение о создании региональных центров оказания комплексной профилактической, реабилитационной, оздоровительной, информационно-образовательной работы и социально-правового консультирования женского населения.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: рождаемость; воспроизводство; репродуктивное здоровье; репродуктивное поведение; женщины.

Gladkaya V.S., Gritsinskaya V.L., Medvedeva N.N.

Khakassia State University by N.F. Katanov, Abakan

Northwestern Federal medical research center by V.A. Almazov, Saint Petersburg

Krasnoyarsk State Medical University by prof. V.F. Voyno-Yasenetsky, Krasnoyarsk

THE MODERN TRENDS IN REPRODUCTIVE HEALTH AND REPRODUCTIVE BEHAVIOR OF THE FEMALE POPULATION IN RUSSIA (REVIEW)

This review summarizes research on the factors affecting the implementation of the reproductive capacity of women by childbearing age in the Russian Federation. The relevance of research due to the fact that Russia is characterized by a narrowed type of the population reproduction and demographic aging. Despite the strengthening in recent years of measures of social support for mothers, there is not provided even a simple reproduction of the population. The program of state demographic policy in the 2007-2025 biennium priorities recognized by reducing the level of reproductive losses, strengthening of reproductive health and research reserves increase fertility. During the implementation of the program noted the positive dynamics of reproductive losses: reducing maternal and 4 times the infant mortality rate is 2,5 times through the creation of federal prenatal centers and routing development of care for women with complicated pregnancy and extra genital pathology. However, there remain significant reproductive losses due to spontaneous miscarriages in time before 22 weeks of pregnancy and the losses associated with impaired fertility.

A serious problem for the implementation of the reproductive function is a violation of becoming menstrual functions at teenagers on a background of a disharmonious physical development; early sexual activity, high promiscuity, low contraceptive. Among the social causes that have a negative impact on fertility, marked a change of the current generation of family values in the material well-being, career and setting of the delayed the child birth.

It puts forward the proposal to establish regional centers provide comprehensive preventive, rehabilitative, recreational, informational and educational work and social-legal counseling of the female population.

KEY WORDS: fertility; reproduction; reproductive health; reproductive behavior; women.

В настоящее время для России, как и для большинства развитых стран мира, характерен суженный тип воспроизводства населения и его демографическое старение. По данным Федеральной службы государственной статистики РФ, естественная убыль населения страны, наблюдавшаяся с 1995 г., после 2012 г. стабилизировалась и отмечается незначительный перевес показателей рождаемости над смертностью. Однако, даже при оптимистическом высоком варианте прогноза, после 2020 г. вновь ожидается отрицательный естественный прирост населения, данный факт обусловлен тем, что в репродуктивный возраст начнет вступать относительно немногочисленное поколение 1990-х годов [20]. Суммарный коэффициент рождаемости, несмотря на увеличение (с 1,195 в 2000 г. до 1,777 в 2015 г.) свидетельствует о том, что в стране не обеспечивается воспроизводство

населения. Наряду с регулярными статистическими наблюдениями, в 2011 г. Федеральной службой государственной статистики совместно с Минздравом РФ, в партнерстве с Фондом ООН в области народонаселения, впервые в России проведено выборочное обследование репродуктивного здоровья женщин, позволившее определить факторы, которые могут оказывать воздействие на репродуктивное поведение населения [38].

В 2007 г. разработана и утверждена Указом Президента РФ концепция демографической политики России на период до 2025 года. Первоочередными задачами, согласно концепции, являются сокращение уровня репродуктивных потерь, укрепление репродуктивного здоровья населения и изыскание резервов повышения рождаемости [29]. Охрана репродуктивного здоровья — новое направление в развитии демографической политики, требующее научного обоснования путей решения проблем.

В последние годы отмечается положительная динамика репродуктивных потерь за счёт снижения уровня материнской и младенческой смертности, обусловленная созданием широкой сети федеральных пе-

Корреспонденцию адресовать:

ГЛАДКАЯ Валентина Сергеевна,
655017, Республика Хакасия, г. Абакан, ул. Вяткина, д. 16, кв. 12.
Тел.: +7-913-541-35-04.
E-mail: vgladkaya@mail.ru

ринатальных центров и разработки маршрутизации оказания медицинской помощи женщинам с осложненным течением беременности и наличием экстрагенитальной патологии [18]. По данным Федеральной службы государственной статистики РФ, с 2000 г. по 2015 г. показатели материнской смертности снизились с 39,7 до 10,1; а младенческой — с 15,3 до 6,5. Однако остаются значительными репродуктивные потери, обусловленные самопроизвольными выкидышами в сроки до 22 недель беременности, и потери, связанные с нарушением фертильности. На основе данных Росстата и медицинской статистики проведенный расчёт потерь потенциальных рождений, связанных с бесплодием у женского населения страны, в 2014 г. составил 618,6 тысяч, то есть 32,2 % от общего числа родившихся в этом году детей [16]. По данным обследования населения в Иркутской области выявлено, что доля бесплодных женщин составляет 19,6 %, фертильных и предположительно фертильных — 62,6 %, с неизвестной фертильностью — 17,8 % [24]. Отмечается снижение продолжительности периода репродукции, что в совокупности с тенденцией откладывания деторождения на старший возраст способствует суженному характеру воспроизводства населения. По причине расходования овариального резерва к 40 годам фертильными остаются только 50 % женщин. Свой вклад в решение проблемы бесплодных браков способно внести расширение доступности и эффективности вспомогательных репродуктивных технологий [30].

На уровень рождаемости и качество репродуктивного здоровья оказывает влияние целый комплекс социально-экономических факторов, таких как социально-экономическая обстановка в стране, положение женщин в обществе, уровень медицинской помощи матерям и детям, национальные особенности и традиции [1]. В ряде исследований указывается на изменение репродуктивного поведения в связи со значительной дифференциацией населения по уровню доходов, низкой обеспеченностью семей с детьми; обосновывается необходимость расширения мер социальной поддержки материнства [17, 35]. Одновременно отмечается, что отрицательное влияние на динамику репродуктивных показателей оказывает медико-социальный эффект мер под названием «мате-

ринский капитал» вследствие включения в деторождение маргинальных групп женщин [11].

Авторы отмечают тенденцию к смене семейных ценностей у современного поколения, приоритета материнства на материальное благосостояние, карьерный рост и профессиональную реализацию. Результаты анонимного анкетирования показали, что, несмотря на положительное отношение к материнству, 74 % от числа опрошенных девушек на первое место жизненных ценностей ставят карьеру, и лишь после тридцатилетнего возраста планируют становиться матерями [2, 47]. В настоящее время в обществе сформировалась устойчивая тенденция к малодетной семье, а основными мотивами прерывания беременности стали потеря работы, снижение уровня доходов, развитие чувства социальной незащищенности [19, 47]. Причем в высокоурбанизированных регионах уровень детности ниже, чем в территориях, сохраняющих традиционный уклад жизни [15, 25, 44].

Опубликованы данные, свидетельствующие, что на реализацию репродуктивного потенциала населения оказывают значительное влияние неблагоприятные факторы внешней среды и уровень антропогенной нагрузки, обуславливающие экологозависимые процессы снижения фертильности, невынашивания беременности и риска рождения маловесных детей [5, 31].

В ряде публикаций указывается, что для улучшения демографической ситуации необходимым условием является повышение качества медицинской помощи, внедрение пациент-ориентированных технологий в родовспоможении [23, 43]. Особое внимание уделяется специфике учреждений, оказывающих медико-социальную помощь подросткам [4, 21]; имеется положительный опыт работы инновационной организационной формы «Клиника, дружественная к молодёжи» [36].

Большое влияние на динамику демографических процессов оказывает происходящее на рубеже XX-XXI веков изменение сексуального поведения населения, которое характеризуется снижением возраста сексуального дебюта, либерализацией сексуальной морали, размыванием гендерных стереотипов, формированием нового характера семейно-брачных отношений [37]. Средний возраст сексуального дебюта

Сведения об авторах:

ГЛАДКАЯ Валентина Сергеевна, канд. мед. наук, доцент, кафедра педиатрии, акушерства и гинекологии, ФГБОУ ВПО ХГУ им. Н.Ф. Катанова, Республика Хакасия, г. Абакан. E-mail: vgladkaya@mail.ru

ГРИЦИНСКАЯ Вера Людвиговна, доктор мед. наук, профессор, кафедра детских болезней, ФГБНУ «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова Минздрава России, г. Санкт-Петербург, Россия. E-mail: tryfive@mail.ru

МЕДВЕДЕВА Надежда Николаевна, доктор мед. наук, профессор, зав. кафедрой анатомии и гистологии человека, ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, г. Красноярск, Россия. E-mail: medvenad@mail.ru

Information about authors:

GLADKAYA Valentina Sergeevna, candidate of medical sciences, docent, the chair of pediatrics, obstetrics and gynecology, Katanov Khakass State University, Abakan, Republic of Khakassia, Russia. E-mail: vgladkaya@mail.ru

GRITSINSKAYA Vera Lyudvigovna, doctor of medical sciences, professor, department of children's diseases, Northwestern Federal Medical Research Center V.A. Almazov, St. Petersburg, Russia. E-mail: tryfive@mail.ru

MEDVEDEVA Nadezhda Nikolayevna, doctor of medical sciences, professor, head of the department of human anatomy and histology, Krasnoyarsk State Medical University by prof. V.F. Voyno-Yasenetsky, Krasnoyarsk, Russia. E-mail: medvenad@mail.ru

у девушек в России в последнее десятилетие колеблется от 15,8 до 16,2 лет, что соотносится с данными зарубежных авторов [10, 12, 50]. Приоритетом у молодежи является установка на отсроченное рождение ребёнка с момента начала половой жизни, что предопределяет возрастающее количество проблем в области репродуктивного здоровья, с которыми женщина встречается при планировании семьи [45].

Особого внимания заслуживает распространение в подростковой и молодёжной среде сексуально опасного поведения, что на фоне низкой медицинской грамотности ведет к высокой частоте нежеланной беременности с преимущественным исходом в аборт и высокой вероятности заражения инфекциями, передающимися половым путем (ИППП) [42]. Анкетирование девушек в Московской области выявило высокую сексуальную активность и высокий уровень promiscuity, при этом 70 % респондентов не осведомлены о существующих методах контрацепции [34]. Беременность, возникающая в период становления репродуктивной функции, часто сопровождается значительным числом осложнений с неблагоприятным исходом, как для матери, так и для ребенка [26, 28]. По мнению ряда авторов, существенную роль в сохранении репродуктивного потенциала может играть повышение эффективности медико-санитарной просветительской работы и доступность консультативных услуг по вопросам планирования семьи и контрацепции [6, 8]. Приведены доказательства в пользу применения у подростков микродозированных комбинированных оральных контрацептивов (КОК) [22]. Но, поскольку КОК не защищают от ИППП, преимущественным методом у подростков является двойной метод контрацепции (сочетанное применение КОК и презерватива), получивший название «двойной голландский метод» [46].

Значительный урон репродуктивному потенциалу населения наносит высокий уровень искусственного прерывания беременности. По оценке Росстата, в России ежегодно производят один миллионов аборт, т.е. более 50 % всех беременностей заканчиваются абортом [9]. По мнению авторов, это в значительной степени обусловлено недостаточным использованием современных методов контрацепции: КОК и внутриматочные средства применяли только около 30 % респондентов [32]. Контрацептивная стратегия в настоящее время должна основываться на более широком применении средств контрацепции, а в случае их недостаточной эффективности — применение современных методов прерывания беременности [39].

Изменения сексуального поведения женщин, произошедшие в последние десятилетия, способствовали распространению и расширению спектра патологии репродуктивной сферы, формируя серьезную социально-медицинскую проблему. Согласно данным как отечественных, так и зарубежных авторов, час-

тота инфекций, передаваемых половым путем, в том числе социально значимых инфекций, таких как сифилис, гонорея и ВИЧ-инфекция, не имеет тенденции к снижению [33, 49].

Среди этиологических факторов женского бесплодия и невынашивания беременности значительное влияние имеют воспалительные заболевания органов малого таза и эндометриоз; хронический эндометрит выявлен у 80 % обследованных женщин в возрасте от 20 до 45 лет [14].

Авторы подчеркивают необходимость ранней диагностики и профилактики онкологических заболеваний репродуктивной сферы. В странах Западной Европы и США удалось снизить уровень заболеваемости и смертности за счет выявления предраковых состояний и ранних форм рака, а также проведения вакцинации целевых групп от вируса папилломы человека. Однако в России ситуация остается сложной: ежегодно диагностируют до 15 тысяч новых случаев рака шейки матки, а суммарная доля рака тела, шейки матки и яичников составляет 35 % от всех онкологических заболеваний у женщин [41].

Серьёзной проблемой для реализации репродуктивной функции является нарушение становления, а также расстройства менструальной функции. Ряд авторов отмечают, что у современных подростков на фоне изменения уровня физического развития (асценизация, грацилизация, увеличение девушек с хронической энергетической недостаточностью) отмечается углубление функциональных нарушений репродуктивной системы: увеличение возраста менархе, рост распространенности гипоменструального синдрома как проявления гипоэстрогении и гиперандрогении [7, 13, 48]. Одновременно другие исследователи выявили, что ожирение в подростковом возрасте коррелирует с дальнейшим нарушением менструального цикла по типу аменореи и олигоменореи. Ожирение, особенно в структуре метаболического синдрома, также часто сочетается с нарушением менструального цикла, бесплодием и невынашиванием беременности [27].

В реализацию репродуктивного потенциала общества определенные проблемы вносят дети с врожденными аномалиями половых органов, с неопределенностью и нарушением формирования пола; число таких пациентов в РФ с начала XXI века увеличилось в 4 раза у мальчиков и в 3,3 раза у девочек [40].

Учитывая многофакторность формирования репродуктивного здоровья, ряд авторов высказываются за оптимизацию межведомственного подхода для реализации репродуктивного потенциала населения. Выдвигается предложение о создании региональных центров для оказания комплексной помощи врачами различных специальностей; организации в них реабилитационной, оздоровительной, информационно-образовательной работы и социально-правового консультирования [3].

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

1. Archangelski VN. Reproductive and mating behavior. *Sociological studies*. 2013; 2: 129-136. Russian (Архангельский В.Н. Репродуктивное и брачное поведение // Социологические исследования. 2013. № 2. С. 129-136.)

2. Belova OG. Sociological aspects of reproductive behavior of young people. *Reproductive health of children and teenagers*. 2013; 2 (49): 59-65. Russian (Белова О.Г. Социологические аспекты репродуктивного поведения молодёжи //Репродуктивное здоровье детей и подростков. 2013. № 2 (49). С. 59-65.)
3. Bloch ME. Psychological help for an integrated approach to address reproductive health issues. *The Journal of obstetrics and gynecological diseases*. 2013; LXII (3): 16-19. Russian (Блох М.Е. Психологическая помощь в комплексном подходе к решению проблем репродуктивного здоровья //Журнал акушерства и женских болезней. 2013. Т. LXII, № 3. С. 16-19.)
4. Bubnovskaya AA. Medical and psychological aspects of gynecological assistance to girls in their teens. *Social aspects of public health*. 2015; 44 (4): 9. Russian (Бубновская А.А. Медико-психологические аспекты гинекологической помощи, оказываемой девочкам в подростковом возрасте //Социальные аспекты здоровья населения. 2015. Т. 44, № 4. С. 9.)
5. Vdovenko IA, Setko NP, Konstantinova OD. Ecological problems of reproductive health. *Hygiene and sanitation*. 2013; (4): 24-28. Russian (Вдовенко И.А., Сетко Н.П., Константинова О.Д. Экологические проблемы репродуктивного здоровья //Гигиена и санитария. 2013. № 4. С. 24-28.)
6. Gladkaya VS. The current state of reproductive health and reproductive behavior of girls living in the Republic of Khakassia. *Mother and Child in Kuzbass*. 2014; (3): 57-60. Russian (Гладкая В.С. Современное состояние репродуктивного здоровья и репродуктивного поведения девушек, проживающих в Республике Хакасия //Мать и дитя в Кузбассе. 2014. № 3. С. 57-60.)
7. Gladkaya VS, Gritsinskaya VL. Characteristics of pubertal development adolescents radical and alien population of the Republic of Khakassia. *Reproductive health of children and adolescents*. 2015; 2 (61): 58-61. Russian (Гладкая В.С., Грицинская В.Л. Характеристика полового развития девочек-подростков коренного и пришлого населения Республики Хакасия //Репродуктивное здоровье детей и подростков. 2015. № 2 (61). С. 58-61.)
8. Grebennikova OA, Pralich A. Prevention of early motherhood. *Social pedagogy*. 2015; (3): 49-55. Russian (Гребенникова О.А., Пралич А. Профилактика раннего материнства //Социальная педагогика. 2015. № 3. С. 49-55.)
9. Frolova NI, Belokrinitskaya TE, Barkan TM et al. Gynecologic incidence of young women from the viewpoint of the reproductive potential of The Trans-Baikal Territory: medical and demographic parallels. *Mother and Child in Kuzbass*. 2013; (4): 19-24. Russian (Фролова Н.И., Белокриницкая Т.Е., Баркан Т.М. и др. Гинекологическая заболеваемость молодых женщин с позиций воспроизводственных потенциалов Забайкальского края: медико-демографические параллели //Мать и Дитя в Кузбассе. 2013. № 4. С. 19-24.)
10. Frolova NI, Belokrinitskaya TE, Belozertseva EP et al. Gynecological youth morbidity as a medical and social demographic problem. *Reproductive health of children and adolescents*. 2015; 1 (60): 17-23. Russian (Фролова Н.И., Белокриницкая Т.Е., Белозерцева Е.П. и др. Гинекологическая заболеваемость молодёжи как медико-социальная и демографическая проблема //Репродуктивное здоровье детей и подростков. 2015. № 1 (60). С. 17-23.)
11. Grigoriev YA, Soboleva SV. Reproductive health as the qualitative characteristics of the population. *The Bulletin of the East-Siberian Scientific Center of the Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2013; 3-2 (91): 157-161. Russian (Григорьев Ю.А., Соболева С.В. Репродуктивное здоровье как качественная характеристика популяции //Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра Сибирского отделения РАМН. 2013. № 3-2 (91). С. 157-161.)
12. Grigoryan VA, Selihova MS. Relationship to Reproductive Health: A look of young. *Reproductive health of children and adolescents*. 2016; 3 (68): 17. Russian (Григорян В.А., Селихова М.С. Отношение к репродуктивному здоровью: взгляд молодых //Репродуктивное здоровье детей и подростков. 2016. № 3 (68). С. 17.)
13. Gritsinskaya VL. The Features by girls' reproductive health of the indigenous population of the Republic of Tuva. *Obstetrics and Gynecology*. 2011; (2): 114-117. Russian (Грицинская В.Л. Особенности репродуктивного здоровья девочек коренного населения Республики Тыва //Акушерство и гинекология. 2011. № 2. С. 114-117.)
14. Zarochentseva NV, Arshakyan AK, Menshikov NS. Inflammatory diseases of the pelvic organs in women (review). *Gynecology*. 2013; 15 (4): 65-69. Russian (Зароченцева Н.В., Аршакиан А.К., Меньшикова Н.С. Воспалительные заболевания органов малого таза у женщин (обзор литературы) //Гинекология. 2013. Т. 15, № 4. С. 65-69.)
15. Zakharova TG, Kashina MA, Zakharov GN. The dependence of the indigenous women of reproductive health of the peoples of the Far North of lifestyle. *Zemski doctor*. 2012; (3): 47-50. Russian (Захарова Т.Г., Кашина М.А., Захаров Г.Н. Зависимость репродуктивного здоровья женщин коренных народов Крайнего Севера от уклада жизни //Земский врач. 2012. № 3. С. 47-50.)
16. Zemlyanova EV. The loss of potential births in Russia because of problems related to health. *Social aspects of public health*. 2016; 48 (2): 1-15. Russian (Землянова Е.В. Потери потенциальных рождений в России из-за проблем, связанных со здоровьем //Социальные аспекты здоровья населения. 2016. Т. 48, № 2. С. 1-15.)
17. Kalachikova ON, Gordievskaya AN. The reproductive behavior of the population: many years of experience in monitoring. *Questions of territorial development*. 2014; 9 (19): 3. Russian (Калачикова О.Н., Гордиевская А.Н. Репродуктивное поведение населения: опыт многолетнего мониторинга //Вопросы территориального развития. 2014. № 9 (19). С. 3.)
18. Kalachikova ON, Shabunova AA. Reproductive behavior as a factor in human reproduction: Trends and Prospects: Monograph. Vologda, 2015. 172 p. Russian (Калачикова О.Н., Шабунова А.А. Репродуктивное поведение как фактор воспроизводства населения: тенденции и перспективы: Монография. Вологда, 2015. 172 с.)
19. Kapitonov VF, Zagovor RN, Kapitonov FV. Reproductive behavior of rural families – a reaction to the social and economic transformations in agriculture. *In the world of scientific discoveries*. 2011; 16 (4): 338-345. Russian (Капитонов В.Ф., Заговор Р.Н., Капитонов Ф.В. Репродуктивное поведение сельских семей – реакция на социально-экономические преобразования в сельском хозяйстве //В мире научных открытий. 2011. Т. 16, № 4. С. 338-345.)
20. Katkova IP, Andryushina EV, Katkov VI. Fertility and reproductive potential of Russian population. *Population*. 2012; 3 (57): 005-012. Russian (Каткова И.П., Андриюшина Е.В., Катков В.И. Рождаемость и репродуктивный потенциал населения России //Народонаселение. 2012. № 3 (57). С. 005-012.)
21. Kozhina EV. Self-preservation behavior of senior pupils in the system of healthy lifestyle factors, reproductive aspect. *Herald of Kemerovo State University*. 2014; 4-2 (60): 85-90. Russian (Кожина Е.В. Самосохранительное поведение старших школьников в системе факторов здорового образа жизни: репродуктивный аспект //Вестник Кемеровского государственного университета. 2014. № 4-2 (60). С. 85-90.)
22. Kuznetsova IV. Hormonal contraception in the correction of menstrual disorders in adolescents. *Reproductive health of children and adolescents*. 2014; 1 (54): 35-40. Russian (Кузнецова, И.В. Гормональная контрацепция в коррекции нарушений менструального цикла у подростков //Репродуктивное здоровье детей и подростков. 2014. № 1 (54). С. 35-40.)
23. Lazutkin M, Mochalova MA. Achievements and prospects of development of obstetric care. *Medicine: targeted projects*. 2015; (22): 27-29. Russian (Лазуткин М., Мочалова М.А. Достижения и перспективы развития акушерско-гинекологической помощи //Медицина: целевые проекты. 2015. № 22. С. 27-29.)
24. Leshchenko OJ. Reproductive capacity of the female population of the Irkutsk region. *Bulletin of the East Siberian Scientific Center of the SB RAMN*. 2011; (3-2): 106-111. Russian (Лещенко О.Я. Состояние репродуктивного потенциала женского населения Иркутской области //Бюллетень Восточно-сибирского научного центра СО РАМН. 2011. № 3-2. С. 106-111.)
25. Maximova SG, Noyanzina OE, Maximova MM. Demographic security and reproductive behavior of young people in today's socio-economic conditions. *Herald of Altai State Agrarian University*. 2014; 11 (121): 168-174. Russian (Максимова С.Г., Ноянзина О.Е., Максимова М.М. Демографическая безопасность и репродуктивное поведение молодёжи в современных социально-экономических условиях //Вестник Алтайского государственного аграрного университета. 2014. № 11 (121). С. 168-174.)
26. Kulavsky VA, Ziganshin AM, Kulavsky EV et al. Medical and social problems of preterm delivery among adolescent girls. *Mother and Child in Kuzbass*. 2014; (3): 47-50. Russian (Кулавский В.А., Зиганшин А.М., Кулавский Е.В. и др. Медико-социальные проблемы преждевременных родов у девочек-подростков //Мать и дитя в Кузбассе. 2014. № 3. С. 47-50.)

27. Mogilina MN. Effect of increased body weight and obesity on the incidence of gynecological and pregnancy. *The System analysis and control in biomedical systems*. 2014; 13 (2): 395-399. Russian (Могилина М.Н. Влияние повышенной массы тела и ожирения на гинекологическую заболеваемость и беременность //Системный анализ и управление в биомедицинских системах. 2014. Т. 13, № 2. С. 395-399.)
28. Mozheyko LF, Karпова EG. Clinical aspects of pregnancy and childbirth in adolescence. *Reproductive Health. Eastern Europe*. 2012; 5 (23): 395-398. Russian (Можейко Л.Ф., Карпова Е.Г. Клинические аспекты течения беременности и родов в подростковом возрасте //Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. 2012. № 5 (23). С. 395-398.)
29. Murzabaeva SS, Baiturina AT. Legislative regulation in the field of reproductive health in the Russian Federation. *Reproductive health of children and adolescents*. 2013; 1 (48): 14-24. Russian (Мурзабаева С.Ш., Байтурина А.Т. Законодательное регулирование в области охраны репродуктивного здоровья в Российской Федерации //Репродуктивное здоровье детей и подростков. 2013. № 1 (48). С. 14-24.)
30. Nikolaeva LB, Ushakova GA. Reproductive health of women in the Kuzbass. *Mother and Child in Kuzbass*. 2010; (4): 17-21. Russian (Николаева Л.Б., Ушакова Г.А. Репродуктивное здоровье женщин Кузбасса //Мать и дитя в Кузбассе. 2010. № 4. С. 17-21.)
31. Orlov YV. The implementation of the reproductive potential of women in the conditions of anthropogenic load on the environment. *The Almanac of modern science and education*. 2012; (9): 161-163. Russian (Орлов Ю.В. Реализация репродуктивного потенциала женщины в условиях антропогенной нагрузки на окружающую среду //Альманах современной науки и образования. 2012. № 9. С. 161-163.)
32. Prilepskaya VN, Dovlethanova ER, Abakarova PR. From abortion to preserve reproductive health: a new contraception. *Pharmateka*. 2013; 12 (256): 46-49. Russian (Прилепская В.Н., Довлетханова Э.Р., Абакарова П.Р. От аборта к сохранению репродуктивного здоровья: новое в контрацепции //Фарматека. 2013. № 12 (256). С. 46-49.)
33. Rakhmatullina MR, Shashkova AA. Infections, sexually transmitted infections, and their impact on the reproductive health of children and adolescents. *J. of Dermatology and Venereology*. 2013; (4): 30-37. Russian (Рахматуллина М.Р., Шашкова А.А. Инфекции, передаваемые половым путем, и их влияние на репродуктивное здоровье детей и подростков //Вестник дерматологии и венерологии. 2013. № 4. С. 30-37.)
34. Adamyan LV, Sibirskaya EV, Bogdanova EA et al. Reproductive health of girls and young women in Moscow, proposals for the preservation of reproductive potential. *Reproductive health of children and adolescents*. 2016; 2 (67): 13-14. Russian (Адамян Л.В., Сибирская Е.В., Богданова Е.А. и др. Репродуктивное здоровье девочек и девушек г. Москвы, предложения по сохранению репродуктивного потенциала //Репродуктивное здоровье детей и подростков. 2016. № 2 (67). С. 13-14.)
35. Rimashevskaya NM. Three proposals to improve the demographic and family policy. *Economic and social changes: facts, trends, forecast*. 2013; 6 (30): 127-132. Russian (Римашевская Н.М. Три предложения по совершенствованию демографической и семейной политики //Экономические и социальные перемены: факты, тенденции, прогноз. 2013. № 6 (30). С. 127-132.)
36. Salamatova TV, Meshcheryakov VV. On the issue of separating the activities of medical and social care children's clinic as an innovative form of «Friendly Clinic of Youth» in the reproductive health of girls. *Problems of social hygiene, health and medical history*. 2016; 24 (1): 11-15. Russian (Саламатова Т.В., Мещеряков В.В. К вопросу о деятельности отделения медико-социальной помощи детской поликлиники как инновационной формы «Клиника, дружественная к молодежи» в охране репродуктивного здоровья девушек //Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. 2016. Т. 24, № 1. С. 11-15.)
37. Svetlichnaya TG, Mosyagin IG, Gubernitskaya SV. The analysis of world trends in the development of sexual culture in the XX-XXI centuries. *Human Ecology*. 2012; (7): 42-49. Russian (Светличная Т.Г., Мосягин И.Г., Губерницкая С.В. Анализ мировых тенденций развития сексуальной культуры в XX-XXI веках //Экология человека. 2012. № 7. С. 42-49.)
38. Simonova OV. Reproductive health of Russian population. We continues the tradition of Russian statistics: Materials of the first Open Russian Statistical Congress. Novosibirsk, 2015. P. 523-524. Russian (Симонова О.В. Репродуктивное здоровье населения России //Мы продолжаем традиции российской статистики: Матер. I Открытого российского статистического конгресса. Новосибирск, 2015. С. 523-524.)
39. Veropotvelyan PN, Tshmistrenko IS, Veropotvelyan NP et al. The modern approach to the preservation of reproductive potential. *Women's Health*. 2015; 9 (105): 94. Russian (Веропотвелян П.Н., Цехмистренко И.С., Веропотвелян Н.П. и др. Современный подход к сохранению репродуктивного потенциала //Здоровье женщины. 2015. № 9 (105). С. 94.)
40. Sokolovskaya TA. The Hinderers aspects of reproductive health of children by the Russian Federation. *Profilactical and Clinical Medicine*. 2014; 2 (51): 19-25. Russian (Соколовская Т.А. Гендерные аспекты репродуктивного здоровья детей Российской Федерации //Профилактическая и клиническая медицина. 2014. № 2 (51). С. 19-25.)
41. Stepanova EV, Amlaev KR, Zafirova VB. Cancer incidence in the Russian Federation. The role of prevention and treatment adherence. *Women's Health Issues*. 2014; 9 (4): 63-68. Russian (Степанова Е.В., Амлаев К.Р., Зафирова В.Б. Онкологическая заболеваемость в РФ. Роль профилактики и приверженности к лечению //Проблемы женского здоровья. 2014. Т. 9, № 4. С. 63-68.)
42. Taenkova AA, Taenkova IO, Trotsenko OE. Primary prevention of STI/HIV and substance use – additional reserve in preserving reproductive potential of adolescents and youth. *Reproductive health of children and adolescents*. 2016; 3 (68): 52-53. Russian (Таенкова А.А., Таенкова И.О., Троценко О.Е. Первичная профилактика распространения ИППП/ВИЧ-инфекции и потребления психоактивных веществ – дополнительный резерв в сохранении репродуктивного потенциала подростков и молодежи //Репродуктивное здоровье детей и подростков. 2016. № 3 (68). С. 52-53.)
43. Torubarov SF. The need to adopt measures to improve the quality of obstetric care. *Clinical Experience of Twenty*. 2014; 1 (21): 51-54. Russian (Торубаров С.Ф. Необходимость принятия мер по улучшению качества оказания акушерско-гинекологической помощи //Клинический опыт Двадцатки. 2014. № 1 (21). С. 51-54.)
44. Ushakova GA, Nikolaeva LB. Reproductive health and reproductive behavior of women highly urbanized region. *Health of the Russian Federation*. 2010; (3): 14-17. Russian (Ушакова Г.А., Николаева Л.Б. Репродуктивное здоровье и репродуктивное поведение женщин высокоурбанизированного региона //Здравоохранение Российской Федерации. 2010. № 3. С. 14-17.)
45. Frolova NI, Belokrinitskaya TE. Reproductive health and gender-based behavior of female students Trans-Baikal Territory: Monograph. Chita, 2011. 160 p. Russian (Фролова Н.И., Белокрыницкая Т.Е. Репродуктивное здоровье и гендерное поведение девушек-студенток Забайкальского края: Монография. Чита, 2011. 160 с.)
46. Khamoshina MB, Kaygorodova LA, Nesvyachenaya LA. Optimization of reproductive behavior of adolescents – a reserve to reduce maternal mortality of young women. *Russian Medical Journal*. 2007; 15 (22): 3-7. Russian (Хамошина М.Б., Кайгородова Л.А., Несвяченая Л.А. Оптимизация репродуктивного поведения подростков – резерв снижения материнской смертности юных женщин //Русский медицинский журнал. 2007. Т. 15, № 22. С. 3-7.)
47. Shelekhov IL, Berestneva OG, Yasukevich YV. Analysis of the factors that determine the demographic situation in the Siberian Federal District. *Bulletin of the East-Siberian Scientific Center of the Siberian Academy of Medical Sciences*. 2013; 3-1 (91): 131-135. Russian (Шелехов И.Л., Берестнева О.Г., Ясюкевич Ю.В. Анализ факторов, определяющих демографическую ситуацию в Сибирском федеральном округе //Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра СО РАМН. 2013. № 3-1 (91). С. 131-135.)
48. Khamoshina MB, Lebedev MG, Vakhobova MI et al. Juvenile gynecology: Problems and Prospects. *J. of Reproductive Health*. 2011; (2): 30-34. Russian (Хамошина М.Б., Лебедева М.Г., Вахабова М.И. и др. Ювенальная гинекология: проблемы и перспективы //Вестник репродуктивного здоровья. 2011. № 2. С. 30-34.)
49. Fontenot HB, George ER. Sexually transmitted infections in pregnancy. *Nurs Womens Health*. 2014; 18 (1): 67-72.
50. Mmari K, Sabherwal S. A review of risk and protective factors for adolescent sexual and reproductive health in developing countries: an update. *J. Adolesc. Health*. 2013; 53 (5): 562-572.



Статья поступила в редакцию 14.11.2016 г.

Фетищева Л.Е., Ушакова Г.А., Петрич Л.Е.

Кемеровский государственный медицинский университет,
Областная клиническая больница скорой медицинской помощи им. М.А. Подгорбунского,
г. Кемерово

ВНЕМАТОЧНАЯ БЕРЕМЕННОСТЬ: ФАКТОРЫ РИСКА, ПРОБЛЕМЫ ДИАГНОСТИКИ, ЛЕЧЕНИЯ, ВОССТАНОВЛЕНИЯ ФЕРТИЛЬНОСТИ. ОБЗОР

Несмотря на серьёзные достижения в диагностике и лечении гинекологических заболеваний, проблема внематочной (эктопической) беременности сохраняет свою актуальность. Внематочная беременность занимает одно из ведущих мест в структуре материнской смертности, стоит на первом месте как причина внутрибрюшного кровотечения и на втором месте в структуре острых гинекологических заболеваний. Не менее половины экстренных оперативных вмешательств в гинекологической практике занимают операции, связанные с прервавшейся внематочной беременностью. Несмотря на имеющийся прогресс в диагностике и методах хирургического лечения внематочной беременности, не удаётся достигнуть снижения частоты данной патологии и связанных с ней осложнений. В обзоре рассматриваются современные подходы к диагностике, лечению и восстановлению фертильности при внематочной беременности.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: *эктопическая беременность; внематочная беременность; диагностика; лечение; фертильность.*

Fetishcheva L.E., Ushakova G.A., Petrich L. N.

