

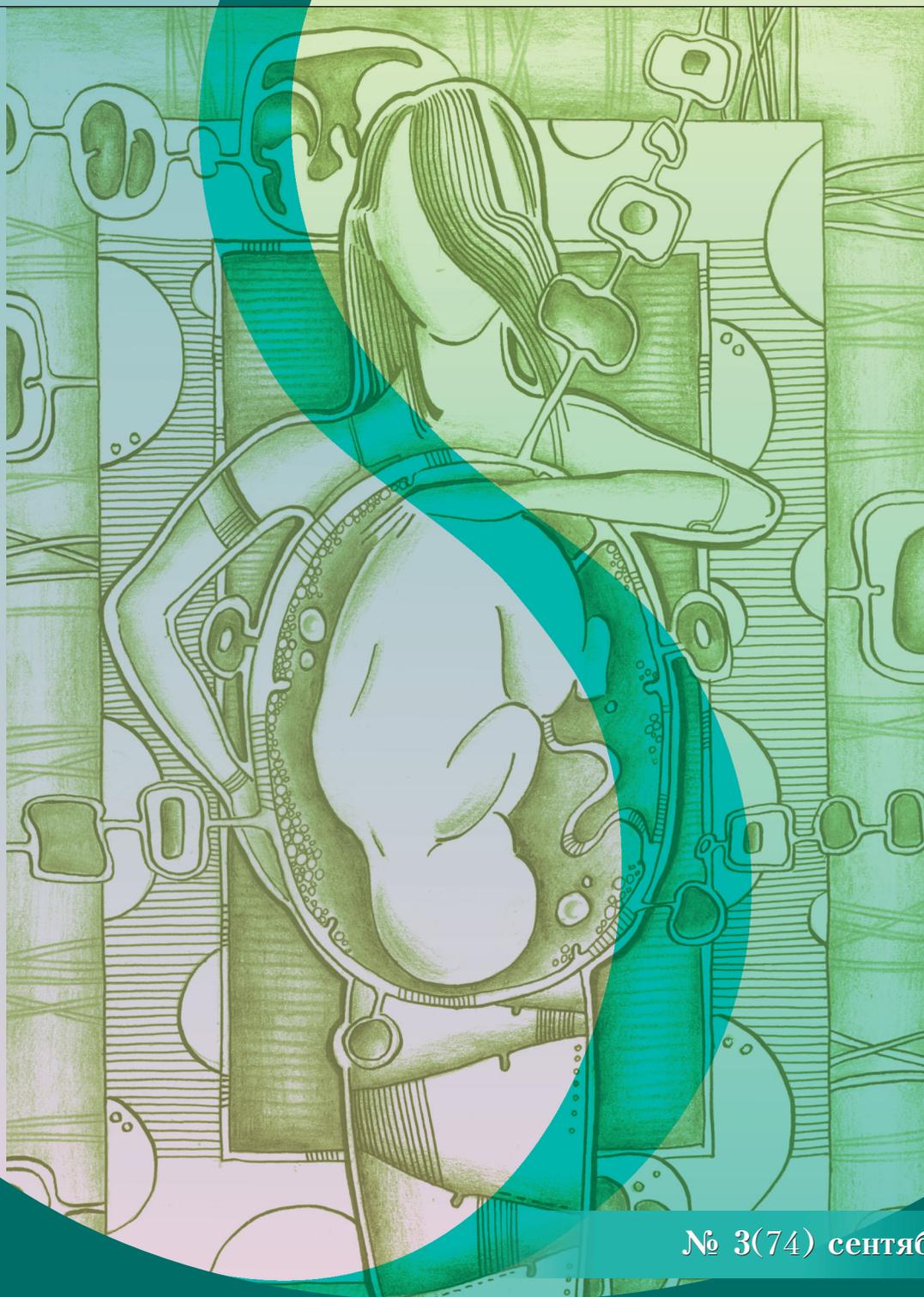
Рецензируемый научно-практический медицинский журнал



Мать и Дитя

в Кузбассе

Mother and Baby in Kuzbass



16+

№ 3(74) сентябрь 2018



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
Федеральной службой по надзору
в сфере связи, информационных
технологий и массовых
коммуникаций (Роскомнадзор).

Регистрационный номер:
серия Эл № ФС77-73145
от 22 июня 2018 г.

Подписано в печать: 1.09.2018 г.

Дата выхода в свет: 10.09.2018 г.

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, 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), Желев В.А., 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".

ОБЗОРЫ НАУЧНОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

Паличева Е.И., Артымук Д.А.

СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА МЕХАНИЗМЫ ФОРМИРОВАНИЯ
ОСТРОЙ ЖИРОВОЙ ДИСТРОФИИ ПЕЧЕНИ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ4

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Дударев В.А., Галактионова М. Ю.

РОЛЬ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ГЕМОСТАЗА В ПАТОГЕНЕЗЕ ПИЩЕВОДНО-ЖЕЛУДОЧНЫХ
КРОВОТЕЧЕНИЙ ПРИ ПОРТАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У ДЕТЕЙ12

Егунова М.А., Куценко И.Г., Дмитриева А.И., Пикалова Л.В., Кунгурова Е.А., Василенко Н.А.

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ СОВРЕМЕННЫХ МЕТОДОВ
ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ ОБЪЕМНЫХ ОБРАЗОВАНИЙ ЯИЧНИКОВ16

Скоропацкая О.А., Яворская С.Д., Фадеева Н.И.

ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ НА УЛЬТРАЗВУКОВЫЕ И РЯД ИММУНО-ГИСТОХИМИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ
КОМБИНИРОВАННОГО ДВУХЭТАПНОГО ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ЭНДОМЕТРИТА У ИНФЕРТИЛЬНЫХ ПАЦИЕНТОК
С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ НА ЭТАПЕ РЕАБИЛИТАЦИИ ПРОЛОНГИРОВАННОГО КУРСА АМПЛИПУЛЬС ТЕРАПИИ23

Беглова А.Ю., Елгина С.И.

ОВАРИАЛЬНЫЙ РЕЗЕРВ У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА
С СИНДРОМОМ ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ФЕНОТИПА27

Гладкая В.С., Королева В.А., Грицинская В.Л.

РЕГИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ СОМАТОМЕТРИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК
У ГОРОДСКИХ ШКОЛЬНИЦ В РЕСПУБЛИКЕ ХАКАСИЯ32

Игитова М.Б., Пачковская О.Ю., Боровков В.А., Волченко И.С.

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ И ИСХОДА БЕРЕМЕННОСТИ У ЖЕНЩИН С РУБЦОМ НА МАТКЕ38

Слизовский Г.В., Титов М.В., Кужеливский И.И., Шихунова Я.В., Ситко Л.А., Сигарева Ю.А.

ПЛАСТИКА КИЛЕВИДНОЙ ДЕФОРМАЦИИ ГРУДНОЙ КЛЕТКИ
У ДЕТЕЙ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ИМПЛАНТОВ ИЗ НИКЕЛИДА ТИТАНА42

Елгина С.И., Золоторевская О.С., Разумова В.А., Кратовский А.Ю.

ПРИМЕНЕНИЕ ЖИДКОСТНОЙ ЦИТОЛОГИИ В РАННЕЙ ДИАГНОСТИКЕ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ46

СЛУЧАЙ ИЗ ПРАКТИКИ

Пшеничная Е.В., Дудчак А.П., Усенко Н.А.

ДЕКОНГЕСТАНТЫ И ИХ ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ В ЛЕЧЕНИИ ОСТРОГО РИНИТА У ДЕТЕЙ (КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР)50

ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Гурьев Д.Л., Олендарь Н.В., Охапкин М.Б., Лобачева О.В., Гурьева Д.Д.

РОЛЬ ПЕРИНАТАЛЬНОГО ЦЕНТРА В РЕГИОНАЛИЗАЦИИ ПЕРИНАТАЛЬНОЙ
ПОМОЩИ ПРИ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДАХ В ЯРОСЛАВСКОЙ ОБЛАСТИ54

* * *

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

Palicheva E.I., Artymuk D.A.

MECHANISMS OF ACUTE FATTY LIVER PREGNANCY:

AN UP-DATE4

ORIGINAL ARTICLES

Dudarev V.A., Galaktionova M. Yu.

ROLE OF INDICATORS OF THE HEMOSTASIS IN PATHOGENESIS ESOPHAGEAL

AND GASTRIC BLEEDINGS AT PORTAL HYPERTENSIA AT CHILDREN12

Egunova M.A., Kutsenko I.G., Dmitrieva A.I., Pikalova L.V., Kungurova E.A., Vasilenko N.A.

COMPARATIVE EFFECTIVENESS OF MODERN METHODS

OF DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF OVARIAN NEOPLASMS16

Skoropaskaya O.A., Yavorskaya S.D., Fadeeva N.I.

IMPACT OF ASSESSMENT TO AN ULTRASONIC AND SOME OF IMMUNE-HISTOCHEMICAL PARAMETERS

OF A COMBINED TWO-STAGE TREATMENT OF CHRONIC ENDOMETRITIS OF INFERTILE PATIENTS

WITH THE PROLONGED COURSE OF AMPLIPULSE THERAPY23

Beglova A.Y., Yelgina S.I.

THE OVARIAN RESERVE FOR WOMEN OF REPRODUCTIVE RETURN

WITH POLYCYSTIC OVARY SYNDROME IN DEPENDENCE ON THE PHENOTYPE27

Gladkaya V.S., Korolyova V.A., Gritsinskaya V.L.

THE REGIONAL FEATURES OF THE SOMATOMETRIC CHARACTERISTICS

IN URBAN SCHOOLGIRLS IN THE REPUBLIC OF KHAKASIA32

Igitova M.B., Pachkovskaya O.Yu., Borovkov V.A., Volchenko I.S.

DISTINCTIVE FEATURES OF PREGNANCY AND PERINATAL OUTCOMES AMONG WOMEN HAVING UTERINE SCAR38

Slizovskiy G.V., Titov M.V., Kuzhelivskiy I.I., Shikunova Y.V., Sitko L.A., Sigareva Ju.A.

PLASTIC OF KEELED CHEST IN CHILDREN

USING TITANIUM NICKELIDE MATERIALS42

Elgina S.I., Zolotarevskaya O.S., Razumova V.A., Kratovskiy A.Y.

APPLICATION OF LIQUID-BASED CYTOLOGY IN DIAGNOSING CERVICAL PATHOLOGY46

CASE HISTORY

Pshenichnaya E.V., Dudchak A.P., Usenko N.A.

DECONGESTANTS AND THEIR SIDE EFFECTS FOR TREATMENT OF ACUTE RHINITIS IN CHILDREN (CLINICAL EXAMPLE)50

HEALTHCARE ORGANIZATION

Guryev D.L., Olendar N.V., Okhapkin M.B., Lobacheva O.V., Gurieva D.D.

THE ROLE OF THE PERINATAL CENTER IN THE REGULATION OF PERINATAL CARE

IN PREMATURITY PARTURITION THE YAROSLAVL REGION54

* * *

СОВРЕМЕННЫЙ ВЗГЛЯД НА МЕХАНИЗМЫ ФОРМИРОВАНИЯ ОСТРОЙ ЖИРОВОЙ ДИСТРОФИИ ПЕЧЕНИ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ

Цель исследования – изучить основные механизмы формирования острой жировой дистрофии печени (ОЖДП) у беременных на основании анализа современных баз данных.

Материалы и методы. Проведена оценка информационных баз системы Cochrane, HINARY, PubMed. Key words (слова для поиска): «acute fatty liver disease of pregnancy» и «biochemical mechanism». Глубина поиска составила 5 лет (2014-2018 гг.).

Результаты исследования. Обнаружено 1139 публикаций. Соответствовали критериям отбора 37 публикаций. В основе патогенеза общепризнанно находятся митохондриальные цитопатии и аномалии митохондриального β -окисления. Фермент, длинноцепочечная 3-гидроксиацил-кофермент А-дегидрогеназа (LCHAD), является ключевой частью митохондриального трифункционального белка. Доказано, что около 20 % новорожденных, родившихся у матерей с AFLP, имеют дефекты β -окисления и испытывают недостаток в LCHAD из-за мутации на одном или обоих аллелях α -субъединицы трифункционального белка. Неокисленные жирные кислоты активно включаются в синтез триацилглицеридов (TAG) через фосфатидную кислоту. Фосфатидная кислота также является метаболитом для синтеза фосфолипидов с участием липотропных факторов (серин, холин, метионин, B_{12} и т.д.). Однако, в условиях активного роста плода, идет их активное использование на пластические реакции, и печень матери испытывает их дефицит. Другой причиной накопления TAG в печени беременной женщины может быть нарушение синтеза транспортных форм липопротеинов и, соответственно, блокирование их выхода из гепатоцитов.

Заключение. Таким образом, анализ современных литературных источников свидетельствует о взаимодействии плода и матери, вызывающем острую жировую дистрофию печени при беременности. Примерно у каждой пятой женщины с этим осложнением может быть плод с дефицитом LCHAD. Женщина, перенесшая ОЖДП, и ее новорожденный должны пройти скрининг на дефицит LCHAD.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: острая жировая дистрофия печени; беременность; дефицит длинноцепочечной 3-гидроксиацил-кофермент А-дегидрогеназы.

Palicheva E.I., Artymuk D.A.

Kemerovo State Medical University, Kemerovo

MECHANISMS OF ACUTE FATTY LIVER PREGNANCY: AN UP-DATE

The aim of the study was to study the basic mechanisms of formation of acute fatty liver dystrophy in pregnant women based on the analysis of modern databases.

Materials and methods. The information bases of the system Cochrane, HINARY, PubMed were estimated. Key words (words for search): «acute fatty liver disease of pregnancy» and «biochemical mechanism». The depth of the search was 5 years (2014-2018).

Results. 1139 publications were found. Meets the selection criteria: 37 publications. At the heart of pathogenesis, mitochondrial cytopathies and anomalies in mitochondrial β -oxidation are generally recognized. The enzyme, long chain 3-hydroxyacyl coenzyme A-dehydrogenase (LCHAD), is a key part of the mitochondrial trifunctional protein. It is proved that about 20 % of newborns born to mothers with AFLP have defects of β -oxidation and lack LCHAD because of a mutation on one or both alleles of the α -subunit of trifunctional protein. Unoxidized fatty acids are actively involved in the synthesis of triacylglycerides (TAG) via phosphatidic acid. Phosphatidic acid is also a metabolite for the synthesis of phospholipids with lipotropic factors (serine, choline, methionine, B_{12} , etc.). However, in conditions of active fetal growth, their active use for plastic reactions is taking place, and the mother's liver experiences their deficiency. Another reason for the accumulation of TAG in the liver of a pregnant woman may be a disruption of the synthesis of the transport forms of lipoproteins and, accordingly, the blocking of their exit from the hepatocytes.

Conclusions. Recent evidence suggests a fetal-maternal interaction causing acute fatty liver of pregnancy. Approximately one in five women who develop AFLP may carry an LCHAD-deficient fetus. Screening the newborn at birth in pregnancies complicated by AFLP for this fatty acid oxidation disorder can be lifesaving and may allow for genetic counseling in subsequent pregnancies.

Key words: acute fatty liver; pregnancy; long chain 3-hydroxyacyl coenzyme A-dehydrogenase deficiency.

Острая жировая дистрофия печени (жировой гепатоз, жировая инфильтрация печени) – один из вариантов поражения печени, при котором в печёночных клетках происходит накопление жира, что может быть реакцией печени на различные токсические воздействия, иногда этот процесс связан с некоторыми заболеваниями и патологическими состояниями организма [1, 2].

Острая жировая дистрофия печени (ОЖДП) при беременности является редким заболеванием печени, уникальным для беременности, и может привести к острой печеночной недостаточности [3]. Прогноз часто ассоциирован со смертельным исходом для матери и ребенка, и значительно улучшается при своевременной диагностике и верной тактике. Прогресс в клиническом и хирургическом лечении беременных

в последние годы привел к резкому снижению материнской заболеваемости и смертности [4].

AFLP был впервые описан Шиханом в 1940 году. Название AFLP заменило более ранние термины: «острая желтая атрофия беременных», «острый акушерский жировой метаморфоз печени». Это редкое осложнение беременности, обычно встречающееся в третьем триместре, его распространенность составляет примерно 1 на 20000 беременностей.

Цель исследования — изучить основные механизмы формирования острой жировой дистрофии печени у беременных на основании анализа современных баз данных.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведена оценка информационных баз системы Cochrane, HINARY, PubMed.Keywords (слова для поиска): «acute fatty liver disease of pregnancy» и «biochemical mechanism». Глубина поиска составила 5 лет (2014-2018 гг.).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обнаружено 1139 публикаций. Соответствовали критериям отбора 47 публикаций.

Этиология ОЖДП до конца неизвестна, не выяснена и связь с географическими или этническими особенностями. ОЖДП развивается преимущественно в сроке 32-36 недель [5]. Несмотря на достижения современной медицины, сохраняется высокая летальность при ОЖДП — до 23 % [5].

Основными формами поражения печени во время беременности являются: чрезмерная рвота беременных, внутривнутрипеченочный холестаз, острая жировая дистрофия печени, преэклампсия и HELLP-синдром [6-11, 13-14]. И, если при первых двух состояниях, чрезмерной рвоте беременной и внутривнутрипеченочном холестазе, пролонгирование беременности возможно при эффективном лечении, то ОЖДП, преэклампсия и HELLP-синдром требуют срочного родоразрешения [16-17]. При этом снижение материнской и перинатальной смертности имеет место при родоразрешении путем операции кесарева сечения относительно вагинальных родов [18].

К факторам риска развития ОЖДП относятся [12, 18]: врожденный дефицит фермента длинноцепочечной 3-гидроксиацил-кофермент А-дегидрогеназы (LCHAD), первая беременность, многоплодная беременность (у пациенток с ОЖДП до 25 %), преэклампсия (у пациенток с ОЖДП до 50 %), беременность плодом мужского пола (в 3 раза чаще), сахарный диабет [17, 19]. При ОЖДП преобладает мутация в гене HADHA, находится в экзоне 15, 1528G>C, что

приводит к потере или резкому уменьшению активности LCHAD при нормальной активности эноил-CoA гидратазы [20].