*Kemerovo State Medical University,
Regional Clinical Hospital of Emergency Medical Care M.A. Podgorbunsky, Kemerovo*

**ECTOPIC PREGNANCY: RISK FACTORS, A PROBLEMS OF DIAGNOSIS,
TREATMENT, THE RESTORATION OF FERTILITY. OVERVIEW**

Despite major advances in the diagnosis and treatment of gynecological diseases, the problem is ectopic pregnancy remains relevant. An ectopic pregnancy is one of the leading places in the structure of maternal mortality is in the first place as a cause of intra-abdominal bleeding and second place in the structure of gynecological diseases. At least half of the emergency surgical interventions in gynecological practice is the operation associated with interrupted ectopic pregnancy. Despite progress in diagnosis and methods of surgical treatment of ectopic pregnancy fails to reduce the frequency of this pathology and complications associated with it.

This review considers current approaches to the diagnosis, treatment and recovery of fertility of ectopic pregnancy.

KEY WORDS: *ectopic pregnancy; ectopic pregnancy; diagnosis; treatment; fertility.*

Впервые внематочная беременность описана в XVII веке, однако диагноз был установлен только после смерти пациентки. Случай прижизненной диагностики внематочной беременности зафиксирован в 1812 году. До 1870 года в мировой литературе описано всего 500 случаев внематочной беременности, причем применяемые методы лечения не давали положительного результата [15, 27].

В начале XIX века выживаемость при внематочной беременности оставалась очень низкой: из 30 оперированных больных выживали только пять. Выживаемость больных без операции составляла 1 : 3 [15].

В последней четверти XIX века начались серьезные исследования данной проблемы, в том числе и в России. Змигродский В.И. описал 500 случаев внематочной беременности за десять лет — с 1876 г. по

1886 г. В 1882 г. Феноменов Н.Н. написал труд о показаниях к чревосечению при внематочной беременности. Сторонниками оперативного лечения этой патологии были Снегирев В.Ф. и его ученики, однако в те времена летальность по-прежнему была очень высокой [27].

В первой половине XX века смертельные исходы при внематочной беременности оставались высокими — 200-400 на 10000 больных [15].

Смертность от внематочной беременности остается высокой и в XXI-м веке, занимая в структуре материнской смертности второе место в мире, третье-четвертое — в индустриально развитых странах мира и 5-е — в Российской Федерации [8, 31, 35, 45]. В 2012 году показатель материнской смертности от внематочной беременности в России составил 0,47, в 2013 году — 0,21, в 2014 году — 0,26 на 100000 родившихся живыми [47].

В США материнская смертность от этого заболевания составляет 4-6 % и является самой частой причиной смерти в I триместре беременности [19].

До настоящего времени внематочная беременность занимает 2-е место в структуре острых гинекологиче-

Корреспонденцию адресовать:

УШАКОВА Галина Александровна,
650029, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а,
ФГБОУ ВО КеМГМУ Минздрава России.
Тел.: +7-906-976-15-40.
E-mail: petrichl@mail.ru

ческих заболеваний и первое — среди нозологических форм, сопровождающихся внутрибрюшным кровотечением [2, 20, 31].

В структуре полостных операций на гениталиях внематочная беременность занимает в гинекологических стационарах различного профиля от 8,8 % до 55 % [29, 44]. Среди срочных гинекологических операций оперативные вмешательства по поводу внематочной беременности занимают одно из первых мест и составляют около 50 % [31].

Внематочная беременность является одной из частых причин, приводящих к бесплодию. Эктопическая беременность не относится к учитываемым репродуктивным потерям, однако до настоящего времени продолжает оставаться одной из основных проблем репродуктологии, имеющей отношение к последующей фертильности женщины.

После перенесенной внематочной беременности у многих развивается спаечный процесс в малом тазу, у 60-80 % больных — бесплодие, у 20-30 % пациенток — повторная внематочная беременность [23, 26, 29, 40, 41, 48].

За последние годы отмечается тенденция к увеличению частоты внематочной беременности [4, 10, 12, 14, 24, 38, 44, 50]. Существует множество факторов, увеличивающих риск возникновения внематочной беременности: неуклонный рост числа воспалительных заболеваний внутренних половых органов, увеличение числа абортот, использование внутриматочной и гормональной контрацепции, применение индукторов овуляции и вспомогательных репродуктивных технологий, перенесенные ранее оперативные вмешательства на трубах, опухоли и опухолевидные образования матки и придатков, эндометриоз, генитальный инфантилизм, вегетативно-сосудистые и нейроэндокринные нарушения, повышенная активность трофобласта, стресс [15, 35].

Воспалительные заболевания в этиологии внематочной беременности составляют 42-80 % [16, 34]. В последние годы среди факторов риска возникновения внематочной беременности особое внимание уделяют инфекции, передающейся половым путем. Это в первую очередь касается хламидийного сальпингита, который встречается у 50-60 % пациенток с внематочной беременностью. Воспалительные заболевания внутренних половых органов приводят к нарушению проходимости, повреждению нервно-мышечного аппарата маточной трубы и нейроэндокринным нарушениям. Не менее важным фактором риска внематочной беременности являются перенесенные аборты, их имеет в анамнезе почти каждая вторая женщина [15].

Частота эктопической беременности на фоне применения внутриматочных контрацептивов (ВМК) дос-

тигает 3-4 %, что почти в 20 раз больше, чем в общей популяции [35]. Степень риска внематочной беременности находится в прямо пропорциональной зависимости от длительности использования ВМК: до двух лет «ношения» ВМК риск эктопической беременности возрастает в 2,0-2,3 раза, при более продолжительном применении — в 2,6-4,3 раза [43]. При приеме оральных контрацептивов, содержащих прогестагены («мини-пили» или «чистые» прогестагены), частота внематочной беременности повышается до 2 на 100 женщин/лет, что, по-видимому, вызвано ингибирующим влиянием прогестагенов на слизистую оболочку матки [33, 35, 43] и замедление сократительной активности маточных труб на фоне сохраненной овуляции [17]. Овуляция сохраняется у 50 % пациенток, принимающих мини-пили [5, 33, 43, 49].

На фоне приема индукторов овуляции частота внематочной беременности увеличивается до 10 %, а при развитии синдрома гиперстимуляции яичников риск эктопической беременности возрастает в три раза в сравнении с общей популяцией [43]. Анализ 3000 беременностей, наступивших после экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), показал, что частота эктопической беременности была более чем в 2 раза выше, чем в общей популяции (до 4-7 %). До 1 % беременностей заканчиваются гетеротопической беременностью по сравнению с частотой в обычных условиях — 1 : 30000 беременностей [15].

Перенесенные ранее оперативные вмешательства на трубах также являются фактором риска развития внематочной беременности. Реконструктивно-пластические операции нередко сопровождаются нарушением анатомии. Этим объясняется очень высокая частота (до 25 %) внематочной беременности после проведения подобных операций. Операциями, которые сопровождаются высоким риском возникновения трубной беременности, являются сальпингостомия, неосальпингостомия, фимбриопластика, овариосальпинголизис и наложение анастомоза трубы. После предшествующего лигирования труб с целью стерилизации риск развития эктопических беременностей увеличивается до 35-50 %. После лапароскопической электрокоагуляции маточных труб внематочная беременность развивается в 50 % случаев [28], а после сальпингостомии — в 15-20 % [11, 33]. После сальпинго- и/или овариолизиса частота трубной беременности сравнительно невысока и составляет 5,9-6,1 %. В подобных ситуациях, как правило, отсутствуют выраженные нарушения структуры и функции трубы. После фимбриопластики частота трубной беременности достигает 12 %. Повреждение эндосальпинкса приводит к формированию непроходимости трубы в ее ампулярном отделе вследствие «слипания» фимбрий.

Сведения об авторах:

ФЕТИШЦЕВА Лариса Егоровна, врач акушер-гинеколог, гинекологическое отделение № 1, ГАУЗ КО ОКБСМП им. М.А. Подгорбунского, г. Кемерово, Россия. E-mail: alex-nf2010@yandex.ru

УШАКОВА Галина Александровна, доктор мед. наук, профессор, зав. кафедрой акушерства и гинекологии № 1, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия. E-mail: petrichl@mail.ru

ПЕТРИЧ Любовь Никитична, канд. мед. наук, врач акушер-гинеколог, гинекологическое отделение № 1, ГАУЗ КО ОКБСМП им. М.А. Подгорбунского, г. Кемерово, Россия. E-mail: petrichl@mail.ru

После неосальпингостомии эктопическая беременность наблюдается у каждой четвертой пациентки (25-27 %), что обусловлено грубыми повреждениями дистальных отделов трубы с вовлечением в деструктивный процесс всех слоев ее стенки, вплоть до образования сактосальпинкса [43].

Наличие опухолей или опухолевидных образований матки и придатков приводит к изменению топографических взаимоотношений органов малого таза, что ведет к нарушению транспортной функции труб и возможности имплантации в эктопических местах [15]. Кроме того, может нарушаться гормональная функция яичников, что опосредованно приводит к изменению транспортной функции маточных труб [17, 25].

Известно, что эндометриоз часто сочетается с воспалительными заболеваниями матки и придатков. При эндометриозе выявляются нарушения транспортной функции маточных труб, что связано с изменением взаимосвязей в системе гипоталамус-гипофиз-яичники-матка. Реже эндометриоз приводит к возникновению механических повреждений труб, сужению их просвета вследствие сдавления гетеротопиями или заращению [15].

Одной из причин внематочной беременности считается генитальный инфантилизм, это связано с увеличением длины маточных труб и замедленной перистальтикой [18].

Курение является фактором риска развития внематочной беременности. У курящих пациенток риск возникновения эктопической беременности в 1,5-3,5 раза выше, чем у некурящих. Механизм воздействия никотина заключается в отсроченной овуляции, изменении сократительной активности труб и матки, а также нарушении иммунитета.

Предполагается, что у части пациенток имеет место повышенная активность трофобласта, что изменяет нидационные свойства яйцеклетки, которые проявляются раньше времени не в полости матки, а в маточной трубе [15].

Ряд авторов указывают на роль психической травмы в патогенезе внематочной беременности.

В последние годы отмечается увеличение частоты внематочной беременности у рожавших женщин в позднем репродуктивном возрасте. Риск возникновения эктопической беременности у этих пациенток в 3-4 раза выше, по сравнению с пациентками в возрасте до 24 лет [15].

Внематочная беременность встречается у женщин с совершенно нормальными маточными трубами, не имеющих известные факторы риска [21].

После перенесенной эктопической беременности риск вероятности повторной внематочной беременности возрастает в 7-13 раз. В целом больные с пред-

шествующей эктопической беременностью имеют шанс в последующем в 50-80 % случаев иметь маточную беременность, а в 10-25 % – повторную внематочную [15, 19].

Диагностика внематочной беременности достаточно трудна. Это связано с разнообразием клинических проявлений – от незначительной боли внизу живота со скудными кровянистыми выделениями из половых путей до геморрагического шока [33].

Боли в животе наблюдаются в 95 % случаев внематочной беременности. Задержка менструации от нескольких суток до нескольких недель имеет место в 90 % случаев. Кровянистые выделения из половых путей встречаются в 50-80 % случаев. Болезненность придатков матки при бимануальном исследовании – постоянный симптом, который нередко сочетается с болезненностью шейки матки при ее смещении. Увеличение матки наблюдается в 25 % случаев внематочной беременности. Размеры матки, как правило, меньше предполагаемого срока беременности [33].

Большое значение для диагностики внематочной беременности имеют дополнительные методы исследования: УЗИ, определение уровня β -субъединицы ХГЧ в крови, а также лапароскопия [15, 17, 31].

Трансвагинальное ультразвуковое сканирование имеет высокую разрешающую способность. Прогрессирующая маточная беременность может быть диагностирована уже с 1,5-3 недельного срока, при этом диаметр плодного яйца составляет 4 мм. Сердечная деятельность эмбриона определяется после 3,5-недельного срока беременности. Трансвагинальная методика УЗИ позволяет визуализировать плодное яйцо примерно на 1 неделю раньше, чем при трансабдоминальной методике [15]. Цветовое доплеровское картирование (ЦДК) позволяет визуализировать повышенную васкуляризацию в зоне эктопического трофобласта [31]. Это увеличивает диагностическую чувствительность при внематочной беременности с 71 % до 87 % по сравнению с трансвагинальным УЗИ. При наличии неразвивающейся маточной беременности применение ЦДК увеличивает чувствительность с 24 % до 59 %, а при развивающейся маточной беременности – с 90 % до 99 %. Использование ЦДК позволяет провести дифференциальную диагностику и уточнить диагноз в более ранние сроки, устраняя задержки, вызванные необходимостью использовать определение в динамике уровня β -субъединицы ХГЧ. Кроме того, ЦДК позволяет оценивать происходящую инволюцию плодного яйца при внематочной беременности, например, на фоне медикаментозной терапии метотрексатом [15].

Соноэластография позволила в 100 % случаев точно диагностировать внематочную беременность при

Information about authors:

FETISHCHEVA Larisa Egorovna, the doctor obstetrician-gynecologist, gynecology section N 1, Regional Clinical Hospital of Emergency Medical Care M.A. Podgorbunsky, Kemerovo, Russia. E-mail: alex-nf2010@yandex.ru

USHAKOVA Galina Aleksandrovna, doctor of medical sciences, professor, head of the chair of obstetrics and gynecology N 1, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia. E-mail: petrchl@mail.ru

PETRICH Lubov Nikitichna, candidate of medical sciences, the doctor obstetrician-gynecologist, gynecology section N 1, Regional Clinical Hospital of Emergency Medical Care M.A. Podgorbunsky, Kemerovo, Russia. E-mail: petrchl@mail.ru

умеренном повышении уровня β -ХГЧ, когда визуализация плодного яйца с применением стандартных режимов визуализации была еще недоступна. Соноэластография является новым многообещающим методом в ранней диагностике внематочной беременности [6, 7].

Большое значение в диагностике внематочной беременности имеет выявление уровня хорионического гонадотропина человека, который определяется начиная с 7-8-го дня после оплодотворения. По углеводному и аминокислотному составу β -субъединица ХГЧ отличается, поэтому количественное определение ее повышает специфичность и значительно увеличивает точность диагностики [15]. Скорость повышения уровня ХГЧ в крови помогает дифференцировать нормальную и эктопическую или неразвивающуюся беременность. При нормальной беременности содержание ХГЧ в крови удваивается каждые 2 дня. По данным N. Kadar (2001), при возрастании концентрации ХГЧ менее чем на 66 % за двое суток риск наличия внематочной беременности определяется как высокий [9, 19, 27, 31]. Недостаточный прирост концентрации β -ХГЧ может свидетельствовать как о внематочной, так и о нарушенной маточной беременности. Так, нарастание концентрации β -ХГЧ менее чем на 66 % за 48 часов исключает наличие нормально развивающейся маточной беременности у 75 % пациенток. Падение концентрации β -ХГЧ, как правило, указывает на прерывание беременности. Снижение уровня β -ХГЧ происходит за 48 часов не менее чем на 50 %. После выскабливания полости матки падение концентрации β -ХГЧ более чем на 15 % в течение 8-12 часов свидетельствует о полном аборте при маточной беременности. Отсутствие падения уровня β -ХГЧ позволяет поставить диагноз прогрессирующей внематочной беременности [31].

В настоящее время возможность радиоиммунологического тестирования ХГЧ в сыворотке крови позволяет установить диагноз внематочной беременности в 98,8 % наблюдений. Если иммунологическими пробами улавливаются количества ХГЧ около 1 МЕ/мл, то радиоиммунологическое тестирование выявляет значительно меньшие количества ХГЧ — 1 мМЕ/мл. Преимуществами радиоиммунологического метода определения ХГЧ являются его высокая чувствительность и специфичность, отсутствие перекрестных реакций с другими гормонами и белками, идентичными по структуре, а также возможность точного определения суточного количества секретируемого гормона. Разновидностью радиоиммунологического контроля является иммунорадиометрический метод — определение антигена с помощью меченых антител, что позволяет обнаруживать ХГЧ в сыворотке за неделю до предполагаемой менструации [15].

Методом, позволяющим дифференцировать внематочную беременность от маточной, является определение уровня прогестерона в сыворотке крови. Известно, что при внематочной беременности продукция прогестерона значительно меньше, чем при маточной локализации плодного яйца. Ценность определения уровня прогестерона в крови все же огра-

ничена довольно большими колебаниями — от 5 до 25 нг/мл. Имеются данные, что уровень прогестерона в крови менее 15 нг/мл в 80 % случаев свидетельствует о внематочной беременности у пациентки [15, 19, 31, 33]. Это исследование ненадежно в дифференциации между нормальной и патологической беременностью у пациенток после ЭКО в связи с повышенной продукцией прогестерона множеством желтых тел, а также в случае использования пациентками фармакологических препаратов со свойствами прогестерона [15].

Лапароскопия является наиболее точным, надежным и информативным методом выявления внематочной беременности, почти в 100 % случаев позволяет установить правильный диагноз [15, 25, 40]. Диагностическую лапароскопию производят при недостаточной информативности клинического и УЗ-методов исследования, причем чаще всего в случаях, когда не удается уточнить характер имеющейся в брюшной полости жидкости. Этот метод дает возможность визуально определить состояние матки, яичников, труб, объем кровопотери, локализацию эктопического плодного яйца, оценить характер течения беременности (прогрессирующая или нарушенная), а во многих случаях — провести оперативное лечение. Лапароскопия имеет и известные недостатки. Обычно при подозрении на наличие у пациентки внематочной беременности лапароскопия должна производиться на завершающем этапе, когда использование других, менее инвазивных, методов исследования не позволяет врачу установить точный диагноз [15, 25].

Пункция брюшной полости через задний свод сохраняет свою актуальность и значимость, позволяет диагностировать прервавшуюся и прерывающуюся эктопическую беременность в различных условиях и при отсутствии возможности использования ультразвукового исследования [13]. Достоинства кульдопункции заключаются в скорости и относительной безопасности процедуры. К недостаткам относятся болезненность и частые сомнительные результаты [13, 33].

Выскабливание полости матки с целью диагностики внематочной беременности производится в настоящее время значительно реже, чем в прежние годы, когда лапароскопия и УЗИ не применялись в гинекологической практике. Выскабливание эндометрия — довольно простой метод, однако далеко не всегда обнаружение в соскобе ворсин хориона исключает наличие внематочной беременности. Метод выскабливания матки можно использовать в случаях, когда пролонгирование беременности нежелательно, даже если это была маточная беременность. Поэтому этот метод целесообразен при проведении дифференциального диагноза внематочной с нарушенной маточной беременностью (неполный аборт), а также с дисфункциональным маточным кровотечением. Один из наиболее достоверных признаков внематочной беременности — децидуальная реакция стромы эндометрия при отсутствии в соскобе элементов хориона. В 1954 году Ариас-Стелла описал изменения эндометрия, связанные с наличием в организме женщины функцио-

нирующего хориона. Эти изменения выражаются в увеличении размеров клеток, гиперхроматизации, крупном ядре и вакуолизации цитоплазмы. Однако отсутствие элементов хориона не всегда свидетельствует о внематочной беременности, т.к. плодное яйцо при малом сроке маточной беременности или остатки плодного яйца при выскабливании без гистероскопического контроля могли остаться не удаленными. Известно, что децидуальные превращения эндометрия могут быть и у небеременных женщин, например, при наличии персистирующего желтого тела или лютеиновой кисты яичника [15, 18].

Крайне сложна клинически дооперационная диагностика яичниковой беременности, особенно прогрессирующей. Патогномичные клинические симптомы отсутствуют. Большинство пациенток обращаются в медицинские учреждения уже на стадии прерывания беременности, поскольку задержка менструации наблюдается у 16 % женщин, причем продолжительность ее незначительна. Субъективные жалобы обычно расцениваются как симптомы маточной беременности. Яичниковая беременность обычно прерывается в ранние сроки [31]. Диагностические признаки яичниковой беременности: маточная труба на пораженной стороне не изменена, плодное яйцо располагается в проекции яичника и соединено с маткой собственной связкой яичника, среди плодных оболочек обнаруживается ткань яичника [27, 33].

Шеечная беременность развивается при имплантации оплодотворенной яйцеклетки в канале шейки матки. При гинекологическом исследовании в области шейки матки обнаруживают шаровидное образование. При изгнании плодного яйца через наружный зев клиническая картина напоминает неполный аборт, однако при этом наружный зев открыт, а внутренний – закрыт. Эта форма эктопической беременности встречается редко, однако является очень опасной. Обычно на ранних сроках она сопровождается кровотечением, что связано с разрушающим действием хориона на сосуды шейки матки. Появление кровянистых выделений или кровотечения ошибочно расценивается врачом как проявление начавшегося аборта при нормальной маточной беременности, и только бочкообразная форма шейки матки может служить признаком шеечной локализации плодного яйца. Гипертрофия шейки матки, а также миома матки в сочетании с беременностью весьма осложняют дифференциальную диагностику [27]. Иногда диагноз шеечной беременности ставят во время искусственного прерывания предполагаемой маточной беременности, во время которого развивается профузное кровотечение, а удаление плодного яйца не приводит к его остановке [18]. УЗ-признаки шеечной беременности: отсутствие плодного яйца в матке или ложное плодное яйцо, гиперэхогенность эндометрия (децидуальная ткань), неоднородность миометрия; матка в виде песочных часов, расширение канала шейки матки, плодное яйцо и плацентарная ткань в канале шейки матки, закрытый внутренний зев [16, 17, 31].

Брюшную беременность можно заподозрить, если на ранних сроках женщину беспокоили боли вни-

зу живота и кровянистые выделения из половых путей. При физикальном исследовании легко пальпируются мелкие части плода и расположенная отдельно матка небольших размеров. Для диагностики используют УЗИ. Если последнее неинформативно, диагноз подтверждают с помощью рентгенографии, КТ и МРТ. На рентгенограмме брюшной полости, снятой в боковой проекции, видно, как тень скелета плода накладывается на тень позвоночника матери. В связи с риском массивного кровотечения показано немедленное оперативное лечение. При сохранении беременности плод оказывается жизнеспособным только в 20 % случаев [27, 33].

Своевременная диагностика редких форм эктопической беременности играет важную роль в предотвращении серьезных осложнений, представляющих угрозу как для жизни, так и для репродуктивной функции женщины. До недавнего времени редкие нетипичные локализации трофобласта диагностировались только интраоперационно [1, 3]. В настоящее время в зарубежной литературе появились сообщения о возможности дооперационной диагностики с использованием трехмерного ультразвукового исследования [37, 39]. В отечественной литературе подобных исследований не встретилось. В диагностике редких форм внематочной беременности – интерстициальной, шеечной, шеечно-перешеечной, яичниковой, наряду с традиционными методами обследования, большое значение имеет 3D/4D-сканирование с определением показателей объемного кровотока [30].

Особую трудность в диагностике эктопической беременности представляет сочетание маточной и внематочной беременности. По сведениям различных авторов, частота развития сочетанной маточной и эктопической беременности варьирует от 1 на 100 до 1 на 30000 беременностей. Как правило, данное сочетание происходит после индукции овуляции, в том числе в циклах экстракорпорального оплодотворения. При этом наступление маточной и внематочной беременности у женщин, которым стимуляция овуляции не проводилась, является крайне редким. В подобных ситуациях ультразвуковой мониторинг и использование диагностической лапароскопии позволяют вовремя установить диагноз эктопической беременности, улучшить результаты лечения и снизить частоту развития осложнений [42].

На современном этапе существует несколько различных подходов к лечению трубной беременности: хирургическое, медикаментозное и выжидательная тактика ведения больных.

Общепринятым методом лечения эктопической беременности является хирургический метод. В течение последних двух десятилетий применяются преимущественно методики минимально инвазивной хирургии [15].

Впервые об успешно выполненной лапароскопической тубэктомии путем электрокоагуляции мезосальпинкса и истмического отдела маточной трубы сообщили в 1973 г. Шапиро и Эдле. В 1977 году Bruhat M.A., Manhes H. и соавторы сообщили о консервативных вмешательствах при внематочной бере-

менности, проведенных эндоскопическим путем. В 1981-1982 гг. DeCherney А.Н. описал лапароскопическую сальпингостомию, и с тех пор эндоскопическое лечение трубной беременности получило широкое развитие [15, 16, 36].

Лапароскопический доступ при лечении больных с внематочной беременностью во всем мире в большинстве случаев стал методом выбора [15]. Лапароскопия обладает неоспоримыми преимуществами перед лапаротомией: малый разрез, меньшая продолжительность операции, незначительная частота осложнений, возможность осуществления органосохраняющих принципов, сокращение сроков пребывания пациентки в стационаре, ранняя физическая и социальная реабилитация [18, 22]. Динамическая лапароскопия особо показана в случае подозрения на персистенцию хориона: визуальный контроль за маточной трубой, ее санация, а по показаниям — локальное введение метотрексата [15].

При лапароскопии осуществляют как радикальные (сальпингоэктомию), так и консервативно-пластические операции [15]. Органосохраняющие операции на маточной трубе возможны в виде сальпинготомии с последующим ушиванием стенки маточной трубы после удаления плодного яйца или сальпингостомии, когда разрез стенки маточной трубы не ушивается после удаления плодного яйца, и рана заживает вторичным натяжением. После любой из этих методик лечения внематочной беременности маточная труба может сохранять свою нормальную функцию [21].

Характер пластической операции зависит от локализации плодного яйца. При локализации в фимбриальном отделе производят выдавливание плодного яйца (довольно травматичная манипуляция) или аспирацию его при помощи аквапуратора. При локализации плодного яйца в ампуле трубы также чаще производят сальпингостомию. При истмической локализации плодного яйца производят сальпинготомию или резекцию сегмента трубы с плодным яйцом с наложением анастомоза конец в конец. При интерстициальной локализации плодного яйца целесообразны лапаротомия и сальпингоэктомию с иссечением трубного угла матки. При этой локализации использовать лапароскопический доступ обычно не представляется возможным [15].

Необходимыми условиями для лапароскопических операций являются удовлетворительное состояние больной и стабильная гемодинамика. Абсолютное противопоказание для лапароскопии при внематочной беременности — геморрагический шок 3-4-й степени, который чаще имеет место при кровопотере, превышающей 1500 мл. Относительными противопоказаниями являются: нестабильная гемодинамика (геморрагический шок 1-2-й степени) с кровопотерей, не превышающей 1500 мл; интерстициальная локализация плодного яйца; расположение плодного яйца в добавочном роге матки; разрыв стенки маточной трубы. Общие противопоказания к лапароскопии: ожирение, выраженный спаечный процесс, сердечно-сосудистая и легочная недостаточность. Однако есть сообщения об успешном использовании лапароско-

пических операций при значительной кровопотере, разрыве трубы, интерстициальной и «старой» трубной беременности [15].

Персистенция хориона имеет место у 5-10 % больных после консервативно-пластических операций. Необходимо исследовать уровень β -субъединицы ХГЧ 2-3 раза в неделю, а в группе риска развития персистенции хориона или при возникновении этого осложнения — ежедневно.

Трубно-перитонеальные свищи могут возникать у 15 % больных после линейной сальпинготомии. Послеоперационный спаечный процесс и непроходимость оперированной трубы может привести к повторной внематочной беременности, а также к бесплодию [15].

Лапаротомия применяется для лечения тех пациенток, у которых имеют место гемодинамические нарушения, а также при локализации плодного яйца в области рудиментарного рога матки. Лапаротомический доступ является предпочтительным для хирургов, не владеющих лапароскопией, у больных, где лапароскопический доступ заведомо труден — при выраженном ожирении, наличии в брюшной полости значительного количества крови, при выраженном спаечном процессе в брюшной полости [15].

Для медикаментозного лечения наиболее часто применяют противоопухолевый препарат метотрексат, являющийся структурным аналогом фолиевой кислоты. Метотрексат препятствует переходу фолиевой кислоты в активную форму. Это приводит к нарушению процесса синтеза аминокислот, которые необходимы для образования ДНК у эмбриона. В 1982 г. впервые Тапака сообщил об успешном лечении интерстициальной беременности метотрексатом у 19-летней женщины. Диагноз больной был установлен при лапаротомии, брюшная стенка зашита наглухо и парентерально назначен метотрексат. По результатам гистеросальпингографии, произведенной после лечения, обе трубы оказались проходимы [15, 19, 32]. Способы введения метотрексата различны: системное введение перорально и парентерально; локальное введение при лапароскопии под УЗ-контролем или трансцервикально, сочетанное введение (комбинация системного и локального способов). Дозировка метотрексата — индивидуальная [15].

Реже для консервативного ведения больной с внематочной беременностью используются калия хлорид, гипертонический раствор декстрозы, препараты простагландинов, мифепристон [32]. Эти методы не получили широкого распространения в связи с низкой частотой диагностики прогрессирующей трубной беременности [31].

В последние годы в клиническую практику вошел относительно новый метод — эндоваскулярная эмболизация маточных артерий (ЭМА). По мнению ряда исследователей, ЭМА, лишённая ряда серьёзных ограничений хирургического и консервативного лечения, может стать методом выбора у пациенток с шеечной беременностью.

Был предложен метод комбинированного лечения шеечной беременности, состоящий из проведения суперселективной эмболизации маточных артерий в со-

четании с внутриаартериальным введением метотрексата и применением мифепристона (600 мг) перорально. Этот метод позволил сохранить репродуктивную функцию женщин.

Техника операции при брюшной беременности зависит от локализации плодного яйца. Обычно операция сводится к удалению плодного яйца и последующему гемостазу [9]. Имплантация плодного яйца в брюшной полости (в сальнике, кишечнике, париетальной или висцеральной брюшине) происходит редко, но, если это случается, беременность может быть доношена до срока. В таких случаях при лапаротомии основные технические трудности состоят в отделении плаценты. В большинстве случаев плаценту лучше не трогать, особенно во II или III триместре беременности, надеясь на ее спонтанное рассасывание. Для ускорения и усиления этого процесса можно вводить метотрексат [19].

Лечение при яичниковой беременности включает удаление плодного яйца или клиновидную резекцию яичника и сохранение максимального объема здоровой ткани яичника. Овариэктомия требуется редко [19, 33].

Лечение беременности в рудиментарном роге заключается в удалении рудиментарного рога с прилегающей маточной трубой.

При интралигаментарной локализации беременности вначале рассекается брюшина широкой связ-

ки над гематомой, которая удаляется вместе с плодным яйцом, затем производится сальпингэктомия [17, 25].

Эктопическая беременность увеличивает риск повторной внематочной беременности и нарушений фертильности в будущем. По данным одного из исследований, частота возникновения беременности после консервативного или оперативного лечения эктопической беременности составила 80 %, а средний промежуток времени до момента зачатия — 9-12 месяцев, причем фертильность после выжидательной тактики и хирургического лечения одинакова. Эктопическая беременность увеличивает риск развития подобного состояния в будущем в 7-13 раз. Это значит, что в 50-80 % случаев следующая беременность будет маточной и в 10-25 % — эктопической. Всех пациенток с эктопической беременностью следует информировать об увеличенном риске ее возникновения в дальнейшем [19].

Высокая вероятность повторной эктопической nidации плодного яйца после органосохраняющих операций по поводу трубной беременности диктует необходимость совершенствования методов органосберегающего лечения и послеоперационной реабилитации, а также отсроченного исследования состояния маточных труб после органосохраняющего лечения для выделения группы больных высокого риска по возникновению повторной внематочной беременности [35, 46].

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

1. Adamyan LV et al. Modern approaches to surgical treatment of ectopic pregnancy. Endoscopy in diagnosis, treatment and monitoring of women's diseases: Collection of scientific works. 2000. P. 533-556. Russian (Адамян Л.В. и др. Современные подходы к хирургическому лечению внематочной беременности // Эндоскопия в диагностике, лечении и мониторинге женских болезней: Сб. науч. тр., 2000. С. 533-556.)
2. Alyev ShA. Prevention of adhesions in the surgical treatment of tubal pregnancy with the application of barrier preparation: abstract dis. cand. med. sciences. Kazan, 2010. 24 p. Russian (Альев Ш.А. Профилактика спаечного процесса при хирургическом лечении трубной беременности с применением барьерного препарата: автореф. дис. канд. мед. наук. Казань, 2010. 24 с.)
3. Aylamazyan EK, Ryabtseva IT. Emergency care under extreme conditions in gynecology: a practical guide. N-Novgorod: NGMA, 2000. 163 p. Russian (Айламазян Э.К., Рябцева И.Т. Неотложная помощь при экстремальных состояниях в гинекологии: практическое пособие. Н-Новгород: НГМА, 2000. 163 с.)
4. Aylamazyan EK, Ryabtseva IT. Emergency care under extreme conditions in gynecology. N-Novgorod: NGMA, 2003. 184 p. Russian (Айламазян Э.К., Рябцева И.Т. Неотложная помощь при экстремальных состояниях в гинекологии. Н-Новгород: НГМА, 2003. 184 с.)
5. Berezovskaya EP. Hormone therapy in obstetrics and gynecology: illusions and reality. Kharkov: Clinicom, 2014. 600 p. Russian (Березовская Е.П. Гормонотерапия в акушерстве и гинекологии: иллюзии и реальность. Харьков: Клиником, 2014. 600 с.)
6. Churkina SO. Possibilities of sonography in gynecology: abstract. dis. cand. med. sciences. Moscow, 2011. 105 p. Russian (Чуркина С.О. Возможности соноэластографии в гинекологии: автореф. дис. канд. мед. наук. Москва, 2011. 105 с.)
7. Churkina SO et al. Sonoelastography in early detection of ectopic pregnancy. *Kremlin medicine. Clinical Bulletin*. 2009; (3): 37-40. Russian (Чуркина С.О. и др. Соноэластография в ранней диагностике внематочной беременности // Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2009. № 3. С. 37-40.)
8. Clinical lectures in obstetrics and gynecology: a manual /ed. AN Strizhakov, AI Davydov, LD Belotserkovtseva. M.: Medicine, 2000. 379 p. Russian (Клинические лекции по акушерству и гинекологии: руководство /под ред. А.Н. Стрижакова, А.И. Давыдова, Л.Д. Белоцерковцевой. М.: Медицина, 2000. 379 с.)
9. Dobrokhotova YuE et al. Clinical lectures in obstetrics and gynecology: manual. M.: GEOTAR-Media, 2009. 312 p. Russian (Доброхотова Ю.Э. и др. Клинические лекции по акушерству и гинекологии: руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 312 с.)
10. Dafallah SE, Elsadig AH, El-Agib F. Ectopic pregnancy in a teaching hospital in Sudan. *Saudi Med. J.* 2003; 24 (6): 68-78.
11. DeCherney AH, Maheaux R, Naftolin F. Salpingostomy for ectopic pregnancy in the sole patent oviduct: Reproductive outcome. *Fertil. Steril.* 1982; (37): 619.
12. Murray H, Baak-dah H, Bardell T, Tulandi T. Diagnosis and treatment of ectopic pregnancy. *CMAJ.* 2005; 173 (8): 905-912.
13. Duda VI, Duda VI, Duda IV. Gynecology: textbook. Minsk: Kharvest, 2004: 560 p. Russian (Дуда В.И., Дуда В.И., Дуда И.В. Гинекология: учебник. Минск: Харвест, 2004. 560 с.)
14. Mettler L, Sodhi B, Schollmeyer T, Mangeshikar P. Ectopic pregnancy treatment by laparoscopy, a short glimpse. *Minim. Invas. Ther.* 2006; 15 (5): 305-310.
15. Guriev TD, Sidorova IS. Ectopic pregnancy. M.: Practical medicine, 2007. 96 p. Russian (Гуриев Т.Д., Сидорова И.С. Внематочная беременность. М.: Практическая медицина, 2007. 96 с.)
16. Savel'eva GM, Suhhih GT, Manuhin IB. Gynecology: national leadership. Quick edition. M.: GEOTAR-Media, 2013. 704 p. Russian (Савельева Г.М., Сухих Г.Т., Манухин И.Б. Гинекология: национальное руководство. Краткое издание. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. 704 с.)
17. Gynecology: national leadership /ed. Kulakov VI, Savel'eva GM, Manuhin IB. M.: GEOTAR-Media, 2009. 1088 p. Russian (Гинекология: национальное руководство /под ред. Кулакова В.И., Манухина И.Б., Савельевой Г.М. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 1088 с.)
18. Gynecology: textbook /ed. GM Savel'evoy, VG Breusenko. M.: GEOTAR-Media, 2012. P. 320-335. Russian (Гинекология: учебник /под ред. Г.М. Савельевой, В.Г. Бреусенко. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. С. 320-335.)