Частота LCHAD широко распространена в разных этнических группах. Сообщается, что распространенность дефицита LCHAD в странах Балтийского моря высока по сравнению с другими популяциями в мире. Недавно был определен вариант LCHAD 1528G>C, который широко распространен среди кашубской популяции северной Польши (один носитель у 57 особей), южная Польша (одна из 107), северная Померания (одна в 207 году) и отдельные районы Польши (один в 187 году). Мутация 1528G>C в гене HADHA соответствует аминокислотной замене Glu на Gln в положении 474 зрелого домена LCHAD, который находится в активном сайте фермента. Эта мутация влияет и снижает активность каталитического фермента LCHAD и снижает стабильность белка [20]. Мутация LCHAD также широко распространена среди населения Финляндии (одна в 240), Нидерландов (одна в 680 году), Швеции (одна в 540 году) и Эстонии (одна в 173 году) [20, 21]. Из-за высокой распространенности и распространенности мутации LCHAD, шведское правительство обязало провести скрининг новорожденных на мутацию LCHAD в 2012 году в качестве обычной практики, чтобы свести к минимуму частоту AFLP [20-22].

Клинические проявления ОЖДП на раннем «дожелтушном» этапе неспецифичны [12, 23]: слабость, астения, кожный зуд, боль в эпигастрии или правом подреберье, периодические тошнота и рвота. Симптомы преэклампсии (артериальная гипертензия и протеинурия) встречаются в 50 % случаев [24]. Все эти особенности значительно затрудняют своевременную диагностику, и пациентки с подобными клиническими проявлениями требуют дополнительного исследования функции печени. При подозрении или установлении диагноза ОЖДП пациентка должна быть эвакуирована в многопрофильный стационар с возможностью экстренной консультации хирурга, инфекциониста и терапевта, либо ей должна быть обеспечена своевременная консультация указанных специалистов [6].

При наличии полной клинической картины острой печеночной недостаточности, при наборе симптомов более 6 имеется высокая вероятность ОЖДП по критериям «Swansea» [6, 13, 25-27]: тошнота и рвота, боль в животе, полидипсия и полиурия, энцефалопатия, увеличение уровня трансаминаз (АСТ, АЛТ часто в 3-10 раз выше нормы), увеличение содержания билирубина, гипогликемия (< 4,0 ммоль/л), увеличение уровня мочевой кислоты (> 340 мкмоль/л), почечная дисфункция (креатинин > 150 мкмоль/л) в 72 %, а острая почечная недостаточность (ОПН), требующая проведения почечной заместительной терапии, составляет 32 %, увеличение уровня аммиака (> 47 мкмоль/л), лейкоцитоз (умеренный 11×10^9 /л; нередко $20-30 \times 10^9$ /л), коагулопатия (протромбиновое время более 20 % от нормы, АПТВ более 30 % от нормы), асцит или гиперэхогенная структура печени при УЗИ исследовании, микровезикулярный сте-

Корреспонденцию адресовать:

ПАЛИЧЕВА Елена Ивановна,
650056, г. Кемерово, ул. Ворошилова, 22а,
ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России.
Тел.: 8 (3842) 73-26-96.
E-mail: palichevaelena@rambler.ru

атоз при биопсии печени и гистологическом исследовании (биопсия печени возможна на ранних стадиях, при развитии тяжелой формы, особенно с коагулопатией, её следует избегать). Критерии «Swansea» имеют чувствительность 100 % (95% ДИ: 77-100) и специфичность 57 % (95% ДИ: 20-88), с положительной или отрицательной прогностической ценностью, соответственно, 85 % и 100 % [25, 26].

Во время физиологических протекающей беременности функциональная нагрузка на печень значительно возрастает, что приводит к изменению ряда лабораторных показателей [27-29]. Так, у беременных отмечается значимое снижение альбумина, гаптоглобина, протеина S и, напротив, увеличение триглицеридов, холестерина, фибриногена, α_1 -, α_2 -, β -глобулинов, церулоплазмينا, трансферрина, желчных кислот и щелочной фосфатазы [6].

Таким образом, оценка функции печени во время беременности должна строиться, в первую очередь, на оценке уровня билирубина, гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП), АСТ, АЛТ [30, 31].

Дифференциальная диагностика заболеваний печени при беременности представлена в таблице.

Дифференциальная диагностика ОЖДП при наличии болевого абдоминального синдрома, прежде всего, должна проводиться с острыми хирургическими заболеваниями органов брюшной полости (острый холецистит, острый панкреатит, перфорация полого органа, кишечная непроходимость) [13]. Необходимы консультация хирурга и УЗИ органов брюшной полости с возможностью расширения диагностической программы (эндоскопия, КТ, МРТ, лапароскопия). Клинико-лабораторное обследование у пациентов с подозрением на ОЖДП должно включать: УЗИ печени и желчевыводящих путей, МРТ или КТ печени, биопсию печени (при наличии возможности и отсутствии коагулопатии и угрозы кровотечения). Дополнительными лабораторными исследованиями являются определение уровня билирубина и его фракции; параметров системы гемостаза (МНО, АПТВ, фибриноген, тромбоциты, при наличии возможностей – тромбоэластограмма); общий белок и его фракции – альбумин; уровня гликемии, амилазы; аммиака в плазме и электролитов плазмы (калий, натрий, хлор, кальций); свободного гемоглобина плазмы и мочи; АЛТ, АСТ, ЩФ, ЛДГ; исследование на носительство вируса гепатита [6].

Все методы визуализации не имеют специфических признаков и могут служить лишь для дифференциальной диагностики ОЖДП и других патологических состояний [32].

Лекарственная терапия ОЖДП во время беременности (витамины, кортикостероиды, гепатопротекторы и т.д.) и применение плазмафереза неэффективны. На стадии декомпенсации ОЖДП проявляет

себя как гиперострая печеночная недостаточность с быстрым формированием полиорганной недостаточности. К неблагоприятным факторам следует отнести клиническую ситуацию, когда отрицательная динамика симптомов острой печеночной недостаточности нарастает в сроки менее 24 ч. Можно ожидать прогрессирования клиники поражения печени непосредственно после родоразрешения [33-37].

В основе патогенеза общепризнанно находятся митохондриальные цитопатии и аномалии митохондриального β -окисления [38].

Жир накапливается в печени вследствие избыточного поступления в печень свободных жирных кислот (СЖК), снижения скорости β -окисления СЖК в митохондриях гепатоцитов, избыточного образования и всасывания СЖК в кишечнике, снижения синтеза липопротеинов разной плотности в самой печени и функциональной печеночной недостаточности, обусловленной заболеванием печени [12, 39-41]. Нормальное содержание жира в печени не превышает 5 %, а при ОЖДП увеличивается до 13-19 %. Большое значение для развития стеатогепатоза имеет инсулинорезистентность [6].

Фермент длинноцепочечная 3-гидроксиацил-кофермент А-дегидрогеназа (LCHAD) является ключевой частью митохондриального трифункционального белка [19]. Доказано, что около 20 % новорожденных, родившихся у матерей с ОЖДП, имеют дефекты β -окисления и испытывают недостаток в LCHAD из-за мутации на одном или обоих аллелях α -субъединицы трифункционального белка. Неокисленные жирные кислоты активно включаются в синтез триацилглицеридов (ТАГ) через фосфатидную кислоту [42, 43]. Фосфатидная кислота также является метаболитом для синтеза фосфолипидов с участием липотропных факторов (серин, холин, метионин, V_{12} и т.д.). Однако в условиях активного роста плода идет их активное использование на пластические реакции, и печень матери испытывает их дефицит [34]. Другой причиной накопления ТАГ в печени беременной женщины может быть нарушение синтеза транспортных форм липопротеинов и, соответственно, блокирование их выхода из гепатоцитов [44].

Окончательная диагностика ОЖДП происходит путем биопсии печени, но использование этого способа ограничено из-за высокого риска внутрибрюшного кровотечения. Однако гистологическое исследование биоптата печени при ОЖДП выявило микроверсальный стеатоз печени, как показано на рисунке 1 [4].

Фиолетовый = ядра гепатоцитов. Окружающий белый вокруг ядер = липидные капли (стеатоз). ОЖДП = острая жировая дистрофия печени при беременности. Этот рисунок использовался с согласия The Lancet (on-line). Это статья с открытым доступом, распространяемая в соответствии с лицензией

Сведения об авторах:

ПАЛИЧЕВА Елена Ивановна, канд. мед. наук, доцент кафедры общей, биологической и биоорганической химии, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия. E-mail: palichevaelena@gambler.ru

АРТЫМУК Дмитрий Анатольевич, студент лечебного факультета, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия. E-mail: martynych98@mail.ru

Таблица
Дифференциальная диагностика заболеваний печени во время беременности [4, 6, 13]
Differential diagnosis of liver disease during pregnancy [4, 6, 13]

Болезнь	Триместр	Частота	Основные симптомы	Лабораторные результаты
Преэклампсия и эклампсия	2-й или 3-й	5-10 %	Тошнота, рвота, боль в эпигастрии, отеки, артериальная гипертония, заторможенность, желтуха (на последних стадиях)	АЛТ <500 ЕД/л, протеинурия, ДВС-синдром (7 %)
HELLP-синдром	3-й	0,1 % (4-12 % у женщин с преэклампсией)	Признаки преэклампсии (гипертония, головная боль, нарушения зрения), боль в эпигастрии, тошнота, рвота, гематурия, желтуха (на последних стадиях)	Гемолиз, АЛТ < 500 ЕД/л, тромбоциты < 100 × 10 ⁹ /л, увеличение ЛДГ, ДВС-синдром (20-40 %)
Острая жировая дистрофия печени у беременных	3-й	0.01 %	Недомогание, боль в верхних отделах живота, тошнота, рвота, желтуха (очень часто), энцефалопатия (на последних стадиях) Интенсивный зуд, желтуха (от 20 % до 60 %, спустя 1-4 недели после зуда), стеаторрея	АЛТ < 500 ЕД/л, гипербилирубинемия, гипогликемия, увеличенный уровень аммиака; лейкоцитоз, ДВС-синдром (> 75 %) - тромбоцитопения, продленное ПТ, гипофибриногенемия
Внутрипеченочный холестаз беременных	2-й или 3-й	0.1-0.2 %	Тошнота, рвота, желтуха, лихорадка	АЛТ < 500 ЕД/л, выраженное повышение ЩФ и ГГТП, увеличенный уровень желчных кислот, билирубин < 103 мкмоль/л
Вирусный гепатит	Любой	Как в общей популяции	Тошнота, рвота, желтуха	АЛТ > 500 ЕД/л, резкое увеличение билирубина > 100 мкмоль/л, положительные серологические тесты
Токсический гепатит	Любой	Неизвестна		Различные

Примечание: АЛТ - аланинаминотрансфераза, ЩФ - щелочная трансфераза, ГГТП - гамма-глутамилтранспептидаза, ЛДГ - лактатдегидрогеназа, ДВС - диссеминированное внутрисосудистое свертывание, ПТ - протромбиновое время.

Note: АЛТ - alanineaminotransferase, ЩФ - alkaline transferase, ГГТП - gamma glutamyltranspeptidase, ЛДГ - lactatedehydrogenase, ДВС - disseminated intravascular coagulation, ПТ - prothrombin time.

Creative Commons Attribution License, которая разрешает неограниченное использование, распространение и воспроизведение на любом носителе при условии, что оригинал автора и источник сохраняются [4].

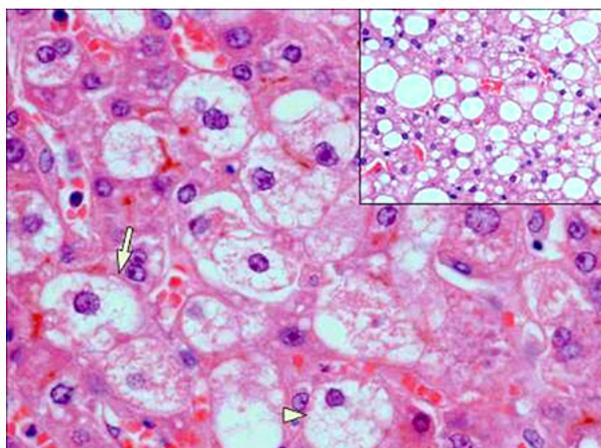
На рисунке 2 представлена нормальная гистология печени.

Показано, что дети, рожденные женщинами, страдающими ОЖДП, имеют риск внезапной смерти, гипогликемии, повышения ферментов печени [Lee]. Эти младенцы при стрессе подвергаются риску развития фатальной некетотической гипогликемии, имитирующей синдром Рейя, дефектов функции цикла мочевины, неонатальной кардиомиопатии и прогрессирующей нейромиопатии [Lee]. Показано, что тестирование известных генетических вариантов LCHAD с наиболее распространенной и специфической формой мутации G1528C (которая изменяет аминокислоту 474 от глутаминовой кислоты до глутамина на белке E474Q) следует проводить у всех пострадавших женщин с ОЖДП, их младенцев, а также их отцов [Lee, Dargah, Ibdah]. Смерть при этом заболевании наступает быстро, если расстройство своевременно не распознается и не лечится [20].

Рисунок 1
Гистология ОЖДП
Figure 1

Liver disease in pregnancy

The Lancet. [Mar; 2017; http://www.thelancet.com/cms/attachment/2019854554/2039785456/gr5_lrg.jpg]



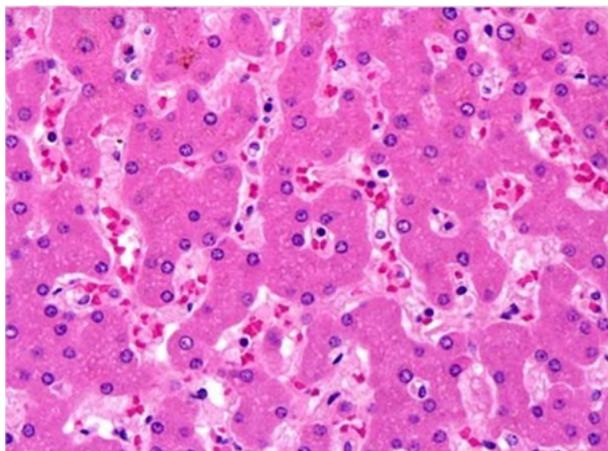
У человека существуют три основных типа пути окисления жирных кислот для получения АТФ. Ми-

Information about authors:

PALICHEVA Elena Ivanovna, candidate of medical sciences, docent of the department of Biological, General and Bioorganic Chemistry, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia. E-mail: palichevaelena@rambler.ru

ARTYMUH Dmitry Anatolyevich, student of the medical faculty, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia. E-mail: martynych98@mail.ru

Рисунок 2
Нормальная гистология печени [4]
Figure 2
Normal liver histology [4]



тохондриальное β -окисление, пероксисомальное β -окисление и микросомальное ω -окисление являются тремя типами окисления для длинноцепочечных жирных кислот [20, 21].

β -окисление жирных кислот является основным источником энергии для скелетных мышц и сердца, тогда как печень окисляет жирные кислоты в основном в условиях длительного голодания, во время болезни и в периоды повышенной мышечной активности. Окисление жирных кислот также играет важную роль в промежуточном метаболизме в печени. Окисление жирных кислот в печени приводит к синтезу кетонных тел, 3-гидроксипантратата и ацетоацетата, которые используются в качестве альтернативных источников энергии внепеченочными органами, такими как мозг, когда уровни глюкозы в крови низкие [45].

Митохондриальное длинноцепочечное β -окисление жирных кислот является преобладающим клеточным процессом окисления с образованием ацетилкофермента А (CoA), который поддерживается циклом трикарбоновой кислоты (ТКК) для высокоэнергетического производства АТФ через митохондриальную транспортную цепь. Жирные кислоты ацилируются и активируются липидной ацил-CoA-синтетазой во внешней мембране митохондрий. Карнитин-ацилтрансфераза I превращает ацил-CoA в липидный ацил-карнитин, который транслоцируется через внутреннюю митохондриальную мембрану карнитин-трансферазой. Карнитин-ацилтрансфераза II во внутренней митохондриальной мембране катализирует образование жирного ацил-CoA для инициирования пути β -окисления [20].

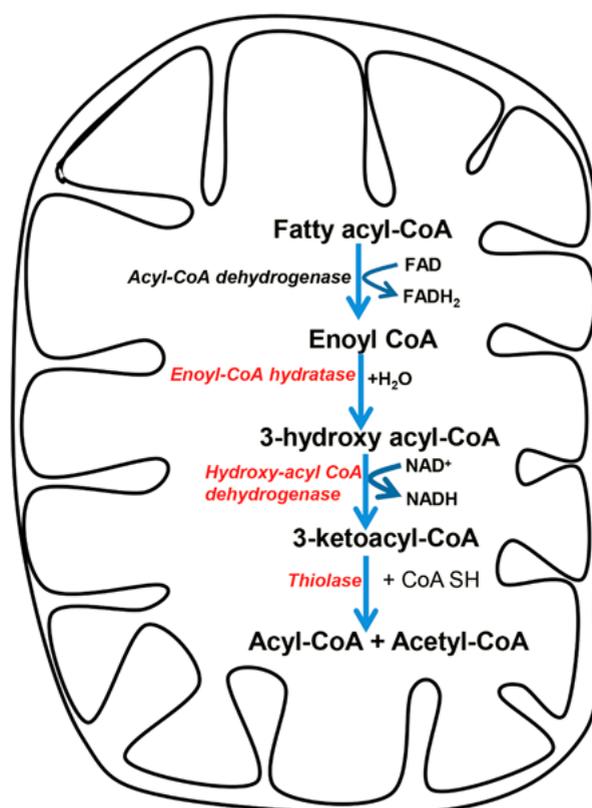
Классическое митохондриальное окисление жирных кислот включает четырехстадийный процесс: дегидрирование, гидратацию, дегидрирование и тиолитическое расщепление (рис. 3). Ацил-CoA-дегидрогеназа инициирует β -окисление путем катализации первой стадии дегидрирования, образует двойную связь и превращает жирные ацил-CoA в транс-эноил-CoA. Следующие три стадии β -окисления длинноцепочеч-

ных жирных кислот катализируются митохондриальным трифункциональным белком (МТФ). МТФ представляет собой сложный белок гетерооктамера, присоединенный к внутренней мембране митохондрий с 4 α -субъединицами и 4 β -субъединицами, кодируемыми генами HADHA и HADHB, соответственно. α -субъединица содержит длинноцепочечную активность эноил-CoA-гидратазы в ее аминоконцевой области, тогда как активность длинной цепи гидроксиацил-CoA-дегидрогеназы (LCHAD) находится в карбоксилконцевом домене. β -субъединица содержит длинноцепочечную активность 2-кетоацил-CoA тиолазы, которая катализирует четвертую стадию в цикле β -окисления. Гидратаза эноил-CoA в α -субъединице катализирует превращение эноил-CoA в 3-гидроксиацил-CoA. Затем 3-гидроксиацил-CoA окисляется с образованием 3-кетоацил-CoA ферментом LCHAD. Конечная стадия β -окисления катализируется тиолазой, которая генерирует ацетил-CoA и липидный ацил-CoA.

На рисунке 3 представлен путь β -окисления митохондриальной липидной кислоты.

Классический путь β -окисления включает дегидрогеназу с помощью ацил-CoA-дегидрогеназы, а гидратация, дегидрирование и тиолиевое расщепление катализируются митохондриальным трифункциональным белком (ТФБ, выделен красным цветом на ри-

Рисунок 3
Путь β -окисления митохондриальной
липидной кислоты [20]
Figure 3
The pathway of β -oxidation
of mitochondrial lipidic acid [20]



сунке 3). ТФБ состоит из гиалатазы эннойл-СоА, гидроксацил-СоА-дегидрогеназы и тиолазы. Прямые стрелки представляют собой продукты, а изогнутые стрелки представляют собой участие кофактора в этой реакции, катализируемой ферментом.

Установлено, что содержание жирных кислот с длинной цепью, таких как пальмитиновая и арахидоновая кислоты, значительно увеличено у пациенток с ОЖДП. Сообщалось, что липотоксическая роль насыщенных свободных жирных кислот, таких как пальмитат, индуцирует каспаз-зависимый гепатоцит и холангиоцитарный апоптоз [45]. Недавно также продемонстрировано, что сигнальный механизм индуцированного пальмитатом холангиоцитарного апоптоза связан с активацией митоген-активированной протеинкиназы (МАРК) и каркасного семейства транскрипционных факторов класса ОЗ (FoxO3) и его нисходящих мишеней, таких как р53-регулируемого регулятора апоптоза (PUMA) и проапоптотического микроРНК 34а [20, 46].

Кроме того, мы сообщили, что воздействие арахидоновой кислоты на гепатоцит, сходное с концентрацией, наблюдаемой у пациентов ОЖДП, показало увеличение накопления липидных капель, активность митохондриальных реактивных видов кислорода и активацию каспазы 3, приводящую к апоптозу гепатоцитов. Эти результаты свидетельствуют о том, что накопление длинноцепочечных жирных кислот в кровотоке матери с ОЖДП может вызвать гепатоцитарный апоптоз у пациенток с ОЖДП [20]. Увеличение длинноцепочечной 3-гидроксилипидной кислоты у пациенток с ЛЖДП также может вызывать дисфункцию митохондрий и апоптоз гепатоцитов [46].

Схематическое представление последовательности событий, которые происходят при ОЖДП, показано на рисунке 4.

Дефицит 3-гидроксиацил-СоА-дегидрогеназы (LCHAD) плода приводит к накоплению 3-гидроксилипидных кислот в плаценте, поскольку плодовая часть плаценты идентична генетическому составу плода. Увеличение накопления плацентарных свободных жирных кислот и 3-гидроксилипидных ацил-СоА вызывает окислительный стресс, митохондриальную дисфункцию и липотоксичность плаценты. Кроме того, липолиз, индуцированный в третьем триместре беременности, также вызывает накопление промежуточных продуктов липидной кислоты, которые шунтируются из плаценты в кровообращение матери, где они могут способствовать окислительному и нитрозативному стрессу. Эти промежуточные жирные кислоты достигают материнской печени, что приводит к микровезикулярному стеатозу, печеночной митохондриальной дисфункции и гепатоцитарному апоптозу. Дети с дефицитом LCHAD накапливают длинноцепочечные 3-гидроксилипидные кислоты, которые вызывают повреждение головного мозга и аномалии глаз, как показано на рисунке 5.

Дефицит LCHAD у детей приводит к дефициту докозагексеновой кислоты и накоплению 3-гидроксилипидных кислот, вызывающим нейронные митохондриальные и окислительные повреждения головного мозга. Дефицит LCHAD также был связан с повреждением глаз и апоптозом эпителиальных клеток сетчатки. В поджелудочной железе 3-гидроксилипидные кислоты изменяют митохондриальную биоэнергетику в β-клетках островков [47].

Через несколько часов или несколько месяцев после рождения у детей с этими рецессивно унаследованными расстройствами возникают некетоцическая гипогликемия и печеночная энцефалопатия, которые могут прогрессировать до комы и смерти, если их не лечить [4]. Такие смерти могут быть сертифициро-

Рисунок 4
Последовательность событий при острой жировой дистрофии печени [20]
Figure 4
Sequence of events in acute fatty liver disease [20]

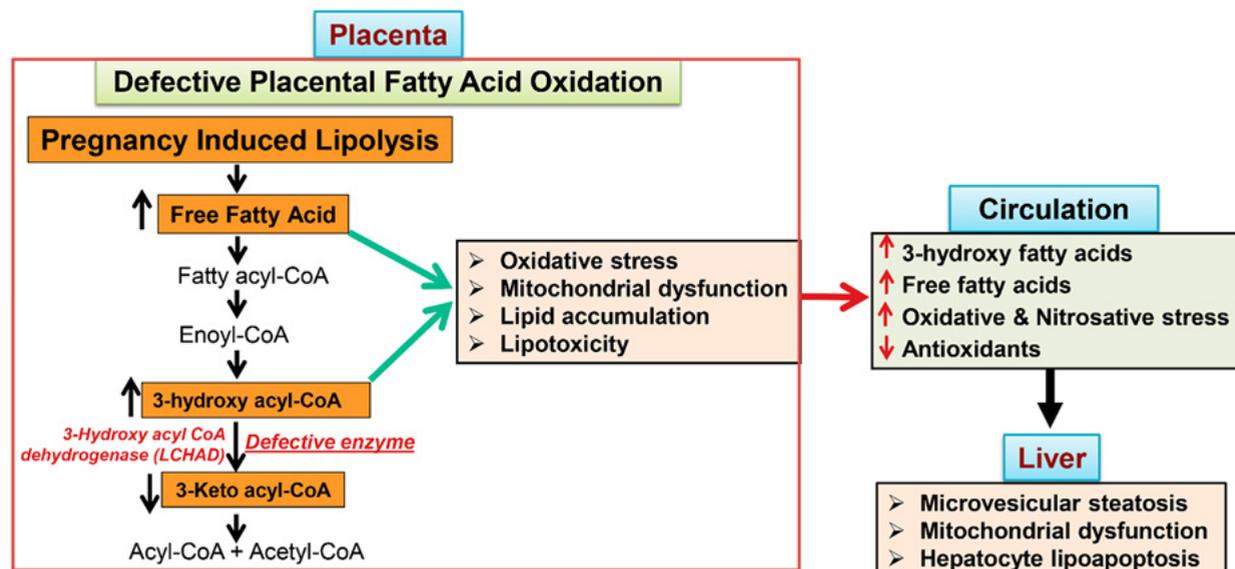
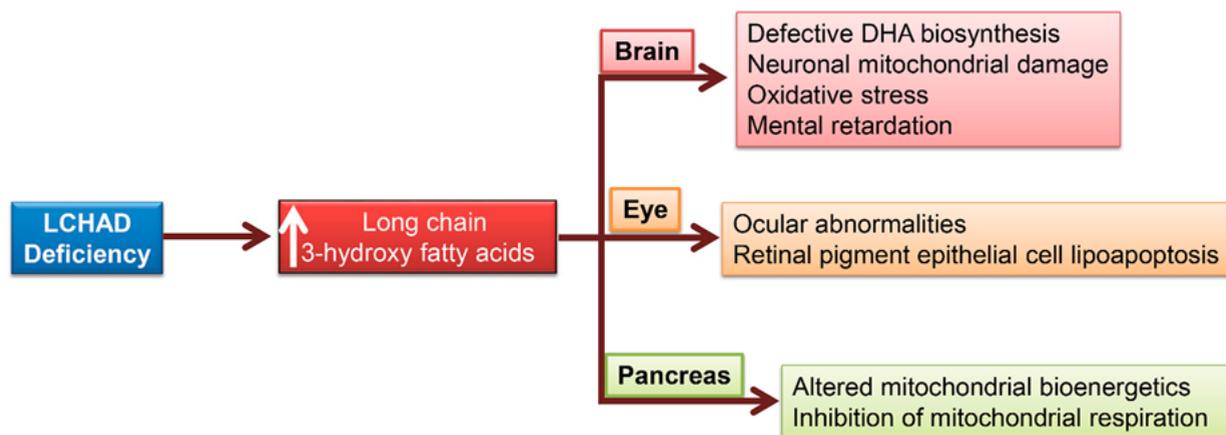


Рисунок 5
Осложнения, вызванные накоплением 3-гидроксилипидных кислот [20]
Figure 5
Complications caused by the accumulation of 3-hydroxyl lipid acids [20]



ваны как синдром внезапной младенческой смерти, если не подозреваются дефекты окисления жирных кислот [6].

Методы эффективной профилактики ОЖДП во время беременности в настоящее время отсутствуют. При наличии диспептических симптомов (тошнота, рвота, тяжесть в эпигастральной области, в правом подреберье и др.) и/или слабости, сонливости во 2 и 3 триместрах беременности необходим динамический контроль лабораторных показателей. Для профилактики развития ОЖДП во время следующей беременности всем женщинам с ОЖДП, а также их детям, рекомендуется определение длинноцепочной 3-гидроксацил-СоА-дегидрогеназы [24].

Единственной доказанно эффективной интервенцией, снижающей риск как материнской, так и перинатальной смертности при ОЖДП, является родоразрешение, при этом кесарево сечение имеет несомненные преимущества перед родоразрешением через естественные родовые пути [18]. Так, Wang (2016) и соавторы отметили, что роды путем кесарева сечения у женщин с ОЖДП имеют преимущества: уровень материнской смертности был на 44 % ниже (от-

носительный риск [ОР], 0,56 [0,41-0,76]) по сравнению с вагинальными родами. Кроме того, в этой группе женщин и показатель перинатальной смертности был ниже (ОР = 0,52 [0,38-0,71]) по сравнению с вагинальными родами [18].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, анализ современных литературных источников свидетельствует о взаимодействии плода и матери, вызывающем острую жировую дистрофию печени при беременности. Примерно у каждой пятой женщины с этим осложнением может быть плод с дефицитом LCHAD. Женщина, перенесшая ОЖДП, и ее новорожденный должны пройти скрининг на дефицит LCHAD.

Информация о финансировании и конфликте интересов

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

1. Liu J, Ghaziani TT, Wolf JL. Acute Fatty Liver Disease of Pregnancy: Updates in Pathogenesis, Diagnosis, and Management. *Am J Gastroenterol*. 2017; 112(6): 838-46.
2. Reccia I, Kumar J, Akladios C, Virdis F, Pai M, Habib N et al. Non-alcoholic fatty liver disease: A sign of systemic disease. *Metabolism*. 2017; 72: 94-108.
3. Nadeev AP, Zhukova VA, Travin MA, Mozoleva SP. Liver disease and maternal mortality. *Arkh Patol*. 2018; (2): 43-47. doi:10.17116/patol201880243-47.
4. Ronen J, Shaheen S, Steinberg D, Justus KR. Acute Fatty Liver of Pregnancy: A Thorough Examination of a Harmful Obstetrical Syndrome and Its Counterparts. *Cureus*. 2018 Feb 6; 10(2): e2164. doi: 10.7759/cureus.2164.
5. Ellington SR, Flowers L, Legardy-Williams JK, Jamieson DJ, Kourtis AP. Recent trends in hepatic diseases during pregnancy in the United States, 2002-2010. *Am J Obstet Gynecol*. 2015; 212(4): 524. e1-7.
6. Adamyan LV, Filippov OS, Artymuk NV. Acute fatty liver dystrophy in pregnant women: intensive care and obstetric tactics: Clinical recommendations (protocol of treatment). М., 2017. Russian (Адамян Л.В., Филиппов О.С., Артымук Н.В. Острая жировая дистрофия печени у беременных: интенсивная терапия и акушерская тактика: Клинические рекомендации (протокол лечения). М., 2017.)
7. Cardoso FS, Marcelino P, Bagulho L, Karvellas CJ. Acute liver failure: An up-to-date approach. *J Crit Care*. 2017; 39: 25-30.
8. Thawley V. Acute Liver Injury and Failure. *Vet Clin North Am Small Anim Pract*. 2017; 47(3): 617-30.
9. Grek A, Arasi L. Acute Liver Failure. *AACN Adv Crit Care*. 2016; 27(4): 420-429.
10. Rutter K, Horvath T, Drolz A, Roedel K, Siedler S, Kluge S et al. Acute liver failure. *Med Klin Intensivmed Notfmed*. 2016 May 30. [Epub ahead of print]. doi: 10.1007/s00063-016-0156-x.