19. Hacker NF, Gambon DK, Hobel KD. Obstetrics and gynecology: an illustrated textbook; translation from English /ed. EK Aylamazyan. M.: GEOTAR-Media, 2012. Chapter 24. Ectopic pregnancy. Russian (Хакер Н.Ф., Гамбон Д.К., Хобел К.Д. Акушерство и гинекология: иллюстрированный учебник; пер. с англ. /под ред. Э.К. Айламазяна. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. Глава 24. Эктопическая беременность.)
20. Kaushanskaya LV. Ectopic pregnancy: pathogenesis, clinical features, diagnosis, long-term outcomes: abstract. dis. cand. med. sciences. M., 2010. 236 p. Russian (Каушанская Л.В. Внематочная беременность: патогенез, клиника, диагностика, отдаленные результаты лечения: автореф. дис. канд. мед. наук. М., 2010. 236 с.)
21. Khitrov MV, Okhapkin MB, Ilyashenko IN. Ectopic pregnancy: a manual for physicians and interns. Yaroslavl: Publishing house Yaroslavl State Medical Academy, 2003. 23 p. Russian (Хитров М.В., Охалкин М.Б., Ильяшенко И.Н. Внематочная беременность: пособие для врачей и интернов. Ярославль: Изд-во Ярославская государственная медицинская академия, 2003. 23 с.)
22. Komarova EV. Algorithms for diagnosis and treatment of ectopic pregnancy shapes with the use of laparoscopy: abstract. dis. cand. med. sciences. Voronezh, 2007. 127 p. Russian (Комарова Е.В. Алгоритмизация диагностики и лечения эктопических форм беременности с применением лапароскопии: автореф. дис. канд. мед. наук. Воронеж, 2007. 127 с.)
23. Kozachenko AB, Chernova IS. Modern aspects of etiology and pathogenesis of ectopic pregnancy (literature review). *Problems of reproduction*. 2009; (5): 28-32. Russian (Козаченко А.В., Чернова И.С. Современные аспекты этиологии и патогенеза эктопической беременности (обзор литературы) //Проблемы репродукции. 2009. № 5. С. 28-32.)
24. Emergency surgical care in gynecology. Outpatient gynecology (clinical lectures) /ed. VN. Prilepskoj. M.: Medpress-inform, 2005. P. 587-593. Russian (Экстренная хирургическая помощь в гинекологии. Поликлиническая гинекология (клинические лекции) /под ред. В.Н. Прилепской. М.: МЕДпресс-информ, 2005. С. 587-593.)
25. Likhachev VK. Practical gynecology: a guide for physicians. M.: OOO «Medical information Agency», 2007. P. 454-469. Russian (Лихачев В.К. Практическая гинекология: руководство для врачей. М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2007. С. 454-469.)
26. Maltseva LI, Tsereteli I, Pan'kova MV. Etiological role of urogenital infections in women with tubal pregnancy. *Kazan Medical Journal*. 2007; 88 (2): 130-133. Russian (Мальцева Л.И., Церетели И.К., Панькова М.В. Этиологическая роль урогенитальной инфекции у женщин с трубной беременностью //Казанский медицинский журнал. 2007. Т. 88, № 2. С. 130-133.)
27. Mayorov MV, Zhuchenko SI, Chernyak OL. Ectopic pregnancy: modern methods of diagnosis and treatment. *Medical Aspects of Women's Health*. 2013; (3): 35-43. Russian (Майоров М.В., Жученко С.И., Черняк О.Л. Внематочная беременность: современные методы диагностики и лечения //Медицинские аспекты здоровья женщины. 2013. № 3. С. 35-43.)
28. McCausland A. High rate of ectopic pregnancy following laparoscopic tubal coagulation failures. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1980; (136): 97.
29. Michelson AA. Justification of approaches to rehabilitation after ectopic pregnancy: abstract. dis. cand. med. sciences. Rostov-na-Donu, 2012. 28 p. Russian (Михельсон А.А. Обоснование подходов к реабилитации после внематочной беременности: автореф. дис. канд. мед. наук. Ростов-на-Дону, 2012. 28 с.)
30. Naumenko AA. Modern methods of diagnostics and treatment of rare forms of ectopic pregnancy: abstract. dis. cand. med. sciences. M., 2012. 24 p. Russian (Науменко А.А. Современные методы диагностики и лечения редких форм внематочной беременности: автореф. дис. канд. мед. наук. М., 2012. 24 с.)
31. Obstetrics and gynecology: clinical guidelines /ed. Serov VN, Sukhikh GT. M.: GEOTAR-Media, 2014. 1024 p. Russian (Акушерство и гинекология: клинические рекомендации /под ред. В.Н. Серова, Г.Т. Сухих. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. 1024 с.)
32. Obstetrics and gynecology: clinical practice guidelines /ed. Kulakova VI. M.: GEOTAR-Media, 2006. 543 p. Russian (Акушерство и гинекология: клинические рекомендации /под ред. В.И. Кулакова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. 543 с.)
33. Obstetrics: Handbook, University of California; translated from English /ed. Protsenko DD, Nechushkina VM. M.: Practice, 1999. 703 p. Russian (Акушерство: справочник Калифорнийского университета; пер. с англ. /под ред. Д.Д. Проценко, В.М. Нечушкиной. М.: Практика, 1999. 703 с.)
34. Pat. 2268076 Russian Federation, IPC A61N 1/30, A61K 33/14, A61P 15/00. A method of treating obstruction of the fallopian tubes after the operation of salpingotomy in women undergoing tubal pregnancy, including the introduction of drugs by electrophoresis. Petrosyan EA, Ermolenko BG, Knyazev OI.; applicant and patent holder Krasnodar. KSMMA. N 2004118749/14; appl. 21.06.2004; publ. 20.01.2006, bull. N 2. 8 p. Russian (Пат. 2268076 Российская Федерация, МПК А61Н 1/30, А61К 33/14, А61Р 15/00. Способ лечения непроходимости маточных труб после операции сальпинготомии у женщин, перенесших трубную беременность, включающий введение медикаментов методом электрофореза /Петросян Э.А., Ермошенко Б.Г., Князев И.О.; заявители и патентообладатели Краснодар. КГМА. № 2004118749/14; заявл. 21.06.2004; опубл. 20.01.2006, Бюл. № 2. 8 с.)
35. Peresada OA. Ectopic pregnancy. *Medical news*. 2007; (2): 7-17. Russian (Пересадка, О.А. Внематочная беременность. //Медицинские новости. 2007. № 2. С. 7-17.)
36. Puchkov KV, Politova AK. Laparoscopic surgery in gynecology: a monograph. M.: MEDPRAKTIKA, 2005. P. 34-43. Russian (Пучков К.В., Политова А.К. Лапароскопические операции в гинекологии: монография. М.: МЕДПРАКТИКА, 2005. С. 34-43.)
37. Rastogi R, Meena GL, Rastogi N et al. Interstitial ectopic pregnancy: A rare and difficult clinicsonographic diagnosis. *J. of Human Reproductive Sciences*. 2008; 1 (2): 81-82.
38. Anorlu RI, Oluwole A, Abudu OO, Adebajo S. Risk factors for ectopic pregnancy in Lagos, Nigeria. *Acta Obstet. Gynecol. Scand*. 2005; 84 (2): 184-188.
39. Rodrigo Ruano, Fabien Reya, Olivier Picone et al. Three dimensional ultrasonographic diagnosis of a cervical pregnancy. *Clinics*. 2006; 61 (4): 355-358.
40. Saburova HSh. Features of ectopic pregnancy in the region with high birth rates: abstract. dis. cand. med. sciences. Dushanbe, 2009. 106 p. Russian (Сабурова Х.Ш. Особенности внематочной беременности в регионе с высокой рождаемостью: автореф. дис. канд. мед. наук. Душанбе, 2009. 106 с.)
41. Salov IA, Kaushanskaya LV. Parameters of quality of life of women undergoing ectopic pregnancy. *Saratov Scientific Medical Journal*. 2009; 5 (4): 531-533. Russian (Салов И.А., Каушанская Л.В. Параметры качества жизни женщин, перенесших внематочную беременность //Саратовский научно-медицинский журнал. 2009. Т. 5, № 4. С. 531-533.)
42. Sazonova EO, Digaeva MA, Garaeva LR. Clinical observation of combined uterine and ectopic pregnancy. *Endoscopic surgery*. 2009; 15 (4): 60-62. Russian (Сазонова Е.О., Дигаева М.А., Гараева Л.Р. Клиническое наблюдение сочетанной маточной и внематочной беременности //Эндоскопическая хирургия. 2009. Т. 15, № 4. С. 60-62.)
43. Selected lectures in obstetrics and gynecology: a manual /ed. AN Strizhakova, AI Davydova, LD. Belotserkovtsevoj. Rostov-na-Donu: Phoenix, 2000. P. 428-454. Russian (Избранные лекции по акушерству и гинекологии: руководство /под ред. А.Н. Стрижакова, А.И. Давыдова, Л.Д. Белоцерковцевой. Ростов-на-Дону: Феникс, 2000. С. 428-454.)
44. Sergeev AP. Algorithms of diagnosis and surgical treatment of interrupted ectopic pregnancy: abstract. dis. cand. med. sciences. Ufa, 2007. 26 p. Russian (Сергеев А.П. Алгоритмы диагностики и хирургического лечения прервавшейся внематочной беременности: автореф. дис. канд. мед. наук. Уфа, 2007. 26 с.)
45. Fleischer A et al. Sonography in obstetrics and gynecology. Theory and practice. Part 1: a practical guide. Translation from English. – Moscow: Vidar-M, 2005. Russian (Флейшер А. и др. Эхография в акушерстве и гинекологии. Теория и практика. Часть 1: практическое руководство. Пер. с англ. – М.: Видар-М, 2005.)
46. Sulaimanov SB. Status of women's reproductive function after conservative surgical treatment of tubal pregnancy. Modern technologies in diagnostics and treatment of gynecological diseases: a collection of articles. M: PANTARI, 2005. P. 279-280. Russian (Сулайманов С.Б. Состояние репродуктивной функции женщин после органосохраняющих хирургических методов лечения трубной беременности //Современные технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний: сборник статей. М.: ПАНТОРИ, 2005. С. 279-280.)
47. The results of a confidential audit of maternal mortality in the Russian Federation in 2014 (methodological letter): Ministry of health of the Russian Federation of October 9, 2015 N 15-4/10/2-5993. Russian (Результаты конфиденциального аудита материнской смертности в

- Российской Федерации в 2014 году (методическое письмо): Министерство Здравоохранения Российской Федерации от 9 октября 2015 г. N 15-4/10/2-5993.)
48. Torchinov AM, Isaev AK, Engojanc GM. Efficiency evaluation of recovery of reproductive function at patients with pipe pregnancy. *Natural and Technical Sciences*. 2008; (1): 163-164. Russian (Торчинов А.М., Исаев А.К., Енгоянц Г.М. Оценка эффективности восстановления репродуктивной функции у пациенток с трубной беременностью //Естественные и технические науки. 2008. № 1. С. 163-164.)
49. Tverdikova MA, Gavisova AA. Modern principles of contraception. Risk or use the morning-after pill. *Russkij Medicinskij Zhurnal*. 2012; 20 (21): 1090-1093. Russian (Твердикова М.А., Гависова А.А. Современные принципы контрацепции. Риск или польза посткоитальной контрацепции //РМЖ. 2012. Т. 20, № 21. С. 1090-1093.)
50. Zairatyants OV. Analysis of mortality, mortality, number of autopsies and the quality of clinical diagnostics in Moscow over the last decade (1991-2000). *M.: Medicine*, 2002. 64 p. Russian (Зайратьянц О.В. Анализ смертности, летальности, числа аутопсий и качества клинической диагностики в Москве за последнее десятилетие (1991-2000 гг.). М.: Медицина, 2002. 64 с.)

* * *

Статья поступила в редакцию 20.12.2016 г.

Фадеева Н.И., Скоропачкая О.А., Левченко И.М., Кузнецова Т.А., Маркова Е.А.
*Алтайский государственный медицинский университет,
 Восстановительный гинекологический центр «Лэнар»,
 г. Барнаул*

ПРЕГРАВИДАРНАЯ ПОДГОТОВКА ПАЦИЕНТОК С ХРОНИЧЕСКИМ ЭНДОМЕТРИТОМ И ЕЕ ЭФФЕКТИВНОСТЬ

Цель настоящего исследования – сравнительная оценка эффективности прегравидарной подготовки с использованием фито- или физиотерапии у пациенток с хроническим эндометритом.

Материалы и методы. Проведено проспективное когортное исследование, в которое были включены 309 пациенток. Всем ранее был проведен курс комплексной терапии хронического эндометрита, после которого беременность не наступила в течение 10 месяцев. В зависимости от тактики дальнейшего ведения, пациентки были разделены на две группы (основная и группа сравнения).

Пациентки основной группы (n = 249), получали прегравидарную подготовку, в зависимости от варианта которой они были разделены на две подгруппы. Пациентки первой основной подгруппы (n = 148) получали 2,5 мг в сутки водного экстракта ортилии однобокой в течение трех менструальных циклов. Пациентки второй основной подгруппы (n = 101) получали комбинированное физиолечение в течение полутора месяцев.

Пациентки группы сравнения (n = 60) отказались от любого варианта прегравидарной подготовки, им была предложена выжидательная тактика.

Результаты и их обсуждение. Эффективность прегравидарной подготовки была доказана в два раза чаще наступившими беременностями в основной группе, чем в группе сравнения. Частота наступления беременностей не зависела от варианта прегравидарной подготовки (72,9 % и 81,2 %; $p > 0,05$), но репродуктивные потери были значимо выше у пациенток, получавших физиолечение и не получавших прегравидарной подготовки по сравнению с пациентками, получавшими фитотерапию (7,9 %, 10 % и 4,7 %; $p > 0,05$). Течение беременности, родов и послеродового периода были идентичными у пациенток, получавших прегравидарную подготовку, и менее осложненным, чем у пациенток без прегравидарной подготовки.

Закключение. Проведение прегравидарной подготовки экстрактом ортилии однобокой или физиолечением пациенткам с бесплодием на фоне хронического эндометрита значимо чаще приводит к наступлению беременности и её благополучному завершению родами, чем при отсутствии таковой. Таким образом, экстракт ортилии однобокой может быть рекомендован, наряду с традиционной физиотерапией, для пациенток с хроническим эндометритом на этапе прегравидарной подготовки.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: хронический эндометрит; прегравидарная подготовка; ортилия однобокая (*Orthilia secunda* (L.) House); бесплодие; привычное невынашивание.

Fadeeva N.I., Skoropatskaja O.A., Levchenko I.M., Kuznetsova T.A., Markova E.A.
*Altai State Medical University,
 Recovery gynecological center «Lenar», Barnaul*

PREPARING FOR PREGNANCY PATIENTS WITH CHRONIC ENDOMETRITIS AND ITS EFFECTIVENESS

The purpose of this research – comparative efficiency evaluation of pregravidary preparation with use phyto- or physical therapy at patients with a chronic endometritis.

Materials and methods. We conducted a prospective kogortny research which included 309 patients. Everything conducted earlier a course of complex therapy of a chronic endometritis after which pregnancy didn't occur within 10 months. Depending on tactics of further maintaining the patient were divided into two groups (the main and group of comparison).

Patients of a primary group (n = 249), received pregravidary preparation depending on which option they were divided into two subgroups. Patients of the first main subgroup (n = 148) received 2,5 mg in days of water extract of an ortiliya one-si-

ded during three menstrual cycles. Patients of the second main subgroup (n = 101) received the combined physiotreatment within one and a half months.

Patients of group of comparison (n = 60) refused any option of pregravidary preparation, waiting tactics was offered them.

Results and their discussion. Efficiency of pregravidary preparation was proved twice more often by the occurred pregnancies in a primary group, than in group of comparison. Frequency of approach of pregnancies didn't depend on option of pregravidary preparation (72,9 % and 81,2 %; p ? 0,05), but reproductive losses were significantly higher at the patients who were receiving physiotreatment and not receiving pregravidary preparation in comparison with the patients receiving phytotherapy (7,9 %, 10 % and 4,7 %; p ? 0,05). The patients receiving pregravidary preparation had an identical course of pregnancy, childbirth and the postnatal period and less complicated, than at patients without pregravidary preparation.

Conclusion. Carrying out pregravidary preparation to patients with infertility against the background of a chronic endometritis extract of an ortiliya one-sided or physiotreatment leads to approach of pregnancy and its safe completion by childbirth significantly more often, than in the absence of that. Thus, extract of an ortiliya one-sided can be recommended, along with traditional physical therapy, for patients with a chronic endometritis at a stage of pregravidary preparation.

Key words: *chronic endometritis; pregravid preparation; ortiliya sided (Orthilia secunda (L.) House); infertility; habitual miscarriage.*

Прегрavidарная подготовка пациенток с экстрагенитальными и гинекологическими заболеваниями является наиболее эффективным методом, повышающим частоту наступления беременности и её благополучных исходов. У пациенток с бесплодием и/или привычным невынашиванием наиболее часто диагностируемой патологией является хронический эндометрит. Устранение поствоспалительных изменений (фиброзные изменения сосудов, нарушения рецепции к гормонам и дисфункции местного иммунитета) представляется сложной задачей. Отсутствие единого подхода к решению этой задачи, закрепленного в стандартах ведения, обуславливает необходимость разработки эффективных и доступных методик реабилитации.

Цель исследования – сравнительная оценка эффективности прегрavidарной подготовки с использованием фито- или физиотерапии у пациенток с хроническим эндометритом.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Нами было проведено проспективное когортное исследование, в которое были включены 309 пациенток. Всем ранее был проведен курс комплексной терапии хронического эндометрита, после которого беременность не наступила в течение 10 месяцев.

Критерии включения в исследование: бесплодие в браке 1-5 лет; наличие гистологически подтвержденного хронического эндометрита; возраст до 35 лет; двухфазный менструальный цикл; фертильная спермограмма мужа.

Критерии исключения из исследования: трубноперитонеальное бесплодие; аденомиоз II-III ст.; наружный генитальный эндометриоз; соматические заболевания в стадии суб- и декомпенсации.

В исследование были включены пациентки, которым ранее был проведен курс комплексной тера-

пии эндометрита, после которого беременность не наступила в течение 10 месяцев. В зависимости от тактики дальнейшего ведения все женщины были разделены на две группы.

В основную группу было включено 249 пациенток (80,6 %), которым была проведена прегрavidарная подготовка. В зависимости от варианта прегрavidарной подготовки, пациентки были разделены на две подгруппы.

Первую основную подгруппу составили 148 пациенток (59,4 %), имевших сочетанную гинекологическую патологию (бессимптомная интерстицио-субсерозная миома матки в виде зачатков узла, эхоскопические маркеры аденомиоза без клинических проявлений) как относительные противопоказания к физиотерапии, а также те пациентки, которые отказались от проведения физиопроцедур. Все женщины получали 2,5 мг в сутки водного экстракта ортилии однократно в течение трех менструальных циклов.

Во вторую основную подгруппу исследования были включены 101 пациентка (40,6 %), которые получали в качестве прегрavidарной подготовки преформированные факторы и аппаратную физиотерапию. Для реабилитации использовались сульфидные иловые грязи высокой степени минерализации (озеро Мармьшанское, Алтайский край) аппликационно на низ живота и крестцово-копчиковую зону и тампонирование заднего свода влагалища. Через два часа после сеанса пелоидотерапии проводилась одна из следующих физиопроцедур:

1. Лазеротерапия аппаратом серии «РИКТА» (длина волны $\lambda = 0,89 \pm 0,06$ мкм; частота 2 Гц., номинальная импульсная мощность $P_i = 4$ Вт и 8 Вт). Проводилось облучение области матки и боковых сводов влагалища по 2-3 поля в течение 4-6 мин. Затем воздействовали на одно поле в области наружного зева шейки матки в течение 1 мин. Количество процедур на курс – 9-12.
2. Синусоидальная стимуляция модулированными токами в проекции матки в невыпрямленном режиме (P1), с частотой модуляции 30-50 Гц, глубиной силы тока до 100 %, продолжительностью процедуры 20-25 мин. На курс 15-20 ежедневных процедур.
3. Влагалищный ультразвук излучателем ИУТ-2, интенсивностью воздействия 0,4-0,7 Вт/см², в неп-

Корреспонденцию адресовать:

СКОРОПАЦКАЯ Ольга Алексеевна,
656038, Алтайский край, г. Барнаул, пр. Ленина, д. 40,
ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России.
Тел.: +7-906-942-91-38; +7-961-993-75-34.
E-mail: lipsi-gutan@yandex.ru

рерывном режиме, 6-8 мин., ежедневно, до 15 процедур на курс.

В группу сравнения вошли 60 пациенток (19,4 %), которые выбрали выжидательную тактику в течение 6 месяцев.

Наше исследование проводилось в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2000 г. и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 г. № 266.

Анализ перинатального анамнеза пациенток первой основной подгруппы показал значимую отягощенность в сравнении с таковой в других группах по частоте маловесности при рождении (13,63 %; 1,67 % и 0 %; $p < 0,05$). Чаще отмечена наследственная отягощенность по риску тромбофилии (29,55 %; 1,67 % и 0 %; $p < 0,05$), гипертонической болезни (43,18 %; 16,67 % и 0 %; $p < 0,05$), сахарному диабету (41,67 %; 31,82 %, 0 %; $p > 0,05$).

В первой основной подгруппе достоверно чаще отмечены наличие патологии гемостаза (тромбоцитопатия, тромбоцитопения) (7,95 % и 37,8 %; $p < 0,05$) и соматической патологии (71,6 % и 35 %; $p < 0,05$).

Гинекологический анамнез пациенток первой основной подгруппы значимо чаще был отягощен бесимптомной интерстицио-субсерозной миомой матки в виде зачатков узла (27,02 %; 1,9 % и 0 %; $p < 0,05$) и эхоскопическими маркерами аденомиоза без клинических проявлений (10,1 %; 4,9 % и 0 %; $p < 0,05$).

Акушерский анамнез пациенток первой основной подгруппы был более отягощен, по сравнению с прочими, репродуктивными потерями и внутриматочными вмешательствами (табл. 1).

Клинические характеристики менструальной функции в группах сравнения не имели различий.

В первой основной подгруппе до лечения в два раза чаще выявлялись эхоскопические признаки ис-

Таблица 1
Характеристика акушерского анамнеза в группах исследования

	Первая основная подгруппа (n = 148)	Вторая основная подгруппа (n = 101)	Группа сравнения (n = 60)	p
Репродуктивные потери	60,1 % n = 89	31,9 % n = 32	25 % n = 15	< 0,05
Медицинский аборт	11,4 % n = 17	17,8 % n = 18	23,3 % n = 14	> 0,05
Внутриматочные манипуляции (abrasio)	75,6 % n = 112	30,6 % n = 31	25 % n = 15	< 0,05
Срочные роды без осложнений в анамнезе	10,1 % n = 15	9,9 % n = 10	25 % n = 15	> 0,05

тончения эндометрия – менее 8-10 мм. Прочие ультразвуковые признаки по группам значимо не отличались. У пациенток всех групп в базальном слое эндометрия были выявлены четкие гиперэхогенные образования до 0,1-0,2 см (очаги фиброза, склероза или кальциноза) (табл. 2).

По данным гистероскопии, у пациенток первой основной подгруппы достоверных различий не выявлено (табл. 3).

Диагноз хронического эндометрита был установлен по классическим гистологическим признакам у всех пациенток (воспалительные инфильтраты, наличие плазматических клеток, очаговый фиброз стромы, склеротические изменения стенок спиральных артерий эндометрия), без значимого различия в группах.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Эффективность прегравидарной подготовки у всех пациенток оценивалась в течение 6 месяцев (табл. 4). Наступление беременности и её благополучное завершение родами значимо чаще имело место у пациен-

Сведения об авторах:

ФАДЕЕВА Наталья Ильинична, доктор мед. наук, доцент, кафедра акушерства и гинекологии с курсом ПДО, ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России, г. Барнаул, Россия. E-mail: akgin1@agmu.ru

СКОРОПАЦКАЯ Ольга Алексеевна, аспирант, кафедра акушерства и гинекологии с курсом ПДО, ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России, г. Барнаул, Россия. E-mail: lipsi-gutan@yandex.ru

ЛЕВЧЕНКО Ирина Михайловна, канд. мед. наук, директор, гинекологический восстановительный центр «Лэнар», г. Барнаул, Россия. E-mail: august789@mail.ru

КУЗНЕЦОВА Татьяна Александровна, канд. мед. наук, ассистент, кафедра акушерства и гинекологии с курсом ПДО, ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России, г. Барнаул, Россия. E-mail: akgin1@agmu.ru

МАРКОВА Елена Александровна, канд. мед. наук, доцент, кафедра акушерства и гинекологии, ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России, г. Барнаул, Россия. E-mail: akgin1@agmu.ru

Information about authors:

FADEEVA Natalia Ilinichna, doctor of medical sciences, docent, department of obstetrics and gynecology, Altai State Medical University, Barnaul, Russia. E-mail: akgin1@agmu.ru

SKOROPATSKAJA Olga Alekseevna, postgraduate student, department of obstetrics and gynecology, Altai State Medical University, Barnaul, Russia. E-mail: lipsi-gutan@yandex.ru

LEVCHENKO Irina Michailovna, candidate of medical sciences, director, Gynecologic Recovery Center «Lenar», Barnaul, Russia. E-mail: august789@mail.ru

KUZNETSOVA Tatyana Michailovna, candidate of medical sciences, docent, department of obstetrics and gynecology, Altai State Medical University, Barnaul, Russia. E-mail: akgin1@agmu.ru

MARKOVA Elena Alexandrovna, candidate of medical sciences, docent, department of obstetrics and gynecology, Altai State Medical University, Barnaul, Russia. E-mail: akgin1@agmu.ru

Таблица 2
Эхоскопические проявления хронического эндометрита у пациенток в группах сравнения

	Первая основная подгруппа (n = 148)	Вторая основная подгруппа (n = 101)	Группа сравнения (n = 60)	p
Неоднородность структуры и неровность контуров эндометрия	35,1 % n = 52	19,8 % n = 20	25 % n = 15	> 0,05
Истончение эндометриального слоя (менее 8-10 мм)	15 % n = 15	8 % n = 8	5 % n = 3	< 0,05

ток, получивших прегравидарную подготовку вне зависимости от её метода, чем у беременных без таковой. Репродуктивные потери значимо чаще были у пациенток без прегравидарной подготовки.

Репродуктивные потери беременностей, наступивших после комплексного лечения хронического эндометрита с применением орtilии однобокой в течение 3 менструальных циклов, отмечены в 4,7 % случаев и представлены замершей беременностью раннего срока (5 пациенток) и внематочной беременностью (2 пациентки). На фоне комплексного физиолечения в течение 1 месяца репродуктивные потери отмечены в 7,9 % случаев и представлены самопроизвольным выкидышем раннего срока.

Течение беременности и родов во всех группах достоверно не отличалось, хотя частота абдоминального родоразрешения была выше общепопуляционной, что обусловлено более страшим возрастом и высокой отягощенностью соматического и репродуктивного здоровья.

ВЫВОДЫ:

1. Прегравидарная подготовка у пациенток с бесплодием на фоне хронического эндометрита фитотерапией или физиолечением достоверно повышает частоту наступления беременности и её благополучного завершения родами, чем у пациенток, не получавших таковой.
2. Эффективность применения экстракта орtilии однобокой в прегравидарной подготовке пациенток с хроническим эндометритом идентична таковой при использовании общепринятой физиотерапии.

Таблица 3
Сравнительная характеристика результатов гистероскопии по группам

	Первая основная подгруппа (n = 148)	Вторая основная подгруппа (n = 101)	Группа сравнения (n = 60)	p
Гипертрофия слизистой оболочки, в том числе очаговая	10,1 % n = 15	6,9 % n = 7	3,3 % n = 2	> 0,05
Неравномерная толщина эндометрия (чередование очагов гипо- и гипертрофии)	21,6 % n = 32	34,7 % n = 35	25 % n = 15	> 0,05
Гипотрофия слизистой	20,9 % n = 31	12,9 % n = 13	16,7 % n = 10	> 0,05

Таблица 4
Эффективность прегравидарной подготовки по группам

	Первая основная подгруппа (n = 148)	Вторая основная подгруппа (n = 101)	Группа сравнения (n = 60)	p
Количество беременностей	72,9 % n = 108	81,2 % n = 81	48,3 % n = 29	< 0,05
Средний срок наступления беременности (месяц)	2,24 мес	3,4 мес	5,3 мес	> 0,05
Репродуктивные потери, в т.ч. эктопическая беременность	4,7 % n = 7	7,9 % n = 8	16,7 % n = 10	< 0,05
Преждевременные роды	-	0,9 % n = 1	3,3 % n = 2	
Срочные роды без осложнений	95,3 % n = 103	90,1 % n = 73	72,4 % n = 21	> 0,05
Кесарево сечение	97,1 % n = 100	95,9 % n = 70	95,2 % n = 20	> 0,05

3. Применение экстракта орtilии однобокой на этапе прегравидарной подготовки пациенток с бесплодием на фоне хронического эндометрита приводит к значимому снижению репродуктивных потерь, по сравнению с использованием физиотерапии.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES:

1. Maltseva LI, Smolina GR, Yupatov EJ. Chronic endometritis and pelvic pain. *Obstetrics, Gynecology and Reproduction*. 2012; 6 (3): 23-27. Russian (Мальцева Л.И., Смолина Г.Р., Юпатов Е.Ю. Хронический эндометрит и тазовая боль // Акушерство, гинекология и репродукция. 2012. Т. 6, № 3. С. 23-27.)
2. Grishhenko NG, Kotlik JuA, Vesich TL et al. Optimization of the results of in vitro fertilization programs using exogenous nitric oxide to increase the receptivity of the endometrium. *Tavrisheskiy Mediko-Biologicheskiy Vestnik*. 2012; 15 (2): 80-82. Russian (Грищенко Н.Г., Котлик Ю.А., Весич Т.Л. и др. Оптимизация результатов программ ЭКО при использовании экзогенного оксида азота для повышения рецептивности эндометрия // Таврический медико-биологический вестник. 2012. Т. 15, № 2. С. 80-82.)
3. Lebovitz O, Orvieto R. Treating patients with «thin» endometrium – an ongoing challenge. *Gynecol. Endocrinol.* 2014; 30 (6): 409-414.
4. Lomboeva S.S., Tanhaeva L.M., Olennikov D.N. The dynamics of the accumulation of flavonoids in the ground part of *Ortilia secunda* (L.) House. *Chemistry of plant raw material*. 2008; (3): 83-88. Russian (Ломбоева С.С., Танхаева Л.М., Оленников Д.Н. Динамика накопления флавоноидов в наземной части Орtilии Однобокой (*Ortilia secunda* (L.) House). Химия растительного сырья. 2008. № 3. С. 83-88.)
5. Taranina TS, Fadeeva NI, Mazko ON, Penzina TN, Bolgova TA, Skoropackja OA. Comparative score morphology of the rat's endometrium for experimental treatment of endometritis WITH broth *Orthilia secunda* (L.) House and nimesulide. *Medical science and education of Ural*. 2015; (1): 55-59. Russian (Таранина Т.С., Фадеева Н.И., Мазко О.Н., Пензина Т.Н., Болгова Т.А., Скоропаккая О.А. Сравнительная характеристика

- ристка морфологии эндометрия крыс в процессе лечения экспериментального эндометрита отваром ортилии однобокой (*Orthilia secunda* (L.) House) и нимесулидом // Медицинская наука и образование Урала. 2015. № 1. С. 55-59.)
- Verlan NV, Ubeeva IP, Nicolaev SM, Botoeva EA. Influence of the dry extract of the *orthilia secunda* (L.) house on a current of the experimental endometritis. *Siberian Medical Journal (Irkutsk)*. 2009; (7): 218-220. Russian (Верлан Н.В., Убеева И.П., Николаев С.М., Ботоева Е.А. Влияние сухого экстракта Ортилии Однобокой на течение экспериментального эндометрита // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). 2009. № 7. С. 218-220.)
 - Clinical Laboratory Services. National leadership /ed. VV Dolgov, VV Menshikov. M., 2012. 928 p. Russian (Клиническая лабораторная диагностика. Национальное руководство /под ред. В.В. Долгов, В.В. Меньшиков. М., 2012. 928 с.)
 - Stewart WE. The interferon system. NY., 1979. 464 p.
 - Ozerskaya IA. Sonography in Gynecology. 2nd edition. VIDAR, 2013. 564 p. Russian (Озерская И.А. Эхография в гинекологии. 2-е издание. ВИДАР, 2013, 564 с.)
 - Bulanov MN. Ultrasonic Gynecology. A course of lectures in 2 volumes. VIDAR, 2014. 568 p. Russian (Буланов, М.Н. Ультразвуковая гинекология. Курс лекций в 2-х томах. ВИДАР, 2014. 568 с.)
 - Developing pregnancy. Materials to the guidelines of the MARS /ed. VE Radzinsky. M., 2015. 24 p. Russian (Неразвивающаяся беременность. Материалы к методическим рекомендациям МАРС /под ред. В.Е. Радзинского. М., 2015. 24 с.)
 - Suhiih GT, Shurshalina AV. Chronic endometritis: Guide. M., 2013. 64 p. Russian (Сухих Г.Т., Шуршалина А.В. Хронический эндометрит: Руководство. М., 2013. 64 с.)
 - Danusevich IN, Kozlova LS, Suturaeva LV, Iljin VP, Beketova IS. Status of main components of immunity in women with reproductive disorders with chronic endometritis and in its absence. *Bulletin of the East Siberian Scientific Center of the Academy of Medical Sciences*. 2012; 3 (2): 72-74. Russian (Данусевич И.Н., Козлова Л.С., Сутурина Л.В., Ильин В.П., Бекетова И.С. Состояние основных звеньев иммунной системы у женщин с репродуктивными нарушениями на фоне хронического эндометрита и при его отсутствии // Бюллетень ВШЦ СО РАМН. 2012. № 3 (2). С. 72-74.)



Статья поступила в редакцию 30.01.2017 г.

Марочко К.В., Артымук Н.В.

Кемеровский государственный медицинский университет,
г. Кемерово

ВОЗМОЖНОСТИ ИНТЕРФЕРОНОТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ ЖЕНЩИН, ИНФИЦИРОВАННЫХ ВИРУСОМ ПАПИЛЛОМЫ ЧЕЛОВЕКА ВЫСОКОГО ОНКОГЕННОГО РИСКА

Вирус папилломы человека (ВПЧ) – наиболее распространенная инфекция, передаваемая половым путем, во всем мире. Около 99 % случаев рака шейки матки связано с персистирующей инфекцией, вызванной ВПЧ высокого онкогенного риска. С момента заражения ВПЧ до развития рака шейки матки может пройти более 10 лет. В большинстве случаев ВПЧ инфекция имеет транзиторный характер и в течение 1 года возможна самостоятельная элиминация вируса. Доказано, что дальнейшее течение инфекции зависит от местного и системного иммунного ответа, таким образом, целесообразным является применение иммунокорректирующей терапии. Во многих исследованиях была показана эффективность интерферона альфа в комплексной терапии ВПЧ инфекции.

Цель – определить эффективность интерферона альфа-2b в снижении вирусной нагрузки у женщин репродуктивного возраста, инфицированных ВПЧ высокого онкогенного риска (ВПЧ-ВР).

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 60 женщин, инфицированных ВПЧ высокого риска. Качественное и количественное определение ВПЧ-ВР (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59) в образцах проводилось с помощью ПЦР в режиме real-time. Было сформировано две группы пациенток: 1 группа (n = 30) получали препарат интерферона альфа в виде ректальных суппозитория, 2 группа (n = 30) не получали препарат. Через 1 месяц было проведено контрольное исследование. Средний возраст в 1 группе – 31,7 ± 1,6 лет, во 2 группе – 35,0 ± 1,6 лет (p = 0,08). В 1 группе моноинфекция диагностирована в 72,4 % случаев, сочетанная инфекция в 27,6 % случаев, во 2 группе – в 64,3 % и 35,7 % случаев, соответственно.

Результаты. Средняя вирусная нагрузка в 1 группе составила 3,5 ± 0,2 Lg (ВПЧ/10⁵ клеток), во 2 группе – 3,4 ± 0,3 Lg (p = 0,473). Клинически значимая вирусная нагрузка преобладала в 1 группе (41,4 %), малозначимая вирусная нагрузка – во 2-й группе (42,9 %). Средняя вирусная нагрузка при контрольном обследовании в 1 группе – 1,9 ± 0,3 Lg (ВПЧ/10⁵ клеток); во 2 группе – 2,8 ± 0,4 Lg (p = 0,04). Различия вирусной нагрузки во время первого обследования и через месяц были статистически значимы в обеих группах (p < 0,05). В 1-й группе элиминация ВПЧ произошла в 34,5 % случаев, во 2-й группе – в 28,6 %. Вирусная нагрузка в группе, где применялся интерферон альфа-2b, снизилась на 45,5 %, в группе сравнения – только на 18,3 % (p = 0,01).

Заключение. Интерферон альфа-2b эффективен в снижении вирусной нагрузки у ВПЧ-инфицированных женщин репродуктивного возраста. Необходимо последующее наблюдение за пациентками, чтобы определить, насколько эта схема эффективна.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: интерферон; вирус папилломы человека; вирусная нагрузка.

Marochko K.V., Artymuk N.V.

Kemerovo State Medical University, Kemerovo

INTERFERON IN THE TREATMENT OF WOMEN INFECTED WITH HIGH-RISK HUMAN PAPILLOMAVIRUS

Human papillomavirus (HPV) is the most common sexually transmitted infection worldwide. About 99 % of cervical cancer is caused by persistent infection with high-risk types of HPV. It can take over 10 years from the time of an initial human papil-

lomavirus infection until a cervical cancer. In most cases, HPV infections are transient and go away within 1 year. There is evidence that cell mediated immune responses of the host, both systemic and local, are important determinants of the course of infection, thus, it is reasonable to use immunocorrective therapy. Many studies have demonstrated the effectiveness of interferon alpha in complex therapy of HPV infection.

The aim – to determine the efficacy of interferon alpha-2b in reducing the viral load of high-risk HPV among infected women of reproductive age.

Materials and methods. 60 high-risk HPV positive women were included in the study. Qualitative and quantitative determination of high-risk HPV (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59) was carried out by PCR in real time. Patients were randomized into two groups: group 1 (n = 30) received alfa-interferon in the form of rectal suppositories; group 2 (n = 30) did not receive the drug. Control study was conducted 1 month later. The average age in group 1 was $31,7 \pm 1,6$ years, in group 2 – $35,0 \pm 1,6$ years ($p = 0,08$). In group 1 mono-infection diagnosed in 72,4 % of cases, mixed infection in 27,6 % of cases in group 2 – at 64,3 % and 35,7 %, respectively.

Results. The average viral load was $3,5 \pm 0,2$ Lg (HPV on 10^5 cells) in group 1 and $3,4 \pm 0,3$ in group 2 ($p = 0,473$). Clinically significant viral load dominated in group 1 (41,4 %), insignificant viral load was dominated in group 2 (42,9 %). After 1 month the average viral load was $1,9 \pm 0,3$ Lg (HPV on 10^5 cells) in group 1 and $2,8 \pm 0,4$ Lg in group 2 ($p = 0,04$). There were statistically significant difference in both groups before and after 1 month ($p < 0,05$). Elimination of HPV occurred in 34,5 % of cases in group 1 and at 28,6 % of cases in group 2. The viral load in the group that used interferon alfa-2b decreased by 45,5 %, in the comparison group only 18,3 %.

Conclusion. The treatment with interferon alfa-2b is effective in reducing viral load in HPV infected women of reproductive age. Long-term follow-up observation of this cohort is needed and further study of effective treatment regimens. Long-term follow-up observation of this cohort is needed, in order to assess whether this regimen is effective.

KEY WORDS: interferon alpha; human papillomavirus; viral load.

Вирус папилломы человека (ВПЧ) является главным этиологическим фактором рака шейки матки (РШМ). Именно длительная персистенция ВПЧ высокого онкогенного риска (ВПЧ-ВР) провоцирует развитие предраковых и раковых изменений шейки матки [1].

По данным Hugo De Vuyst (2009), в Европе ВПЧ выявляется у 60-80 % молодых женщин в возрасте до 30 лет. Пик инфицированности приходится на возрастную группу 20-29 лет. После 30 лет инфицированность постепенно снижается, к 50 годам устанавливается на уровне не более 5 % [2]. Сведения о частоте инфицированности ВПЧ женского населения в России противоречивы и составляют от 10 до 75 %. В эпидемиологическом обзоре Абрамовских О.С. и соавт. (2016) показана распространенность папилломавирусной инфекции (ПВИ) на некоторых территориях: в Хабаровском крае – 10 %, в Московском регионе – 14 %, в Екатеринбурге – 20,8 %, в Иркутске – 28 %, в Алтайском крае – 35 %, в Челябинске – 43,9 %, в Санкт-Петербурге – 56,2 %, в Республике Тыва – 74,4 % [3]. Среди 150 обследованных женщин Кемеровской области ВПЧ обнаружен у 49,3 % [4], в большинстве случаев ДНК ВПЧ-ВР был выявлен у женщин младше 45 лет [5].

При инфицировании ВПЧ у большинства женщин (около 80 %) происходит элиминация в течение 9-15 месяцев от момента заражения без применения лечебных процедур. Тот факт, что при персистенции ВПЧ развитие рака шейки матки происходит у 10-20 % женщин, говорит, что только наличие ВПЧ-ВР не является достаточным условием для канцерогенеза [6].

Одним из факторов, определяющих исход ПВИ-ассоциированного заболевания шейки матки, является дисбаланс межклеточной кооперации локальных факторов иммунитета, механизм регуляции которых тесно связан с продукцией цитокинов [7, 8].

Было установлено, что при всех вариантах клинического течения ВПЧ-инфекции уровень интерлейкина-2 был статистически значимо ниже по сравнению с группой контроля ($p < 0,001$) [9]. В другом исследовании подтверждена недостаточная выработка интерферона альфа и фактора некроза опухоли, что способствует поддержанию длительной персистенции вируса и обуславливает в дальнейшем опухолевую трансформацию эпителиальных клеток [7]. Состояние иммунной системы исследовалось у беременных женщин с ПВИ, в исследуемой группе наблюдалось нарушение местного иммунитета (достоверное повышение содержания IgG, изменение уровней провоспалительных цитокинов, особенно выраженные при ВПЧ-ВР) [10].

Учитывая полученные в исследованиях данные о дисбалансе в иммунной системе при ВПЧ инфекции, целесообразным является назначение иммунокорректирующей терапии. Эффективных препаратов, избирательно воздействующих на ВПЧ, не существует, в настоящее время для элиминации ВПЧ и снижения количества рецидивов дисплазии эпителия шейки матки все чаще назначают противовирусные и иммунокорректирующие препараты [11].

В нашей стране для лечения ВПЧ-инфекции широко распространено применение интерферона-альфа (ИФН- α), который обладает противовирусным, иммуномодулирующим и антипролиферативным действием [12]. В основном лечение ИФН- α рассматривается в контексте комплексной терапии ВПЧ-ассоциированных поражений шейки матки. Доказана эффективность ИФН- α в терапии плоскоклеточных интраэпителиальных поражений шейки матки низкой степени тяжести, ассоциированных с ВПЧ-ВР, где наблюдалось в том числе достоверное снижение коли-

Корреспонденцию адресовать:

АРТЫМУК Наталья Владимировна,
650029, г. Кемерово, ул. Ворошилова, 22а,
ГБОУ ВПО КеМГМА Минздрава России.
Тел.: 8 (3842) 39-22-15; +7-923-610-66-40.
E-mail: artymuk@gmail.com

чества ВПЧ [13, 14]. Также получены подтверждения, что дополнение электрохирургического метода лечения иммунотерапией интерферонами-альфа-2b позволяет достигнуть элиминации ВПЧ в 2,2 раза чаще у пациенток с интраэпителиальным поражением шейки матки высокой степени тяжести (CIN 2-3), чем в группе, где применялось только деструктивное лечение [15].

Цель исследования — определить эффективность интерферона-альфа-2b (Виферон, суппозитории ректальные) в снижении вирусной нагрузки у женщин репродуктивного возраста, инфицированных ВПЧ высокого онкогенного риска.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В исследовании приняли участие 60 женщин с подтвержденным по ПЦР диагнозу инфицирования ВПЧ высокого риска (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 генотипов).

Материал для исследования был взят с шейки матки при помощи урогенитального зонда типа А, после чего был перемещен в пробирку типа «Эпендорф» с транспортной средой и доставлен в лабораторию.

Качественное и количественное определение ВПЧ-ВР в образцах проводилось с помощью тест-системы РеалБест ДНК ВПЧ ВКР скрин (комплект для выявления ДНК ВПЧ 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66 и 68 типов методом ПЦР в режиме real-time. В анализируемых образцах дополнительно оценивается содержание ДНК гена HMBS человека с целью валидации качества забора материала и повышения достоверности результатов количественного определения ВПЧ-ВР.

Перед началом исследования у всех участников оценивались критерии включения/исключения.

Критериями включения в исследование были: пациенты амбулаторного приема; подписанное информированное согласие; репродуктивный возраст (18-45 лет); лабораторно подтвержденное наличие ВПЧ-ВР.

К критериям исключения относились: отказ от участия в исследовании; беременность; лактация; менструальные кровянистые выделения на момент проведения исследования; интравагинальное введение лекарственных средств или использование спермицидов (менее чем за неделю до начала исследования); рак шейки матки; аллергические реакции к компонентам препарата.

Для оценки эффективности препарата были сформированы две группы пациентов: 1 группа (основная) — женщины с ВПЧ-ВР (n = 30), получавшие препарат в течение 10 дней; 2 группа (сравнения) — женщины с ВПЧ-ВР, не получавшие препарат (n = 30). Женщинам основной группы был назначен ин-

терферон-альфа-2b в виде суппозиторий для ректального применения в дозировке 1000000 МЕ (согласно инструкции РЛС). Длительность лечения составила 10 дней.

Через 1 месяц в обеих группах проведено контрольное исследование, включающее в себя: выявление ВПЧ-ВР, генотипирование и определение вирусной нагрузки в образцах. Также у женщин основной группы путем опроса регистрировалось наличие/отсутствие нежелательных явлений от применения препарата.

Из основной группы была исключена одна женщина в связи с беременностью раннего срока. Из группы сравнения завершили исследование 28 женщин (2 пациентки не явились на контрольное обследование).

Статистическая обработка была проведена с помощью пакета прикладных программ «Statistica 6.0». Значения представлены в виде средней арифметической и ее стандартной ошибки ($M \pm m$). Сравнение количественных данных двух независимых выборок проводилось с использованием U-теста Манна-Уитни. Сравнение количественных данных внутри групп проводилось с помощью непараметрического критерия Вилкоксона. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез был принят на уровне $p < 0,05$.

Средний возраст в основной группе — $31,7 \pm 1,6$ лет, в группе сравнения — $35,0 \pm 1,6$ лет ($p = 0,08$).

При генотипировании установлено, что в 1-й группе моноинфекция диагностирована в 72,4 % случаев, сочетанная инфекция — в 27,6 % случаев, во 2-й группе — 64,3 % и 35,7 % случаев, соответственно (табл. 1 и 2).

При моноинфекции чаще встречается ВПЧ 16-го типа. В обеих группах не было выявлено 33 и 45 типов ВПЧ-ВР.

При сочетанной инфекции в основной группе преобладают ВПЧ 51 и 52 типов, в группе сравнения —

Таблица 1
Количество генотипов ВПЧ-ВР при моноинфекции

Генотип ВПЧ	Основная группа (n = 21)		Группа сравнения (n = 18)	
	абс.	%	абс.	%
16	6	28,6	5	27,8
18	1	4,8	3	16,7
31	2	9,5	2	11,1
35	1	4,8	-	-
39	1	4,8	-	-
51	3	14,2	2	11,1
52	2	9,5	-	-
56	3	14,2	1	5,5
58	1	4,8	4	22,2
59	1	4,8	1	5,5

Сведения об авторах:

МАРОЧКО Кристина Владимировна, аспирант, кафедра акушерства и гинекологии № 2, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России. E-mail: vi-niska@mail.ru

АРТЫМУК Наталья Владимировна, доктор мед. наук, профессор, зав. кафедрой акушерства и гинекологии № 2, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России. E-mail: artymuk@gmail.com

ВПЧ 16, 18 и 52 типов. В обеих группах не был выявлен только 35-й генотип ВПЧ-ВР. У одной пациентки было выявлено сочетание 6 генотипов ВПЧ-ВР – 18, 31, 33, 45, 52 и 56.

Количественная концентрация ДНК ВПЧ-ВР выявлялась в Lg ($ВПЧ/10^5$ клеток).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

После количественного определения ДНК ВПЧ-ВР установлено, что до лечения в основной группе преобладала клинически значимая вирусная нагрузка (41,4 %), в группе сравнения – преимущественно малозначимая вирусная нагрузка (42,9 %). Данные о вирусной нагрузке представлены на рисунке 1.

Средняя вирусная нагрузка в основной группе составила $3,5 \pm 0,2 Lg$, в группе сравнения – $3,4 \pm 0,3 Lg$ ($p = 0,473$).

Контрольный забор материала был произведен через 1 месяц после начала исследования (рис. 2).

Различия в вирусной нагрузке (при первом обследовании и контрольном через 1 месяц), как в основной группе ($p < 0,001$), так и в группе сравнения, статистически значимы ($p = 0,01$). Прекращение выделения ВПЧ-ВР также наблюдалось в обеих группах. Так, в 1-й группе отрицательный результат ПЦР-теста был достигнут в 34,5 % случаев (в т.ч. у 2 женщин с сочетанной инфекцией), во 2 группе – в 28,6 % случаев.

При сравнении диаграмм видно, что в группе сравнения остался прежний процент женщин с повышен-

Таблица 2
Количество генотипов ВПЧ-ВР при сочетанной инфекции

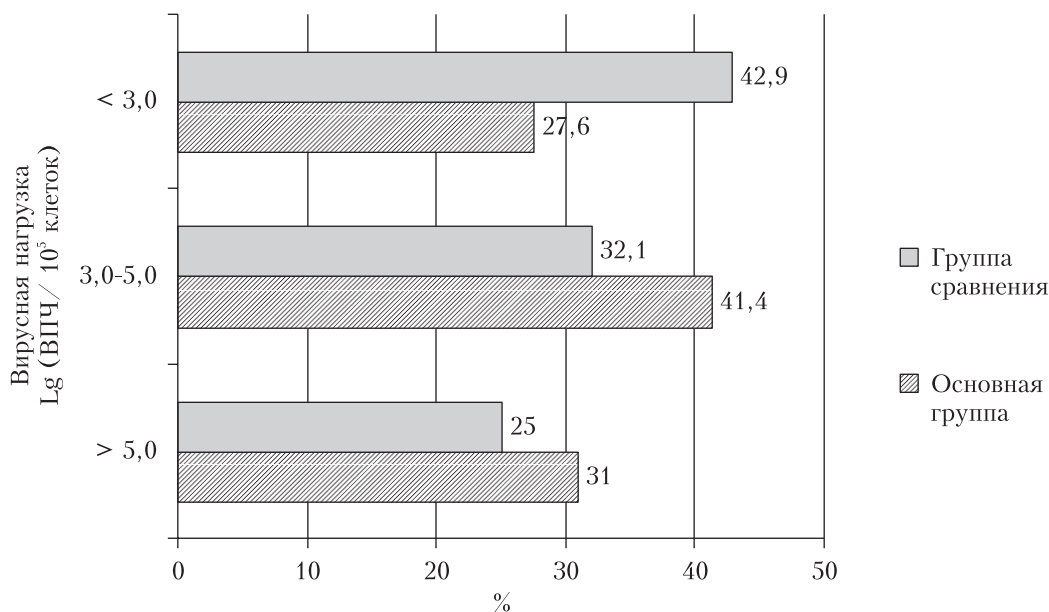
Генотип ВПЧ	Основная группа (n = 18)*		Группа сравнения (n = 29)*	
	абс.	%	абс.	%
16	2	11,1	7	24,2
18	-	-	5	17,3
31	2	11,1	4	13,8
33	1	5,5	2	6,9
39	2	11,1	1	3,4
45	1	5,5	1	3,4
51	3	16,8	1	3,4
52	5	27,8	6	20,8
56	-	-	1	3,4
58	-	-	1	3,4
59	2	11,1	-	-

Примечание: *n - количество выявленных генотипов в группе.

ной вирусной нагрузкой ($> 5,0 Lg$) ВПЧ-ВР (25 %), тогда как в основной группе этот показатель снизился с 31 % до 13,8 %. Также заметны отличия и при сравнении ВПЧ с клинически значимой вирусной нагрузкой (3,0-5,0 Lg), где снижение показателя в 1-й группе составило 24,2 %, во 2-й группе – только 10,7 %. В целом вирусная нагрузка в группе, где применялся интерферон-альфа-2b, снизилась на 45,5 %, в группе сравнения – на 18,3 % ($p = ,01$).

Средняя вирусная нагрузка при контрольном обследовании составила: в основной группе – $1,9 \pm 0,3$;

Рисунок 1
Вирусная нагрузка в исследуемых группах (после первого обследования)



Information about authors:

MAROCHKO Kristina Vladimirovna, postgraduate student, department of obstetrics and gynecology N 2, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia. E-mail: vi-nis-ka@mail.ru

ARTYMUК Natalia Vladimirovna, doctor of medical sciences, professor, head of department of obstetrics and gynecology N 2, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia. E-mail: artymuk@gmail.com

Рисунок 2



в группе сравнения – $2,8 \pm 0,4$ (ВПЧ/10⁵ клеток), что также является статистически значимым различием ($p = 0,04$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Таким образом, прекращение выделения ВПЧ высокого онкогенного риска встречалось в обеих группах (элиминация в 1-й группе произошла в 34,5 % случаев, во 2-й группе – в 28,6 %), но в основной группе снижение вирусной нагрузки статистически значимо выше, чем в группе без применения интерферона-альфа-2b ($p = 0,04$). При сравнении снижения вирусной нагрузки в процентном отношении в каждой группе также установлены статистически значимые различия ($p = 0,01$), что свидетельствует об эффективности проведенной иммунокорректирующей терапии.

В научных публикациях в основном встречается оценка вирусной нагрузки и элиминации ВПЧ через 3-6 месяцев. В нашем исследовании показано, что ВПЧ инфекция способна к регрессии даже в течение 1 месяца. Полученный результат говорит о наличии у обследуемых женщин транзиторной инфекции. Напротив, увеличение вирусной нагрузки в исследуемых группах может свидетельствовать о длительной персистенции ВПЧ-ВР.

Эффективность использования интерферона-альфа-2b сопоставима с данными литературы, так при использовании свечей Виферон вагинально элиминация отмечена в 38,8 % случаев (через 3 месяца), а через 6 месяцев – еще у 52,5 % женщин [16]. По данным Прилепской В.Н, через 3 месяца после начала лечения ИФН-альфа элиминация отмечена в 39,1 % случаев против 11,8 % в контрольной группе, через 6 месяцев – в 68,2 % и 26,7 случаев, соответственно [13]. Помимо суппозиториев, в практике применяются и инъекционные препараты ИФН. После проведения такой терапии у 20 % пациенток получено полное подавление репликации ВПЧ-ВР, в 50 % случаев выявлено снижение титра ВПЧ до значений ниже клинически значимого порога [17].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В целом, препарат виферон эффективен в снижении вирусной нагрузки у ВПЧ-инфицированных женщин репродуктивного возраста. Однако статистически значимые различия в группе сравнения и достаточно высокая доля самостоятельной элиминации диктуют необходимость дальнейшего исследования: определения наиболее эффективной схемы лечения и установления временных рамок по контролю за проведенным лечением.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Prilepskaya VN, Dovletkhanova ER, Abakarova PR. Possibilities of therapy for hpv-associated genital diseases in women. *Obstetrics and Gynecology*. 2011; (5): 123-128. Russian (Прилепская В.Н., Довлетханова Э.Р., Абакарова П.Р. Возможности терапии ВПЧ-ассоциированных заболеваний гениталий у женщин //Акушерство и гинекология. 2011. № 5. С. 123-128.)
2. De Vuyst H, Clifford G, Li N, Franceschi S. HPV infection in Europe. *Eur. J. Cancer*. 2009. V. 45, N 15. P. 2632-2639.
3. Abramovskikh OS., Dolgyshina VF., Telesheva LF, Letyaeva OI, Antimirova EA. Papillomavirus infection of the urogenital tract: epidemiological aspects (review). *Gynecology*. 2016; (2): 34-39. Russian (Абрамовских О.С., Долгушина В.Ф., Телешева Л.Ф., Летьева О.И., Антимирова Е.А. Папилломавирусная инфекция уrogenитального тракта: эпидемиологические аспекты (обзор) //Гинекология. 2016. № 2. С. 34-39.)
4. Marochko KV. The sensitivity of distinct techniques for identification of cervical in-traepithelial neoplasia grade 3 and cervical cancer. *Fundamental and Clinical Medicine*. 2016; 1 (2): 51-55. Russian (Марочко К.В. Чувствительность методов исследования в выявлении церви-

- кальной интраэпителиальной неоплазии 3 степени и рака шейки матки //Фундаментальная и клиническая медицина. 2016. Т. 1, № 2. С. 51-55.)
5. Artymuk NV, Marochko KV. The prevalence of human papillomavirus infection among female prisoners in Siberia. The Official Journal of the European Society of Contraception and Reproductive Health. Book of Abstracts. The 14th Congress – 2nd Global Conference of the European Society of Contraception and reproductive health Basel, Switzerland 4-7 May, 2016. P. 133.
 6. Serov VN, Tverdikova MA, Tjutjunnik VL. Genital HPV infection: the basic principles of treatment. *Russkij medicinskij zhurnal. Mat' i ditya. Akusherstvo i ginekologija*. 2010; (19): 1170-1174. Russian (Серов В.Н., Твердикова М.А., Тютюнник В.Л. Папилломавирусная инфекция гениталий: основные принципы лечения //РМЖ. Мать и дитя. Акушерство и гинекология. 2010. № 19. С. 1170-1174.)
 7. Abramovskikh OS, Telesheva LF, Letyaeva OI, Savochkina AU, Orner IU, Baturina IL, Mezentseva EA. Immunological aspects of pathogenesis of human papillomavirus infection in the female reproductive tract. *Immunopathology, Allergology, Infectology*. 2012; (2): 95-101. Russian (Абрамовских О.С., Телешева Л.Ф., Летьева О.И., Савочкина А.Ю., Орнер И.Ю., Батурина И.Л., Мезенцева Е.А. Иммунологические аспекты патогенеза папилломавирусной инфекции репродуктивного тракта женщин //Иммунопатология, аллергология, инфектология. 2012. № 2. С. 95-101.)
 8. Solovyev AM, Perlamutrov YuN, Korsunskaya IM. State of the immune system of patients with recurrent urogenital infections. *Immunopathology, Allergology, Infectology*. 2013; (4): 49-56. Russian (Соловьев А.М., Перламутров Ю.Н., Корсунская И.М. Состояние иммунной системы у больных рецидивирующими инфекциями урогенитального тракта //Иммунопатология, аллергология, инфектология. 2013. № 4. С. 49-56.)
 9. Semenov DM. Immunological abnormalities in women infected with human papilloma virus. *Immunopathology, Allergology, Infectology*. 2016; (2): 67-73. Russian (Семенов, Д.М. Иммунологические изменения у женщин, инфицированных вирусом папилломы человека //Иммунопатология, аллергология, инфектология. 2016. № 2. С. 67-73.)
 10. Zarochentseva NV, Malinovaia VV, Torshina ZV. Specific features of immunomodulatory therapy in pregnant women with papillomavirus infection. *Russian Bulletin of Obstetrician-Gynecologist*. 2014; 14 (3): 57-63. Russian (Зароченцева Н.В., Малиновская В.В., Торшина З.В. Особенности иммунокорректирующей терапии у беременных с папилломавирусной инфекцией //Российский вестник акушера-гинеколога. 2014. Т. 14, № 3. С. 57-63.)
 11. Venediktova MG, Dobrokhotova YE. Immunocorrecting drugs in a combination therapy of moderate and severe cervical epithelial dysplasia associated with HPV infection. *Effective Pharmacotherapy. Obstetrics and Gynecology*. 2015; (25): 38-41. Russian (Венедиктова М.Г., Доброхотова Ю.Э. Иммунокорректирующие препараты в комплексном лечении дисплазии эпителия шейки матки умеренной и тяжелой степени на фоне ВПЧ //Эффективная фармакотерапия. Акушерство и гинекология. 2015. № 25. С. 38-41.)
 12. Petrunin D.D. Using preparations of interferon alpha for the treatment of urogenital infections. *AG-info*. 2009; (2): 6-12. Russian (Петрунин Д.Д. Использование препаратов интерферона альфа для лечения урогенитальных инфекций //АГ-инфо. 2009. № 2. С. 6-12.)
 13. Prilepskaja V.N., Rogovskaja S.I., Bebneva T.N., Mezhevitinova E.A., Petrunin D.D. The use of interferon drugs in the treatment of squamous cervical intraepithelial lesions of low grade. *AG-info*. 2008; (3): 15-21. Russian (Прилепская В.Н., Роговская С.И., Бебнева Т.Н., Межевитинова Е.А., Петрунин Д.Д. Применение препаратов интерферона при лечении плоскоклеточных интраэпителиальных поражений шейки матки низкой степени //АГ-инфо. 2008. № 3. С. 15-21.)
 14. Jach R, Basta A, Szczudrawa A. Role of immunomodulatory treatment with Iscador QuS and Intron A of women with CIN1 with concurrent HPV infection. *Ginekol Pol*. 2003; 74 (9): 729-735.
 15. Vergejchik GI. Features immunotherapy in the treatment of various forms of genital human papillomavirus infection. *Prescription*. 2011; (6): 126-134. Russian (Вергейчик Г.И. Возможности иммунотерапии в лечении различных форм генитальной папилломавирусной инфекции //Рецепт. 2011. № 6. С. 126-134.)
 16. Beljakovskij VN, Al'-Jahiri OV, Al'-Jahiri AK. The process of elimination endovaginal interferon in the treatment of human papillomavirus infection. *Problems of health and environment*. 2010; 1 (23): 139-142. Russian (Беляковский В.Н., Аль-Яхири О.В., Аль-Яхири А.К. Способ элиминационной эндовагинальной интерферонотерапии в лечении папилломавирусной инфекции //Проблемы здоровья и экологии. 2010. № 1 (23). С. 139-142.)
 17. Zuykova IN, Shulzhenko AYe. Persistent human papillomavirus infection: cytokine dysbalance and treatment strategies. *Effective Pharmacotherapy. Obstetrics and Gynecology*. 2013; 2 (18): 54-61. Russian (Зуйкова И.Н., Шульженко А.Е. Персистирующая папилломавирусная инфекция: цитокиновый дисбаланс и подходы к терапии //Эффективная фармакотерапия. Акушерство и гинекология. 2013. Т. 2, № 18. С. 54-61.)



Статья поступила в редакцию 20.10.2016 г.

Слизовский Г.В., Кужеливский И.И., Ситко Л.А., Бочмага Я.Я.

*Сибирский государственный медицинский университет,
г. Томск*

*Омский государственный медицинский университет,
г. Омск*

СПОСОБ МОДЕЛИРОВАНИЯ АСЕПТИЧЕСКОГО НЕКРОЗА ГОЛОВКИ БЕДРЕННОЙ КОСТИ

Остеохондропатия головки бедренной кости является важной медицинской и социальной проблемой вследствие высокой стоимости лечения и риска инвалидизации. Для исследования данной патологии и апробации новых методов лечения необходимо создание простой и надежной биологической модели. Существующие методики моделирования трудоемки, сопряжены с высоким риском осложнений и причиняют страдания лабораторным животным. Также недостатком существующих моделей является неполное воспроизведение патогенеза остеохондропатии головки бедренной кости.

Цель исследования – разработка технически простого, надежного, минимально инвазивного способа получения асептического некроза головки бедренной кости на лабораторных животных.

Материал и методы. С целью симуляции двух ключевых звеньев патогенеза (сосудистого и нагрузочного) проводят введение в ткани тазобедренного сустава 0,5 % раствора адреналина в сочетании с физическими нагрузками.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: остеохондропатия; болезнь Легг-Кальве-Пертеса; биологическая модель; некроз головки бедренной кости.

Slizovskiy G.V., Kuzhelivskiy I.I., Sitko L.A., Bochmaga Ya.Ya.

Siberian State Medical University, Tomsk

Omsk State Medical University, Omsk

A METHOD OF MODELING ASEPTIC NECROSIS OF THE FEMORAL HEAD

Osteochondropathy of the femoral head is an important medical and social problem in consequence of the high cost of treatment and the risk of disability. To study this pathology and approbation of new methods of treatment it is necessary to create a simple and reliable biological model. Existing methods of modeling are time-consuming, caused with high risk of complications and caused suffering to lab animals. The drawback of existing models is a partial reproduction of the pathogenesis of osteochondropathy of the femoral head.

The purpose of the study – the development of technically simple, reliable, minimally invasive way of getting aseptic necrosis of the femoral head in laboratory animals.

Material and methods. To simulate two key components of pathogenesis – vascular and load, is the introduction into the tissues of the hip joint of a 0,5 % solution of epinephrine in combination with physical load.

KEY WORDS: *osteochondropathy; the disease Legge-Calve-Perthes; the biological model; femoral head osteonecrosis.*

Одно из лидирующих мест среди заболеваний опорно-двигательной системы у детей, ведущих к инвалидизации и социальной дезадаптации, занимает остеохондропатия головки бедренной кости. Данное заболевание имеет высокую медицинскую и социальную значимость, так как широко распространено, требует длительного и дорогостоящего лечения, часто приводит к наступлению инвалидности в работоспособном возрасте [1]. Для изучения данной патологии и апробации новых методик лечения необходима биологическая модель. Наиболее актуально создание модели асептического некроза головки бедренной кости (АНГБК), так как именно подобный характер поражения наиболее влияет на качество жизни больных.

В ходе изучения литературы были выявлены различные способы моделирования АНГБК. Найденные способы можно разделить на два типа – это инвазивные способы (оперативные вмешательства) и неинвазивные (манипуляции).

Оперативные способы:

В 2002 году группа исследователей под руководством М. Conzemius предложила сочетать перевязку питающих сосудов и воздействие жидким азотом. Новизна предложения заключается в использовании страусов эму в качестве подопытных, так как они соизмеримы с человеком по массе, передвигаются на двух ногах и строение бедренной кости схоже с таковым у человека. Данная методика требует огромных материальных затрат и имеет все те же минусы, что и последующие две [1].

В том же 2002 году Kim и Su индуцировали остеолиз головки бедренной кости у поросят, нарушая кровоснабжение, накладывая нерассасывающуюся лигатуру на шейку бедренной кости [2]. Минусами являются инвазивность и недостаточное воспроизведение модели патогенеза.

Коллектив авторов под руководством проф. И.В. Киргизова в 2004 году предложил создать мо-

дель остеохондропатии головки бедренной кости путем повышения внутрикостного давления посредством стерильного хомута из нержавеющей стали, наложенного вокруг бедренной кости. Главный недостаток метода – техническая сложность и высокая инвазивность [3, 4].

Татьянченко В.К. и соавт. предложили для моделирования асептического некроза головки бедренной кости вдуть тальк в полость сустава и поднадкостнично вводить препарат каменноугольной смолы. Главная ценность метода – возможность создания определенной стадии АНГБК в эксперименте. Риск развития воспалительных осложнений при данной методике остается высоким [5].

Коллектив авторов под руководством Расулова Р.М. в 2009 году опубликовали способ, включающий травмирующее воздействие путем поэтапного вскрытия тазобедренного сустава, кругового пересечения капсулы и круглой связки тазобедренного сустава, циркулярное пересечение шейки с удалением надкостницы по всему периметру шейки. Данный метод имеет высокую надежность, равно как и высокую хирургическую сложность, и ёмкость [6].