11. Flamm SL, Yang YX, Singh S, Falck-Ytter YT. AGA Institute Clinical Guidelines Committee. American Gastroenterological Association Institute Guidelines for the Diagnosis and Management of Acute Liver Failure. *Gastroenterology*. 2017; 152(3): 644-647.
12. Kobayashi T, Minami S, Mitani A, Tanizaki Y, Booka M, Okutani T et al. Acute fatty liver of pregnancy associated with fetal mitochondrial trifunctional protein deficiency. *J Obstet Gynaecol Res*. 2015; 41(5): 799-802.
13. Chalasani N, Younossi Z, Lavine JE, Diehl AM, Brunt EM, Cusi K et al. American Gastroenterological Association; American Association for the Study of Liver Diseases; American College of Gastroenterology. The diagnosis and management of non-alcoholic fatty liver disease: practice guideline by the American Gastroenterological Association, American Association for the Study of Liver Diseases, and American College of Gastroenterology. *Gastroenterology*. 2012; 142(7): 1592-1609.
14. Ilham Aldika Akbar M, Mayang Sari I, Aditiawarman, Gumilar Dachlan E, Dekker G. Clinical characteristics of acute fatty liver of pregnancy in a tertiary Indonesian hospital. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2017; 16: 1-191. doi: 10.1080/14767058.2017.1393067.
15. Clinical Updates in Women's Health Care Summary: Liver Disease: Reproductive Considerations. *Obstet Gynecol*. 2017; 129(1): 236.
16. Zhou DX, Bian XY, Cheng XY, Xu P, Zhang YF, Zhong JX et al. Late gestational liver dysfunction and its impact on pregnancy outcomes. *Clin Exp Obstet Gynecol*. 2016; 43(3): 417-421.
17. Gao Q, Qu X, Chen XK, Zhang JC, Liu F, Tian SC, Wang CT. Outcome and risk factors of patients with acute fatty liver of pregnancy: a multicentre retrospective study. *Singapore Med J*. 2018 Jan 3. doi: 10.11622/smedj.2018001.
18. Wang HY, Jiang Q, Shi H, Xu YQ, Shi AC, Sun YL et al. Effect of caesarean section on maternal and foetal outcomes in acute fatty liver of pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2016 Jul 8; 6: 28826. doi: 10.1038/srep28826.
19. Westbrook RH, Dusheiko G, Williamson C. Pregnancy and liver disease. *J Hepatol*. 2016; 64(4): 933-945.
20. Natarajan SK, Ibdah JA. Role of 3-Hydroxy Fatty Acid-Induced Hepatic Lipotoxicity in Acute Fatty Liver of Pregnancy. *Int. J. Mol. Sci*. 2018; 19: 322.
21. Natarajan SK, Stringham BA, Mohr AM, Wehrkamp CJ, Lu S, Phillippi MA et al. FoxO3 increases miR-34a to cause palmitate-induced cholangiocyte lipoapoptosis. *J Lipid Res*. 2017; 58: 866-875. doi: 10.1194/jlr.M071357.
22. Tonin AM, Amaral AU, Busanello EN, Gasparotto J, Gelain DP, Gregersen N, Wajner M. Mitochondrial bioenergetics deregulation caused by long-chain 3-hydroxy fatty acids accumulating in lchad and mtp deficiencies in rat brain: A possible role of mptp opening as a pathomechanism in these disorders? *Biochim. Biophys. Acta*. 2014; 1842: 1658-1667. doi: 10.1016/j.bbdis.2014.06.011.
23. McPhail MJ, Kriese S, Heneghan MA. Current management of acute liver failure. *Curr Opin Gastroenterol*. 2015; 31(3): 209-214.
24. Siddiqui MS, Stravitz RT. Intensive care unit management of patients with liver failure. *Clin Liver Dis*. 2014; 18(4): 957-978.
25. Bittencourt PL, Terra C, Parise ER, Farias AQ. Intensive care management of patients with liver disease: proceedings of a single-topic conference sponsored by the Brazilian Society of Hepatology. *Arq Gastroenterol*. 2015; 52(1): 55-72.
26. Herrine SK, Moayyedi P, Brown RSJr, Falck-Ytter YT. American Gastroenterological Association Institute Technical Review on Initial Testing and Management of Acute Liver Disease. *Gastroenterology*. 2017; 152(3): 648-664.e5.
27. Panackel C, Thomas R, Sebastian B, Mathai SK. Recent advances in management of acute liver failure. *Indian J Crit Care Med*. 2015; 19(1): 27-33.
28. Tran TT, Ahn J, Reau NS. ACG Clinical Guideline: Liver Disease and Pregnancy. *Am J Gastroenterol*. 2016; 111(2): 176-194.
29. Maier JT, Schallinski E, Haberlein C, Gottschalk U, Hellmeyer L. Acute Fatty Liver of Pregnancy and its Differentiation from Other Liver Diseases in Pregnancy. *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 2015; 75(8): 844-847.
30. Xiong HF, Liu JY, Guo LM, Li XW. Acute fatty liver of pregnancy: Over six months follow-up study of twenty-five patients. *World J Gastroenterol*. 2015; 21(6): 1927-1931.
31. Zhang YP, Kong WQ, Zhou SP, Gong YH, Zhou R. Acute Fatty Liver of Pregnancy: A Retrospective Analysis of 56 Cases. *Chin Med J (Engl)*. 2016; 129(10): 1208-1214.
32. Shnider and Levinson's anesthesia for obstetrics. -5th ed. /editor M. Suresh et al. Lippincott Williams & Wilkins, 2013. – 861 p.
33. Damm TW, Kramer DJ. The Liver in Critical Illness. *Crit Care Clin*. 2016; 32(3): 425-438.
34. Bacak SJ, Thornburg LL. Liver Failure in Pregnancy. *Crit Care Clin*. 2016; 32(1): 61-72.
35. Pandey CK, Karna ST, Pandey VK, Tandon M. Acute liver failure in pregnancy: Challenges and management. *Indian J Anaesth*. 2015; 59(3): 144-149.
36. Clinical Updates in Women's Health Care Summary: Liver Disease: Reproductive Considerations. *Obstet Gynecol*. 2017 Jan; 129(1): 236. doi: 10.1097/AOG.0000000000001858.
37. Gorginzadeh M, Safari S, Alavian SM. Acute Fatty Liver of Pregnancy: A Life-Threatening Condition Requiring a Life-Saving Approach. *Hepat Mon*. 2016; 16(6): e35256.
38. Anon B, Barbet C, Gendrot C, Labarthe F, Bacq Y. Acute fatty liver of pregnancy and mitochondrial fatty acid oxidation. Consequences for the offspring. *Arch Pediatr*. 2017 Aug; 24(8): 777-782.
39. Röss C, Kaser S. Mechanisms of intrahepatic triglyceride accumulation. *World J Gastroenterol*. 2016; 22(4): 1664-1673.
40. Perla FM, Prelati M, Lavorato M, Visicchio D, Anania C. The Role of Lipid and Lipoprotein Metabolism in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *Children (Basel)*. 2017; 4(6), 46. doi:10.3390/children4060046.
41. Xiong HF, Liu JY, Guo LM, Li CS, Tan JB, Liu YF et al. Clinical features and treatment of acute fatty liver of pregnancy complicated by acute liver failure. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi*. 2017 Dec 20; 25(12): 938-939. doi: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2017.12.010.
42. Tuuli I, Emilia A, Jussi T, Risto L, Tiina T, Leena L. Peripheral neuropathy in patients with long-chain 3-hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency – A follow-up emg study of 12 patients. *Eur. J. Paediatr. Neurol*. 2016; 20: 38-44. doi: 10.1016/j.ejpn.2015.10.009.
43. Cecatto C, Godoy Kdos S, da Silva JC, Amaral AU, Wajner M. Disturbance of mitochondrial functions provoked by the major long-chain 3-hydroxylated fatty acids accumulating in MTP and LCHAD deficiencies in skeletal muscle. *Toxicol. In Vitro*. 2016; 36: 1-9. doi: 10.1016/j.tiv.2016.06.007.
44. Cecatto C, Hickmann FH, Rodrigues MD, Amaral AU, Wajner M. Deregulation of mitochondrial functions provoked by LCHFA accumulating in LCHAD and MTP deficiencies in rat heart: Mpt pore opening as a potential contributing pathomechanism of cardiac alterations in these disorders. *FEBS J*. 2015; 282: 4714-4726. doi: 10.1111/febs.13526.
45. Cazanave SC, Wang X, Zhou H, Rahmani M, Grant S, Durrant DE et al. Degradation of keap1 activates BH3-only proteins bim and puma during hepatocyte lipoapoptosis. *Cell Death Differ*. 2014; 21: 1303-1312. doi: 10.1038/cdd.2014.49.
46. Martinez AK, Glaser SS. Cholangiocyte lipoapoptosis: Implications for biliary damage during nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology*. 2014; 60: 1809-1811. doi: 10.1002/hep.27341.
47. Doliba NM, Liu Q, Li C, Chen J, Chen P, Liu C et al. Accumulation of 3-hydroxytetradecenoic acid: Cause or corollary of glucolipotoxic impairment of pancreatic β -cell bioenergetics? *Mol. Metab*. 2015; 4: 926-939. doi: 10.1016/j.molmet.2015.09.010.



РОЛЬ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ГЕМОСТАЗА В ПАТОГЕНЕЗЕ ПИЩЕВОДНО-ЖЕЛУДОЧНЫХ КРОВОТЕЧЕНИЙ ПРИ ПОРТАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У ДЕТЕЙ

В статье проведен анализ обследования 67 детей с внепеченочным блоком портальной гипертензии. С целью оценки гемостаза всем детям определяли коагуляционный, сосудисто-тромбоцитарный и интенсивности фибринолиза и физиологические антикоагулянты. Больные были разделены на две группы с признаками кровотечения из вен пищевода и без признаков кровотечения. Параметры расширенной коагулограммы позволили охарактеризовать активность естественных антикоагулянтов, систему фибринолиза, факторы свертывания, агрегационную активность тромбоцитов. У большинства больных обеих подгрупп выявлены повышенная активность и концентрация фактора Виллебранда и сниженная агрегационная способность тромбоцитов с АДФ и ристоцетином. Менее частыми изменениями были: увеличение активности фактора VIII, увеличение концентрации D-димера, угнетение XIII-зависимого фибринолиза. После проведенной коррекции в показателях гемостаза отмечалась хронометрическая нормокоагуляция в легком дефицитом факторов, образующих протромбиназу в сочетании с небольшим повышением содержания кровяных пластинок, с нормальной их агрегационной функцией и легким эндотелиозом, нормальным уровнем прогрессивных антитромбинов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: гемостаз; портальная гипертензия; дети.

Dudarev V.A., Galaktionova M. Yu.

Krasnoyarsk State Medical University named after prof. V.F. Voyno-Yasenetsky, Krasnoyarsk, Russia

ROLE OF INDICATORS OF THE HEMOSTASIS IN PATHOGENESIS ESOPHAGEAL AND GASTRIC BLEEDINGS AT PORTAL HYPERTENSIA AT CHILDREN

The article analyzes the examination of 67 children with extrahepatic block of portal hypertension. To provide evaluation of hemostasis all children were determined in coagulative, fiber thrombocytic hemostasis, the intensity of fibrinolysis and physiologic anticoagulants. The patients were divided into two groups, one of them is with escape of blood from the esophageal veins, others are not. The parameters of the extended coagulogram allowed to characterize the activity of natural anticoagulants, fibrinolysis system, coagulation factors, aggregative activity of platelets (thrombocytes).

Most patients from both groups were revealed a higher activity, an increased concentration of Willebrand factor, an impaired aggregative capability of platelets with ADP and ristocetin. There were less frequent changes such as an increase in the activity of factor VIII and in the concentration of D-dimer, inhibition of XIII-dependent fibrinolysis. As the result of the correction of hemostasis in hemostatic indicators were observed chronometric normocoagulation with a slight deficit of factors that form prothrombinase combined with a slight increase the blood plates count with their normal aggregation function and mild endotheliosis, and with a normal level of progressive antithrombins.

KEY WORDS: hemostasis; portal hypertension; children.

Портальная гипертензия — тяжелая и нередкая патология, развивающаяся в результате одновременного взаимодействия двух факторов: повышения оттока венозной крови из портальной системы с одной стороны, и увеличение притока крови в портальную систему — с другой. В детской практике она опасна своими клиническими проявлениями, сложностью оперативной коррекции, серьезным прогнозом для здоровья и жизни детей (Ю.Ф. Исаков, 1998, Э.А. Степанов, 1998; В.А. Скобелев, 2007) [1, 5]. В большинстве случаев у детей встречается внепеченочная форма блокады портального кровообращения.

Пищеводно-желудочное кровотечение — основное осложнение внепеченочной портальной гипертензии и причина обращения к врачу (А.Ф. Леонтьев, 1990;

А.Ю. Разумовский, 1990; А.Е. Александров, 1994). Кровотечения из варикозных вен могут проявляться в любом возрасте, и являются манифестирующим симптомом заболевания у 63 % больных. Именно кровотечения и являются наиболее угрожающим жизни больного симптомом [2]. За остановку кровотечения в нашем организме отвечает гемостаз. Система гемостаза — биологическая система, благодаря которой обеспечивается, с одной стороны, сохранение жидкого состояния крови, а с другой — предупреждение и остановка кровотечений путем поддержания структурной целостности стенок кровеносных сосудов и достаточно быстрого тромбирования последних при повреждениях [3, 4]. Снижение уровня коагуляционных факторов, количественный и качественный дефицит тромбоцитов составляют две главные причины нарушений в системе гемостаза у детей с данной патологией, вызывая осложнения как в до-, так и в послеоперационном периоде [5-7]. Адекватная коррекция гемостаза и своевременная заместительная терапия делает прогноз заболевания более предсказуемым и благоприятным (А.И. Воробьев, 2001).

Корреспонденцию адресовать:

ДУДАРЕВ Вадим Александрович,
660022, г. Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1,
ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого
Минздрава России.
Тел.: +7-913-513-53-33.
E-mail: dudarev-va@yandex.ru

Цель исследования — изучение роли свертывающей и противосвертывающей системы крови в патогенезе рецидивов пищеводно-желудочных кровотечений при портальной гипертензии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В городской клинической больнице № 20 имени И.С. Берзона, хирургическом отделении № 1 на обследовании и лечении находились 67 детей с внепеченочной портальной гипертензией (ВПГ). Распределение детей по полу и возрасту представлено в таблице 1.

Наибольшее число — 45 больных (67,2 %) были в возрасте 4-10 лет. С целью верификации диагноза и определения дальнейшей тактики лечения всем детям проводились общеклинические и специальные диагностические методы исследования. В лабораторных методах исследования внимание акцентировали на выраженности синдрома гиперспленизма. С целью оценки гемостаза всем детям определяли показатели, характеризующие оценку коагуляционного, сосудисто-тромбоцитарного звена, внутрисосудистого свертывания крови и интенсивности фибринолиза и физиологические антикоагулянты.

Нормативные показатели коагуляционного и сосудисто-тромбоцитарного гемостаза были определены у 25 детей в возрасте от 1 года до 14 лет. При анализе не выявлено различия показателей коагуляции у детей различных возрастных групп, что позволило вывести средние значения этих величин свертывающей системы крови.

Весь цифровой материал подвергнут необходимой статистической обработке с вычислением средней арифметической, ошибки средней арифметической, среднего квадратичного отклонения, коэффициента корреляции, ошибки достоверности коэффициента корреляции. В пакете прикладных программ STATISTICA при $p < 0,05$ группы имеют значимые различия, при $p < 0,001$ — высокозначимые различия. С помощью непараметрического критерия Спирмена были выявлены значимые корреляции между входящими параметрами и полученными в ходе исследования результатами.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Наиболее частыми причинами, послужившими основанием для обращения к врачу и обследования явились: а) абдоминальный болевой синдром, б) спленомегалия, в) кровотечение из ВРВ пищевода и желудка. При сборе анамнестических сведений выявлено, что у 18,1 % ($p < 0,001$) отмечалось длительное заживление пупочной ранки в неонатальном периоде, причи-

ной которого явились в 5,2 % омфалит и в 12,9 % ($p < 0,001$) — патологические выделения из пупочной ранки не воспалительного характера (кровянистое отделяемое). Однако в большинстве случаев самочувствие детей оставалось удовлетворительным и единственный признак заболевания — увеличенная селезенка — обнаруживался при профосмотрах.

В 1/3 случаев причиной обращения к врачу являлось желудочно-кишечное кровотечение. Пищеводно-желудочные кровотечения имели место у 16 больных (23,9 %; $p < 0,001$), причем в возрасте до 3 лет — у 6 (37,5 %), 4-10 лет — у 8 (50 %), старше 10 лет — у 2 (12,5 %), повторные кровотечения — у 6 больных (9,0 %). Кровотечения, как правило, были средней и тяжелой степени, но у ряда больных носили профузный характер. В 50 % случаев кровотечению предшествовали недомогание, боли в эпигастрии, повышение температуры, тошнота, в последующем — рвота со сгустками несвернувшейся кровью, в остальных случаях кровотечения возникли без каких-либо предшествующих симптомов.

При объективном исследовании живот у большинства больных был увеличен в объеме за счет спленомегалии. В 100 % случаев обнаружено увеличение селезенки в пределах 3-4 см из-под края реберной дуги, в ряде случаев селезенка достигала уровня пупка и передне-верхней ости левой подвздошной кости. Значительное увеличение селезенки создавало видимость на глаз асимметрию передней брюшной стенки. Селезенка была плотной наощупь, умеренно подвижной, пальпаторно безболезненной. Увеличение печени не выявлено. Усиление рисунка вен передней брюшной и грудной стенок обнаружено у 29 больных (43,3 %), в основном у детей старшего возраста.

Следует отметить, что часть больных поступала в гематологическое отделение по поводу увеличенной селезенки, где дети обследовались с целью исключения заболевания крови, часто лечились в инфекционных стационарах с «кишечной инфекцией» неясной этиологии.

Дети с ВПГ, осложненной пищеводно-желудочным кровотечением — 6 (8,9 %) — поступали в тяжелом состоянии. При средне-тяжелой степени кровопоте-

Таблица 1
Распределение детей с внепеченочной
портальной гипертензией по возрасту и полу
Table 1
Distribution of children with extrahepatic
portal hypertension by age and sex

Пол	Возраст				Всего
	1-3 года	4-6 лет	7-10 лет	> 11 лет	
Мальчики	3	9	14	5	31 (46,3 %)
Девочки	10	13	9	4	36 (53,7 %)
Всего	13 (19,4 %)	22 (32,9 %)	23 (34,3 %)	9 (13,4 %)	67 (100 %)

Сведения об авторах:

ДУДАРЕВ Вадим Александрович, канд. мед. наук, доцент, кафедра детской хирургии с курсом ПО, ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, г. Красноярск, Россия. E-mail: dudarev-va@yandex.ru

ГАЛАКТИОНОВА Марина Юрьевна, доктор мед. наук, доцент, зав. кафедрой поликлинической педиатрии и пропедевтики детских болезней с курсом ПО, ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, г. Красноярск, Россия. E-mail: myugal@mail.ru

ри отмечались слабость, адинамия, бледность кожных покровов и слизистых оболочек. Иногда кожные покровы и видимые слизистые имели слабо-желтушную окраску. В зависимости от кровопотери обнаруживались нарушения периферической и центральной гемодинамики: учащение. Средние показатели состава периферической крови у детей с ВБПГ (31 больной) без проявлений эпизодов кровотечения и больные с ВБПГ (37 больных) с продолжающимся кровотечением.

Достоверных различий по параметрам красной крови в подгруппах больных ВПГ без кровотечения и ВПГ с кровотечением не выявлено (табл. 2). Анемия диагностирована более чем у половины больных каждой подгруппы. У большинства из них выявлена анемия легкой степени (гемоглобин не менее 90 г/л). Все больные, включая больных с глубокой анемией, были адаптированы к низким цифрам гемоглобина и не нуждались в заместительных трансфузиях эритроцитарной массы.

Параметры расширенной коагулограммы позволили охарактеризовать активность естественных антикоагулянтов, систему фибринолиза, факторы свертывания, агрегационную активность тромбоцитов. У большинства больных обеих подгрупп выявлены повышенная активность и концентрация фактора Виллебранда и сниженная агрегационная способность тромбоцитов с АДФ и ристоцетином. Менее частыми изменениями были: увеличение активности фактора VIII, увеличение концентрации D-димера, угнетение XIIIa-зависимого фибринолиза (табл. 3).

Полученные данные у больных с ВПГ свидетельствовали о сохранении слабовыраженной хронометрической гипокоагуляции за счет дефицита факторов свертывания протромбинового комплекса в сочетании с легкой тромбоцитопенией и повышенной их агрегационной функцией, выраженным эндотелиозом, активацией системы фибринолиза.

Таким образом, у больных с ВПГ с эпизодами кровотечения отмечалось развитие тромбгеморрагических осложнений.

При лечении больных с ВПГ для коррекции выявленных изменений проводилась инфузионная терапия из расчета 20-30 мл на кг массы тела в сутки, включающая глюкозо-солевые растворы, назначали крове-заместители декстранового ряда, антиоксидантную терапию (витамины Е, А, С, эссенциале, глутаминовая кислота). Назначали дробное введение крови по 50 мл, криоплазму по 50-100 мл в сутки.

Это позволило у больных с ВПГ после проведенной терапии стабилизировать ла-

Таблица 2
Характеристика анемии у больных в подгруппах
Table 2
Characterization of anemia in patients in subgroups

Степень тяжести анемии	Уровень гемоглобина	Больные ВБПГ (без кровот.) (n = 31)	Больные ВБПГ (с кровот.) (n = 37)
Всего с анемией		24 (60 %)	19 (59 %)
Легкая	90 г/л ≤ Hb < 120 г/л	19 (48 %)	16 (50 %)
Средняя	70 г/л ≤ Hb < 90 г/л	2 (5 %)	2 (6 %)
Тяжелая	Hb < 70 г/л	3 (7 %)	1 (3 %)

Примечание: * - статистически достоверные различия по сравнению с контрольной группой (P < 0,05).

Note: * - statistically significant differences compared to the control group (P < 0.05).