Консервативные способы:

Ряд авторов предлагает способы ишемизации путем создания условий нарушения кровоснабжения питающих головку сосудов.

Пожарский В.П. и соавт. в 2007 году вводили в исследуемый эпифиз бедренной кости 1 мл смеси, состоящей из равных частей 10 %-ного хлористого кальция и 96 % этилового спирта, что со слов авторов обеспечило воспроизведение адекватной модели асептического некроза костной ткани эпифиза [7].

В 2006 году Бойко А.С. описал патогенетически обоснованный способ формирования модели АНГБК, заключающийся во введении в субэпифизарную зону бедренной кости экспериментального животного тромбовара, обеспечивающего развитие локальной гиперкоагуляции с нарушением венозного оттока из проксимального эпиметафиза бедра [8].

Отдельно стоит рассмотреть предложения авторов по введению раствора адреналина в параартикулярные ткани исследуемого сустава экспериментального животного. В 2006 году группа авторов под руководством доктора медицинских наук Нетель-

Корреспонденцию адресовать:

КУЖЕЛИВСКИЙ Иван Иванович,
636027, г. Томск, ул. Ленская, д. 14, кв. 130.
Тел.: +7-962-778-87-02.
E-mail: kuzhel@rambler.ru

ко Г.И. опубликовала способ воспроизведения модели сегментарного остеонекроза мышечков коленного сустава у крыс. Способ включает ежедневное параартикулярное введение адреналина животному с возрастным остеопорозом и ренальной остеодистрофией. При этом вводят 0,2 мл 0,1 % раствора адреналина в течение 6 недель, два раза в неделю внутрисуставно под надколенник — 0,12 мг метилпреднизолона. Модель позволяет создать полиэтиологичный экспериментальный процесс, основанный на нарушении микроциркуляции и венозном оттоке проксимального отдела бедренной кости [9]. Данная модель сложна в воспроизведении, так как в эксперименте необходимо участие возрастных животных и существуют хирургические требования относительно ренальной дистрофии.

В литературе широко представлен способ моделирования асептического некроза проксимального эпифиза бедренной кости, предложенный С.С. Беренштейном. Для создания зоны хронической ишемии с последующим развитием остеонекроза головки бедренной кости у кроликов ежедневно, каждые 6 часов в течение 20-30 дней в параартикулярные ткани вводится 0,1-0,3 мл 0,1 % адреналина [10]. Явными недостатками метода являются: сложность технического исполнения ввиду частого введения, и монопатогенетическое воздействие — только на сосудистое звено гомеостаза.

Данные анализа теоретических и экспериментальных работ по созданию подобной модели позволили сформировать требования к разрабатываемой методике моделирования, которая должна быть минимально инвазивна, легко исполнима, надежна, и не наносить страдания животному.

Цель исследования — разработка способа получения асептического некроза головки бедренной кости на лабораторных животных (кроликах) в эксперименте. Данная методика должна воспроизводить основные звенья патогенеза АНГБК и соответствовать поставленным требованиям.

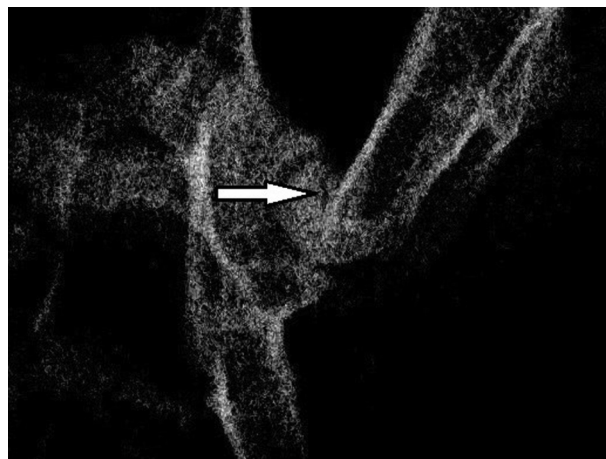
МЕТОДЫ

В предложенном способе для моделирования выбраны два ключевых звена патогенеза — сосудистое

и нагрузочное. Общеизвестно, что остеохондропатия головки бедренной кости у детей развивается вследствие хронической ишемизации (сосудистое звено) и избыточной физической нагрузки при росте и созревании ребенка (нагрузочное звено).

Воздействие на сосудистое звено патогенеза обеспечивается посредством введения в ткани тазобедренного сустава 0,1 % Адреналина (Эпинефрин) в дозировке 0,5 мл ежедневно в течение 1 месяца. С 15-х суток после введения, при появлении косвенных признаков ишемизации в проекции тазобедренного сустава (выпадение шерсти, шелушение шкуры в области введения препарата) начинается ежедневное воздействие на нагрузочное звено патогенеза. Воздействие заключается в полном сгибании с последующим разгибанием исследуемой конечности, что создает давление на головку тазобедренного сустава и прогрессирование процессов АНГБК в условиях создавшейся регионарной ишемизации тазобедренного сустава. Нагрузки проводятся ежедневно, 10 раз по 3 повторения в течение 15 суток. На рентгенограмме тазобедренных суставов лабораторного животного через 30 суток выявлено гомогенизированное затемнение правой головки бедра в виде очагов остеонек-

Рисунок
Обзорная рентгенография тазобедренных суставов на 30-е сутки введения препарата. Исследуемый сустав. Стрелкой показана линия импрессионного перелома



Сведения об авторах:

СЛИЗОВСКИЙ Григорий Владимирович, канд. мед. наук, доцент, зав. кафедрой детских хирургических болезней, ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России, г. Томск, Россия.

КУЖЕЛИВСКИЙ Иван Иванович, канд. мед. наук, доцент, кафедра детских хирургических болезней, ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России, г. Томск, Россия. E-mail: kuzhel@rambler.ru

СИТКО Леонид Александрович, доктор мед. наук, профессор, кафедра детской хирургии, ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России, г. Омск, Россия.

БОЧМАГА Ян Янович, ординатор, кафедра детских хирургических болезней, ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России, г. Томск, Россия.

Information about authors:

SLIZOVSKIY Grigoriy Vladimirovich, candidate of medical sciences, head of the chair of paediatric surgical diseases, Siberian State Medical University, Tomsk, Russia.

KUZHELIVSKIY Ivan Ivanovich, candidate of medical sciences, docent, chair of paediatric surgical diseases, Siberian State Medical University, Tomsk, Russia. E-mail: kuzhel@rambler.ru

SITKO Leonid Aleksandrovich, doctor of medical sciences, professor, the chair of children surgery, Omsk State Medical University, Omsk, Russia.

BOCHMAGA Yan Yanovich, intern, department of children's surgical diseases, Siberian State Medical University, Tomsk, Russia.

роза и остеопороза губчатого вещества, характерных для начальной стадии рентгенологических проявлений асептического некроза головки бедренной кости (рис.). Отмечается нарушение целостности костной ткани по типу импрессионного перелома, что характерно для 2 стадии болезни. Контралатеральная головка обычной формы и структуры: прослеживаются трабекулярный рисунок, суставная щель без патологических изменений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате экспериментального исследования получена модель АНГБК. Предложенный способ легко исполним, минимально инвазивен, высоко надежен, и позволяет воздействовать на два главных звена патогенеза АНГБК, что обеспечивает надежное формирование модели остеонекроза у экспериментального животного.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

1. Conzemius MG, Brown TD, Zhang Y, Robinson RA. A new animal model of femoral head osteonecrosis: one that progresses to human-like mechanical failure. *Journal of Orthopaedic Research*. 2002; (20): 303-309.
2. Kim HK, Su PH. Development of flattening and apparent fragmentation following ischemic necrosis of the capital femoral epiphysis in a piglet model. *J. Bone Joint Surg Am*. 2002; 84 (8): 1329-1334.
3. Kirgizov IV, Gorbunov NP, Kirpichev SV et al. Method of creating a model osteochondropathy of the femoral head. RU Patent No. 2229167 from 18.10.2004. Russian (Киргизов И.В., Горбунов Н.С., Кирпичев С.В. и соавт. Способ создания модели остеохондропатии головки бедренной кости. Патент РФ № 2229167 от 18.10.2004.)
4. Kirpichev SV. Influence of the value of intraosseous pressure in the femoral head on the formation and choice of surgical treatment of Perthes disease: abstract dis. cand. of medical sciences. Krasnoyarsk, 2008. 26 p. Russian (Кирпичев С.В. Влияние величины внутрикостного давления в головке бедренной кости на формирование и выбор хирургического лечения болезни Пертеса: автореф. дис. ... канд. мед. наук, Красноярск, 2008. 26 с.)
5. Tatianchenko VK, Ovsyannikov AV, Sikilinda VD et al. Method of modeling aseptic femoral head osteonecrosis. RU Patent No. 2069015 from 10.11.1996. Russian (Татьянченко В.К., Овсянников А.В., Сикилинда В.Д. и соавт. «Способ моделирования асептического некроза головки бедренной кости». Патент РФ № 2069015 от 10.11.1996.)
6. Rasulov RM, Kornilov NV, Bolshakov OP. A method of modeling aseptic femoral head necrosis in laboratory animals. RU Patent No. 2354313 from 10.05.09. Russian (Расулов Р.М., Корнилов Н.В., Большаков О.П. Способ моделирования асептического некроза головки бедренной кости на лабораторных животных. Патент РФ № 2354313 от 10.05.09.)
7. Pozharsky VP, Egorova SA, Egorov NA et al. Method of modeling the epiphyseal avascular necrosis in the experiment. RU Patent No. 2300812 from 10.06.07. Russian (Пожарский В.П., Егорова С.А., Егоров Н.А. и соавт. Способ моделирования эпифизарного асептического некроза в эксперименте. Патент РФ № 2300812 от 10.06.07.)
8. Boyko AS. Comprehensive treatment of the disease Legg-calve-Perthes in children: abstract dis. cand. of medical sciences. Rostov-na-donu, 2006. 24 p. Russian (Бойко А.С. Комплексное лечение болезни Легг-Кальве-Пертеса у детей: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Ростов-на-Дону, 2006. 24 с.)
9. Netyl'ko GI, Bozhko AM, Zaitsev MYu et al. Method of creating a model of osteoporosis in the rabbit in the experiment. RU Patent No. 2480843 from 27.04.2013. Russian (Нетелько Г.И., Божко А.М., Зайцева М.Ю. и соавт. Способ создания модели остеопороза у кролика в эксперименте. Патент РФ № 2480843 от 27.04.2013.)
10. Berenstein SS. Method of modeling aseptic femoral head osteonecrosis. RF Patent No. 2009547 from 15.03.1994. Russian (Беренштейн С.С. Способ моделирования асептического некроза головки бедренной кости. Патент РФ № 2009547 от 15.03.1994.)



Статья поступила в редакцию 16.02.2017 г.

Цой Е.Г., Игишева Л.Н., Куренкова О.В., Максимов С.А., Казакова Л.М.

*Кемеровский государственный медицинский университет,
Научно-исследовательский институт комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний,
г. Кемерово*

КОМПЛЕКСНАЯ ОЦЕНКА КЛИНИКО-ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫХ ДАННЫХ В ПРОГНОЗИРОВАНИИ РИСКА ЛЕТАЛЬНОГО ИСХОДА У НОВОРОЖДЕННЫХ С ВРОЖДЕННЫМИ ПОРОКАМИ СЕРДЦА

Вопросы оптимизации принятия решения в тактических вопросах ведения новорожденных с критическими врожденными пороками сердца требуют решения.

Цель – создание прогностической модели высокого риска летального исхода у новорожденных с ВПС в неонатальном периоде, апробация полученной модели на практике.

Материалы и методы. Проведен анализ клинико-инструментальных данных, полученных у 98 новорожденных с критическими ВПС на третьи сутки жизни. Были определены 45 параметров из пула клинико-инструментальных данных, каждый из которых являлся предиктором летального исхода у данной категории пациентов. С помощью статистического метода «дерева классификации» создана модель прогнозирования риска летального исхода. Данный алгоритм был апробирован на 23 новорожденных с ВПС.

Результаты. Определена совокупность факторов риска наступления летального исхода в неонатальном периоде при наличии ВПС. Гипоксемия со значениями сатурации ниже 79 %, ЧСС ниже 119 уд/мин, при минутном объеме кровообращения более 720 мл/мин; значения ударного объема (меньше 5,3 мл), масса миокарда левого желудочка менее 7,1 г или более 13,7 г. Созданная прогностическая модель имела диагностическую эффективность 92,9 %. При апробации диагностическая эффективность ее составила 87,0 %, и была показана сильная связь между наличием фактора риска и исходом.

Заключение. В алгоритм прогнозирования неблагоприятного исхода у пациентов с критическим ВПС необходимо включить значения уровня насыщения гемоглобина кислородом, частоты сердечных сокращений, эхокардиографические данные: ударный объем, масса миокарда левого желудочка, минутный объем кровообращения.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: критический врожденный порок сердца; новорожденный; гемодинамика; летальный исход.

Tcoi E.G., Igisheva L.N., Kurenkova O.V., Maximov S.A., Kazakova L.M.

*Research Institute of Complex Problems of Cardiovascular Disease,
Kemerovo State Medical University, Kemerovo*

CLINICAL AND INSTRUMENTAL DATA COMPLEX AGGREGATIVE IN FATAL OUTCOME RISK PROGNOSIS IN NEWBORN WITH CONGENITAL HEART DISEASES

Tactical issues of newborn monitoring optimization with congenital heart diseases require a decision.

Objective – a predicative model creation of high fatal outcome risk in newborn with congenital heart disease in neonatal period, a received model approbation in practices.

Materials and methods. Clinical and instrumental data analyzing was carried out in 98 newborn with critical congenital heart diseases on the third day of life. 45 criteria were outlined among all clinical and instrumental data, each of them was a fatal outcome predictor in the present patients category. A predicative model of high fatal outcome risk was created with the aid of «trees classification» statistics method. The present algorithm was approbated in 23 newborn with congenital heart disease.

Results. A combination of fatal outcome risk factors in neonatal period with congenital heart disease was carried out. Hypoxemia with saturation below 79%, the heartbeat rate below 119/min, circulation minute volume more than 720 l/min, stroke output below 5,3 ml, myocardial mass below 7,1 gr or above 13,7 gr. Created predicative model had a diagnostic effectiveness – 92,9%. Diagnostic effectiveness was 87,0% during the approbation and a strong connection between risk factors and an outcome was shown as well.

Conclusion. Arterial oxygen saturation level, heartbeat rate, echocardiographic data: stroke output, left ventricular myocardial mass, circulation minute volume should be included into the predicative algorithm of a negative outcome in patients with critical congenital heart disease.

KEY WORDS: critical congenital heart disease; newborn; hemodynamic; fatal outcome.

Общезвестно, что у одной трети новорожденных с врожденными пороками сердца (ВПС) течение неонатального периода осложняется развитием гипоксемического синдрома (ГС) и/или синдрома сердечной недостаточности (СН), что может привести к угрожающим для жизни состояниям и обуславливает неотложные медицинские вмешательства. Пороки сердца, при которых требуется какого-либо оперативное вмешательство для сохранения жизни новорожденного ребенка, принято считать «критическими ВПС периода новорожденности» [1-7].

На сегодняшний день достаточно глубоко изучены ВПС с дуктус-зависимым кровообращением, регламентированы задачи своевременной диагностики, методы консервативной и оперативной медицинской помощи таким новорожденным [2, 4, 6-9]. Многочисленные исследования кардиохирургов направлены на развитие оперативных методик, применяемых у новорожденных с критическим ВПС, и изучения их эффективности [10]. Однако остается большой пласт новорожденных с ВПС с дуктус-независимой гемоди-

намикой. Внедрение экспертного уровня пренатальной диагностики нарушений развития ребенка, а также неонатального кардиологического скрининга, проведение эхокардиографии (ЭхоКГ) во многом решают злободневные вопросы раннего выявления указанных патологических состояний [5-7]. Но остаются недостаточно изученными, научно обоснованными и описанными действия лечащего врача-неонатолога при диагностике критического ВПС с дуктус-независимым кровообращением у новорожденного. Поэтому прогноз исхода госпитализации новорожденного с критическим ВПС требует не только детализации, но и алгоритмирования, основанного на клинических и структурно-гемодинамических особенностях, определяющихся у новорожденных с ВПС.

Очевидна целесообразность создания диагностических моделей, позволяющих оперативно прогнозировать исход госпитализации у этой категории пациентов, оптимизировать принятие решения в тактических вопросах ведения новорожденных с критическими ВПС.

Цель исследования – создание прогностической модели высокого риска летального исхода у новорожденных с ВПС в неонатальном периоде, апробация полученной модели на практике.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проведено в период с 2010 по

Корреспонденцию адресовать:

ЦОИ Елена Глебовна,
650029, г. Кемерово, ул. Ворошилова, 22а.
ФГБОУ ВО КемГМА Минздрава России.
Тел.: 8 (3842) 39-69-69; +7-906-879-63-90.
E-mail: egtsoy@kemsma.ru

2013 г., состояло из двух этапов. Исследование выполнено на базах неонатальных отделений Детской городской клинической больницы № 5 и Областного клинического перинатального центра им. Л.А. Решетовой (г. Кемерово). На первом этапе, в рамках проспективного исследования, была сформирована группа из 112 пациентов.

Критериями включения в исследование служили:

1. Информированное письменное согласие родителей (официальных опекунов) пациента об участии в исследовании.
2. Возраст от 0 до 28 дней жизни (неонатальный период).
3. ВПС, осложненный наличием гипоксемического синдрома.
4. ВПС, осложненный наличием сердечной недостаточности 2 степени и более по классификации Н.А. Белоконов.
5. ВПС, осложненный сочетанием гипоксемического синдрома и сердечной недостаточности.
6. Комбинированный ВПС с развитием полиорганной недостаточности (ПОН).

Критерии исключения:

1. Пациенты с изолированным гемодинамически значимым открытым артериальным протоком.
2. Пациенты с ВПС без осложненного течения.
3. Возраст старше 28 дней жизни на момент постановки диагноза.

ЭхоКГ выполнялась на эхокардиографе методом двухмерной эхокардиографии, доплер-эхокардиографии в импульсном режиме и режиме непрерывной волны, цветным доплеровским сканированием. Анализировались геометрические, структурно-геометрические и функциональные характеристики желудочков, данные диастолической функции левого желудочка (ЛЖ). Функциональное состояние ЛЖ оценивали по данным ЭхоКГ в М-, В-, доплер-режимах. Исследования выполняли по общепринятой методике из парастерального и апикального доступов в двух-, четырех- и пятикамерном сечении. Все полученные размеры сопоставлялись с возрастом ребенка, весом тела (в кг), ростом (в см), площадью поверхности тела (см²). Расчет площади поверхности тела проводился по формуле Мостеллера: $\sqrt{(\text{вес тела (кг)} \times \text{рост (см)}) / 3600}$. Масса миокарда (ММ) левого желудочка вычислялась по формуле Devereux R. и соавт. Индекс массы миокарда (иММ) вычислялся по двум формулам, предложенным Gosse P. и соавт. Так же вычислялось отношение конечного диастолического объема к ММ ЛЖ.

При анализе данных проспективного исследования мы выявили, что досрочную летальность составили те новорожденные, которые имели ПОН. Диагностика ПОН осуществлялась с помощью шкалы SOFA [11], адаптированной к периоду новорожденности. ПОН имела место в раннем неонатальном периоде у 17,9 % новорожденных с критическими ВПС и характеризовалась, в первую очередь, нарушениями сердечно-сосудистой и церебральной систем. По истечении 48 часов после рождения происходит физиологическая гемодинамическая облитерация сосудистых фетальных сообщений, перестройка легочного сосудистого сопротивления. Следовательно, при ведении пациентов старше двух суток жизни, имеющих врожденный порок сердца, для решения тактических вопросов, необходимо детальное прогнозирование, базирующееся не столько на клинических данных, а, в большей степени, основанное на особенностях изменений внутрисердечной гемодинамики. Исходя из цели нашего исследования, физиологической перестройки гемодинамики в первые сутки жизни, а также данных исследования ПОН, нами был сформулирован еще один критерий включения: критический возраст пациента – третьи сутки жизни (48-72 часа).

Выборка для математического анализа составила 98 из 112 пациентов проспективной группы. Из исследования были исключены:

- пациенты, умершие в возрасте до 48 часов;
- пациенты, переведенные в другой стационар до 48 часов жизни;
- пациенты, поступившие в неонатальные отделения после 72 часов жизни.

Для проведения математического анализа на основе анализа результатов предыдущих исследований [4] авторами были определены потенциальные экстраполяторы летального исхода госпитализации. Из всего многообразия изучаемых данных, ими оказались следующие показатели: гендерное отношение, факт недоношенности, срок беременности на момент рождения, выявление ВПС пренатально, выявление ВПС пренатально до 22 недель беременности, выявление дуктус-зависимого ВПС, развитие синдрома СН, развитие ГС, сочетание ГС и синдрома СН, развитие ПОН, доказанное стандартными методами исследования течение инфекционного процесса, выявление хромосомных аномалий, доказанное кариотипированием, наличие у объекта сочетанных врожденных аномалий развития без хромосомных аномалий, обнаружение шума работы сердца при аускультации в первые сутки жизни, потребность в респираторной

Сведения об авторах:

ЦОЙ Елена Глебовна, канд. мед. наук, доцент, кафедра педиатрии и неонатологии, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия. E-mail: egtsoy@kemsma.ru

ИГИШЕВА Людмила Николаевна, доктор мед. наук, профессор, кафедра педиатрии и неонатологии, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России; ст. науч. с.отрудник, ФГБНУ НИИ КПССЗ, г. Кемерово, Россия. E-mail: igisheval@yandex.ru

КУРЕНКОВА Ольга Владимировна, канд. мед. наук, ассистент, кафедра педиатрии и неонатологии, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия. E-mail: kyrenkova-olga@yandex.ru

МАКСИМОВ Сергей Алексеевич, канд. мед. наук, ведущий науч. сотрудник, ФГБНУ НИИ КПССЗ, г. Кемерово, Россия.

КАЗАКОВА Любовь Михайловна, доктор мед. наук, профессор, Заслуженный врач РФ, главный редактор журнала «Мать и Дитя в Кузбассе», г. Кемерово, Россия.

протекции, минимальное выявленное значение сатурации, развитие общего цианоза, данные гемодинамического артериального давления, типовые параметры электрокардиографии (ЭКГ), типовые параметры эхокардиографии (эхоКГ), а также признаки ремоделирования миокарда, гемодинамическая перегрузка левых или правых отделов сердца (определенная экспертным путем), минимальное и максимальное значения частоты сердечных сокращений (ЧСС).

Для апробации предложенного нами алгоритма прогнозирования высокого риска летального исхода было проведено проспективное сплошное исследование новорожденных с критическими ВПС, находившихся в неонатальных отделениях Детской городской клинической больницы № 5 и Областного клинического перинатального центра им. Л.А. Решетовой (г. Кемерово) в 2013 году. Выборка составила 23 человека. Использовались те же критерии включения и исключения, которые использовались на первом этапе исследования.

Статистическая и математическая обработка полученного материала проводилась с использованием методов медицинской статистики с вычислением достоверности различий непараметрическим методом (U-критерий Манна-Уитни) для сравнения групп по количественному признаку с помощью пакета прикладных программ «Statistica 10.0» и Microsoft Excel на персональном компьютере. Для оценки количественных показателей рассчитывались медиана и интерквартильный размах в виде 25 и 75 перцентилей, а также среднее значение и стандартная ошибка. Описание качественных показателей выборки проводили с помощью подсчета абсолютного количества, доли. Для оценки различий качественных показателей использовался Хи-квадрат Пирсона, при необходимости применялась поправка Йетса.

В качестве математического метода прогнозирования и классификации использовались деревья классификации — метод, позволяющий предсказывать принадлежность наблюдений или объектов к тому или иному классу категориальной зависимой переменной в зависимости от соответствующих значений одной или нескольких предикторных переменных [12]. При использовании деревьев классификации применялся метод дискриминантного одномерного ветвления для категориальных и порядковых предикторов. В качестве критериев точности прогноза взяты равные цены неправильной классификации объектов и априорные вероятности, пропорциональные размерам классов зависимой переменной. Оценка оптимальности полу-

ченного дерева классификации проводилась V-кратной кросс-проверкой с числом случайных выборок равным 3. В первом случае остановка ветвления производилась по правилу отсечения по отклонению, при этом минимальное число неправильно классифицируемых объектов принималось равным 5, величина стандартной ошибки — 1,0. Во втором случае проводилась прямая остановка ветвления по достижении максимальной классификации объектов, при этом доля неклассифицированных объектов принималась равной 0,05. Критическим уровнем статистической значимости принимался 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

С помощью метода математического анализа «деревья классификации» нами созданы два варианта алгоритма прогнозирования риска летального исхода новорожденного с критическим ВПС.

Первая модель алгоритма ориентирует на определенные тактические решения в отношении новорожденного с ВПС, ссылаясь не только на наличие дуктус-зависимого ВПС, но и учитывая гемодинамическую перегрузку левых или правых отделов сердца. За исход госпитализации принимался факт перевода на оперативное лечение (или наступление летального исхода) и ответ на консервативную терапию с последующей выпиской пациента домой (или перевод в детские отделения на консервативное долечивание и наблюдение) (рис. 1).

Диагностическая чувствительность — 91,3 %. Необходимость оперативного лечения или наступления летального исхода предсказана 46 пациентам, из них 42 пациентам действительно потребовалось оперативное лечение или наступил летальный исход. Диагностическая специфичность — 73,1 %. Возможный ответ на консервативную терапию предсказан 52 пациентам, из которых только у 38 пациентов действительно был ответ на консервативную терапию. Диагностическая значимость положительного теста — 75,4 %. На оперативное лечение (или наступил летальный исход) переведено 57 пациентов, из них у 42 пациентов был правильно предсказан перевод на оперативное лечение (или летальный исход). Диагностическая значимость отрицательного теста — 92,7 %. Положительный ответ на консервативную терапию имели 42 пациента, из них у 38 правильно предсказан возможный ответ на консервативную терапию с последующей выпиской домой или в детские отделения для дальнейшего наблюдения и долечивания.

Information about authors:

TSOI Elena Glebovna, candidate of medical sciences, associate professor, department of pediatrics and neonatology, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia. E-mail: egtsoy@kemsma.ru

IGISHEVA Lyudmila Nikolaevna, doctor of medical sciences, professor, department of pediatrics and neonatology, Kemerovo State Medical University; senior researcher, Research Institute of Complex Problems of Cardiovascular Disease, Kemerovo, Russia. E-mail: igisheval@yandex.ru

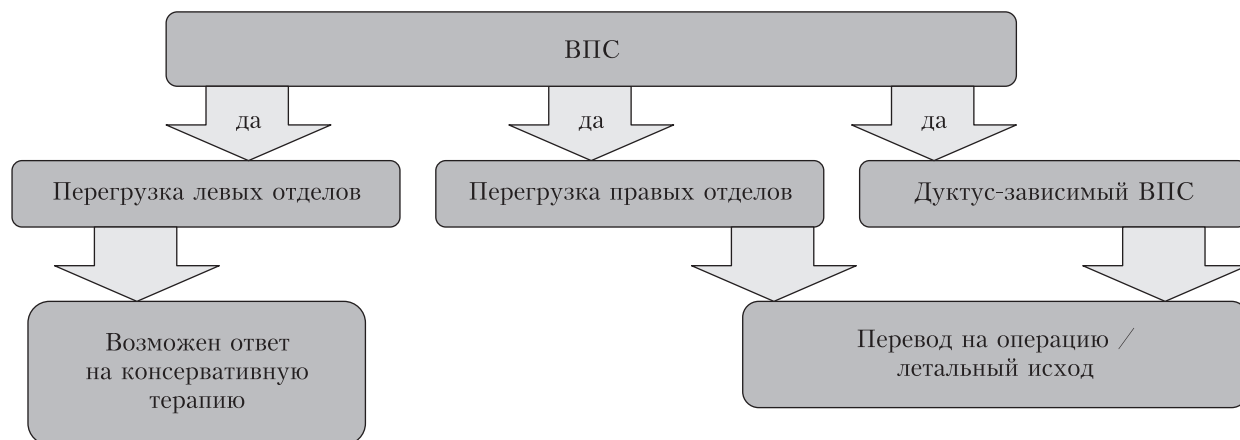
KURENKOVA Olga Vladimirovna, candidate of medical sciences, assistant, department of pediatrics and neonatology, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia. E-mail: kyrenkova-olga@yandex.ru

MAXIMOV Sergey Alekseevich, candidate of medical sciences, leading researcher, Research Institute of Complex Problems of Cardiovascular Disease, Kemerovo, Russia.

KAZAKOVA Lyubov Mikhailovna, doctor of medical sciences, professor, Honored doctor of the Russian Federation, editor-in-chief of the «Mother and Child in Kuzbass» magazine, Kemerovo, Russia.

Рисунок 1

Алгоритм тактики при различных гемодинамических вариантах ВПС в раннем неонатальном периоде



Диагностическая эффективность — 81,6 %. Данный показатель отражает долю истинно положительных и отрицательных показателей у всех обследованных пациентов. За положительный показатель брали факт перевода на оперативное лечение или наступление летального исхода. За отрицательный показатель брали факт выписки пациента домой или перевод в детское отделение для дальнейшего наблюдения и консервативного лечения.

При проведении анализа четырехпольных таблиц с использованием непараметрических статистических критериев было выявлено, что критерий согласия χ^2 был равен 5,408 ($p = 0,05$). Данные критерии показывают значимость различий исходов госпитализации в зависимости от воздействия фактора риска, уровень значимости достоверный. Таким образом, гемодинамическая перегрузка правых отделов сердца у новорожденных с ВПС обуславливает необходимость экстренного перевода на оперативное лечение, тогда как перегрузка левых отделов сердца позволяет определить возможность консервативного ведения пациента, а также позволяет прогнозировать летальный исход.

Критерий оценки силы связи между факторами риска и исходом, такой как коэффициент сопряженности Пирсона (значение критерия 0,229), показывал среднюю силу связи между факторами риска и исходом. Это указывает на то, что, несмотря на наличие причинно-следственной связи между гемодинамическим вариантом ВПС и необходимостью экстренного перевода на оперативное лечение или наступлением летального исхода, вполне возможно, что согласованные изменения обоих признаков есть следствие вариации некоторого третьего признака. Например, наличие ПОН, перинатального поражения центральной нервной системы, наличие инфекционного процесса и иных факторов, требующих дальнейшего изучения.

Таким образом, пациентам с дуктус-зависимым кровообращением в 81,6 % случаев необходимо оперативное вмешательство, иначе высока вероятность наступления летального исхода, что совпадает с данными многочисленных исследований. В случае ВПС

с дуктус-независимым кровообращением пациенты с перегрузкой левых отделов сердца в большинстве случаев поддаются медикаментозной коррекции в периоде новорожденности.

Построение второй математической модели алгоритма, применимой для новорожденных с ВПС в возрасте трех суток, позволяет прогнозировать высокий риск наступления летального исхода. В данной модели за конечную точку принимался факт наступления летального исхода и факт не наступления летального исхода, т.е. перевод на оперативное лечение, перевод в детские отделения для дальнейшего наблюдения и долечивания, выписки пациента домой («другой исход») (рис. 2).

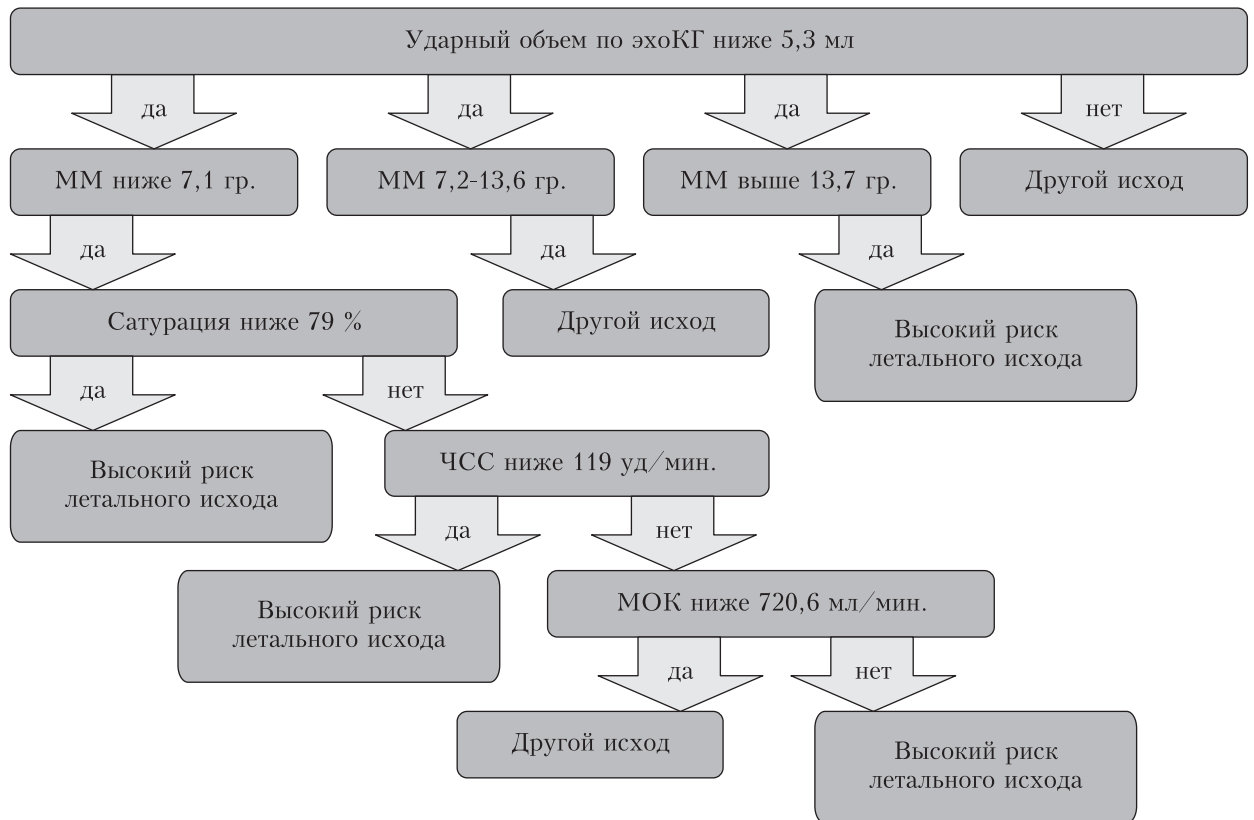
Диагностическая чувствительность составила 56,3 %. Высокий риск летального исхода предсказан 16 пациентам, из них только у 9 пациентов действительно наступил летальный исход. Диагностическая специфичность — 100 %. «Другой исход» предсказан 82 пациентам, и действительно у всех пациентов был «другой исход». Диагностическая значимость положительного теста — 100 %. У 9 пациентов был предсказан летальный исход, из них у всех пациентов наступил летальный исход. Диагностическая значимость отрицательного теста — 92,1 %. «Другой исход» предсказан 82 пациентам, у 89 подтвердился «другой исход». Диагностическая эффективность — 92,9 %. Данный показатель отражает долю истинно положительных и отрицательных показателей у всех обследованных пациентов. За положительный показатель принимали факт наступления летального исхода в неонатальном периоде. За отрицательный результат принимали «другой исход», т.е. перевод на оперативное лечение, перевод в детское отделение на дальнейшее консервативное лечение и наблюдение, выписку пациента домой.

При проведении анализа четырехпольных таблиц с использованием непараметрических статистических критериев было выявлено, что критерий согласия χ^2 был равен 38,635 ($p = 0,01$), точный критерий Фишера (двусторонний) был равен 0,001 ($p = 0,05$). Данные критерии показывают достоверную значимость

Рисунок 2

Прогноз летального исхода новорожденного на 3-и сутки жизни

Примечание: ММ - масса миокарда левого желудочка; ЧСС - частота сердечных сокращений; МОК - минутный объем кровообращения; Эхо-КГ - эхокардиография.



различий исходов в зависимости от воздействия фактора риска. Таким образом, гемодинамическая перестройка сердца у новорожденных с ВПС в виде снижения МОК, гипертрофии миокарда левого желудочка, а также снижение сатурации и ЧСС, позволяют с большей вероятностью прогнозировать летальный исход без экстренного оперативного вмешательства.

Критерии оценки силы связи между факторами риска и исходом, такие как критерий V-Крамера (значение критерия 0,628), коэффициент сопряженности Пирсона (значение критерия 0,532), нормированное значение коэффициента Пирсона (значение критерия 0,752) показывают сильную силу связи между факторами риска и исходом. Следовательно, по измененным параметрам гемодинамики, а также особенностям ремоделирования миокарда, произошедшего еще внутриутробно, можно с высокой долей вероятности предсказать наступление летального исхода в неонатальном периоде.

Таким образом, при прогнозировании летального исхода при ВПС в периоде новорожденности нами было выявлено, что факторами риска являются снижение ударного объема, частоты сердечных сокращений, сатурации, выход значения массы миокарда левого желудочка за пределы от 7,1 грамм до 13,7 грамм.

При сравнительном анализе клиничко-anamнестических данных проспективной групп и группы для

апробации алгоритма не было выявлено статистически значимой разницы. Группы сформированы успешно, смещенность выборки отсутствует (табл.).

Внутриутробно порок сердца в группе для апробации алгоритма был заподозрен в 78,3 % случаев (18 пациентов), что было статистически значимым различием ($p = 0,020$) с данным показателем проспективной группы. Выявление ВПС до 22 недель гестации составило 43,5 % (10 пациентов), по этому показателю группы также имели статистически значимое отличие ($p = 0,046$). Следует отметить, что Областной клинический перинатальный центр им. Л.А. Решетовой, на базе которого проходил этап апробации алгоритма, специализируется на родоразрешении женщин с пороком сердца у плода.

При анализе исходов госпитализации было выявлено, группы статистически значимо не отличаются (табл.).

При апробации алгоритма тактики при различных гемодинамических вариантах ВПС в раннем неонатальном периоде нами был предположен возможный ответ на консервативную терапию у 8 пациентов, фактически ответ на консервативную терапию был получен у 8 пациентов. Перевод на оперативное лечение (или высокий риск наступления летального исхода) был предсказан у 15 пациентов, фактически он наступил у 15 пациентов.

Диагностическая чувствительность составила 73,3 %. Перевод на оперативное лечение (или высокий риск наступления летального исхода) был предсказан 15 пациентам, из них только у 11 действительно была потребность в оперативном лечении (или наступил летальный исход). Диагностическая специфичность — 50 %. Ответ на консервативную терапию был предсказан 5 пациентам, из них только у 4-х действительно был получен ответ на консервативную терапию. Диагностическая значимость положительного теста — 73,3 %. У 15 пациентов был действительно перевод на оперативное лечение (или наступление летального исхода), из них у 11 пациентов это было предсказано верно. Диагностическая значимость отрицательного теста — 50 %. Ответ на консервативную терапию имели 8 пациентов, из них только у 4-х правильно был предсказан возможный ответ на консервативную терапию. Диагностическая эффективность — 65,2 %. Данный показатель отражает долю истинно положительных и отрицательных показателей у всех обследованных пациентов. За положительный показатель принимали факт перевода на оперативное лечение или наступление летального исхода. За отрицательный показатель принимали факт перевода пациента в детское отделение на дальнейшее консервативное лечение и выписку домой.

Таким образом, алгоритм тактики при различных гемодинамических вариантах ВПС в раннем неонатальном периоде был апробирован на 23 детях, рожденных в 2013 году, прогноз совпал в 65,2 % случаев (15 пациентов). Проводя апробацию алгоритма высокого риска летального исхода у новорожденных с ВПС было выявлено, что из 23 пациентов летальный исход был предположен у 5 детей, фактически наступил у 2-х пациентов. Диагностическая чувствительность составила 40 %. Высокий риск летального исхода был у 5 пациентов, из них только у двух из них действительно наступил летальный исход. Диагностическая специфичность — 100 %: «другой исход» был предсказан 18 пациентам, из них у всех пациентов действительно был «другой исход». Диагностическая значимость положительного теста — 100 %: летальный исход был предсказан 2 пациентам, из них у всех пациентов наступил летальный исход. Диагностическая значимость отрицательного теста — 85,7 %: «другой исход» имели 21 пациент, из них только у 18 правильно предсказан «другой исход». Диагностическая эффективность — 87 %. Данный показатель отражает долю истинно положительных (пациентов с летальным исходом) и отрицательных (тех пациентов, у которых наступил «другой исход») показате-

Таблица
Клиническо-anamnestическая характеристика групп

Параметр	Проспективная группа (n = 112)	Группа апробации (n = 23)	p
Возраст матери (года)	27,9 ± 0,6 28,0 [24,0 - 33,0]	28,6 ± 0,5 30,0 [25,0 - 31,0]	0,381
Срок гестации на момент родов (недели)	37,8 ± 0,3 39,0 [37,0 - 40,0]	37,6 ± 0,2 38,0 [37,0 - 39,0]	0,520
Масса тела при рождении (килограммы)	2,938 ± 0,082 3,165 [2,335 - 3,530]	2,996 ± 0,061 2,930 [2,470 - 3,380]	0,865
Примечание: данные представлены в виде M ± m, Me [25 - 75]; где M - среднее значение; m - стандартная ошибка; Me - медиана выборки; [25 - 75] - перцентили выборки; n - число наблюдений, p - уровень значимости различий. Применен U-критерий Манна-Уитни.			
Пол:			
- мужской	59 (52,7 %)	13 (56,5 %)	0,771
- женский	53 (47,3 %)	10 (43,5 %)	0,771
Доношенные/недоношенные дети:			
- доношенные новорожденные	91 (81,3 %)	19 (82,6 %)	0,921
- недоношенные новорожденные	21 (18,8 %)	4 (17,4 %)	0,921
Наличие во время беременности:			
- многоводия	20 (17,9 %)	5 (21,7 %)	0,772
- маловодия	10 (8,9 %)	1 (4,3 %)	0,732
Умеренная и тяжелая асфиксия в родах	32 (28,6 %)	4 (17,4 %)	0,401
Хромосомные аномалии	8 (7,1 %)	7 (5,9 %)	0,659
Летальный исход	8 (7,1 %)	2 (8,7 %)	0,909
Перевод на оперативное лечение	10 (62,5 %)	13 (56,6 %)	0,654
Выписаны домой, переведены в детские отделения	34 (30,4 %)	8 (34,7 %)	0,741

Примечание: n - число наблюдений. Применен критерий χ^2 с поправкой Йетса.

телей у всех обследованных пациентов. За положительный показатель принимали факт наступления летального исхода в неонатальном периоде. За отрицательный результат принимали «другой исход», т.е. перевод на оперативное лечение, перевод в детское отделение на дальнейшее консервативное лечение и наблюдение, выписку пациента домой.

При проведении анализа четырехпольных таблиц с использованием непараметрических статистических критериев было выявлено, что критерий согласия χ^2 был равен 7,886 ($p = 0,01$), точный критерий Фишера (двусторонний) был равен 0,040 ($p = 0,05$). Данные критерии показывают статистическую значимость различий исходов в зависимости от воздействия фактора риска. Таким образом, при апробации алгоритма высокого риска летального исхода у новорожденных с ВПС подтверждена диагностическая значимость гемодинамической перестройки отделов сердца в сочетании с сатурацией и ЧСС для прогноза летального исхода без экстренного оперативного вмешательства.

Критерии оценки силы связи между факторами риска и исходом, такие как критерий V-Крамера (значение критерия 0,586), коэффициент сопряженности Пирсона (значение критерия 0,505) показали относительную силу связи, нормированное значение коэффициента Пирсона равно 0,715, что показывает сильную силу связи между факторами риска и исходом. Следовательно, алгоритм подтвердил, что по изме-

ненным параметрам гемодинамики, а также особенностям ремоделирования миокарда, произошедшего еще внутриутробно, можно с высокой долей вероятности предсказать наступление летального исхода в неонатальном периоде.

Таким образом, математический прогноз риска летального исхода новорожденного с критическим ВПС апробирован на 23 детях, рожденных в 2013 году, прогноз совпал в 87,0 % случаев (у 20 пациентов).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Данное исследование подтвердило высокую значимость уровня сатурации и данных ЭхоКГ в прогнозировании высокого риска летального исхода у пациентов с критическими ВПС. Пациенты с дуктус-независимым кровообращением с перегрузкой левых отделов сердца в большинстве случаев поддаются медикаментозной коррекции в периоде новорожденности с последующим переводом на кардиохирургическое лечение. В случаях ВПС с гемодинамической перегрузкой правых отделов сердца наиболее высок риск развития летального исхода без кардиохирургического вмешательства. Анализ полученных данных позволил установить факторы риска наступления летального исхода в раннем неонатальном периоде. Ими яви-

лись: низкие значения ударного объема (ниже 5,3 мл), масса миокарда левого желудочка менее 7,1 г или более 13,7 г, сатурация ниже 79 %, частота сердечных сокращений менее 119 ударов в минуту, минутный объем кровообращения больше 720 мл/мин. Диагностическая чувствительность созданной модели — 56,3 %; диагностическая специфичность — 100 %; диагностическая значимость положительного теста — 100 %; диагностическая значимость отрицательного теста — 92,1 %; диагностическая эффективность — 92,9 %. При апробации алгоритма прогнозирования высокого риска летального исхода была показана относительная и сильная связь между факторами риска и исходом.

Для определения тактики при критических ВПС у новорожденных необходимо диагностировать не только дуктус-зависимый вариант гемодинамики, но и определять гемодинамическую перегрузку преимущественно левых или правых отделов сердца. В алгоритм прогнозирования неблагоприятного исхода у пациентов с критическим ВПС необходимо включать значения уровня насыщения гемоглобина кислородом, эхокардиографические данные (ударный объем, масса миокарда левого желудочка, минутный объем кровообращения) и клинический показатель — частоту сердечных сокращений.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

1. Klimenko TM, Sorokolat UV, Karapetyan OU. Results and problems of newborn monitoring with congenital heart disease. *Perinatology and Pediatrics*. 2013; (3): 85. Russian (Клименко Т.М., Сороколат Ю.В., Карапетян О.Ю. Результаты и проблемы ведения новорожденных с врожденными пороками сердца //Перинатология и педиатрия. 2013. № 3. С. 85.)
2. Sharykin AS. Congenital heart disease: fetus and newborn problems. *Consilium medicum. Pediatrics (attachment)*. 2012; (3): 54-58. Russian (Шарыкин А.С. Врожденные пороки сердца: проблемы плода и новорожденного ребенка //Consilium Medicum. Педиатрия (Прил.). 2012. № 3. С. 54-58.)
3. Wright J, Kohn M, Niermeyer S, Rausch CM. Feasibility of critical congenital heart disease newborn screening at moderate altitude. *Pediatrics*. 2014; 133: 561-569.
4. Tcoi EG, Kurenkova OV, Igisheva LN, Kireeva OV, Tsigelnikova LV. Clinic and diagnostics of congenital heart diseases with complicated course newborn. *Mother and Baby in Kuzbass*. 2014; (3): 16-22. Russian (Цой Е.Г., Куренкова О.В., Игишева Л.Н., Киреева О.В., Цигельникова Л.В. Клиника и диагностика врожденных пороков сердца с осложненным течением у новорожденных //Мать и Дитя в Кузбассе. 2014. № 3. С. 16-22.)
5. Jegatheesan P, Song D, Angell C et al. Oxygen saturation nomogram in newborns screened for critical congenital heart disease. *Pediatrics*. 2013; 131: 1803-1810.
6. Shkolnikova MA, Bokeria EL, Degtyarova EA et al. Neonatal screening aimed to congenital heart disease early identification: methodological materials. М., 2012; 36 p. Russian (Школьникова М.А., Бокерия Е.Л., Дегтярева Е.А. и др. Неонатальный скрининг с целью раннего выявления критических врожденных пороков сердца: методические рекомендации. М., 2012. 36 с.)
7. Peterson C, Grosse SD, Oster ME et al. Cost-effectiveness of routine screening for critical congenital heart disease in US newborns. *Pediatrics*. 2013; 132: 595-603.
8. Senatorova AS, Gonchar MA, Boychenko AD. Newborn diagnostic and monitoring modern principals with congenital heart disease. *Perinatology and Pediatrics*. 2013; (1): 123. Russian (Сенаторова А.С., Гончар М.А., Бойченко А.Д. Современные принципы диагностики и тактика ведения новорожденных с врожденными пороками сердца //Перинатология и педиатрия. 2013. № 1. С. 123.)
9. Martin GR, Beekman RH, Mikula EB et al. Implementing recommended screening for critical congenital heart disease. *Pediatrics*. 2013; 132: 185-192.
10. Rudenko NN. Treatment tactic in critical congenital heart disease in infants. *Children Surgery*. 2012; (3): 12-18. Russian (Руденко Н.Н. Лечебная тактика при критических врожденных пороках сердца у младенцев //Хирургия детского возраста. 2012. № 3. С. 12-18.)
11. Chereshev VA, Gusev EU. Immunological and pathophysiological systemic inflammation mechanisms. *Medical Immunology*. 2012; 14 (1-2): 9-20. Russian (Черешнев В.А., Гусев Е.Ю. Иммунологические и патофизиологические механизмы системного воспаления //Медицинская иммунология. 2012. Т. 14, № 1-2. С. 9-20.)
12. Khalafyan AA. Modern statistical methods of medical research. М., 2014. 320 p. Russian (Халафян А.А. Современные статистические методы медицинских исследований. М., 2014. 320 с.)



Кравченко Е.Н., Коваленко М.А.

Омский государственный медицинский университет,
г. Омск,
Лабытнангская городская больница,
г. Лабытнанги, Ямало-Ненецкий автономный округ

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ И ИСХОДЫ РОДОВ У ПАЦИЕНТОК С СУБКЛИНИЧЕСКИМ ГИПОТИРЕОЗОМ, ПРОЖИВАЮЩИХ В УСЛОВИЯХ КРАЙНЕГО СЕВЕРА

Цель исследования – определить особенности течения беременности, исходы родов у беременных с субклиническим гипотиреозом, проживающих в условиях Крайнего Севера.

Материалы и методы. В 2012-2014 гг. в условиях Крайнего Севера г. Лабытнанги Ямало-Ненецкого автономного округа проведено проспективное исследование, включающее 191 пациентку, вставшую на учет по поводу беременности; проведено исследование функции щитовидной железы.

Результаты. Установлено, что при медикаментозной коррекции субклинического гипотиреоза у беременных в условиях Крайнего Севера отмечается меньший объем щитовидной железы, чем у женщин без медикаментозной коррекции данного заболевания. Также отмечено, что у новорожденных от матерей с субклиническим гипотиреозом, не получавших заместительную гормонотерапию, наблюдается гипертрофия щитовидной железы, а также меньшая оценка по шкале Апгар при рождении, чем у новорожденных от матерей, получавших заместительную гормонотерапию.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: течение беременности; исходы родов; заместительная гормонотерапия; субклинический гипотиреоз; Крайний Север.

Kravchenko E.N., Kovalenko M.A.

Omsk State Medical University, Omsk
City Hospital, Labytnangi

FEATURES PREGNANCY AND BIRTH OUTCOMES IN PATIENTS WITH SUBCLINICAL HYPOTHYROIDISM, LIVING IN THE FAR NORTH

Objective – to study during pregnancy, birth outcomes in patients with subclinical hypothyroidism, living in the Arctic.

Materials and methods. A prospective study involving 191 pregnant (2012-2014, Labytnangi) examined the state of thyroid function, an endocrinologist.

Results. The medication correction of subclinical hypothyroidism in pregnant women in extreme north indicated less thyroid gland, than in women without medication correcting this condition. In newborns of mothers with subclinical hypothyroidism, there has been an increase in the size of the thyroid gland and reduced Apgar score.

KEY WORDS: pregnancy; birth outcomes; hormone therapy; subclinical hypothyroidism; Far North.

Современная лабораторная диагностика субклинического гипотиреоза основана на определении уровня тиреотропного гормона (ТТГ) и свободного тироксина [1, 2]. Для субклинического гипотиреоза характерно повышение уровня тиреотропного гормона при нормальном уровне тиреоидных гормонов [3, 4]. Наличие субклинического гипотиреоза у беременных может иметь необратимые последствия для развития плода. У женщин с некомпенсированным субклиническим гипотиреозом чаще наблюдаются преждевременные роды, отслойка плаценты, гипертония, бесплодие, неудачи при проведении экстракорпорального оплодотворения [5]. Распространенность в общей популяции варьирует от 0,2 до 10 %, прогрессивно увеличиваясь с возрастом [4, 6,

7], заболеваемость среди беременных составляет 2-3 % [8, 9]. Распространенность субклинического гипотиреоза в районах Заполярья значительно выше [10-12].

Цель исследования – изучить особенности течения беременности, ее осложнений, исходов родов у пациенток с субклиническим гипотиреозом в зависимости от степени медикаментозной компенсации в условиях Крайнего Севера.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В период с 2012 по 2014 гг. в Государственном бюджетном учреждении Лабытнангская городская больница (ЯНАО г. Лабытнанги) проведено проспективное исследование, включающее данные 191 беременной женщины, вставших на учет в женской консультации города Лабытнанги.

Все исследуемые женщины были обследованы на состояние функции щитовидной железы, включающее исследование гормонального фона (определение уровня тиреотропного гормона, свободного тирокси-

Корреспонденцию адресовать:

КРАВЧЕНКО Елена Николаевна,
644043, г. Омск, ул. Ленина, д. 12,
ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России.
Тел.: 8 (3812) 23-02-93.
E-mail: kravchenko.en@mail.ru

на и антител к тиреоидпероксидазе); также было выполнено ультразвуковое сканирование щитовидной железы. Все беременные, включенные в исследование, были осмотрены эндокринологом.

В зависимости от результатов исследования и осмотра эндокринолога, были выделены три группы: основная — пациентки с субклиническим гипотиреозом, получавшие медикаментозную коррекцию левотироксином натрия; группа сравнения — пациентки с субклиническим гипотиреозом, не получавшие заместительную гормональную терапию левотироксином натрия (пациентки по собственным убеждениям отказывались принимать рекомендованную заместительную гормональную терапию); контрольная группа — пациентки с нормальной функцией щитовидной железы.

Для статистической оценки отличий в течение беременности и ее исходов были использованы следующие методы: проведено сравнение средних величин для количественных признаков, приведены значения F-критерия Фишера и достигнутый уровень значимости для этого критерия. Если $p < 0,05$, нулевая гипотеза о равенстве генеральных средних отклонялась, принималась гипотеза о неравенстве генеральных (популяционных) средних, и наоборот. Приведенные результаты получены с помощью классического дисперсионного анализа ANOVA. Выводы перепроверены непараметрическими критериями. Приведены значения достигнутого уровня значимости для непараметрических критериев Краскела-Уоллиса, Ван дер Вардена, Сиджела-Тьюки и критерия Ансари-Брэдли.

рических критериев Краскела-Уоллиса, Ван дер Вардена, Сиджела-Тьюки и критерия Ансари-Брэдли.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Средний возраст исследуемых женщин в основной группе составил $27,7 \pm 4,5$ лет, в группе сравнения — $29,1 \pm 6,4$ лет, в контрольной — $28,1 \pm 5,4$ лет (табл. 1). Длительность проживания на Крайнем Севере была следующей: $16,9 \pm 10,5$ лет, $19,6 \pm 11,8$ лет, $19,7 \pm 9,0$ лет, соответственно исследуемым группам. Паритет беременностей у исследуемых женщин в основной группе составил $2,4 \pm 1,5$, в группе сравнения — $2,7 \pm 1,8$, в контрольной — $2,4 \pm 1,5$; паритет родов — $1,6 \pm 0,8$; $1,8 \pm 0,74$ и $1,6 \pm 0,7$, соответственно исследуемым группам.

При исследовании функции щитовидной железы были получены следующие результаты. В основной группе уровень ТТГ составлял $3,9 \pm 0,8$ мкМЕ/мл, в группе сравнения — $4,2 \pm 0,9$ мкМЕ/мл, в контрольной группе — $1,9 \pm 1,8$ мкМЕ/мл; уровень тироксина — $14,3 \pm 3,3$ пмоль/л; $13,1 \pm 3,0$ пмоль/л; $14,2 \pm 2,9$ пмоль/л, соответственно исследуемым группам (табл. 2).

Уровень антител к тиреопероксидазе был в следующих пределах: в основной группе — $11,9 \pm 22,4$ ЕД/мл, в группе сравнения — $5,1 \pm 6,3$ ЕД/мл, в контрольной группе — $13,7 \pm 55,3$ ЕД/мл. Объем щитовидной железы у женщин в основной группе был равен $10,8 \pm$

Таблица 1
Сравнение социальных количественных признаков у беременных с субклиническим гипотиреозом в исследуемых группах

Название признака	Субклинический гипотиреоз			Уровни значимости "p" (критерии)			
	Основная n = 27	Группа сравнения n = 33	Контрольная группа n = 131	Краскела- Уоллиса	Ван дер Вардена	Сиджела Тьюка	Ансари- Брэдли
Возраст	27,7	29,1	28,1	0,857	0,625	0,277	0,276
Длительность проживания в Заполярье	16,9	19,6	19,7	0,525	0,485	0,120	0,120
Паритет беременностей	2,4	2,7	2,4	0,793	0,751	0,644	0,643
Паритет родов	1,6	1,8	1,6	0,3981	0,415	0,737	0,737

Таблица 2
Результаты сравнения показателей исследования функции щитовидной железы исследуемых групп при субклиническом гипотиреозе у беременных

Название признака	Субклинический гипотиреоз			Уровни значимости "p" (критерии)			
	Основная n = 27	Группа сравнения n = 33	Контрольная группа n = 131	Краскела- Уоллиса	Ван дер Вардена	Сиджела Тьюка	Ансари- Брэдли
Уровень ТТГ	3,9	4,2	1,9	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001
Уровень тироксина	14,3	13,1	14,2	0,143	0,144	0,757	0,758
Уровень антител к ТПО	11,9	5,1	13,7	0,147	0,152	0,313	0,316
Объем ЩЖ беременной	10,8	12,6	13,7	0,038	0,022	0,561	0,560

Сведения об авторах:

КРАВЧЕНКО Елена Николаевна, профессор, доктор мед. наук, зав. кафедрой акушерства и гинекологии ПДО, ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России, г. Омск, Россия. E-mail: kravchenko.en@mail.ru

КОВАЛЕНКО Марина Александровна, врач акушер-гинеколог, ГБУЗ ЯНАО Лабитнангская городская больница, ЯНАО, г. Лабитнанги; заочный аспирант, кафедра акушерства и гинекологии ДПО, ФГБОУ ВО ОмГМУ Минздрава России, г. Омск, Россия. E-mail: mazahar@mail.ru

3,4 см³, в группе сравнения – 12,6 ± 4,1 см³, в контрольной – 13,7 ± 5,7 см³.

Объем щитовидной железы новорожденного составил 0,8 ± 0,2 см³, 0,9 ± 0,2 см³, 0,8 ± 0,2 см³, соответственно исследуемым группам (табл. 3). Оценка новорожденного по шкале Апгар на 1 минуте в основной группе составила 7,6 ± 0,7 баллов, в группе сравнения – 7,0 ± 1,1; в контрольной – 7,4 ± 0,9; оценка новорожденного по шкале Апгар на 5-й минуте – 8,4 ± 0,5; 8,2 ± 0,7 и 8,3 ± 0,2 баллов, соответственно исследуемым группам.

Доза йодида калия, которую получали пациентки (снижение рекомендуемой дозы или отказ от приема йодида калия пациентки принимали самостоятельно, по собственным убеждениям, несмотря на рекомендации по приему 250 мг йодида калия ежедневно) в I триместре беременности, в основной группе составила 201,8 ± 45 мкг, в группе сравнения – 57,5 ± 124 мкг, в контрольной группе – 180,1 ± 89,8 мкг (табл. 4). Во II триместре беременности средняя доза йода калия в основной группе составила 225,9 ± 134,7 мкг, в группе сравнения – 69,7 ± 137,5 мкг, в контрольной – 179,8 ± 87,1 мкг. В III триместре дозировка йода составляла 220,0 ± 11,9 мкг, 160,6 ± 89,9 мкг и 216,8 ± 40,7 мкг, соответственно исследуемым группам. Доза тироксина в основной группе сос-

тавляла 46,3 ± 11,4 мкг, в группах сравнения и контрольной беременные тироксин не получали. Количество госпитализаций в акушерский стационар, связанное с акушерскими осложнениями, за весь период беременности в основной группе было 1,3 ± 1,0, в группе сравнения – 1,5 ± 0,8, в контрольной группе – 1,3 ± 1,1.

Пациентки в исследуемых группах, при сравнении средних значений количественных признаков, не отличались по возрасту, длительности проживания на Крайнем Севере, паритету беременности и родов, в то же время были выявлены отличия в уровне ТТГ ($p < 0,0001$). Это можно объяснить тем, что именно уровень тиреотропного гормона отражает функцию щитовидной железы. Учитывая, что в основной группе и группе сравнения, в которую отнесены пациентки с субклиническим гипотиреозом, уровень ТТГ выше, чем в контрольной группе, при парном сравнении групповых средних величин имеется статистически значимое отличие в уровне ТТГ группы сравнения с основной ($p < 0,0001$), и основной группы и контрольной группы ($p < 0,0001$).

Статистически значимое отличие зафиксировано нами и при оценке объема щитовидной железы у беременной женщины ($p = 0,038$). Проводя парное сравнение в группах, отмечено различие в основной груп-

Таблица 3
Сравнение признаков, характеризующих состояние плода
исследуемых групп при субклиническом гипотиреозе у беременных

Название признака	Субклинический гипотиреоз			Уровни значимости "р" (критерии)			
	Основная n = 27	Группа сравнения n = 33	Контрольная группа n = 131	Краскела- Уоллиса	Ван дер Вардена	Сьиджела Тьюка	Ансари- Брэдли
Объем ЩЖ новорожденного	0,8	0,9	0,8	0,009	0,013	0,851	0,851
Оценка новорожденного по шкале Апгар на 1 минуте	7,6	7,0	7,4	0,013	0,013	0,040	0,040
Оценка новорожденного по шкале Апгар на 5 минуте	8,4	8,2	8,3	0,549	0,468	0,507	0,507

Таблица 4
Сравнение дозировок препаратов, применяемых у беременных
при субклиническом гипотиреозе, в исследуемых группах

Название признака	Субклинический гипотиреоз			Уровни значимости "р" (критерии)			
	Основная n = 27	Группа сравнения n = 33	Контрольная группа n = 131	Краскела- Уоллиса	Ван дер Вардена	Сьиджела Тьюка	Ансари- Брэдли
Прием йодида калия в I триместре	201,8	57,5	180,1	0,0003	0,0003	0,0002	0,0002
Прием йода калия во II триместре	225,9	69,7	179,8	0,0006	0,0008	< 0,0001	< 0,0001
Прием йода калия в III триместре	220,0	160,6	216,8	0,127	0,118	< 0,0001	< 0,0001
Доза тироксина	46,3	0,0	0,0	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001	< 0,0001

Information about authors:

KRAVCHENKO Elena Nikolaevna, professor, doctor of medical sciences, head of chair of obstetrics and gynecology, Omsk State Medical University, Omsk, Russia. E-mail: kravchenko.en@mail.ru

KOVALENKO Marina Alexandrovna, obstetrician-gynecologist, City Hospital, Labytngangi, Yamalo-Nenets Autonomous Okrug; post-graduate student, department of obstetrics and gynecology, Omsk State Medical University, Omsk, Russia. E-mail: mazahar@mail.ru

пе и группе сравнения ($p = 0,025$). Такие полученные значения можно объяснить тем, что при медикаментозной коррекции гипотиреоза щитовидной железы компенсируется недостаток ее гормонов и не происходит гипертрофии ткани. Статистически значимое отличие получено при сравнении средних величин по признаку объем щитовидной железы новорожденного ($p = 0,009$), разница была получена между основной группой и группой сравнения ($p = 0,044$) и между группой сравнения и контрольной ($p = 0,009$). Таким образом, можно сделать вывод, что наличие субклинического гипотиреоза приводит к гипертрофии щитовидной железы новорожденного. Медикаментозная компенсация субклинического гипотиреоза у беременной приводит к уменьшению объема щитовидной железы новорожденного.

Получено отличие в средних величинах при оценке новорожденного по шкале Апгар на 1-й минуте ($p = 0,013$) между группами сравнения и основной ($p = 0,016$). Следовательно, можно предположить, что медикаментозная коррекция субклинического гипотиреоза во время беременности приводит к более высокой оценке новорожденного по шкале Апгар при рождении. Статистически значимое отличие выявлено при оценке такого показателя, как прием препарата калия йодида в первом, втором и третьем триместрах. При оценке внутригрупповых отличий имело статистически значимое отличие в дозе калия йода между основной группой и группой сравнения ($p < 0,0001$), а также между группой сравнения и контрольной ($p = 0,003$). Во втором триместре при приеме препаратов йода имеет место отличие в группах: основной и сравнения ($p < 0,0001$), сравнения и контрольной ($p = 0,007$). В третьем триместре имеются внутригрупповые отличия только в основной группе и группе сравнения ($p = 0,055$). Следовательно, можно предположить, что назначение адекватной дозы калия йода в первом и втором триместрах снижает вероятность развития субклинического гипотиреоза. Назначение адекватной дозировки калия йодида в третьем триместре не влияет на развитие субклинического гипотиреоза.

Также было выявлено отличие в дозе тироксина во время беременности, тироксин назначался с целью коррекции субклинического гипотиреоза. При ана-

лизе сопряженности по признаку наличия субклинического гипотиреоза у беременных и качественных признаков, включающих осложнения течения беременности и родов, имеет место наличие связи между чрезмерным ростом плода и субклиническим гипотиреозом. Чрезмерный рост плода статистически значимо встречается у пациенток группы сравнения ($\chi^2 = 0,009$). Возможно, это связано с замедлением интенсивности основного обмена в организме и характером питания женщин с субклиническим гипотиреозом (субклинический гипотиреоз вызван недостаточным потреблением йода в пищу). Следовательно, можно предположить, что в рационе женщин, проживающих в условиях Крайнего Севера, снижена доля продуктов, богатых йодом, в то время как преобладают простые углеводы и жиры, что, в свою очередь, может приводить к развитию у беременных плодов крупных размеров.

ВЫВОДЫ:

1. При медикаментозной коррекции субклинического гипотиреоза у беременных в условиях Крайнего Севера отмечается меньший объем щитовидной железы, чем у женщин без медикаментозной коррекции данного заболевания.
2. У новорожденных от матерей с субклиническим гипотиреозом, не получавших заместительную гормонотерапию, наблюдается гипертрофия щитовидной железы.
3. При проведении медикаментозной коррекции недостаточности функции щитовидной железы во время беременности в условиях Крайнего Севера определяется более высокая оценка новорожденных по шкале Апгар при рождении.
4. Прием препаратов йода в первом и втором триместрах беременности в дозе 250 мкг снижает вероятность развития субклинического гипотиреоза во время беременности.
5. У беременных с субклиническим гипотиреозом без проведения заместительной гормонотерапии крупный плод встречался чаще, чем у женщин, не имеющих заболевания щитовидной железы, и у пациенток с медикаментозной коррекцией ее недостаточной функции.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES:

1. Sviridenko NY. Questions treatment of hypothyroidism. *Russian Medical Journal*. 2012; 20 (13): 633-637. Russian (Свириденко Н.Ю. Вопросы терапии гипотиреоза //РМЖ. 2012. Т. 20, № 13. С. 633-637.)
2. Fadeyev VV, Lesnikova SV. Hypothyroidism and isolated hypothyroxinemia during pregnancy. *Clinical and experimental thyroidology*. 2011; 7 (1): 6-14. Russian (Фадеев В.В., Лесникова С.В. Гипотиреоз и изолированная гипотироксинемия во время беременности //Клиническая и экспериментальная тиреоидология. 2011. Т. 7, № 1. С. 6-14.)
3. Sviridenko NY, Kosyanova NA. Hypothyroidism: diagnostics, replacement therapy principles. *Russian Medical Journal*. 2006.; (26): 19-21. Russian (Свириденко Н.Ю., Косьянова Н.А. Гипотиреоз: диагностика, принципы заместительной терапии //РМЖ. 2006. № 26. С. 19-21.)
4. Baumgartner C, Blum MR, Rodondi N. Subclinical hypothyroidism: summary of evidence in 2014. *Swiss Med. Wkly*. 2014; Dec 23: 144.
5. Sviridenko NY, Kosyanova NA. Subclinical hypothyroidism. *Lechashhij Vrach*. 2006; (10): 16-22. Russian (Свириденко Н.Ю., Косьянова Н.А. Субклинический гипотиреоз //Лечащий врач. 2006. № 10. С. 16-22.)
6. Pearce S, Razvi S. Subclinical Hypothyroidism. *Thyroid International*. 2012; (1): 13-16.
7. Mokhort TV, Karlovich NV. Thyroid and Pregnancy: rationale iodine prophylaxis. *Reproductive Health in Belarus*. 2010; (6): 106-113. Russian (Мохорт Т.В., Карлович Н.В. Щитовидная железа и беременность: обоснование целесообразности йодной профилактики //Репродуктивное здоровье в Беларуси. 2010. № 6. С. 106-113.)
8. Abdulkhabirova FM, Babarina MB. Current Methods of Diagnostics and Treatment of Hypothyroidism Syndrome. *Difficult Patient*. 2014; 12 (7): 42-48. Russian (Абдулхабилова Ф.М., Бабарина М.Б. Современные методы диагностики и лечения синдрома гипотиреоза //Трудный пациент. 2014. Т. 12, № 7. С. 42-48.)