бораторные показатели в развернутом анализе крови, в коагулограмме отмечалась хронометрическая нормокоагуляция в легком дефицитом факторов, образующих протромбиназу в сочетании с небольшим повышением содержания кровяных пластинок, с нормальной их агрегационной функцией и легким эндотелиозом, нормальным уровнем прогрессивных антитромбинов.

ВЫВОДЫ

Таким образом, у детей с ВПГ с признаками кровотечения отмечалась слабовыраженная хронометрическая гипокоагуляция за счет дефицита К-витами-

Таблица 3
Показатели гемостаза у больных с ВБПГ
Table 3
Indicators of hemostasis in patients with VBPG

Показатели гемостаза	Норма	Больные ВБПГ (без кровотечений)	Больные ВБПГ (с кровотечениями)
АЧТВ, сек.	44,09 ± 0,65	50,0 ± 1,42*	48,87 ± 1,41*
ПВ, сек.	16,39 ± 0,23	19,12 ± 0,68	19,12 ± 0,67*
ТВ, сек.	14,73 ± 0,1	15,1 ± 0,27	15,16 ± 0,26
Фибриноген, г/л	3,3 ± 0,79	3,62 ± 0,36	3,02 ± 0,36
ОФТ, г/лх10 ⁻²	До 3,5	2,38 ± 0,58	3,38 ± 1,58
XIIIa фибринолиз, мин.	6,0 ± 0,15	11,8 ± 2,26*	14,75 ± 2,25*
ФВ, %	92,95 ± 4,5	105 ± 12,95	230,95 ± 12,9*
К-во тромбоцитов, 10 ⁹ /л	219,7 ± 11,5	137 ± 18,5*	117,33 ± 18,5*
Агрегация Тромбин, сек.	21 ± 2,5	17,75 ± 1,15	19,75 ± 1,15
Ристоцетин, сек.	19 ± 1,9	17,38 ± 2,05	16,38 ± 1,05
АДФ, %	44	88	81*
Антитромбин III, %	100,8 ± 2,8	106 ± 8,65	102,17 ± 8,64

Примечание: * - статистически достоверные различия по сравнению с контрольной группой (P < 0,05).

Note: * - statistically significant differences compared to the control group (P < 0.05).

Information about authors:

DUDAREV Vadim Aleksandrovich, candidate of medical science, docent, chair of pediatric surgery with course of post graduate education, Krasnoyarsk State Medical University named after prof. V.F. Voyno-Yasenetsky, Krasnoyarsk, Russia. E-mail: dudarev-va@yandex.ru

GALAKTIONOVA Marina Yur'evna, doctor of medical science, docent, head of the chair of polyclinic pediatrics and propedeutics of childhood disease with course of post graduate education, Krasnoyarsk State Medical University named after prof. V.F. Voyno-Yasenetsky, Krasnoyarsk, Russia. E-mail: myugal@mail.ru

зависимых факторов (VII, X, IX, II) в сочетании с дисфибриногемией, умеренной тромбоцитопенией, тромбоцитопатией и повышением их агрегационной функции на фоне активации тромбоцитов, повышения активности сосудистого компонента и угнетения внутреннего механизма активации фибринолиза. АТ III был в пределах нормальных показателей. Комплексная сосудистая терапия носит этиотропный характер: воздействуя на венозное русло и гемореологию, сосудистая терапия уменьшает процессы воспаления

и тромбообразования, тем самым купирует явления хронической венозной недостаточности в системе воротной вены.

Информация о финансировании и конфликте интересов

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

1. Drozdov AV. Algorithm of diagnostics and methods of surgical correction of extrahepatic form of portal hypertension in children: cand. med. sci. abstracts dis. M., 2002. 24 p. Russian (Дроздов А.В. Алгоритм диагностики и методы хирургической коррекции внепеченочной формы портальной гипертензии у детей: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2002. 24 с.)
2. Voronkova EV, Lukina EA et al. Hemostasis disorders in patients with portal thrombosis. Clinical haemostasiology and hemorheology in cardiovascular surgery: Proceedings of the Third All-Russian Scientific Conference. M., 2007. P. 53. Russian (Воронкова Е.В., Лукина Е.А. и соавт. Нарушения гемостаза у больных с портальными тромбозами // Клиническая гемостазиология и гемореология в сердечно-сосудистой хирургии: Матер. 3-й Всерос. науч. конф. М., 2007. С. 53.)
3. Mansurov N.H. Portal hypertension: pathophysiology, classification, diagnosis and management of patients. *The Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 1997; (3): 69-72. Russian (Мансуров Х.Х. Портальная гипертензия: патофизиология, классификация, диагностика и тактика ведения больных // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 1997. № 3. С. 69-72.)
4. Scherzinger AG. Tactics for acute bleeding from varicose veins of the esophagus and stomach. *The Russian Journal of Gastroenterology, Hepatology, Coloproctology*. 2001; (3): 40-42. Russian (Шерцингер А.Г. Тактика при острых кровотечениях из варикозно расширенных вен пищевода и желудка // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2001. № 3. С. 40-42.)
5. Chin AC, Thow F, Superina RA. Previous portal hypertension surgery negatively affects results of mesenteric to left portal vein bypass. *J. Pediatr. Surg.* 2008; 43(1): 114-119.
6. El-Rifai N, Mention K, Guimber D, et al. Gastropathy and gastritis in children with portal hypertension. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 2007; 45(1): 137-40.
7. Lukina E., Sysoeva E. Genetic polymorphism of hemocoagulation factors in patients with prehepatic portal hypertension. Abstract book of the Falk Symposium № 161, Future Perspectives in Gastroenterology. Germany, 2007. Abstr. N 29.



Статья поступила в редакцию 8.07.2018 г.

Егунова М.А., Куценко И.Г., Дмитриева А.И., Пикалова Л.В., Кунгурова Е.А., Василенко Н.А.
Сибирский государственный медицинский университет,
Томский областной онкологический диспансер,
г. Томск, Россия

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ СОВРЕМЕННЫХ МЕТОДОВ ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКИ ОБЪЕМНЫХ ОБРАЗОВАНИЙ ЯИЧНИКОВ

Цель исследования – выявить наиболее информативные методы дифференциальной диагностики объемных образований яичников на предоперационном этапе.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 117 пациенток с объемными образованиями яичников. На предоперационном этапе в дополнение к стандартному обследованию всем пациенткам был определен уровень опухолевого маркера HE-4, рассчитаны индекс малигнизации RMI (Risk of Malignancy Index) и алгоритм ROMA (Risk of Ovarian Malignancy Algorithm). После хирургического этапа были изучены протоколы гистологического исследования, рассчитаны показатели прогностической значимости CA-125, HE-4, RMI и ROMA, проведен статистический анализ полученных данных.

Результаты. Наибольшая прогностическая ценность в дифференциальной диагностике доброкачественных и злокачественных объемных образований яичников среди исследованных методов была установлена для индекса малигнизации RMI. Опухолевый маркер HE-4 характеризовался наименьшей чувствительностью при самом высоком показателе специфичности. Замена CA-125 на HE-4 в формуле расчета RMI (расчет «модифицированного» индекса малигнизации) привела к повышению чувствительности и прогностической значимости метода в дифференциальной диагностике объемных образований яичников на предоперационном этапе, который требует дальнейшего изучения.

Заключение. Учитывая высокую эффективность RMI и «модифицированного» индекса малигнизации яичников, рекомендуется прибегать к расчету вышеназванных показателей для оценки характера объемных образований яичников на предоперационном этапе.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: опухоль яичника; дифференциальная диагностика; опухолевый маркер; чувствительность; специфичность; индекс малигнизации.

Egunova M.A., Kutsenko I.G., Dmitrieva A.I., Pikalova L.V., Kungurova E.A., Vasilenko N.A.
Siberian State Medical University,
Tomsk Regional Oncology Dispensary, Tomsk, Russia

COMPARATIVE EFFECTIVENESS OF MODERN METHODS OF DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF OVARIAN NEOPLASMS

The aim of the research – to identify the most informative methods of differential diagnosis of ovarian neoplasms at the preoperative stage.

Materials and methods. The study involved 117 patients with ovarian neoplasms. The level of the tumor marker HE-4 was determined in all patients at the preoperative stage in addition to the standard examination. Risk of Malignancy Index (RMI) and Risk of Ovarian Malignancy Algorithm (ROMA) were calculated. Protocols of histological examination were studied after operations. The prognostic value of CA-125, HE-4, RMI and ROMA were calculated. Statistical analysis of the data is carried out.

Results. The most informative parameter for the differential diagnosis of benign and malignant ovarian neoplasms at the preoperative stage in the study was the RMI. Tumor marker HE-4 was characterized by the lowest sensitivity with the highest specificity in the differential diagnosis of ovarian neoplasms among the methods studied. The replacement of CA-125 by HE-4 in the RMI calculation formula (calculation of the «modified» malignancy index) led to an increase in the sensitivity and prognostic significance of the method in the differential diagnosis of ovarian neoplasms at the preoperative stage, which requires further study.

Conclusion. Taking into account the high prognostic value of RMI and the «modified» ovarian malignancy index, it is recommended to calculate the above indices at the preoperative stage to assess the nature of ovarian neoplasms (benign or malignant).

KEY WORDS: ovarian tumor; differential diagnosis; a tumor marker; sensitivity; specificity; Risk of Malignancy Index.

По данным RCOG (Royal College of Obstetricians and Gynaecologists), до 10 % женщин в течение жизни подвергаются хирургическому лечению по поводу объемных образований яич-

ников [1]. У большинства пациенток (около 85 %) диагностируют эпителиальные опухоли, среди которых преобладают доброкачественные новообразования (около 70-80 %), а злокачественные опухоли составляют около 20-30 % [2].

В связи с отсутствием четких критериев для направления пациенток в специализированные центры, от 1 до 3 % злокачественных опухолей яичников выявляются в гинекологических стационарах [3]. Оценка клинической ситуации гинекологами и онколога-

Корреспонденцию адресовать:

ЕГУНОВА Мария Алексеевна,
634021, г. Томск, пер. Овражный, д. 22, кв. 31.
Тел.: +7-923-400-78-70.
E-mail: mariyaegunova@mail.ru

ми зачастую проводится по-разному: органосохраняющие операции гинекологов в ряде случаев идут в разрез с радикальной тактикой онкологов. При этом остается достаточно высокой (до 30 %) частота ложноположительных диагнозов при доброкачественных объемных образованиях яичников [4].

Прирост заболеваемости раком яичников (РЯ) с 2006 по 2016 гг. составил 8,2 % [5]. К сожалению, на I и II стадии по классификации FIGO диагностируются менее 30 % от всех злокачественных опухолей яичников [6]. Основными причинами поздней выявляемости и низкой выживаемости больных РЯ являются: бессимптомное течение заболевания на ранних стадиях, отсутствие методов достоверной дифференциальной диагностики доброкачественных (ДОЯ) и злокачественных объемных образований яичников (ЗОЯ) до этапа хирургического лечения, малоэффективное лечение, особенно при рецидивах заболевания [7]. Было показано, что выживаемость пациенток выше и прогноз лучше, когда лечение (хирургическое и последующее химиотерапевтическое) проводится гинекологами-онкологами в специализированных центрах [8]. По приблизительным оценкам, обнаружение ЗОЯ на I и II стадиях в 75 % случаев позволило бы снизить смертность на 50 % [9].

Тем не менее, в настоящее время не существует единого стандарта оценки риска малигнизации при обследовании женщин с объемными образованиями в проекции маточных придатков. Поиск метода, который позволил бы провести надежную дифференциальную диагностику ДОЯ и ЗОЯ на этапе предоперационного обследования, продолжается до сих пор.

Цель исследования — выявить наиболее информативные методы дифференциальной диагностики объемных образований яичников на предоперационном этапе.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В проспективном исследовании приняли участие 117 пациенток гинекологической клиники ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России и ОГАУЗ «ТООД», поступившие для хирургического лечения по поводу объемных образований яичников.

Протокол исследования был одобрен Этическим комитетом ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России (регистрационный № 4336 от 30.11.2015 г.), участниками исследования были подписаны информированные согласия.

Всем пациенткам проводилось:

1. Обследование согласно стандарту при объемных образованиях яичников (Приказ Минздрава России от 1 ноября 2012 г. № 572н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология» (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)»).
2. Определение уровня онкомаркера HE-4 методом хемилюминисцентного иммуноанализа (ARCHITECT, Abbott).
3. Подсчет RMI (Risk of Malignancy Index) на основе балльной оценки ряда признаков: А — особенности возрастного периода женщины (предменопаузальный период — 1 балл, постменопаузальный период — 4 балла); В — наличие ультразвуковых признаков (многокамерное образование, солидное образование, двустороннее поражение, наличие асцита, наличие метастазов); при отсутствии ультразвуковых особенностей или наличии одного из вышеописанных признаков — 1 балл, если определяется больше одного признака — 4 балла; С — показатели онкомаркера СА-125. Формула для расчета индекса малигнизации: $RMI = A \times B \times C$.
4. Расчет алгоритма ROMA (Risk of Ovarian Malignancy Algorithm) по формуле: $ROMA (\%) = \exp(PI) / [1 + \exp(PI)] \times 100$. Для женщин репродуктивного возраста еще до наступления менопаузы прогностический индекс (ПИ) рассчитывается по формуле: $ПИ = -12,0 + 2,38 \times \ln(HE4) + 0,0626 \times \ln(CA-125)$. Для женщин постменопаузального возраста: $ПИ = -8,09 + 1,04 \times \ln(HE4) + 0,732 \times \ln(CA-125)$, где \ln — натуральный логарифм, \exp — экспонента.
5. Анализ результатов гистологического исследования операционного материала.
6. Статистическая обработка полученных данных с помощью компьютерной программы SPSS Version 20.

Проверка данных на подчинение нормальному закону распределения проводилась с использованием критерия Шапиро-Вилка. Для описания количественных данных, имеющих нормальный закон распределения, использовалось среднее \pm стандартное (среднеквадратичное) отклонение ($M \pm y$). Описание данных, не имеющих нормальный закон распределения, проводилось с помощью медианы и квартилей ($Me [Q25; Q75]$). Анализ данных двух групп исследования (сравнение выборок), не подчиняющихся нормальному за-

Сведения об авторах:

ЕГУНОВА Мария Алексеевна, очный аспирант, кафедра акушерства и гинекологии, ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России, г. Томск, Россия. E-mail: mariyaegunova@mail.ru

КУЦЕНКО Ирина Георгиевна, доктор мед. наук, профессор, и.о. зав. кафедрой акушерства и гинекологии, ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России, г. Томск, Россия. E-mail: irinakutcenko@mail.ru

ДМИТРИЕВА Алла Ивановна, доктор мед. наук, зав. клинико-диагностической лабораторией, ОГАУЗ «ТООД», г. Томск, Россия. E-mail: alladmitrieva@mail.ru

ПИКАЛОВА Лидия Валентиновна, зам. главного врача по орг.-метод. работе, ОГАУЗ «ТООД», г. Томск, Россия. E-mail: l.v.pikalova@tomonco.ru

КУНГУРОВА Елена Александровна, студентка 5 курса лечебного факультета, ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России, г. Томск, Россия. E-mail: elenakungurova08@yandex.ru

ВАСИЛЕНКО Наталья Александровна, студентка 5 курса лечебного факультета, ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России, г. Томск, Россия. E-mail: biridisa@mail.ru

кону распределения, а также оценка взаимосвязи между признаками, проводились с применением непараметрического критерия Манна-Уитни. Различия считались достоверными (статистически значимыми) при уровне значимости $p < 0,05$.

Прогностическая значимость исследуемых методов оценивалась с применением показателей чувствительности, специфичности и площади под ROC-кривой. Чувствительность метода (SE, доля положительных результатов теста в группе больных пациентов) рассчитывалась по формуле: $SE = TP / D \times 100 \%$, где TP – истинно положительные результаты исследования, D – количество всех заболевших. Специфичность метода (SP, доля негативных результатов теста в группе здоровых пациентов) рассчитывалась по формуле: $SP = TN / D \times 100 \%$, где TN – количество истинно отрицательных результатов исследования, D – количество здоровых пациентов. Помимо этого, был проведен ROC-анализ с расчетом площади под ROC-кривой (AUC – area under ROC curve) – количественной интерпретации вышеназванного статистического анализа (чем выше показатель AUC, тем более информативен метод исследования).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В исследовании приняли участие 117 пациенток в возрасте от 18 до 82 лет (45 [33; 56] лет). В группу исследования вошли 67 (57,3 %) женщин до наступления менопаузы в возрасте от 18 до 55 лет (средний возраст 35 ± 9 лет) и 50 больных (42,7 %) постменопаузального периода в возрасте от 42 до 82 лет (средний возраст 58 ± 8 лет). Больные с верифицированными по данным гистологического исследования ДОЯ находились в возрасте от 18 до 67 лет (41 [32; 55,8] год), пациенты с ЗОЯ – от 26 до 82 лет (58 ± 14 лет). Пациенты с ЗОЯ были достоверно старше женщин с ДОЯ ($p = 0,001$).

Размеры ООЯ, описанные при УЗИ ОМТ, составляли от 6 мм до 300 мм, медианное среднее – 48 [27; 89] мм. После получения результатов гистологического исследования операционного материала было установлено, что ДОЯ имели размеры от 6 мм до 200 мм, медианное среднее – 44 [25; 75] мм, ЗОЯ характеризовались размерами от 13 до 300 мм, в среднем 124 ± 8 мм. Размеры ЗОЯ достоверно превышали размеры ДОЯ ($p < 0,001$).

По результатам гистологического исследования операционного материала в группе исследования было идентифицировано 98 (83,7 %) ДОЯ, 1 (0,9 %) пограничная опухоль яичника, 17 (14,5 %) ЗОЯ и 1 (0,9 %) мезотелиома брюшины. Морфологическая структура объемных образований яичников в группе исследования (согласно классификации ВОЗ, 2014 г.) представлена в таблице 1.

Рак яичников был диагностирован на I стадии заболевания у 6 (35,3 %) пациенток, на III – у 8 (47 %), на IV – у 3 (17,7 %) больных. По данным литературы [3, 15], ЗОЯ в распространенной стадии (III-IV) диагностируют примерно в 70 % случаев, поэтому пятилетняя выживаемость пациентов не превышает 30 %.