9. Fadeyev VV. According to the materials of the recommendations of the French National Health Department for subclinical hypothyroidism. *Clinical and experimental thyroidology*. 2008; 4 (4): 11-15. Russian (Фадеев В.В. По материалам рекомендаций французского национального управления здравоохранения по субклиническому гипотиреозу // Клиническая и экспериментальная тиреодология. 2008. Т. 4, № 4. С. 11-15.)
10. Kovalenko MA, Kravchenko EN. The course of pregnancy, the prevalence of subclinical hypothyroidism in pregnant women in the Far North. Actual problems of science of the XXI century: collection of scientific articles on the results of 11 international multidisciplinary conference. M., 2015; 80-84. Russian (Коваленко М.А., Кравченко Е.Н. Особенности течения беременности, распространенность субклинического гипотиреоза у беременных женщин в условиях Крайнего Севера // Актуальные проблемы науки XXI века: сб. науч. статей по итогам 11 Международной мультидисциплинарной конференции. М., 2015. С. 80-84.)
11. Kovalenko MA, Kravchenko EN. Gestation course peculiarities, subclinical hypothyroidism prevalence at pregnant women under the conditions of the extreme north. *E.N MEDICUS*. – International Medical Scientific J. 2015: 8-11.
12. Kravchenko EN, Kovalenko MA. Obstetric and perinatal aspects of iodine deficiency and subclinical hypothyroidism. In: *Obstetric anthology* /ed. EN Kravchenko. Omsk: «Antares», 2016. P. 275-290. Russian (Кравченко Е.Н., Коваленко М.А. Акушерские и перинатальные аспекты йод-дефицита и субклинического гипотиреоза /в кн.: Акушерский альманах /под ред. Е.Н. Кравченко. Омск: «Антарес», 2016. С. 275-290.)



Статья поступила в редакцию 30.01.2017 г.

Игишева Л.Н., Притчина С.С., Быкова Ю.А., Аникеенко А.А.
*Кемеровский государственный медицинский университет,
 Детская городская клиническая больница № 5,
 г. Кемерово*

ЮВЕНИЛЬНЫЕ АРТРИТЫ: ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ

В методических рекомендациях рассматриваются теоретические и практические вопросы, касающиеся различных аспектов артритов у детей, призванные систематизировать и оптимизировать диагностический процесс, что самое важное для педиатров, врачей, к которым в первую очередь обращаются пациенты детского возраста с первыми признаками заболевания. Данные методические рекомендации описывают современные технологии лечения ювенильного артрита, хронического заболевания с отчетливой тенденцией к ранней инвалидизации уже в детском возрасте, с нередким вовлечением в патологический процесс внутренних органов и глаз. Только своевременная диагностика и выбор адекватного лечения позволят предотвратить или уменьшить тяжелые последствия этой социально значимой болезни. Рекомендации предназначены для врачей-педиатров, ревматологов, детских хирургов, а так же будут полезны для клинических ординаторов, аспирантов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: ювенильный артрит; диагностика; лечение; методические рекомендации.

Igisheva L.N., Pritchina S.S., Bykova U.A., Anikeenko A.A.
*Kemerovo State Medical University,
 Children's City Clinical Hospital N 5, Kemerovo*

JUVENILE ARTHRITIS: DIAGNOSTICS AND TREATMENT

There are some theoretical and practical issues which are connected with different aspects of arthritis in children are discussed in the guideline. Such aspects are appealed to systematize and optimize the diagnostic process and this is very important, because children with early signs of the disease are usually resorted to the pediatricians. This guideline describes modern technologies of the juvenile arthritis treatment – a chronic disease with distinct tendency to the children disablement and involvement of internal organs as well as eyes to the pathological process. Only modern diagnostics and adequate treatment can prevent or lessen hard sequelae of this social disease. The guideline is intended for the pediatricians, rheumatologists, children surgeons, as well as for medical residents and postgrads.

KEY WORDS: juvenile arthritis; diagnostics; treatment; guideline.

Ювенильный артрит (ЮА) — это тяжелое деструктивно-воспалительное заболевание суставов, приводящее к инвалидизации больных, развивающееся у детей в возрасте до 16 лет при исключении других ревматических заболеваний [1].

На территории Российской Федерации за 2010 год показатель заболеваемости ювенильным артритом у детей до 18 лет составил 62,3 на 100000, первичная заболеваемость — 16,2 на 100000. Среди подростков

этот показатель достиг 116,4 на 100000; у детей до 14 лет — 45,8 на 100000, что превышает данный показатель в других странах (50 на 100000) [2-6]. ЮА относится к категории наиболее значимых в социальном и медицинском аспектах заболеваний в силу своей достаточно широкой распространенности. Поражаются лица молодого, наиболее трудоспособного возраста, у которых наблюдается прогрессирующее течение, а также отчетливая тенденция к ранней инвалидизации в связи с нарушениями не только функции суставов, но и нередким вовлечением в патологический процесс внутренних органов и глаз. Поэтому очевидна важность для врачей разных специальностей и уровней квалификации совершенствование профессиональных качеств, навыков диагностики и лечения ЮА, а также общения с больным ре-

Корреспонденцию адресовать:

ИГИШЕВА Людмила Николаевна,
 650029, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а,
 ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России.
 Тел.: +7-923-612-09-30.
 E-mail: igiseval@yandex.ru

бенком, его родителями и замещающими их лицами.

ДИАГНОСТИКА ЮВЕНИЛЬНОГО АРТРИТА

Основным клиническим проявлением заболевания является артрит (боль — артралгии, припухлость, увеличение в объеме, деформация/деформация суставов, нарушение движений и местная гипертермия). У детей чаще поражаются крупные и средние суставы (коленные, голеностопные, лучезапястные, локтевые, тазобедренные), шейный отдел позвоночника, челюстно-височные суставы.

Традиционно диагноз ЮА выставляется на основании клинических проявлений, наличия признаков артрита, рентгенологических данных и результатов лабораторных исследований. В настоящее время в мировой педиатрической ревматологии существуют 3 главные профессиональные группы, занимающиеся артритом. В связи с этим, действующими остаются 3 классификации (табл. 1), которые, за определенными исключениями, являются эквивалентами друг друга: классификация ЮРА Американской коллегии ревматологов (ACR), классификация ювенильного хронического артрита Европейской лиги против ревматизма (EULAR), классификация ювенильного идиопатического артрита Международной лиги ревматологических ассоциаций (ILAR) [2, 3, 7].

В настоящее время принята классификация ЮА, разработанная *Международной лигой Ассоциаций Ревматологов (ILAR)*, в которой был принят новый термин «Ювенильный идиопатический артрит (ЮИА)» и новые классификационные критерии болезни. ЮИА рассматривается теперь как термин-зонтик, определяющий болезнь, начавшуюся, главным образом, артритом с продолжительностью не менее 6 недель. Эк-

перты условились: как только этиология какой-либо категории артритов станет ясной, он будет исключен из рубрики «ЮИА».

В международной классификации болезней X пересмотра (МКБ-10) 1995 года в самостоятельной рубрике — M08 — выделен термин «Ювенильный артрит», определяемый, как «Артрит у детей, начавшийся до 16-летнего возраста и длящийся более 3 месяцев»:

- M 08.0 — Юношеский (ювенильный) ревматоидный артрит (серопозитивный и серонегативный);
- M 08.2 — Юношеский (ювенильный) артрит с системным началом;
- M 08.3 — Юношеский (ювенильный) полиартрит (серонегативный);
- M 08.4 — Пауциартикулярный юношеский (ювенильный) артрит;
- M 08.8 — Другие ювенильные артриты;
- M 08.9 — Юношеский артрит неустановленный.

Согласно общепринятой в настоящий момент классификации *Международной Лиги ревматологических Ассоциаций (ILAR, 2007)*, ЮИА протекает в 3-х вариантах:

- системном;
- полиартикулярном;
- пауциартикулярном.

По числу пораженных суставов выделяют следующие варианты:

- пауци (олиго-) артрит — поражение от 1 до 4 суставов;
- полиартрит — поражение более 4-х суставов;
- генерализованный артрит — поражение всех суставов.

По наличию ревматоидного фактора (РФ):

- серопозитивный — наличие ревматоидного фактора;
- серонегативный — отсутствие ревматоидного фактора.

Таблица 1
Классификация ювенильных артритов

Американская коллегия ревматологов (ACR)	Европейская лига против ревматизма (EULAR)	Международная лига ревматологических ассоциаций (ILAR)
Ювенильный ревматоидный артрит	Ювенильный хронический артрит	Ювенильный идиопатический артрит:
Системный	Системный	- системный,
Полиартикулярный	Полиартикулярный	- полиартикулярный РФ-,
Олиго(пауци)-артикулярный	Ювенильный ревматоидный артрит (РФ+)	- полиартикулярный РФ+.
	Олиго(пауци)-артикулярный	Олиго(пауци)артикулярный:
	Ювенильный псориатический артрит	- персистирующий,
	Ювенильный анкилозирующий спондилоартрит	- прогрессирующий.
		Псориатический артрит
		Энтезитный артрит
		Другие артриты

Сведения об авторах:

ИГИШЕВА Людмила Николаевна, доктор мед. наук, профессор, кафедра педиатрии и неонатологии, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России; ст. науч. сотрудник, ФГБНУ НИИ КПССЗ, г. Кемерово, Россия. E-mail: igiseval@yandex.ru

ПРИТЧИНА Светлана Сергеевна, аспирант, кафедра педиатрии и неонатологии, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия. E-mail: svetlanas.p@mail.ru

БЫКОВА Юлия Александровна, врач-педиатр, детский ревматолог, МАУЗ ДГКБ № 5, г. Кемерово, Россия. E-mail: bykova-julia74@yandex.ru

АНИКЕЕНКО Александра Александровна, врач-интерн, кафедра педиатрии и неонатологии, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия. E-mail: aleksandra_1505@mail.ru

Таблица 2

Характеристика классификационных критериев ювенильных артритов

Характеристики	ACR	EULAR	ILAR
Критерии	Клинические, дебют и течение	Клинические и серологические (РФ), только дебют	Клинические и серологические (РФ), дебют и течение
Тип дебюта	Три	Шесть	Семь
Подтип течения	Девять	Нет	Два
Возраст дебюта артрита	< 16 лет	< 16 лет	< 16 лет
Длительность артрита	> 6 недель	> 3 месяца	> 6 недель
Включает анкилозирующий спондилит	Нет	Да	Да
Включает псориатический артрит	Нет	Да	Да
Включает воспалительные заболевания кишечника	Нет	Да	Да
Включает реактивный артрит	Да	Нет	Нет
Исключение всех других болезней	Да	Да	Да

Функциональную способность суставов определяют согласно критериям Штейнброккера и выделяют 4 класса:

- I класс — функциональная способность суставов сохранена;
- II класс — ограничение функциональной способности суставов без ограничения способности к самообслуживанию;
- III класс — ограничение функциональной способности суставов с ограничением способности к самообслуживанию;
- IV класс — ребёнок себя не обслуживает, нуждается в посторонней помощи, костылях и других приспособлениях.

В соответствии с критериями Штейнброккера, выделяют 4 стадии анатомических изменений сустава по данным рентгенологического исследования:

- I стадия — эпифизарный остеопороз;
- II стадия — эпифизарный остеопороз, разволокнение хряща, сужение суставной щели, единичные эрозии;
- III стадия — деструкция хряща и кости, формирование костно-хрящевых эрозий, подвывихи в суставах;
- IV стадия — критерии III плюс фиброзный или костный анкилоз.

Степень активности ЮА:

- 0 степень — СОЭ до 12 мм/ч;
- I степень — СОЭ 13-20 мм/ч;
- II степень — СОЭ 21-39 мм/ч;
- III степень — СОЭ 40 мм/ч и более.

Этиология ЮА неизвестна. Однако существует множество факторов, запускающих механизм развития болезни. Наиболее частыми являются вирусная

или смешанная бактериально-вирусная инфекция, травмы суставов, инсоляция, переохлаждение, профилактические прививки, особенно проведенные на фоне или сразу после перенесенной ОРВИ или бактериальной инфекции.

В основе патогенеза лежит активация как клеточного, так и гуморального звена иммунитета, приводящая к иммуноагрессивным и воспалительным процессам, которые сопровождаются синтезом цитокинов, медиаторов воспаления, синтезом IgG, активацией ЕК-клеток, макрофагов. Неконтролируемые реакции иммунной системы приводят к развитию хронического воспаления, подчас необратимым изменениям в суставах, экстраартикулярным проявлениям и инвалидизации больных. Учитывая, что этиологический фактор ЮА неизвестен, его этиотропная терапия невозможна. Контроль над течением этого тяжелого инвалидизирующего процесса можно получить только благодаря патогенетической терапии, целенаправленно влияющей на механизмы его развития, в частности, подавляющей аномальные реакции иммунной системы [2, 3, 8, 9].

КЛИНИЧЕСКОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ ПАЦИЕНТА С ЮВЕНИЛЬНЫМ АРТРИТОМ

Жалобы. При заболеваниях опорно-двигательной системы дети и их родители жалуются на боли в костях, суставах, припухлость, отечность суставов, ограничение подвижности.

Анамнез. Отягощенный наследственный анамнез по ревматическим, аутовоспалительным заболеваниям. Следует уточнить состояние здоровья ребенка

Information about authors:

IGISHEVA Lyudmila Nikolaevna, doctor of medical sciences, professor, department of pediatric and neonatology, Kemerovo State Medical University; senior researcher, Research Institute of Complex Problems of Cardiovascular Disease, Kemerovo, Russia. E-mail: igiseval@yandex.ru

PRITCHINA Svetlana Sergeevna, postgraduate student, department of pediatric and neonatology, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia. E-mail: svetlanas.p@mail.ru

BYKOVA Juliya Alexandrovna, pediatrician, pediatric rheumatologist, Children's City Clinical Hospital N 5, Kemerovo, Russia. E-mail: bykova-julia74@yandex.ru

ANIKEENKO Alexandra Alexandrovna, doctor-intern, department of pediatric and neonatology, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia. E-mail: aleksandra_1505@mail.ru

накануне настоящего заболевания (связь со стрептококковыми, кишечными или урогенитальными инфекциями), наличие травм, стресса. Уточняют длительность болевого суставного синдрома, симметричность поражения, характер и интенсивность боли, время и условия ее появления и продолжительность (утренняя скованность, боли ночного характера, при физической нагрузке и т.д.). При деформациях костной системы необходимо выяснить время их появления. При наличии лихорадки уточнить ее длительность, купируется ли жаропонижающими средствами, в какие часы приходится пик.

Клиническое обследование

Осмотр костно-суставной системы выполняют в положении лежа и в движении последовательно сверху вниз: голова, затем туловище (грудная клетка, позвоночник) и конечности. При внешнем осмотре суставов обращают внимание на припухлость, повышение местной температуры, изменение цвета кожных покровов над ними, хруст, ограничение/нарушение подвижности, излишнюю подвижность, болезненность при активных и пассивных движениях.

Исследование **походки** важно для оценки состояния позвоночника и суставов нижних конечностей. Необходимо попросить ребенка пройти вперед, повернуться, вернуться назад. При этом оценивают движение рук, таза, бедер, коленей, различных отделов стопы.

Аналгическая походка: быстрый перенос массы тела с больной ноги на здоровую; **походка Тренделенбурга:** в положении на пораженной ноге с противоположной стороны отмечается опускание таза; **«утиная» (переваливающаяся) походка** отмечается при двустороннем поражении тазобедренных суставов; **спастическая (волочащаяся) походка:** перенос осуществляется по дуге, круговым движением, пальцы ног тащатся по земле.

Особенности обследования суставов. Методика используется непосредственно для каждого отдельно взятого сустава и включает осмотр (выявление припухлости, изменения формы, покраснения), пальпацию (определение болезненности, повышения местной температуры), изучение функции.

Важным правилом является последовательность обследования, начиная с суставов рук, затем нижних конечностей, челюстно-височных и, наконец, суставов позвоночника!!!

Обследование суставов наиболее информативно в положении лежа, так как при этом мышцы расслаблены. Функцию суставов надо исследовать осторожно, так как боль может затруднить контакт с ребенком и дальнейшее обследование.

Дефигурация – обратимое изменение, связанное с внутрисуставным выпотом или утолщением (воспалением) синовиальной оболочки, а также сочетанием этих процессов.

Деформация – стойкое изменение сустава, связанное с пролиферативными и деструктивными процессами, сопровождающимися изменением формы сустава, развитием подвывиха, контрактуры, анкилоза.

Подвижность сустава определяют угломером (гониометром) при пассивном сгибании, разгибании, ротации в суставах ребенка.

При осмотре **височно-челюстного сустава** (рис. 1) обращают внимание на правильность развития нижней челюсти. Сустав прощупывается клещами от наружного слухового прохода при открытии рта больного. Височно-челюстной сустав обеспечивает возможность следующих движений: открывание и закрывание рта, выдвигание вперед и назад нижней челюсти, боковые движения из стороны в сторону. При оценивании височно-нижнечелюстного сустава просят пациента широко открыть рот. Открытие рта оценивается по количеству пальцев пациента. Далее пациент демонстрирует движение нижней челюсти из стороны в сторону (оценивается в сантиметрах).

При обследовании **шейного отдела позвоночника** следует попросить больного (рис. 2) [8]: запрокинуть голову назад (разгибание в норме 50-60°); достать подбородком до грудины (сгибание в норме 45°, т.е. подбородок касается грудины); повернуть голову вправо и влево (ротация в норме 60-80°); наклонить голову к правому и левому плечу (боковое сгибание в норме 40°).

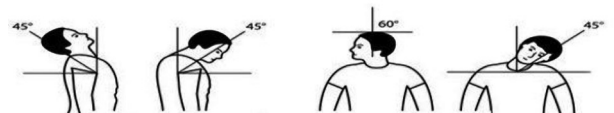
При осмотре **поясничного и грудного отделов позвоночника** необходимо попросить больного нагнуться вперед и достать пол руками (**симптом Томайера:** в норме расстояние от кончиков пальцев до пола не более 5 см). Сгибание в поясничном отделе позвоночника определяется **пробой Шобера:** отмечают две точки у вертикально стоящего ребенка на уровне остистого отростка на 10 см выше этого; при сгибании расстояние между точками увеличивается в норме на 4-4,5 см. Отсутствие или незначительность увеличения этого расстояния свидетельствует о ригидности. Усиление поясничного лордоза может свидетельствовать о поражении тазобедренных суставов.

Плечевой сустав имеет шаровидную форму, поэтому, помимо сгибания (подъем рук перед собой, над головой) и отведения (подъем рук над головой через стороны) возможны движения внутренней и наруж-

Рисунок 1
Объем движений в височно-челюстном суставе



Рисунок 2
Объем движений в шейном отделе позвоночника



ной ротации, которая определяется при касании кистью противоположной лопатки за спиной. Кроме того, можно попросить пациента снять самостоятельно рубашку, майку, причесаться (рис. 3) [8].

В **локтевых суставах** разгибание обследуют при вытянутых вперед руках с ладонями, обращенными вверх: рука составляет прямую линию (0°); в пределах нормы считается отклонение $5-10^\circ$ при переразгибании. Пронация и супинация предплечья происходят в проксимальном и дистальном лучелоктевых суставах, а также в плечелучевом суставе и составляет 90° в каждую сторону. Положив руки на плечи (прикоснувшись кончиками пальцев к плечам), ребенок демонстрирует нормальное сгибание в локтевых суставах (160° и угол между плечом и предплечьем при этом не более 20°) (рис. 4) [8].

При осмотре **лучезапястных суставов** можно выявить ластообразную деформацию со сглаженностью контуров, с возможной *девиацией* (отклонением) кнаружи типа «*ласты моржа*».

Сгибание, как тыльное, так и ладонное, в лучезапястных суставах рекомендуется исследовать в положении предплечий горизонтально на уровне груди — углы тыльного сгибания составляют 70° , ладонного — 90° (рис. 5) [8].

Осмотр **кисти** позволяет обнаружить характерные деформации в межфаланговых, пястно-фаланговых, лучезапястных суставах. Можно выявить поражение преимущественно дистальных межфаланговых суставов, сопровождающееся гиперемией и отеком пальцев — «*сосискообразные пальцы*»; истончение концевых фаланг с формированием кисти типа «*когтистой лапки*», сопровождающееся уплотнением и истончением кожи, мышц, наличием контрактур, связанных с изменениями в околоуставных тканях; «*веретенообразную деформацию*», обусловленную воспалительными изменениями в проксимальных межфаланговых суставах. Необходимо попросить пациента собрать пальцы в кулак (кулак должен быть плотным), снять самостоятельно носки и колготки, расстегнуть и застегнуть пуговицы.

Объем движений в **межфаланговых** суставах можно определить, пассивно сгибая каждый палец, или предложив пациенту собрать «кулачок», при этом в пораженных суставах будет выявлено ограничение сгибания. В норме возможное сгибание в проксимальных межфаланговых суставах составляет $100-120^\circ$, в дистальных — $45-90^\circ$. В пястно-фаланговых суставах возможное сгибание может составлять $90-100^\circ$, разгибание — около 30° (рис. 6) [8].

Тазобедренный сустав обладает большой подвижностью. Наибольшая степень сгибания достигается в том случае, если нога согнута в коленном суставе. В суставе возможны сгибание, разгибание, приведение, отведение и ротация. Бедро может быть согнуто почти на 120° от среднего разогнутого положения. При сгибании разогнутой ноги угол между бедром и осью тела будет около 90° . Отведение вытянутых ног составляет $40-45^\circ$. При этом обследующий должен одновременно развести в стороны прямые ноги ребенка, удерживая их (рис. 7) [8].

Рисунок 3
Объем движений в плечевых суставах

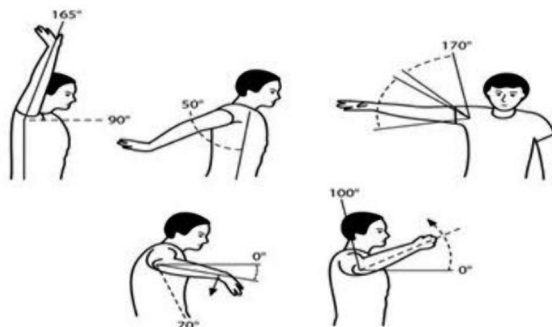


Рисунок 4
Объем движений в локтевых суставах

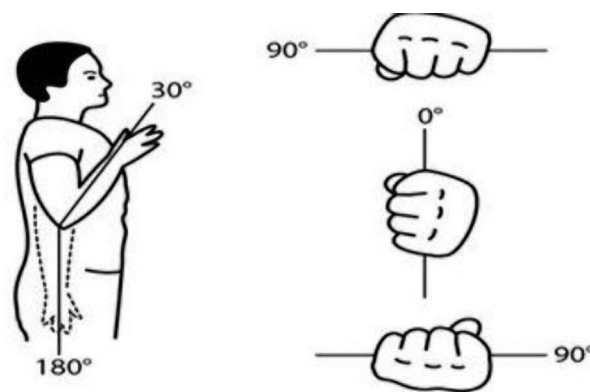


Рисунок 5
Объем движений в лучезапястных суставах

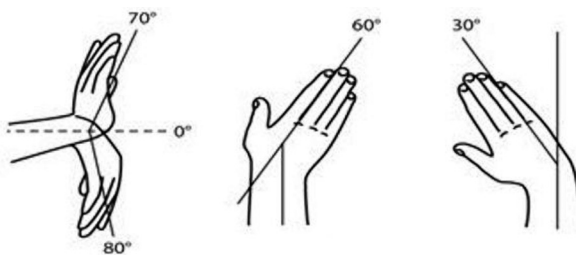
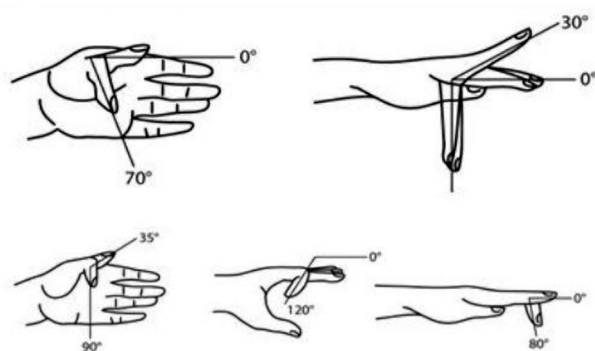


Рисунок 6
Объем движений в пястно-фаланговых, проксимальных и дистальных межфаланговых суставах



Часто в практике пользуются исследованием *коленно-пяточного симптома* или его вариантом — одновременным отведением согнутых в коленях и тазобедренных суставах ног. Этот симптом позволяет одновременно исследовать объем сгибания, отведения и наружной ротации в тазобедренных суставах. Наличие боли, мышечного напряжения или ограничение подвижности заставляют думать о патологии тазобедренных суставов. Этим же приемом определяется наличие подвывиха одного или обоих бедер, при котором, помимо ограничения разведения, выявляется *симптом скольжения* — при потягивании за ногу отмечается смещение головки бедра относительно таза. Ротация в тазобедренном суставе определяется при положении больного на спине с согнутыми в тазобедренных и коленных суставах ногами, в то время как обследующий, взявшись одной рукой за область коленного сустава, а другой за стопу, отклоняет стопу кнутри для определения наружной ротации и кнаружи для определения внутренней ротации. Нормальная ротация в тазобедренном суставе составляет кнаружи 45° и внутрь около 40° .

Коленный сустав — самый крупный из всех — является сложным мышечковым суставом, состоящим из трех сочленений с общей суставной полостью. При осмотре сустава необходимо обратить внимание на наличие деформации — вальгусной или варусной. Прогиб коленного сустава кзади называется *рекурвацией коленей*. Воспаление коленного сустава (*синовит*) характеризуется растяжением и припухлостью надпатellarного (верхнего), реже предпатellarного (нижнего) заворота. Важным симптомом экссудативного артрита коленного сустава является *симптом баллотации надколенника*. Для его определения обследующий левой рукой сжимает надпатellarный заворот и кончиками пальцев правой руки надавливает на надколенник в переднезаднем направлении.

Объем движений в коленном суставе включает разгибание до прямой линии. Иногда отмечается переразгибание дополнительно на $10-15^\circ$. Сгибание в коленном суставе составляет $130-150^\circ$. Чаще используют более простой способ: в положении лежа определяют расстояние между пяткой и ягодицей при согнутых до предела коленях. У большинства здоровых детей пятка полностью приводится к ягодице (рис. 8) [8].

Голеностопный сустав — блоковидный, обеспечивающий подошвенное и тыльное сгибание. От нормального положения покоя, при котором угол между голенью и стопой равен 90° , возможно подошвенное сгибание на 20° и тыльное сгибание ступни на 45° . При супинации (поворот внутрь) стопа поворачивается на 30° , при пронации (поворот кнаружи) — на 20° . Кроме того, попросите пациента встать на цыпочки, а затем на пятки и пройтись (в норме ребенок выполняет задание без затруднений).

При осмотре **стопы** можно отметить удлинение и уплощение продольного свода стопы, что у ребенка старше 2 лет должно расцениваться как плоскостопие. «Конская» стопа является следствием контрактуры ахиллова сухожилия с подъемом пятки и опущением переднего отдела стопы. Возможна вальгусная или

Рисунок 7
Объем движений в тазобедренных суставах

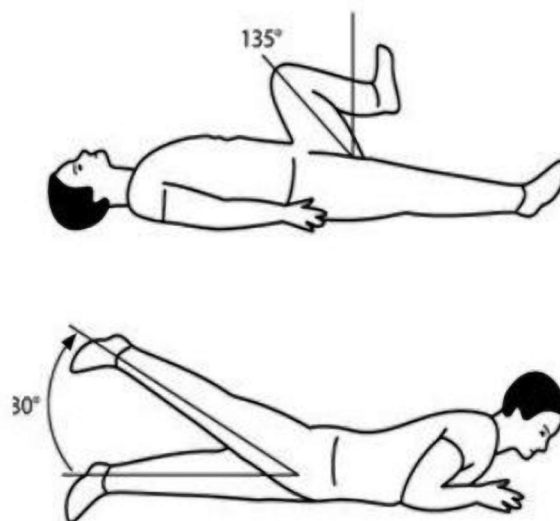


Рисунок 8
Объем движений в коленных суставах

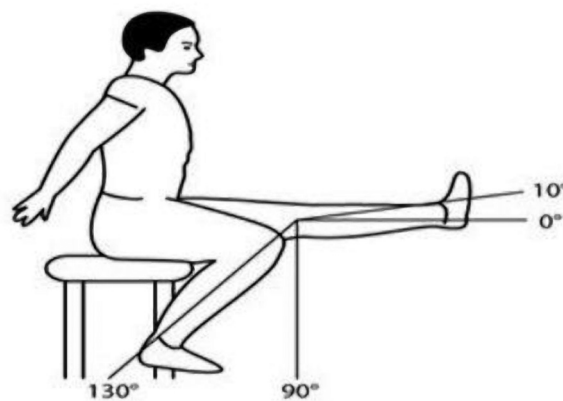
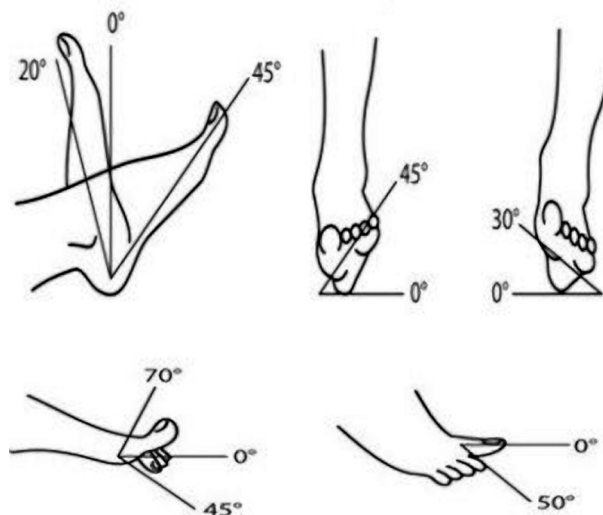


Рисунок 9
Объем движений в голеностопных и в мелких суставах стоп



варусная деформация стопы. Воспаление в суставах стопы проявляется болезненностью, отечностью, покраснением кожи над тылом стопы. Воспалительные изменения в плюснефаланговых и межфаланговых суставах стоп аналогичны таковым в пястно-фаланговых и межфаланговых суставах рук (рис. 9) [8].

Объем движений в плюснефаланговых суставах составляет 40°, при разгибании и 40° при сгибании, за исключением I-го плюснефалангового сустава, где объем движений равен 80° и 35°, соответственно. В проксимальных межфаланговых суставах сгибание 50° и разгибание дальше 0° невозможно, в дистальных межфаланговых суставах разгибание может достичь 30°, сгибание — 40-50° [9, 11, 12].

После физикального осмотра суставов необходимо произвести оценку активности суставного синдрома (приложение 1).

МЕТОДЫ ПАРАКЛИНИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКИ

Дополнительные методы исследования и консультации различных специалистов преследуют цель определить причину артрита, т.е. проведение дифференциального диагноза, обоснования принадлежности артрита к ревматологическому классу болезней (табл. 3). Кроме того, служат мерами контроля эффективности и безопасности терапии.

Консультации специалистов:

- офтальмолог и проведение биомикроскопии глаз;
- оториноларинголог (очаги хронической инфекции в носоглотке);
- стоматолог, ортодонт (кариес, нарушение роста челюстей, зубов и прикуса);
- фтизиатр (положительная реакция Манту, лимфаденопатия);
- гематолог, онколог (лимфаденопатия, оссалгии и/или упорные артралгии, тяжелые системные проявления с гематологическими нарушениями);
- ортопед-травматолог (исключение наследственной или приобретенной ортопедической патологии, определение функциональной недостаточности суставов, нарушения роста костей в длину, подвывихи, разработка реабилитационных мероприятий);
- генетик (диагностика множественных малых аномалий развития, синдрома дисплазии соединительной ткани, верификация или исключение аутовоспалительных синдромов);
- иммунолог (при подозрении на иммунодефицитное состояние) [3, 12, 13, 16].

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА РАЗЛИЧНЫХ ФОРМ ЮВЕНИЛЬНОГО АРТРИТА

Ювенильный артрит с системным началом, M08.2 (Классификация ICD10 Системный ювенильный идиопатический артрит)

Данный вариант ЮА выставляется на основании следующих критериев:

1. *Суставной синдром* представлен артралгиями, миалгиями, олигоартритом, полиартритом, кокси-

том, асептическим некрозом тазобедренных суставов, амиотрофией, стойкой деформацией и контрактурой.

2. *Лихорадка* (фебрильная, гектическая, преимущественно в утренние часы, часто сопровождается ознобом, падение температуры — проливным потом) в течение минимум 2-х недель в сочетании с двумя или более нижеперечисленными признаками.
3. *Кожный синдром* представлен сыпью — пятнистая и/или пятнисто-папулезная, линейная, не сопровождается зудом, нестойкая, появляется и исчезает в течение короткого времени (переменяющаяся, летучая), усиливается на высоте лихорадки, локализуется преимущественно в области суставов, на лице, боковых поверхностях туловища, ягодицах и конечностях. В ряде случаев сыпь может быть уртикарной или геморрагической, сопровождаться зудом.
4. *Поражение внутренних органов:*

- поражение сердца обычно протекает по типу миокардита (редко эндокардит, поражение коронарных артерий). При этом больной жалуется на боль в области сердца, в левом плече, левой лопатке, эпигастральной области, боль и дискомфорт при глубоком дыхании, сердцебиение. Ребенок может занимать вынужденное положение (сидя). При осмотре врач должен обратить внимание на наличие цианоза носогубного треугольника, акроцианоза, пульсации в области сердца и эпигастральной области. При перкуссии выявляется расширение границ сердечной тупости, при аускультации — приглушение тонов, шум трения перикарда, тахикардия;
- поражение легких может протекать в форме пневмонита или плевропневмонита. Больной жалуется на чувство нехватки воздуха, сухой непродуктивный кашель. При осмотре следует обратить внимание на наличие цианоза, акроцианоза, одышки, участие в акте дыхания вспомогательной мускулатуры. При аускультации выслушиваются мелкопузырчатые хрипы, крепитация и/или шум трения плевры. При развитии фиброзирующего альвеолита жалобы на повышенную утомляемость, одышку, которая на начальных этапах заболевания возникает при физической нагрузке, а затем и в покое, сухой малопродуктивный кашель. При осмотре выявляют цианоз, при аускультации — непостоянные мелкопузырчатые хрипы. Для начальных стадий фиброзирующего альвеолита характерно несоответствие выраженности одышки физикальным изменениям в легких (ослабленное дыхание);
- перигепатит, периспленит, серозный перитонит;
- возможно развитие васкулита, проявляющегося ладонным или подошвенным капилляритом, локальным ангионевротическим отеком (чаще в области кисти), акроцианозом, цианотичной окраской проксимальных отделов верхних и нижних конечностей (ладоней, стоп), мраморностью кожных покровов.