Значения онкомаркеров СА-125, НЕ-4, методов RMI и ROMA достоверно отличались у пациенток с ДОЯ и ЗОЯ ($p < 0,05$, табл. 2).

На этапе предоперационного обследования уровень СА-125 превышал дискриминационный (35 Ед/мл) и варьировал в пределах от 137,3 Ед/мл до 1075 Ед/мл у 13 из 17 пациенток с ЗОЯ.

По данным J.M. Escudero с соавт. (2011), повышенные уровни СА-125 наблюдаются у 37 % пациенток с доброкачественными гинекологическими заболеваниями [10]. Ложноположительный результат СА-125 был выявлен у 19 (19,4 %) пациенток с ДОЯ: у больных с эндометриоидными кистами ($n = 12$, значения СА-125 – от 40 до 260 Ед/мл), фибромами ($n = 3$, уровень СА-125 от 74 до 146,2 Ед/мл), серозными цистаденомами ($n = 2$, концентрация СА-125 составляла 36,7 и 70 Ед/мл), зрелой тератомой ($n = 1$, СА-125 – 81,5 Ед/мл), пограничной серозной папиллярной опухолью ($n = 1$, СА-125 – 49 Ед/мл).

Онкомаркер СА-125 оказался ложноотрицательным у двух пациенток с серозными карциномами (значения СА-125 составили 14,2 Ед/мл и 17 Ед/мл, диаметр опухолей – 10 мм и 50 мм соответственно), у пациентки с муцинозной карциномой (СА-125 – 1,5 Ед/мл, размер опухоли 160 × 112 мм) и женщины со светлоклеточной карциномой яичников (СА-125 – 31 Ед/мл, размер опухоли 216 × 119 мм). Все пациентки с ложноотрицательными результатами определения СА-125 находились в постменопаузальном периоде, РЯ был диагностирован на III стадии. По данным A. Barbati и соавт. (1996), повышение уровня СА-125 в крови наблюдалось в 90 % случаев серозной карциномы и значительно реже при муцинозной и светлоклеточной карциномах (32 % и 40 % соответственно) [11].

Information about authors:

EGUNOVA Mariya Alekseevna, postgraduate student, department of obstetrics and gynecology, Siberian State Medical University, Tomsk, Russia. E-mail: mariyaegunova@mail.ru

KUTSENKO Irina Georgievna, doctor of medical sciences, professor, acting head of the department of obstetrics and gynecology, Siberian State Medical University, Tomsk, Russia. E-mail: irinakutcenko@mail.ru

DMITRIEVA Alla Ivanovna, doctor of medical sciences, head of the clinical laboratory, Tomsk Regional Oncology Dispensary, Tomsk, Russia. E-mail: aladmitrieva@mail.ru

PIKALOVA Lidiya Valentinovna, deputy chief doctor for organization and methodological work, Tomsk Regional Oncology Dispensary, Tomsk, Russia. E-mail: l.v.pikalova@tomonco.ru

KUNGUROVA Elena Aleksandrovna, fifth year medical student, Siberian State Medical University, Tomsk, Russia. E-mail: elenakungurova08@yandex.ru

VASILENKO Nataliya Aleksandrovna, fifth year medical student, Siberian State Medical University, Tomsk, Russia. E-mail: biridisa@mail.ru

Таблица 1
Морфологическая структура объемных образований яичников
в группе исследования (классификация ВОЗ, 2014 г.)

Table 1
Morphological structure of ovarian neoplasms in the study group (WHO classification, 2014)

Гистологический тип опухоли	Общая группа исследования (n = 117)	Группа пациенток до наступления менопаузы (n = 67)	Группа пациенток в постменопаузе (n=50)
ЭПИТЕЛИАЛЬНЫЕ ОПУХОЛИ	75 (64,2%)	40 (59,7%)	35 (70,0%)
Серозные	Серозная цистаденома	24 (20,5%)	14 (28,0%)
	Серозная аденофиброма	3 (2,6%)	3 (6,0%)
	Серозная пограничная опухоль	1 (0,9%)	-
	Серозная карцинома	12 (10,3%)	11 (22,0%)
Муцинозные	Муцинозная цистаденома	6 (5,1%)	3 (6,0%)
	Муцинозная карцинома	4 (3,4%)	2 (4,0%)
Эндометриоидные	Эндометриоидная киста	24 (20,5%)	1 (2,0%)
Светлоклеточные	Светлоклеточная карцинома	1 (0,9%)	1 (2,0%)
ОПУХОЛИ СТРОМЫ ПОЛОВОГО ТЯЖА	6 (5,2%)	5 (7,5%)	1 (2,0%)
Истинно стромальные	Фиброма	5 (4,3%)	1 (2,0%)
	Текома	1 (0,9%)	-
ГЕРМИНОГЕННЫЕ ОПУХОЛИ	10 (8,5%)	8 (11,9%)	2 (4,0%)
	Зрелая тератома	10 (8,5%)	2 (4,0%)
ОПУХОЛЕПОДОБНЫЕ ПОРАЖЕНИЯ	25 (21,2%)	13 (19,4%)	12 (24,0%)
Мезотелиома брюшины*	1 (0,9%)	1 (1,5%)	-

Таблица 2
Границы значений диагностических маркеров CA-125, HE-4 и методов RMI и ROMA у пациенток с доброкачественными и злокачественными новообразованиями яичников в группе исследования

Table 2
Intervals of values of diagnostic markers CA-125, HE-4 and methods RMI and ROMA in patients with benign and malignant ovarian neoplasms in the study group

	CA-125 (Ед/мл)	RMI	HE-4* (пмоль/л)	HE-4# (пмоль/л)	ROMA* (%)	ROMA# (%)
ДОЯ	0,5-260	0,6-766	8,8-96,2	30,9-134	0,1-24	1,4-65,8
ЗОЯ	1,5-1075,4	24-17206,4	42,9-922,7	37,3-1500	6,5-99	3,0-97,6
Значимость различий (p)	< 0,001	< 0,001	0,018	0,001	0,018	< 0,001

Примечание: * - значения диагностических тестов у пациенток в репродуктивном периоде;

- значения диагностических тестов у пациенток постменопаузального периода.

Note: * - the values of diagnostic tests in patients in the reproductive period; # - values of diagnostic tests in patients of the postmenopausal period.

Чувствительность (Se) CA-125 в проведенном нами исследовании составляла 76,5 %, специфичность (Sp) – 80,8 %, площадь под ROC-кривой (AUC) – 0,787 (табл. 3).

Значение RMI в проведенном исследовании оказалось истинно положительным у 15 из 17 пациенток с ЗОЯ.

Ложноположительный результат индекса RMI был отмечен у 6 пациенток с ДОЯ, у которых были идентифицированы: эндометриоидные кисты в репродуктивном периоде (n = 4, значения RMI от 236 до 766), фиброма (n = 1, RMI = 468) и серозная цистаденофиброма (n = 1, RMI = 584,8) в постменопаузе. Для всех пациенток с ложноположительными результатами определения RMI были характерны ложноположительные значения онкомаркера CA-125, являющегося основой для расчета индекса.

Индекс RMI показал ложноотрицательный результат у пациенток постменопаузального возраста

Таблица 3
Чувствительность (Se), специфичность (Sp) и площадь под ROC-кривой (AUC) для методов CA-125, HE-4, RMI, «модифицированного» RMI (RMI M) и ROMA в проведенном исследовании

Table 3
Sensitivity (Se), specificity (Sp) and area under the ROC curve (AUC) for CA-125, HE-4, RMI, «modified» RMI (RMI M) and ROMA in the study

	CA-125	RMI	HE4	ROMA	RMI M
Чувствительность (Se)	76,5 %	88,2 %	53 %	76,5 %	94 %
Специфичность (Sp)	80,8 %	93,9 %	96,9 %	94,9 %	94,9 %
Площадь под ROC-кривой (AUC)	0,787	0,911	0,750	0,857	0,946

со светлоклеточной и с муцинозной карциномами яичников (размеры опухолей 216 × 159 мм и 160 × 112 мм соответственно), что, вероятно, связано с низкой чувствительностью онкомаркера CA-125 при данных ти-

пах опухолей [11], который входит в формулу расчета индекса малигнизации. В результате исследования G.K. Lennox с соавт. (2015) были сделаны схожие выводы: RMI является методом более чувствительным у пациенток с высокодифференцированными аденокарциномами по сравнению с большими светлоклеточными и эндометриоидными типами ЗОЯ [12].

Индекс малигнизации RMI в проведенном нами исследовании характеризовался чувствительностью (Se) 88,2 % при специфичности (Sp) 93,9 %, площадью под ROC-кривой (AUC) — 0,911 (табл. 3). Полученные результаты близки к тем, что были представлены создателями метода (Jacobs с соавт. [13]): чувствительность — 85,4 %, специфичность — 96,9 %. В одном из первых российских исследований, посвященном индексу малигнизации RMI [3], чувствительность метода составила 75 % при специфичности 99,3 %. В исследовании Н. Winarto и коллег (2014) RMI оказался самым низкочувствительным методом дифференциальной диагностики ДОЯ и ЗОЯ в сравнении с CA-125, HE-4 и ROMA [14]. Наши результаты идут в разрез с данными, представленными Н. Winarto с соавт. [14], но подкрепляют выводы С. Anton и F.M. Carvalho [15] об индексе малигнизации RMI как наиболее ценном методе дифференциальной диагностики ООЯ на предоперационном этапе по сравнению с CA-125, HE-4 и ROMA.

Истинно положительные результаты определения опухолевого маркера HE-4 были отмечены у 9 из 17 пациенток группы исследования с ЗОЯ.

Повышенные уровни HE-4, по данным J.M. Escudero с соавт. (2011), наблюдаются у 12,3 % пациенток с доброкачественными гинекологическими заболеваниями [10]. Ложноположительные результаты анализа на HE-4 были выявлены у 3 пациенток (3,1 %) репродуктивного возраста с ДОЯ: у 2 женщин с эндометриоидными кистами яичников (уровни HE-4 92,1 пмоль/л и 96,2 пмоль/л) и у пациентки с фолликулярной кистой яичника в сочетании с кистой желтого тела (HE-4 = 90,8 пмоль/л). Необходимость определения HE-4 у пациенток с повышенным уровнем CA-125 с целью дифференциальной диагностики эндометриоидных кист с ЗОЯ очевидно: у 12 из 24 пациенток (50 %) группы исследования с эндометриоидными кистами яичников были выявлены повышенные уровни CA-125 (от 40 до 260 Ед/мл), значение HE-4 превышало верхнюю границу нормы лишь у 2 женщин ($p = 0,02$). Значимость дополнительного определения HE-4 у пациенток с повышенным уровнем CA-125 и подозрением на эндометриоз подтверждается и данными ряда зарубежных исследований [15-19].

Онкомаркер HE-4 показал ложноотрицательный результат у 8 пациенток с ЗОЯ, у которых по результатам гистологического исследования были верифицированы следующие типы опухолей: серозная карцинома в постменопаузе ($n = 4$, уровень HE-4 от 39,5 пмоль/л до 87,7 пмоль/л, размеры опухолей от 33 × 25 мм до 180 × 100 мм), муцинозная карцинома ($n = 3$; у одной пациентки репродуктивного возраста уровень HE-4 составил 42,9 пмоль/л при

размерах опухоли 120 × 150 мм; у двух женщин в постменопаузе значения HE-4 были равны 63,4 пмоль/л и 87,7 пмоль/л при размерах образований 160 × 112 мм и 300 × 300 мм соответственно), светлоклеточная карцинома в постменопаузе ($n = 1$, HE-4 = 37,3 пмоль/л, размеры 216 × 119 мм). Полученные результаты согласовались с данными литературы с указанием на то, что в эндометриоидных и светлоклеточных аденокарциномах обнаруживается более низкая и непостоянная экспрессия HE-4, а в образцах РЯ муцинозного гистологического типа может отсутствовать [20, 21]. Это объяснялось источником происхождения вышеназванных опухолей: онкомаркер HE-4 демонстрировал повышенную экспрессию в тканях, развившихся из эпителия Мюллера протока, таких как фаллопиевы трубы, эндометрий и эпителий цервикального канала [22].

Чувствительность (Se) HE-4 в проведенном исследовании составила 53 %, специфичность (Sp) — 96,9 %, площадь под ROC-кривой (AUC) — 0,750 (табл. 3).

В проведенном нами исследовании опухолевый маркер HE-4 показал наименьшую чувствительность и наибольшую специфичность из исследованных диагностических методов. В исследовании Е.А. Борисовой, М.Н. Буланова, А.И. Пашова и коллег [23], целью которого являлась разработка алгоритма дифференциальной диагностики ЗОЯ и ДОЯ на основе комплексного использования данных УЗИ ОМТ и результатов определения концентраций опухолевых маркеров, HE-4 так же характеризовался самыми низкими показателями чувствительности, но наивысшими уровнями специфичности [23].

Истинно положительные результаты определения ROMA наблюдались у 13 из 17 пациенток с ЗОЯ.

Алгоритм ROMA превысил верхние границы референсных значений у 5 пациенток с ДОЯ: у женщины репродуктивного периода с эндометриоидными кистами ($n = 2$, значения ROMA 27,3 % и 15 %) и фолликулярной кистой в сочетании с кистой желтого тела ($n = 1$, ROMA = 24 %), а также у больных в постменопаузе с фибромами яичников ($n = 2$, ROMA 65,8 % и 37,4 %). Ложноположительные результаты ROMA, вероятно, были обусловлены ложноположительными результатами определения онкомаркеров CA-125 и/или HE-4, являющихся основой для расчета ROMA, у вышеперечисленных пациенток.

Значение ROMA было ложноотрицательным у 2 пациенток с муцинозными карциномами яичников (у пациентки репродуктивного возраста ROMA = 6,5 %, размеры опухоли 120 × 150 мм; у женщины в постменопаузе ROMA = 3 %, опухоль имела размеры 160 × 112 мм) и у больной со светлоклеточной карциномой яичника (ROMA = 14 %, размеры опухоли 216 × 119 мм) в связи с низкой чувствительностью онкомаркеров CA-125 и HE-4, являющихся основой для расчета алгоритма при данных типах ЗОЯ [20, 21]. Так же значение ROMA, характерное для пациентов низкой степени риска, было определено у больной в постменопаузе с серозной кар-

циномой яичника диаметром 50 мм с ложноотрицательными результатами СА-125 и HE-4.

Чувствительность (Se) ROMA в исследовании составила 76,5 % при специфичности (Sp) 94,9 %, площадь под ROC-кривой (AUC) – 0,857 (табл. 3).

Как следует из вышеописанных результатов, индекс малигнизации RMI в проведенном исследовании характеризовался наибольшими значениями чувствительности и площади под ROC-кривой, несмотря на то, что его определение основано, в том числе, на значении СА-125 (онкомаркера, чувствительность и специфичность которого варьируют от 31 % до 95 %).

Учитывая высокую специфичность опухолевого маркера HE-4, мы заменили им СА-125 в формуле расчета индекса малигнизации с учетом различных дискриминационных уровней (ДУ) последнего для пациенток репродуктивного и постменопаузального периодов. Было замечено, что у пациенток репродуктивного возраста с РЯ значения «модифицированного RMI» превышали 170, а у пациенток в постменопаузе (за исключением больной со светлоклеточной карциномой яичника, у которой все методы оказались ложноотрицательными) превышали 340. Как и в случае референсных значений HE-4, получилось, что ДУ «модифицированного RMI» для больных в постменопаузе ровно вдвое превышал соответствующий показатель для пациенток репродуктивного периода.

Приняв за ДУ значения 170 для женщин репродуктивного возраста и 340 для пациенток в постменопаузе, нами были рассчитаны показатели прогностической ценности и для «модифицированного» RMI: чувствительность (Se) метода составила 94 %, специфичность (Sp) – 94,9 %, площадь под ROC-кривой (AUC) – 0,946 (табл. 3). Метод определения «модифицированного RMI» в группе исследования характеризовался наибольшей чувствительностью и площадью под ROC-кривой; специфичность была сопоставима с таковой для ROMA и уступала по значению лишь специфичности онкомаркера HE-4.

Таким образом, в ходе исследования нами был получен результат интеллектуальной деятельности, способный к правовой охране, и подана заявка на выдачу патента на изобретение (заявка № 2018116904 от 08.05.2018 г).

Следует отметить, что при замене СА-125 на HE-4 и расчете «модифицированного RMI» был получен

лишь один (4,2 %) ложноположительный результат у больной с эндометриоидной кистой яичника.

Таким образом, в проведенном исследовании наиболее чувствительными из имеющихся в арсенале врачей методами дифференциальной диагностики злокачественных и эндометриоидных объемных образований яичников оказались онкомаркер HE-4 и алгоритм ROMA (8,3 % ложноположительных результатов). Расчет «модифицированного» индекса малигнизации, учитывающего более специфичный маркер HE-4, позволит повысить чувствительность дифференциальной диагностики злокачественных и эндометриоидных объемных образований яичников.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Индекс малигнизации RMI продемонстрировал наибольшую из исследованных методов эффективность в дифференциальной диагностике доброкачественных и злокачественных объемных образований яичников на предоперационном этапе.

Расчет «модифицированного» RMI показал наибольшую чувствительность в проведенном исследовании, в связи с чем является перспективным методом дифференциальной диагностики объемных образований яичников на предоперационном этапе и требует дальнейшего изучения.

Определение концентрации опухолевого маркера HE-4 и расчет «модифицированного» индекса малигнизации являются высокоинформативными в целях дифференциальной диагностики злокачественных объемных образований с эндометриоидными кистами яичников.

Информация о финансировании и конфликте интересов

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Выражение признательности.

Авторы выражают благодарность врачам-онкологам ОГАУЗ «ТООД» Баталовой Ольге Викторовне и Юрченко Алексею Сергеевичу за интеллектуальную и организационную поддержку при подготовке статьи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

1. Management of Suspected Ovarian Masses in Premenopausal Women (Green-top Guideline N 62) [Electronic resource]: RCOG/BSGE Joint Guideline /British Society of Gynaecological Endoscopy (BSGE). London: RCOG, 2011. – URL: <https://www.rcog.org.uk/en/guidelines-research-services/guidelines/gtg62>.
2. Makarov OV, Borisenko SA. Prophylaxis, diagnosis, treatment of ovarian cancer. *Medical Journal of the Russian Federation*. 1996; 3: 36-40. Russian (Макаров О.В., Борисенко С.А. Профилактика, диагностика, лечение рака яичников //Российский медицинский журнал. 1996. № 3. С. 36-40.)
3. Gasparov AS, Zhordania KI, Payanidi YG, Dubinskaya ED. Oncogynecological aspects of adnexal masses. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2013; 68(8): 9-13. Russian (Гаспаров А.С., Жордания К.И., Паяниди Ю.Г., Дубинская Е.Д. Онкогинекологические аспекты кистозных образований яичников //Вестник Российской академии медицинских наук. 2013. № 68. Т 8. С. 9-13.)
4. Serov VN, Kudryavtseva LI. Benign tumors and tumor-like formations of the ovaries. М.: Triada-X, 2001. 149 p. Russian (Серов В.Н., Кудрявцева Л.И. Доброкачественные опухоли и опухолевидные образования яичников. М.: Триада-Х, 2001. 149 с.)
5. Malignant neoplasms in Russia in 2016 (morbidity and mortality). Pod red. Kaprina AD, Starinskogo VV, Petrovoj GV. М.: MNIOI im. P.A. Герцена – filial FGBU «NMIRC» MZ RF, 2018. 250 p. Russian (Злокачественные новообразования в России в 2016 году (заболеваемость и смертность) [Под ред. Каприна А.Д., Старинского В.В., Петровой Г.В.]. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» МЗ РФ, 2016. 250 с.)

6. Goff BA, Mandel LS, Drescher CW, Urban N, Gough S, Schurman KM et al. Development of an ovarian cancer symptom index: possibilities for earlier detection. *Cancer*. 2007; 109: 221-227. DOI: 10.1002/cncr.22371.
7. Kozachenko VP. Clinical oncogynecology. М.: Meditsina, 2005. 372 p. Russian (Козаченко В.П. Клиническая онкогинекология. М.: Медицина, 2005. 372 с.)
8. Paulsen T, Kjaerheim K, Kaern J, Tretli S, Trope C. Improved short-term survival for advanced ovarian, tubal and peritoneal cancer patients operated at teaching hospitals. *Int J Gynecol Cancer*. 2006; 16(1): 11-17. DOI: 10.1111/j.1525-1438.2006.00319.x
9. Siegel R, Ward E, Brawley O, Jemal A. Cancer statistics 2011: the impact of eliminating socioeconomic and racial disparities on premature cancer deaths. *CA Cancer J Clin*. 2011; 61(4): 212-236. DOI: 10.3322/caac.20121
10. Escudero JM, Auge JM, Filella X, Torne A, Pahisa G, Molino R. Comparison of serum human epididymis protein 4 with cancer antigen 125 as a tumor marker in patients with malignant and nonmalignant diseases. *Clin Chem*. 2011; 51(11): 1534-1544. DOI: 10.1373/clinchem.2010.157073
11. Barbati A, Lauro V, Orlacchio A, Cosmi EV. Immunoblotting characterization of CA125 in biological fluids: difference between pregnancy and cancer CA 125 origin. *Anticancer Res*. 1996; 16(6B): 3621-3624.
12. Lennox GK, Eiriksson LR, Reade CJ, Leung F, Mojtahedi G, Atenafu EG et al. Effectiveness of the risk of malignancy index and the risk of ovarian malignancy algorithm in a cohort of women with ovarian cancer: does histotype and stage matter? *Int J Gynecol Cancer*. 2015; 25(5): 809-814. DOI: 10.1097/IGC.0000000000000442
13. Jacobs I, Oram D, Fairbanks J, Turner G, Frost C, Grudzinskas JG. A risk of malignancy index incorporating CA 125, ultrasound and menopausal status for the accurate preoperative diagnosis of ovarian cancer. *British Journal of Obstetrics and Gynecology*. 1990; 97(10): 922-929. DOI: org/10.1111/j.1471-0528.1990.tb02448.x.
14. Winarto H, Laihadi BJ, Nuranna L. Modification of cutoff values for HE4, CA125, the Risk of Malignancy Index, and the Risk of Malignancy Algorithm for ovarian cancer detection in Jakarta, Indonesia. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2014; 15(5): 1949-1953.
15. Anton C, Carvalho FM, Oliveira EI, Maciel GA, Baracat EC, Carvalho JP. A comparison of CA125, HE4, risk ovarian malignancy algorithm (ROMA), and risk malignancy index (RMI) for the classification of ovarian masses. *Clinics (Sao Paulo)*. 2012; 67(5): 437-441.
16. Delic R, Stefanovic M, Krivec S, Weber V, Koren G. Comparison of HE4 and CA125 levels in women with benign gynecologic disorders: Does age or menopausal status matter? *Wien Klin Wochenschr*. 2016; 128(7): 543-547. DOI: 10.1007/s00508-016-1099-1
17. Nikolova T, Zivadinovic R, Evtimovska N, Klisarovska V, Stanojevic M, Georgievskaja G, Nikolova N. Diagnostic performance of human epididymis protein 4 compared to a combination of biophysical and biochemical markers to differentiate ovarian endometriosis from epithelial ovarian cancer in premenopausal women. *J Obstet Gynaecol Res*. 2017; 43(12): 1870-1879. DOI: 10.1111/jog.13466
18. Ortiz-Munoz B, Aznar-Oroval E, Garcia-Garcia A, Covisa-Peris A, Perez-Ballester P, Sanchez-Yepes M et al. HE4, Ca125 and ROMA algorithm for differential diagnosis between benign gynaecological diseases and ovarian cancer. *Tumour Biol*. 2014; 35(7): 7249-7258. DOI: 10.1007/s13277-014-1945-6
19. Huhtinen K, Suvitie P, Hiissa J, Junnila J, Huvila G, Kujari H et al. Serum HE4 concentration differentiates malignant ovarian tumours from ovarian endometriotic cysts. *Br J Cancer*. 2009; 100(8): 1315-1319. DOI: 10.1038/sj.bjc.6605011
20. Sergeeva NS, Alentov II, Marshutina NV. Epididymis protein of human HE4 as a new tumor-associated marker. *Onkologiya*. 2016; 4: 48-58. Russian (Сергеева Н.С., Алентов И.И., Маршутина Н.В. Белок эпидидимиса человека HE4 как новый опухолеассоциированный маркер // Онкогинекология. 2016. № 4. С. 48-58.)
21. Gasiorowska E, Michalak M, Warchol W, Lemanska A, Jasinski P, Spazynski M et al. Clinical application of HE4 and CA125 in ovarian cancer type I and type II detection and differential diagnosis. *Ginekol Pol*. 2015; 86(2): 88-93.
22. Kristjansdottir B, Levan K, Partheen K, Sundfeldt K. Diagnostic performance of the biomarkers HE4 and CA125 in type I and type II epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 2013; 131(1): 52-58. DOI: 10.1016/j.ygyno.2013.07.094
23. Borisova EA, Bulanov MN, Pashov AI, Makarenko TA, Narkevich AN. Ultrasound and Tumor Markers (CA125, HE4, ROMA) in Ovarian Cancer Diagnosis. *Ul'trazvukovaja i funkcional'naja diagnostika*. 2015; 6: 36-52. Russian (Борисова Е.А., Буланов М.Н., Пашов А.И., Макаренко Т.А., Наркевич А.Н. Возможности комплексного использования эхографии и онкомаркеров (CA125, HE4, ROMA) для дифференциальной диагностики опухолей яичников // Ультразвуковая и функциональная диагностика. 2015. № 6. С. 36-52.)



Статья поступила в редакцию 10.07.2018 г.

Скоропашкая О.А., Яворская С.Д., Фадеева Н.И.
Алтайский государственный медицинский университет,
г. Барнаул, Россия

ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ НА УЛЬТРАЗВУКОВЫЕ И РЯД ИММУННО-ГИСТОХИМИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ КОМБИНИРОВАННОГО ДВУХЭТАПНОГО ЛЕЧЕНИЯ ХРОНИЧЕСКОГО ЭНДОМЕТРИТА У ИНФЕРТИЛЬНЫХ ПАЦИЕНТОК С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ НА ЭТАПЕ РЕАБИЛИТАЦИИ ПРОЛОНГИРОВАННОГО КУРСА АМПЛИПУЛЬСТЕРАПИИ

Цель исследования – определить эффективность двухэтапного курса терапии хронического эндометрита с применением на этапе реабилитации трехмесячного курса амплипульстерапии.

Материалы и методы. Проведено моноцентровое, проспективное исследование в группе пациенток ($n = 25$) с хроническим эндометритом и бесплодием, которые на этапе реабилитации получали пролонгированный курс амплипульстерапии. Курс амплипульстерапии состоял из десяти ежедневных процедур с 5-7 по 17-20 день цикла с перерывом на выходные дни на аппарате «Амплипульс-5». Пайпель-биопсия эндометрия проводилась на 5-7 день цикла с последующим гистологическим и гистохимическим исследованиями биоптата. Иммуногистохимическое определение характера воспаления проводилось по методу Е.А. Михниной. Статистический анализ полученных результатов проведен с помощью программы для статической обработки Statistic 10.

Результаты. По завершению терапии у всех пациенток отмечено улучшение гистологической картины в виде снижения частоты лимфоцитарной инфильтрации, представленной только диффузной формой (100 % и 20 %; $p = 0,00001$).

Заключение. Разработанная нами методика двухэтапного курса терапии хронического эндометрита с применением пролонгированной амплипульстерапии на этапе реабилитации позволяет добиться значимого улучшения эндометрия по данным ультразвука, восстановления нормальной его структуры по данным гистероскопии и пайпель-биопсии в 70 % случаев.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: хронический эндометрит; амплипульстерапия; иммуногистохимия; реабилитационный этап.

Skoropaskaya O.A., Yavorskaya S.D., Fadeeva N.I.
Altai State Medical University, Barnaul, Russia

IMPACT OF ASSESSMENT TO AN ULTRASONIC AND SOME OF IMMUNE-HISTOCHEMICAL PARAMETERS OF A COMBINED TWO-STAGE TREATMENT OF CHRONIC ENDOMETRITIS OF INFERTILE PATIENTS WITH THE PROLONGED COURSE OF AMPLIPULSE THERAPY

The aim of of research – determine the effectiveness of two-stage therapy of chronic endometrium through the use of recuperating a three-month course of amplipulsetherapy

Materials and methods. Monocentropus conducted, a prospective study in a group of patients ($n = 25$) with chronic endometritis and infertility that are at the stage of rehabilitation received a prolonged course of amplipulsetherapy. The course of amplipulsetherapy consisted of 10 daily treatments with 5-7 at the 17-20 day cycle with a break on weekends, the unit «Amplipuls-5». Pipel biopsy of the endometrium was performed on the 5-7 day of the cycle with subsequent histological and histochemical studies of the biopsy. Immunohistochemical determination of the nature of inflammation was carried out according to the method of E.A. Mignini. Statistical analysis of the results was carried out using the program for static processing of Statistical 10.

Results. Upon completion of therapy, all patients showed an improvement in the histological picture in the form of a decrease in the frequency of lymphocytic infiltration, represented only by a diffuse form (100 % and 20 %; $p = 0.00001$).

Conclusion. We have developed a two-step technique of therapy chronic endometritis, with the use of prolonged amplipulsetherapy on the stage of rehabilitation allows to achieve a significant improvement of the endometrium according to the ultrasound, restoration of normal structure according to PayPal hysteroscopy and biopsy in 70 % of cases.

KEY WORDS: chronic endometritis; amplipulsetherapy; immunohistochemistry; rehabilitation.

Хронический эндометрит, при своей большой распространенности в популяции современных женщин (78-85 %) и значимом отрицательном влиянии на фертильность (бесплодие 20 %) и вынашивание беременности (невынашивание 50 %) в настоящее время является нерешенной проблемой репродуктологии [1]. Основная проблема – наличие

склеротического поствоспалительного процесса, нарушающего нормальную секреторную перестройку эндометрия, без которой невозможна полноценная nidация плодного яйца и развитие беременности [2]. Предлагаются различные методы прегравидарной подготовки при хроническом эндометрите, направленные на устранение выше перечисленных нарушений. На-

ибо более часто используются неспецифические иммуномодуляторы, гормонотерапия, преформированные факторы [4], однако эффективность существующих в практике методик достаточно низка.

Цель нашего исследования — определить эффективность терапии хронического эндометрита, состоящей из этиотропной терапии (антибиотико- и/или противовирусной терапии) и прологированного курса амплипульстерапии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Данное исследование проведено 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.

В исследование были включены 25 инфертильных (бесплодие 2-6 лет) пациенток в возрасте 30-35 лет с эхоскопическими параметрами и гистологически верифицированным хроническим эндометритом. Критериями включения были: верифицированный хронический эндометрит, инфертильность. Критерии исключения: а) прочие органические заболевания гениталий, б) ановуляции, в) трубно-перитонеальный фактор, г) мужской фактор бесплодия, д) субкомпенсированные и декомпенсированные соматические заболевания, е) возраст пациентки более 35 лет.

Нами разработан инновационный двухэтапный курс терапии хронического эндометрита. На первом этапе пациентки получали этиотропную антибиотикотерапию (и/или противовирусную) с двойным амбулаторным отрицательным контролем биопсии эндометрия на ИППП. На втором этапе — пролонгированный курс амплипульстерапии. Каждый курс физиотерапии состоял из 10 ежедневных процедур с 5-7 по 17-20 день цикла с перерывом на выходные дни. Амплипульстерапия (синусоидально-модулированные токи) проводилась на аппарате «Амплипульс-5». Для проведения воздействия использовали два электрода размером 10 × 12 см над лобком поперечно и один на пояснично-крестцовую область. Режим 1, род работ — III-IV; 100-50 Гц; 50-100 % по 5 минут каждым родом работ до 10 процедур. Согласно приказа МЗ РФ от 1 ноября 2012 г. N 572н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология» и клинического протокола «Преграavidарная подготовка» от 2017 года, пациентки получали фолиевую кислоту однократно утром с приемом пищи в дозе 400 мкг в течение 3 месяцев.

Всем пациенткам до и после курса терапии на 21-25 день менструального цикла, наряду со стандартными исследованиями (клинический и биохимичес-

кий анализ крови, анализ мочи, бактериоскопия и ПЦР-диагностика отделяемого цервикального канала и полости матки), в сыворотке крови были определены эстрадиол, эстриол, прогестерон, ДГЭС, тестостерон, 17-ОН-прогестерон и кортизол [3]. Пайпель-биопсия эндометрия проводилась на 5-7 день цикла с последующим гистологическим и гистохимическим исследованиями биоптата. Иммуногистохимическое определение характера воспаления проводилось по методу Е.А. Михниной и соавт. [4]. По предлагаемому способу, количество клеток CD56+, CD16+, HLA-DR(II)+ от 0 до 10 в поле зрения характерно для здоровых людей. При повышении только CD56+ (выше 10) диагностируют аутоиммунный хронический эндометрит. При повышении только CD16+ и HLA-DR(II)+ (выше 10) — хронический эндометрит с обострением или острый эндометрит. При повышении всех показателей диагностируется хронический эндометрит вне обострения.

Статистический анализ полученных результатов проведен с помощью программы для статической обработки Statistic 10. Значимыми считались значения $p \leq 0,05$. Для оценки типа распределения признаков в случае малых выборок использовали критерий Шапиро-Уилка, в случае больших выборок — критерий Колмогорова-Смирнова. Значения интервальных величин, подчиняющихся нормальному распределению, представлены в виде $M \pm m$, где M — выборочное среднее арифметическое и m — стандартная ошибка среднего. Значения качественных признаков представлены в виде наблюдаемых частот и процентов. В случаях нормального распределения, а также равенства выборочных дисперсий, для сравнения выборок использовали t -критерий Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При оценке гормонального профиля пациенток с хроническим эндометритом в динамике установлено, что уровень всех исследуемых показателей крови и мочи до и после курса терапии был в пределах возрастных норм. После курса терапии значимых изменений не произошло, что можно оценить как отсутствие влияния на гормональный профиль и безопасность данной методики (табл. 1).

При проведении УЗИ с цветным доплеровским картированием (ЦДК) на 21-23 день цикла до и после преграavidарной подготовки у пациенток были выявлены эхоскопические признаки улучшения структуры эндометрия: нормализация М-эхо ($8,1 \pm 1,8$ мм и $10,7 \pm 0,9$ мм; $P = 0,03$); уменьшение частоты «тонкого» (М-эхо < 7 мм) эндометрия: (11,9 % (ДИ_{95%} 5,9-17,5 %) и 5,95 % (ДИ_{95%} 3,4-10,0 %), $P = 0,037$); наличие гиперэхогенных включений — (100 % (ДИ_{95%} 93,9-100,0 %) и 75,6 % (ДИ_{95%} 67,8-88,0 %), $P = 0,012$); неоднородность контуров эндометрия (21,3 % (ДИ_{95%} 12,0-32,2 %) и 12,7 % (ДИ_{95%} 5,9-22,6 %), $P = 0,03$).

У всех пациенток показатели доплерометрии до и после курса терапии были в пределах репрезентативных значений (табл. 2).