Приложение 1 Оценка активности суставного синдрома

Отек	Боль	ОД	Суставы	Отек	Боль	ОД
			Височно-нижнечелюстной			
			Грудинно-ключичный			
			Акромиально-ключичный			
			Плечевой			
			Локтевой			
			Лучезапястный			
			ПФС I			
			ПФС II			
			ПФС III			
			ПФС IV			
			ПФС V			
			ПМС I			
			ПМС II			
			ПМС III			
			ПМС IV			
			ПМС V			
			ДМС II			
			ДМС III			
			ДМС IV			
			ДМС V			
			Тазобедренный			
			Коленный			
			Голеностопный			
			Подтаранные			
			Межплюсневые			
			ПФС I			
			ПФС II			
			ПФС III			
			ПФС IV			
			ПФС V			
			СПС I			
			СПС II			
			СПС III			
			СПС IV			
			СПС V			
			Шейный отдел позвоночника			
			Грудной отдел позвоночника			
			Поясничный отдел позвоночника			
			Крестцово-подвздошные сочленения			

Число суставов с активным артритом _____ Число суставов с ограничением движений _____

ОД - объем движений

Общая оценка врачом текущей активности заболевания



Выраженность болевого синдрома (оценивается пациентом)



Таблица 3
Методы диагностики ювенильного артрита

Обязательные методы исследования		Дополнительные методы исследования	Инструментальные методы исследования
Метод исследования	Интерпретация		
Клинический анализ крови	<i>Гипохромная анемия, нейтрофильный лейкоцитоз (до 25-30 % палочкоядерных лейкоцитов, иногда до миелоцитов), ускоренная СОЭ (50-80 мм/ч), тромбоцитоз</i>	Анализ мочи клинический; микроскопическое исследование осадка мочи; определение белка в моче	УЗИ пораженных суставов (диагностика, контроль эффективности терапии)
Биохимический анализ крови	<i>Диспротеинемия за счет гипоальбуминемии, гипергаммаглобулинемии. Взятие общего билирубина (прямая, непрямая фракции), креатинина, мочевины, мочевой кислоты, трансаминаз, лактатдегидрогеназы (ЛДГ), креатинфосфокиназы (КФК), амилазы, электролитов, триглицеридов, ферритина</i>	Имунофенотип лимфоцитов (для исключения иммунодефицитного состояния)	Рентгенография пораженных суставов (диагностика, определение стадии анатомических изменений суставов)
Исследование коагуляционного гемостаза	<i>Гиперфибриногенемия</i>	Молекулярно-генетическое исследование крови (для исключения аутовоспалительных синдромов (синдром Макла-Уэльса - MWS, хронический младенческий неврологический кожно-артикулярный синдром - CINCA, периодическая болезнь суставная форма и др.)	Пункция костного мозга, цитологическое исследование мазка костного мозга, гистологическое и цитохимическое исследование препарата костного мозга, подсчет формулы костного мозга (всем пациентам с системными проявлениями; пациентам без системных проявлений - при тяжелом общем состоянии, не соответствующем тяжести суставного синдрома)
Прокальцитонинный тест	При хронических воспалительных процессах и аутоиммунных болезнях в пределах нормы	Определение антител классов М, G к цитомегаловирусу (Cytomegalovirus) в крови; определение в сыворотке крови антител к <i>Borrelia burgdorferi</i> классов М и G методом непрямой иммунофлюоресценции; серологическое исследование крови на вирусы гепатитов В, С, герпеса I и II типа	
Иммунологический и иммуногенетический анализы крови	Повышение концентрации СРБ, IgA, IgM и IgG в сыворотке крови, ЦИК, РФ положительный/отрицательный. <i>Повышение антинуклеарного фактора (АНФ). Повышение уровня антител к цитруллинсодержащему пептиду (anti-CCP) /цитруллинированому фибрину</i>	Молекулярно-биологическое исследование крови, слюны, мочи на вирусы; молекулярно-биологическое исследование крови, синовиальной жидкости, эпителиальных клеток уретры и конъюнктивы на хламидии; молекулярно-биологическое исследование крови на токсоплазмы (<i>Toxoplasma gondii</i>); бактериологическое исследование слизи с миндалин и задней стенки глотки на аэробные и факультативно-анаэробные микроорганизмы	
Иммунологический анализ кала		Исследование кала на кальпротектин при наличии наследственной предрасположенности, признаков поражения желудочно-кишечного тракта, выраженной анемии, высоких лабораторных показателей активности (СОЭ, СРБ), не соответствующих тяжести суставного синдрома	
Туберкулиновые пробы		Кожная проба с туберкулином (реакция Манту с 2ТЕ, Диаскинтест)	

- в большинстве случаев при пальпации выявляется генерализованная *лимфаденопатия* (увеличение лимфатических узлов практически всех групп до 4-6 см). Лимфоузлы подвижные, безболезненные, не спаянные между собой и с подлежащими тканями, мягко- или плотноэластической консистенции.
- *гепатоспленомегалия* (увеличение печени, которая, как правило, безболезненная), реже — селезенки).

Частота встречаемости ЮА с системным началом в популяции составляет от 10 до 20 % случаев. Возраст дебюта любой. Мальчики и девочки болеют с одинаковой частотой. Начало может быть острое или подострое.

**Пауциартикулярный ювенильный артрит, M08.4 (Классификация IAR)
Олигоартикулярный ювенильный идиопатический артрит персистирующий)**

Суставной синдром представлен в виде поражения от 1 до 4 суставов, преимущественно поражаются коленные, голеностопные, локтевые, лучезапястные суставы; часто поражение асимметричное; у 40 % больных течение суставного синдрома агрессивное, с развитием деструкции в суставах.

Иридоциклит развивается у 30-50 % больных.

По классификации IAR подразделяется на 2 варианта:

- *персистирующий* — суставной синдром с дебюта и на протяжении всего периода заболевания протекает с поражением не более 4 суставов;
- *распространившийся* — первые 6 месяцев суставной синдром ограничивается рамками олигоартикулярного поражения, а при дальнейшем течении распространяется на большее число суставов.

Частота встречаемости в популяции — до 50 % случаев. Возраст дебюта составляет от 1 года до 5 лет, встречается преимущественно у девочек (85 %).

**Ювенильный полиартрит, серонегативный, M08.3 (Классификация IAR)
Полиартикулярный ювенильный идиопатический артрит серонегативный)**

Суставной синдром — симметричное поражение крупных и мелких суставов, включая височно-челюстные и шейный отдел позвоночника. Течение артрита у большинства больных относительно доброкачественное, но у 10 % пациентов развиваются тяжелые деструктивные изменения, в основном в тазобедренных и челюстно-височных суставах.

В случае дебюта в раннем возрасте имеется риск развития *увеита*.

При дебюте заболевания в раннем возрасте отмечаются *субфебрильная температура и лимфаденопатия*.

Частота встречаемости в популяции менее 20-30 % случаев. Возраст дебюта от 1 года до 15 лет. Чаще болеют девочки (90 %). Начало подострое, хроническое.

**Ювенильный ревматоидный артрит, серопозитивный, M08.0 (Классификация IAR)
Полиартикулярный ювенильный идиопатический артрит серопозитивный)**

Суставной синдром — симметричный полиартрит с поражением коленных, лучезапястных, голеностопных, а также мелких суставов кистей и стоп. Структурные изменения в суставах могут развиваться в течение первых 6 месяцев болезни с возможным формированием анкилозов в костях запястья уже к концу 1-го года болезни в случае неадекватной терапии.

Частота встречаемости в популяции около 10 % случаев. Возраст дебюта от 8 до 15 лет. Чаще болеют девочки (80 %). Этот вариант является *ревматоидным артритом взрослых с ранним началом*. Начало подострое.

Артрит, ассоциированный с энтезитом (Классификация IAR)

Суставной синдром — асимметричный олиго- или полиартрит преимущественно суставов нижних конечностей; *энтезиты* в области стоп и коленных суставов, реже в области таза.

Также характерно:

- поражение илеосакральных сочленений;
- энтезопатии и ригидность поясничного и грудного отделов позвоночника;
- риск развития переднего *увеита*, сопровождающегося болевым синдромом, покраснением глазного яблока или светобоязнью;
- *системные проявления болезни* (лихорадка, потеря массы тела);
- наличие в семейном анамнезе переднего увеита с болевым синдромом, спондилоартропатий или воспалительного заболевания кишечника;
- наличие HLA B27.

Частота встречаемости артрита с энтезитом 4-15 % случаев. Возраст дебюта старше 8 лет, чаще у подростков. Мальчики болеют чаще девочек (9 : 1).

**Псориатический артрит, M07 (Классификация IAR)
Псориатический артрит)**

Суставной синдром — чаще асимметричный олигоартрит мелких и средних суставов предшествует появлению *псориатических высыпаний* в 33-67 % случаев.

Также характерно:

- *дактилит* — воспалительный ограниченный процесс, который затрагивает отдельные пальцы рук или ног;
- развитие асимптомного *увеита* в 20 % случаев;
- поражение ногтей по типу «наперстка», онихолизис;
- семейный анамнез отягощен по псориазу у родственников первой линии родства;
- антинуклеарный фактор (АНФ) в сыворотке крови положительный > 10 МЕ/мл.

Частота встречаемости псориатического артрита 2-15 % случаев. Возраст дебюта 6 лет. Девочки болеют чаще, чем мальчики (2 : 1) [1, 2, 11, 14-16].

ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ РАЗЛИЧНЫХ ФОРМ ЮВЕНИЛЬНОГО АРТРИТА

Лечебно-охранительный режим

В активный период заболевания следует *ограничить физическую активность* ребенка. Полная иммобилизация суставов с наложением лангет противопоказана: это способствует развитию контрактур, мышечной атрофии, прогрессированию остеопороза, быстрому развитию анкилоза.

В связи с этим, важнейшим компонентом лечения ЮА является *лечебная физкультура*. Показаны ежедневные упражнения для увеличения объема движений в суставах, устранения сгибательных контрактур, восстановления мышечной массы. При поражении тазобедренных суставов — тракционные процедуры на пораженную конечность после предварительной консультации ортопеда, хождение на костылях. В случае развития коксита и остеонекроза тазобедренных суставов передвижение большого без костылей противопоказано. Лечебную физкультуру необходимо проводить в соответствии с индивидуальными возможностями больного.

Многие больные нуждаются в *ортопедической коррекции*. Для этого применяются статические протезы типа шин, лонгет, стелек и динамические ортезы в виде легких съемных аппаратов. Для статических ортезов необходима прерывистость иммобилизации, их следует надевать в свободное от занятий время, и обязательно снимать в течение дня для стимуляции мышц во время физических упражнений, трудотерапии, туалета и т.д. При выраженном остеопорозе в грудном и поясничном отделах позвоночника показано ношение корсета или реклинирующей системы; при поражении суставов шейного отдела позвоночника — головодержателя.

Из физических упражнений, помогающих сохранить функциональную активность суставов, *полезны* езда на велосипеде, плавание в теплой воде с выполнением комплекса упражнений, прогулки.

Нежелательны: бег, прыжки, активные игры.

Исключаются психоэмоциональные нагрузки, избыточная инсоляция.

Медикаментозная терапия, используемая при лечении ЮА

Лекарственную терапию ЮА можно разделить на два вида: *симптоматическую* (НПВП и ГКС) и *патогенетическую* (иммуносупрессивную).

I. Модифицирующие симптомы противоревматические препараты:

1. *Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП)*
2. *Глюкокортикостероиды (ГКС)*

II. Модифицирующие болезнь противоревматические препараты:

1. *Нецитотоксические:*
 - 1.1. сульфасалазин
 - 1.2. циклоспорин
 - 1.3. лефлуномид
2. *Цитотоксические:*

2.1. метотрексат

3. Биологические агенты

Применение НПВП и ГКС способствует быстрому уменьшению боли и воспалительного процесса в суставах, улучшению функции, но не предотвращает прогрессирования деструкции суставов.

Иммуносупрессивная терапия приостанавливает развитие деструкции, уменьшает инвалидизацию.

Симптоматическая терапия:

I.1. Нестероидные противовоспалительные препараты обладают противовоспалительным, анальгезирующим, жаропонижающим (особенно у детей с системным вариантом), антиагрегационным свойствами.

Монотерапию НПВП следует проводить не более 6-12 недель, до постановки достоверного диагноза ЮА. После этого НПВП обязательно сочетают с иммуносупрессивными препаратами.

I.2. Глюкокортикостероиды при ЮА используются местно (внутрисуставное введение) и системно (внутривенно и через рот). В России чаще всего применяют бетаметазон (противопоказанием является детский возраст младше 3 лет) (табл. 5). ГКС, назначенные системно, дают быстрый противовоспалительный эффект, купируют островоспалительные изменения в суставах, контролируют активность системных проявлений.

Решение о назначении ребенку с ЮА пероральных ГКС должно быть тщательно взвешенным и учитывать наличие у больного ярких системных проявлений, высокой персистирующей активности, недостаточного эффекта от НПВП и внутрисуставного и/или внутривенного введения ГКС.

Н.В! назначение ГКС детям до 5 лет (и особенно до 3 лет), а также в препубертатном возрасте, может привести к остановке роста и подавлению пубертатного ростового скачка!!

В случае назначения ГКС доза преднизолона внутрь не должна превышать 0,2-0,5 мг/кг в сутки (уровень доказательности D), суточная доза — 15 мг.

ГКС обязательно сочетают с иммунодепрессантами и другими видами лечения. Назначают 2/3 суточной дозы утром (обычно в 6.00), 1/3 суточной дозы распределяется на 10.00 и 12.00. Максимальную дозу ГКС следует принимать не дольше месяца после достижения ремиссии на фоне сочетанного приема преднизолона и иммунодепрессантов. В дальнейшем дозу ГКС постепенно снижают до поддерживающей дозы по схеме, с последующей их отменой.

При опасных для жизни системных проявлениях у больных с тяжелым течением миоперикардита, пневмонита, васкулита, полисерозита; выраженной лихорадкой, с целью быстрого подавления активности воспалительного процесса, назначается классическая схема пульс-терапии ГКС.

Классическая схема пульс-терапии метилпреднизолоном: быстрое (за 30-60 минут) в/в введение метилпреднизолона в дозах 10-15 мг/кг в течение 3-х последовательных суток с последующим назначением преднизолона для перорального приема в дозах 0,2-0,3 мг/кг в сутки.

Таблица 4
НПВП, применяемые в детской ревматологической практике

Препарат	Допустимый возраст	Доза, мг/кг в сутки	Максимальная доза, мг/сут	Число приемов
Ибупрофен	с 3 мес.	20-40	800-1200	2-4
Диклофенак натрия	с 6 лет	2-3	100	2-3
Напроксен	с 5 лет старше 12 лет	10-20 15-20	750	2
Пироксикам	По жизненным показаниям с разрешения локального этического комитета медицинской организации	0,3-0,6	20	1-2
Ацетилсалициловая кислота	с 12 лет	75-90	4000	3-4
Нимесулид	с 12 лет	5	250	2
Мелоксикам	с 2 летс 12 лет	0,125 0,3-0,5	7,5 15	1 1

Патогенетическая терапия:

II.1.1. Сульфасалазин — является препаратом выбора при спондилоартропатиях, артрит, ассоциированный с энтезитом.

Начальная доза — 10-15 мг/кг в сутки, далее дозу увеличивают еженедельно до 30-50 мг/кг в сутки в 2-3 приема. Оценка эффекта — через 6-12 месяцев. Переносимость контролируется ежемесячно (креатинин, функция почек, АД).

II.1.2. Циклоспорин А используется редко. Считается препаратом с возможным контролирующим влиянием на течение ЮА, применяется в комбинации с метотрексатом.

Применяют у пациентов с *пауци-(олиго-)артрикулярным вариантом, ассоциированным с увеитом*. Дозы: 3-5 мг/кг в сутки в 2-3 приема.

Эффективность развивается через 1-3 месяца и достигает максимума в течение 6-12 месяцев. Контроль переносимости проводится ежемесячно (креатинин, мочевины, АД).

II.1.3. Лефлуноמיד используется редко, у пациентов с *пауци-, полиартикулярным вариантом*.

Дозы: при массе тела < 20 кг — 10 мг в сутки или через день в 1 прием; 20-40 кг — 15 мг в сутки (или по 10 мг и 20 мг, чередуя); > 40 кг — 20 мг в сутки. Оценка эффекта проводится через 3-6 месяцев; контроль переносимости — ежемесячно (креатинин, функция почек, АД).

II.2.1. Метотрексат — «золотой» стандарт БПВП при ЮА.

Пациентам с *системным началом ЮА* назначают 50 мг/(м² × нед) внутривенно в течение 8-ми последовательных недель, при достижении эффекта переходят на внутримышечное, подкожное введение в дозе 20-25 мг/(м² × нед);

Пациентам с *пауци-(олиго-)артрикулярным вариантом* назначают 7,5-10 мг/(м² × нед);

У пациентов с *полиартритом, резистентным к стандартным дозам МТХ*, эффективно использование болюсного введения: комбинированная пульс-терапия (ГК с высокими дозами МТХ 30 мг/кг в неделю, максимально 40 мг), с переходом на еженедельное введение в дозе 15 мг/м².

Побочные эффекты: тошнота, рвота, повышение уровня печеночных трансаминаз, цитопения и др.

Таблица 5

Дозы глюкокортикостероидов для введения в суставы

Суставы	Препарат (доза)
Крупные: - коленные - плечевые	Метилпреднизолон 1,0 мл - 40 мг Бетаметазон 1,0 мл - 7 мг
Средние: - локтевые - лучезапястные - голеностопные	Метилпреднизолон 0,5-0,7 мл - 20-28 мг Бетаметазон 0,5-0,7 мл - 3,5-4,9 мг
Мелкие: - межфаланговые - пястно-фаланговые - суставы кистей	Метилпреднизолон 0,1-0,2 мл - 4-8 мг Бетаметазон 0,1-0,2 мл - 0,7-1,4 мг
Не показано введение в тазобедренные суставы (могут спровоцировать и/или усилить аваскулярный некроз головок бедренных костей)	

Фолиевая кислота снижает риск побочных эффектов, назначают по 0,001 мг (1 табл.) ежедневно, кроме дня приема метотрексата.

Оценку эффекта проводят не ранее, чем через 3-6 месяцев. Контроль переносимости включает исследование общего анализа крови, общего анализа мочи, определение общего билирубина, АСТ, АЛТ, креатинина, мочевины.

Метотрексат категорически нельзя использовать при системном ЮА!!!

II.3. Биологические агенты — действие данных препаратов направлено на специфические субстанции, которые участвуют в иммунологических процессах и развитии реакции воспаления.

Абатацепт («Оренсия») — представляет собой растворимый белок, состоящий из внеклеточного домена антигена 4-х цитотоксических Т-лимфоцитов (СТLA-4), связанного с модифицированным Fc фрагментом иммуноглобулина G₁ (IgG₁) человека. Является рекомбинантным белком, который производится методом генной инженерии на системе клеток млекопитающих. Абатацепт селективно модулирует ключевой ко-стимулирующий сигнал, необходимый для полной активации Т-лимфоцитов, экспрессирующих кластер-дифференцировки 28 (CD28).

Применяется у детей в возрасте 6 лет и старше с умеренно выраженным или тяжелым течением ак-

Оценка эффективности противоревматической терапии согласно критериям АКРpedi (проводится через 3 мес., 6 мес. и 12 мес. от начала/смены терапии)

1. Число суставов с признаками активного воспаления: было ____ стало ____.
2. Число суставов с ограничением функции: было ____ стало ____.
3. Уровень СОЭ или СРБ: было ____ стало ____.
4. Общая оценка врачом активности болезни с помощью ВАШ: было ____ стало ____.
5. Оценка пациентом /родителем общего самочувствия с помощью ВАШ: было ____ стало ____.
6. Оценка функциональной активности с помощью опросника СНАQ: было ____ стало ____.

Общая сумма баллов: было ____, стало ____.

Заключение: Улучшение показателей АКРpedi от исходных значений на 30 %, 50 % или 70 %.
Неэффективность терапии в случае отсутствия 30 % улучшения от начала/смены терапии.

тивного ЮИА с множественным поражением суставов.

Дозы: при массе тела > 75 кг — 10 мг/кг в сутки, < 75 кг — как у взрослых, по 10-12 мг/кг в сутки (750 мг). Препарат вводят внутривенно в виде инфузии в течение 30 минут по схеме 0-я, 2-я, 4-я неделя, далее — каждые 4 недели 1 раз в неделю.

Этанерцепт («Энбрел») — представляет собой гибридную димерную белковую молекулу, состоящую из ФНО рецептора с молекулярной массой 75 kD, соединенную с Fc фрагментом (СН2 и СН3 области) человеческого IgG1. Продуцируется с применением технологии рекомбинантной ДНК на клетках яичников китайского хомячка. Этанерцепт специфически связывается с ФНО и блокирует его взаимодействие с ФНО-рецепторами, находящимися на поверхности клеток.

Применяется при лечении умеренного и тяжело-го активного полиартикулярного ЮИА и анкилозирующего спондилоартрита у пациентов в возрасте 4 лет и старше.

Дозы: 0,4 мг/кг 2 раза в неделю с интервалом 3-4 дня между инъекциями.

Тоцилизумаб («Актемра») — рекомбинантное гуманизированное моноклональное антитело к человеческому рецептору интерлейкина-6 (ИЛ-6) из подкласса иммуноглобулинов IgG₁. Тоцилизумаб селективно связывается и подавляет как растворимые, так и мембранные рецепторы ИЛ-6 (sIL-6R и mIL-6R). ИЛ-6 является многофункциональным цитокином, вы-

рабатываемым различными типами клеток, и участвует в паракринной регуляции, системных физиологических и патологических процессах, таких как стимуляция секреции Ig, активация Т-клеток, стимуляция выработки белков острой фазы в печени и стимуляция гемопоэза.

Применяется при лечении пациентов с системным вариантом ЮА.

Дозы: у детей с массой тела ≥ 30 кг — 8 мг/кг; у детей с массой тела < 30 кг — 12 мг/кг.

Адалимумаб («Хумира») — рекомбинантное моноклональное антитело, пептидная последовательность которого идентична IgG₁ человека. Селективно связываясь с ФНО, блокирует его взаимодействие с поверхностными клеточными p55 и p75 рецепторами, и нейтрализует функции ФНО. Изменяет ответные биологические реакции, которые контролируются ФНО, включая изменения молекул адгезии, вызывающих миграцию лейкоцитов. Снижает показатели С-реактивного белка, СОЭ, сывороточных цитокинов (ИЛ-6), матриксных металлопротеаз 1 и 3.

Применяется при лечении пациентов с ЮА в возрасте от 4 до 17 лет в режиме монотерапии или в комбинации с метотрексатом.

Дозы: у детей в возрасте 4-12 лет — 24 мг/м² на введение; в возрасте 13-17 лет — 40 мг на введение.

Оценка эффективности проводимой медикаментозной терапии проводится согласно критериям Американской коллегии ревматологов!!! (приложение 2) [1, 9, 11-18].

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

1. Petty RE, Southwood TR, Baum J et al. Revision of the Proposed Classification Criteria for Juvenile Idiopathic Arthritis. Durban, 1997. *J. Rheumatol.* 1998; 25 (10): 1991-1994.
2. Nasonov EL, Nasonova VA. Rheumatoid Arthritis. Rheumatology. National leadership. M.: GEOTAR-Media, 2008. P. 290-331. Russian (Насонов Е.Л., Насонова В.А. Ревматоидный артрит //Ревматология. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. С. 290-331.)
3. Yokota S, Imagawa T, Mori M et al. Efficacy and safety of tocilizumab in patients with systemic-onset juvenile idiopathic arthritis: a randomized, double-blind, placebo-controlled, with-drawal phase III trial. *Lancet.* 2008; 371(9617): 998-1006.
4. Horneff G. Treatment options with biologics for juvenile idiopathic arthritis. *Int. J. Clin. Rheum.* 2011; 6 (3): 1-19.
5. Ruperto N, Lovell DJ, Quartier P et al. Pediatric Rheumatology International Trials Organization and the Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group. Long-term safety and efficacy of abatacept in children with juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Rheum.* 2010; 62 (6): 1792-1802.
6. Petty RE, Southwood TR, Manners P et al. International League of Associations for Rheumatology classification of juvenile idiopathic arthritis: second revision, Edmonton, 2001. *J. Rheumatol.* 2004; 31: 390-392.
7. De Benedetti F. Inflammatory cytokines in the pathogenesis and treatment of systemic juvenile idiopathic arthritis. *Pediatric Rheumatology Online J.* 2005; 3: 122-136.
8. Alekseeva EI. Assessment of disease activity in children with juvenile arthritis. M.: Union of pediatricians of Russia, 2012. 32 p. Russian (Алексеева Е.И. Оценка активности болезни у детей с ювенильным артритом. М.: Союз педиатров России, 2012. 32 с.)
9. LuraUi A, Gertoni V, GaUiura M et al. Disease activity, delayed menarche and bone mineralisation juvenile rheumatoid arthritis. EULAR, 2005. SATQ336.
10. Wallace CA. Developing standards of care for patients with juvenile idiopathic arthritis. *J. Rheumatology.* 2010; (49): 1213-1214.
11. Minden K, Niewert M, Listing J, Zink A. Health care provision in pediatric rheumatology in Germany national rheumatologic database. *J. Rheumatol.* 2002; 29 (3): 622-628.

12. Minden K, Niewerth M, Listing J et al. Long Term Outcome in Patients with juvenile idiopathic arthritis. *Arthr. Rheum.* 2002; 46 (9): 2392-2401.
13. Packham JC, Hall MA. Long term follow-up of 246 adults with juvenile idiopathic arthritis: functional outcome. *Rheumatology.* 2003; 41 (12): 1428-1435.
14. Cassidy JT, Levinson JE, Bass JC et al. *Arthritis rheum.* 1986; (29): 274-281.
15. Nikishina IP. Juvenile ankylosed spondyloarthritis. In: Children cardiology and rheumatology /ed. GA Samsygina, MU Shcherbakova. М.: Med-practic, 2004. P. 621-649. Russian (Никишина И.П. Ювенильный анкилозирующий спондилоартрит. В кн.: Кардиология и ревматология детского возраста /под ред. Г.А. Самсыгиной, М.Ю. Щербаковой. М.: ИД Медпрактика, 2004. С. 621-649.)
16. Salugina SO, Kusmina NN, Movsisyan GR et al. Early arthritis in children and first prospective monitoring results. *Scientific and practical rheumatology.* 2007; (4): 72-79. Russian (Салугина С.О., Кузьмина Н.Н., Мовсисян Г.Р. и др. Ранний артрит у детей: первые результаты проспективного наблюдения //Научно-практическая ревматология. 2007. № 4. С. 72-79.)
17. Kuemmerle-Deschner JB, Bergmann J, Ihle J et al. ARDIS Arthritis and Rheumatism Database and Information System. *Arthrit. Rheum.* 1999; 42 (9): 5327.
18. Andrianova IA, Folomeeva OM, Nasonov EL et al. Estimation of the Russian patients functional state with rheumatoid arthritis according to the data of RAiSeR investigation. *Scient. and Pract. Rheumat.* 2010; (3): 15-23.





**Кемеровская областная научная медицинская библиотека
представляет новые книги и статьи,
поступившие в фонд библиотеки, по теме:
"АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ. ПЕДИАТРИЯ"**

КНИГИ

1. Анестезия в детской практике: учебное пособие /под ред. В.В. Лазарева. – М.: МЕДпресс-информ, 2016. – 552 с. (Шифр 617-089.5(075) А-66)
2. Балаболкин, И.И. Бронхиальная астма у детей /И.И. Балаболкин, В.А. Булгакова. – М.: МИА, 2015. – 144 с. (Шифр 616.248-053.2 Б-20).
3. Беременность высокого риска /под ред.: А.Д. Мацацария, Ф.А. Червенана, В.О. Бицадзе. – М.: МИА, 2015. – 920 с. (Шифр 618.3 Б-48).
4. Бойко, А.Н. Рассеянный склероз у детей и подростков: клиника, диагностика, лечение /А.Н. Бойко, О.В. Быкова, С.А. Сиверцева. – М.: МИА, 2016. – 408 с. (Шифр 616.832-004.2-053 Б-77).
5. Венозные тромбозэмболические осложнения в акушерстве и гинекологии /Л.А. Озолина [и др.]. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 256 с. (Шифр 616.14-005.6 В-29).
6. Галактионова, М.Ю. Синдром вегетативной дисфункции у детей и подростков: вопросы диагностики, лечения, диспансеризации: методические рекомендации /М.Ю. Галактионова. – М.: МЕДпресс-информ, 2015. – 44 с. (Шифр 616.839-053.2(083 Г-15)
7. Гематология детского возраста: учебное пособие /Е.В. Туш [и др.]; под ред. О.В. Халецкой. – 2-е изд., перераб. и доп. – Нижний Новгород: Издательство НижГМА, 2016. – 194 с. (Шифр 616.15-053.2 Г-33).
8. Голубева, Н.И. Депрессивные расстройства младенческого и раннего детского возраста: клиника, диагностика, лечение и коррекция: пособие для врачей /Н.И. Голубева, Г.В. Козловская. – 2-е изд., испр. и доп. – М.: МИА, 2016. – 44 с. (Шифр 616.89-008.454/Г-62).
9. Гомел, В. Реконструктивная и репродуктивная хирургия в гинекологии /В.Гомел, Э.И. Брилл; пер. с англ. А.Е. Любовой. – М.: Лаборатория знаний, 2016. – 440 с: цв. ил., фот. цв. (Шифр 618.1/2-089 Г-64).
10. Гречканев, Г.О. Технологии озонотерапии в акушерстве и гинекологии /Г.О. Гречканев. – Нижний Новгород: Издательство НижГМА, 2016. – 384 с. (Шифр 615.31:546.214 Г-81).
11. Детская эндокринология: атлас /под ред.: И.И. Дедова, В.А. Петерковой. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. – 240 с. (Шифр 616.43/45-053.2 Д-38).
12. Диагностика и лечение железодефицитной анемии у детей и подростков: пособие для врачей /под ред. А.Г. Румянцева, И.Н. Захаровой. – М.: КОТИ ПРИНТ, 2015. – 76 с. (Шифр 616.379-008.64 Д-44)
13. Заболевания шейки матки и генитальные инфекции /ред. В.Н. Прилепская. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. – 384 с. (Шифр 618.146 З-12).
14. Касихина, Е.И. Поверхностные микозы у детей /Е.И. Касихина. – М.: Видар, 2016. – 168 с. (Шифр 616.5-002.72 К-28).
15. Клиническое акушерство: учебное пособие /С.А. Леваков [и др.]. – М.: МЕДпресс-информ, 2016. – 296 с. (Шифр 618.2(075) К-49).
16. Коробков, Н.А. Руководство по пуэрперии /Н.А. Коробков. – СПб.: СпецЛит, 2015. – 647 с. (Шифр 618.7(035) К-68).
17. Лазерная терапия и профилактика в педиатрической практике: руководство для врачей /А.В. Картелишев [и др.]. – М.: БИНОМ, 2016. – 672 с. (Шифр 615.849.19(035) Л-17).
18. Неотложные состояния в акушерстве и гинекологии: учебное пособие / ред. С.-М. А. Омаров. - Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2016. - 272 с.: ил. (Шифр 618.1/2-083.98 Н-52).
19. Ошибки в клинической практике акушера-гинеколога: учебное пособие /под ред. С.-М.А. Омарова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. – 160 с. (Шифр 618.3/7-06(075) О-96).
20. Прахов, А.В. Клиническая электрокардиография в практике детского врача: руководство для врачей /А.В. Прахов. – Нижний Новгород: Издательство НижГМА, 2016. – 156 с. (Шифр 616.12-073.97(035 П-70).
21. Савицкий, Г.А. Что такое миома матки? /Г.А. Савицкий, А.Г. Савицкий. – СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2016. – 216 с. (Шифр 618.14-006.36 С-13).
22. Салтанов, А.И. Общая анестезия в клинике детской онкологии /А.И. Салтанов, Н.В. Матинян. – М.: МИА, 2016. – 256 с. (Шифр 617-089.5 С-16).
23. Сидорова, И.С. Презкламсия /И.С. Сидорова. – М.: МИА, 2016. – 528 с. (Шифр 618.3 С-34).
24. Слингвые операции у детей с пороками развития позвоночника /О.Б. Лоран [и др.]. – М.: БИНОМ, 2016. – 104 с. (Шифр 616.62-053.2 С-47).
25. Сложные акушерские состояния, требующие проведения оптимизированной анестезии, реанимации и интенсивной терапии: клинические рекомендации, протоколы лечения /под ред.: В.И. Краснопольского, Е.М. Шифмана, А.В. Куликова. – М.: Умный доктор, 2016. – 240 с. (Шифр 618-086.5 С-48).
26. Тумилович, Л.Г. Справочник гинеколога-эндокринолога /Л.Г. Тумилович, М.А. Геворкян. – 4-е изд., перераб. – М.: Практическая медицина, 2015. – 208 с. (Шифр 618.1(035) Т-83).
27. Угроза прерывания беременности в различные сроки гестации /Ю.Э. Доброхотова [и др.]. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. – 144 с. (Шифр 618.39-07/-08 У-27).
28. Хойт, К. Детская офтальмология: в 2 томах /К. Хойт, Д. Тейлор; под ред. Е.И. Сидоренко [и др.]; пер. с англ. К.С. Турко. – М.: Издательство Панфилова, 2015. – Т. 1. – 2015. – 672 с.: цв. ил., фот. цв.; Т. 2. – 2016. – 664 с.: цв. ил., фот. цв. (Шифр 617.7-053.2 Х-70).
29. Цитология жидкостная и традиционная при заболеваниях шейки матки: цитологический атлас /ред.: И.П. Шаблова, К.Т. Касоян. – 4-е изд., доп. – М.: Триада, 2016. – 320 с. (Шифр 618.146-076.5 Ц-74).
30. Штайнер, К. Визуальная диагностика в акушерстве и неонатологии /К. Штайнер; пер. с нем. В.Ю. Халатов; под общ. ред. О.В. Шараровой. – М.: МЕД-пресс-информ, 2016. – 280 с.: ил. (Шифр 618.3/5-07(035) Ш-87).

Выпуски экспресс-информации «Акушерство», «Гинекология», «Неонатология», «Педиатрия» за текущий и предыдущие годы выставлены на сайте Кемеровской областной научной медицинской библиотеки по адресу <http://www.medlib.kuzdrav.ru>

КЕМЕРОВСКАЯ ОБЛАСТНАЯ НАУЧНАЯ МЕДИЦИНСКАЯ БИБЛИОТЕКА

✉ 650066 г. Кемерово, пр. Октябрьский, 22;
☎ (8-3842) 52-19-91 (директор), 52-33-68 (информ.-библиогр. отд.);
Факс (8-3842) 52-19-91

e-mail: medilib@yandex.ru, infmedbib@mail.ru
<http://www.medlib.kuzdrav.ru>
☎ с 8-18; выходные дни - суббота, воскресенье.