Корреспонденцию адресовать:

СКОРОПАЦКАЯ Ольга Алексеевна,
656038, 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

Таблица 1

Динамика средних уровней некоторых гормонов в крови, взятой на 21-23 день цикла у пациенток с хроническим эндометритом

Table 1

Average levels of some blood hormones on the 21-23 cycle's day in patients with chronic endometritis

	Уровень гормонов до лечения	Уровень гормонов после лечения	P	Референсные значения на 21-23 день цикла
Эстрадиол, пг/мл	152,78 ± 7,34	162,22 ± 10,43	0,27	48,3-211
Кортизол, мкг/дл	2,79 ± 0,53	3,70 ± 0,26	0,25	6,2-19,9
Эстриол, нмоль/л	0,8 ± 0,35	0,96 ± 0,31	0,28	0-1,4
Прогестерон, нмоль/л	5,87 ± 2,62	6,9 ± 1,89	0,17	0,5-9,4
17-ОНП, нмоль/л	5,96 ± 0,32	5,68 ± 0,33	0,98	1,0-11,5
АКТГ, пг/мл	37,44 ± 22,8	38,66 ± 21,29	0,94	0-46
ДГЭАС, мкг/дл	297,5 ± 26,3	299,2 ± 24,8	0,95	98,8-340
Общий тестостерон, нмоль/л	0,37 ± 0,03	0,36 ± 0,05	0,99	0,45-3,75

Несмотря на отсутствие статистических различий, до курса терапии большинство показателей находилось на пограничных значениях с нормой (80 %), после курса терапии все показатели уменьшились и стали приближенными к средним нормативным значениям у всех инфертильных пациенток с хроническим эндометритом.

При гистохимическом исследовании эндометрия до терапии выявлено повышение CD20+, CD138+, естественных киллеров (CD56+, CD16+) и лимфоцитов, экспрессирующих маркер активации комплекса гистосовместимости HLA-DR+ II класса, что характерно для хронического эндометрита вне обострения [1, 4].

После курса терапии произошло снижение частоты выявления в эндометрии повышенной лейкоцитарной активности: CD20+ (100 % и 35 %, P > 0,001); CD138+ (100 % и 70 %, P > 0,001); CD56+ (100 % и 70 %, P > 0,001); CD16+ (100 % и 70 %, P > 0,001); HLA-DRII+ (100 % и 60 %, P > 0,001) в сочетании со снижением среднего значения уровня активированных лейкоцитов: CD20+ (11,15 ± 1,2 и 6,0 ± 1,4, P > 0,001); CD138+ (16,54 ± 3,4 и 5,55 ± 0,2, P > 0,001); CD56+ (26,88 ± 3,6 и 13,55 ± 0,32, P = 0,015); CD 16+ (17,3 ± 2,43 и 10,11 ± 0,18, P = 0,01); HLA-DRII+ (19,55 ± 4,23 и 12,88 ± 2,3, P = 0,01).

При гистологическом исследовании пайпель-биоптатов эндометрия на 5-7 день цикла во всех случаях

Таблица 2

Данные доплерометрии у пациенток групп до и после курса терапии

Table 2

Doppler data of groups patients before and after the therapy course

Индекс резистентности (IR)	Первая группа n = 101 (100 %)			Норма
	До	После	P	
Правая маточная артерия (ПМА)	0,86	0,80	0,05	0,84 ± 0,06
Левая маточная артерия (ЛМА)	0,84	0,78	0,29	0,85 ± 0,06
Аркуатные артерии (АА)	0,80	0,74	0,69	0,7-0,8
Радиальные артерии (РА)	0,70	0,69	0,32	0,6-0,72
Базальные артерии (БА)	0,60	0,57	1,01	0,5-0,57

обнаружены воспалительные инфильтраты: диффузные – в 40 %, очаговые – в 60 % случаев. По завершению терапии у всех пациенток отмечено улучшение гистологической картины в виде снижения частоты лимфоцитарной инфильтрации, представленной только диффузной формой (100 % и 20 %; p = 0,00001). Очаговый фиброз, выявленный исходно в 50 % случаев, сохранился после терапии только у 10 % пациенток, в сочетании с диффузным лейкоцитарным инфильтратом. Гистологическое выздоровление выявлено у 70 % пациенток.

Сведения об авторах:

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

ЯВОРСКАЯ Светлана Дмитриевна, доктор мед. наук, профессор, кафедра акушерства и гинекологии, ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России, г. Барнаул, Россия.

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

Information about authors:

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

YAVORSKAYA Svetlana Dmitrievna, doctor of medical sciences, professor, department of obstetrics and gynecology, Altai State Medical University, Barnaul, Russia.

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

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, разработанная нами методика двухэтапного курса терапии хронического эндометрита с применением пролонгированной амплипульстерапии на этапе реабилитации позволяет нормализовать местный иммунный статус пациенток, добиться значимого улучшения эндометрия по данным ультразвука, восстановления нормальной его структуры по

данным гистероскопии и пайпель-биопсии в 70 % случаев.

Информация о финансировании и конфликте интересов

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

1. Amir W, Micha B, Ariel H, Liat LG, Jehoshua D, Adrian S. Predicting factors for endometrial thickness during treatment with assisted reproductive technology. *Fertil Steril.* 2007; 87(4): 799-804.
2. Lopes RG, Baracat EC, de Albuquerque Neto LC, Ramos JF, Yatabe S, Depesr DB et al. Analysis of estrogen- and progesterone-receptor expression in endometrial polyps. *Invasive Gynecol.* 2007; 14(3): 300-303.
3. Mor G, Cardenas I. The immune system in pregnancy: a unique complexity. *Am. J. of Reprod. Immunol.* 2010; 63(6): 425-433.
4. Mihnina EA, Davydova NI, Kalinina NM, Ellinidi VN. Hormonal and immunological disorders in formation of endometrial pathology in women with external genital endometritis. *Journal of Obstetrics and Women's Diseases.* 2006; LV(4): 1-14. Russian (Михнина Е.А., Давыдова Н.И., Калинина Н.М., Эллиниди В.Н. Гормональные и иммунологические нарушения в формировании патологии эндометрия у женщин с наружным генитальным эндометриозом // Журнал акушерства и женских болезней. 2006. Том LV, Вып. № 4. С. 1-14.)



Беглова А.Ю., Елгина С.И.

Кемеровский государственный медицинский университет,
г. Кемерово, Россия

ОВАРИАЛЬНЫЙ РЕЗЕРВ У ЖЕНЩИН РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА С СИНДРОМОМ ПОЛИКИСТОЗНЫХ ЯИЧНИКОВ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ФЕНОТИПА

Цель – определить овариальный резерв у женщин репродуктивного возраста с синдромом поликистозных яичников (СПКЯ) в зависимости от фенотипа.

Материалы и методы. 60 женщин репродуктивного возраста с СПКЯ и без СПКЯ, исследованные общеклиническим, гинекологическим, лабораторным (гормональным), ультразвуковым, статистическим методами.

Результаты. Установлены статистически значимые различия основных показателей, характеризующих овариальный резерв у женщин репродуктивного возраста с СПКЯ в зависимости от фенотипа в сравнении с женщинами без СПКЯ. Уровень антимюллера гормона (АМГ) соответствовал высокому уровню у женщин с СПКЯ с основным (классическим) и ановуляторным фенотипами, нормальному – с овуляторным и неандрогенным. Объём каждого яичника и количество антральных фолликулов были больше у женщин с СПКЯ с основным (классическим), овуляторным и неандрогенным фенотипами в сравнении с женщинами без СПКЯ. Только при ановуляторном фенотипе данные показатели были сопоставимы с женщинами без СПКЯ.

Заключение. Изучение показателей овариального резерва у женщин репродуктивного возраста с СПКЯ является перспективным направлением, что позволяет более точно определить репродуктивный потенциал и повлиять на выбор тактики лечения у женщин с СПКЯ с различным фенотипом. Полученные результаты демонстрируют необходимость включения определения АМГ у женщин репродуктивного возраста с СПКЯ в качестве дополнительного диагностического критерия для постановки диагноза и определения дальнейшей тактики ведения.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: женщины репродуктивного возраста; синдром поликистозных яичников; овариальный резерв; фенотип; антимюллеров гормон.

Beglova A.Y., Yelgina S.I.

Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia

THE OVARIAN RESERVE FOR WOMEN OF REPRODUCTIVE RETURN WITH POLYCYSTIC OVARY SYNDROME IN DEPENDENCE ON THE PHENOTYPE

Objective – to determine the ovarian reserve in women of reproductive age with PCOS, depending on the phenotype.

Materials and methods. 60 women of reproductive age with and without polycystic ovary syndrome were included in the study. All patients underwent general clinical, gynecological, instrumental assessment. The statistical analysis was performed using the commercially available statistical software package.

Results. Statistically significant differences in the main parameters of the ovarian reserve in reproductive age women with polycystic ovary syndrome depending on the phenotype in comparison with women without polycystic ovary syndrome have been determined. Women with a basic (classical) and anovulatory phenotypes had elevated AMH levels, whereas women with ovulatory and non-androgenic phenotypes – within reference range. The volume of each ovary and the number of antral follicles were higher in women with polycystic ovary syndrome with primary (classical), ovulatory and non-androgenic phenotypes. These indicators were slightly different in women with anovulatory phenotype.

Conclusion. The study of ovarian reserve in reproductive age patients with polycystic ovary syndrome will allow to more accurately determine the reproductive potential of each specific woman and influence the choice of treatment tactics. The results demonstrate the need to include the definition of AMH in women of reproductive age with polycystic ovary syndrome as an additional diagnostic criterion for the delivery of the diagnosis and determination of further management tactics.

KEY WORDS: women of reproductive age; polycystic ovarian syndrome; ovarian reserve; phenotype; antimuller's hormone.

Бесплодие является одной из важных проблем современной медицины. Основными методами достижения беременности при бесплодии на современном этапе являются вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ). В то же время, эффективность лечения бесплодия во многом зависит от состояния овариального резерва в каждом кон-

кретном случае. Синдром поликистозных яичников (СПКЯ) – наиболее часто встречающееся эндокринное заболевание женщин репродуктивного возраста, приводящее к гиперандрогении и ановуляторному бесплодию [1, 2].

СПКЯ – гетерогенная группа нарушений с широкой клинической и биохимической вариабельностью, при котором хроническая ановуляция является следствием нарушения механизма обратной связи в гипоталамо-гипофизарной системе, полиэндокринный синдром, сопровождающийся нарушениями функции яичников и других желез внутренней секреции [3]. Этот синдром можно обнаружить почти у каждой десятой женщины репродуктивного возраста (7-

Корреспонденцию адресовать:

БЕГЛОВА Анжелика Юрьевна,
650029, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а,
ФГБОУ ВО КеМГМУ Минздрава России.
Тел.: +7-903-907-47-57.
E-mail: angelik-1986@mail.ru

10 %) в популяции, а по некоторым оценкам — даже у каждой пятой (20 %). СПКЯ является очень распространенным заболеванием, его частота составляет от 6 % до 20 % [4].

В 2003 году на совместном заседании Европейского общества репродукции, эмбриологии человека (European Society of Human Reproduction and Embryology, ESHRE) и Американского общества репродуктивной медицины (American Society for Reproductive Medicine, ASRM) в Роттердаме было предложено использовать для диагноза СПКЯ два из трех критериев: хроническую ановуляцию, гиперандрогению и поликистоз яичников по данным УЗИ [5]. В настоящее время выделяют четыре фенотипа СПКЯ: фенотип А основной (классический), который характеризуется гиперандрогенией, хронической ановуляцией, поликистозной морфологией яичников по УЗИ; фенотип В (ановуляторный), для которого характерна гиперандрогения, олигоановуляция, но без поликистозной морфологии яичников; фенотип С (неандрогенный), для которого свойственны хроническая ановуляция и ультразвуковые признаки поликистозных яичников, но без клинической/биохимической гиперандрогении; фенотип D (овуляторный) с гиперандрогенией и поликистозной морфологией яичников на фоне регулярных овуляторных циклов [3, 6]. Определение конкретных фенотипов у женщин с СПКЯ оправдано с точки зрения метаболизма гормонов [7].

В 2015 году рабочей группой разработан клинический протокол «Синдром поликистозных яичников в репродуктивном возрасте (современные подходы к диагностике и лечению)». В соответствии с новыми клиническими рекомендациями МЗ РФ, диагностику СПКЯ следует базировать на клинических и лабораторных признаках гиперандрогении, а также на

оценке менструальной, овуляторной функции и морфологии яичников с помощью УЗИ [8, 9].

Реализация репродуктивной функции у женщин зависит от овариального резерва. Овариальный резерв представляет собой функциональный запас яичников, определяющий их способность к генерации здорового фолликула с полноценной яйцеклеткой, равно как и возможность адекватного ответа на гормональную стимуляцию в циклах ВРТ. Овариальный резерв — это совокупное количество фолликулов, находящихся в яичниках, которое напрямую зависит от разнообразных физиологических факторов. Однако, согласно клиническому протоколу, оценка овариального резерва не входит в обязательный перечень определения у женщин с СПКЯ УЗИ [8-11].

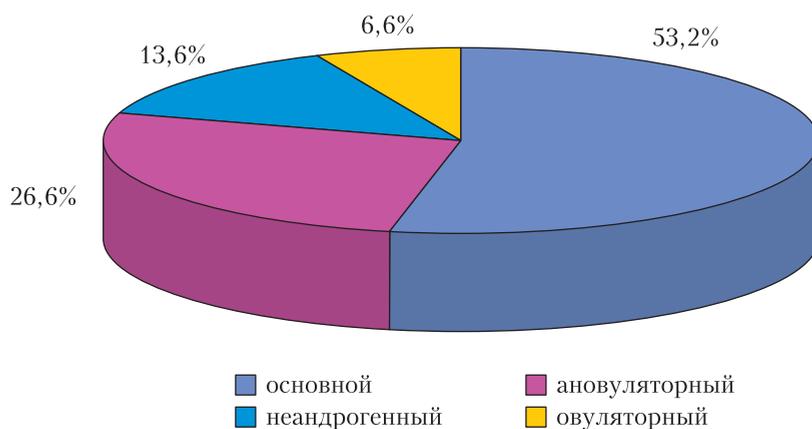
В связи с вышеизложенным, определение овариального резерва у женщин репродуктивного возраста с СПКЯ в зависимости от фенотипа является актуальным.

Цель исследования — определить овариальный резерв у женщин с СПКЯ в зависимости от фенотипа.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось с информированного согласия женщин на базе ГАУЗ КО «Кемеровская городская клиническая поликлиника № 5», Женская консультация № 1, г. Кемерово. Исследование одобрено комитетом по этике и доказательности медицинских исследований ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России и соответствовало этическим стандартам биоэтического комитета, разработанным в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных

Рисунок
Распределение фенотипов у женщин репродуктивного возраста с синдромом поликистозных яичников
Picture



Сведения об авторах:

БЕГЛОВА Анжелика Юрьевна, врач акушер-гинеколог, заочный аспирант, кафедра акушерства и гинекологии № 1, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия. E-mail: angelik-1986@mail.ru

ЕЛГИНА Светлана Ивановна, доцент, доктор мед. наук, профессор, кафедра акушерства и гинекологии № 1, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия. E-mail: elginas.i@mail.ru

медицинских исследований с участием человека» с поправками 2013 г. и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом Минздрава России от 19.06.2003 г. № 266.

Дизайн исследования: ретроспективное аналитическое исследование случай-контроль. В исследование включены 60 женщин репродуктивного возраста. Первую группу составили 30 женщин репродуктивного возраста с СПКЯ (исследуемая группа), во вторую группу вошли 30 женщин репродуктивного возраста без СПКЯ (контрольная группа).

Критерии включения в I группу: женщины репродуктивного возраста с установленным диагнозом СПКЯ, подписавшие информированное согласие на участие в исследовании. Критерии исключения из I группы: женщины моложе 18 лет и старше 47 лет; женщины репродуктивного возраста, имеющие хронические воспалительные заболевания органов малого таза с нарушением проходимости маточных труб, обострением хронических воспалительных заболеваний органов малого таза, в том числе гнойными инфекциями; отсутствие согласия на участие в исследовании.

Критерии включения во II группу: женщины репродуктивного возраста без СПКЯ, не имеющие бесплодия, тяжелых соматических заболеваний, либо соматическая патология находится в стадии компенсации. Критерии исключения из II группы: женщины моложе 18 лет и старше 47 лет; женщины репродуктивного возраста, имеющие бесплодие, тяжелую соматическую патологию в стадии декомпенсации; отказ от участия в исследовании.

Диагноз СПКЯ устанавливался на основании критериев клинического протокола «СПКЯ в репродуктивном возрасте (современные подходы к диагностике и лечению)» [8].

Овариальный резерв исследован на основании определения уровня антимюллерова гормона (АМГ) в крови на 2-3 день менструального цикла, подсчета количества антральных фолликулов, определения объема яичников методом трансвагинального УЗИ в раннюю фолликулярную фазу, а при олиго/аменорее в любое время или на 3-5 день после менструации, индуцированной прогестеронами [8]. Уровень АМГ может быть различным и меняться в зависимости от возраста [6]. Различают высокий уровень АМГ (более 6,8 нг/мл), нормальный (4,0-6,8 нг/мл), нормальный низкий (2,2-4,0 нг/мл), низкий (0,3-2,2 нг/мл) и очень низкий (менее 0,3 нг/мл). Норма антимюллерова гормона у женщин в репродуктивный период находится в пределах 4,0-6,8 нг/мл [12].

Статистический анализ данных проводился с использованием пакета прикладных программ Microsoft Office home and business 2013 32/64bit для ра-

боты с электронными таблицами, StatSoft Statistica 6.1, IBM SPSS Statistics 20.0. Характер распределения данных оценивали с помощью критерия Шапиро-Уилка. Количественные данные представлены центральными тенденциями и рассеянием: среднее значение (M) и стандартное отклонение (s) признаков, имеющих приблизительно нормальное распределение. Сравнение двух независимых групп по одному или нескольким признакам, имеющим нормальное распределение, проводилось путем проверки с помощью t-критерия Стьюдента (Student's t-test). Выбранный критический уровень значимости равнялся 5 % (0,05), что является общепринятым в медико-биологических исследованиях.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Распределение женщин репродуктивного возраста с СПКЯ в зависимости от фенотипа представлено на рисунке.

Наиболее часто встречаемый фенотип у женщин репродуктивного возраста с СПКЯ — основной (классический), который встречался у 16 (53,3 %) женщин. Другие фенотипы диагностировались гораздо реже.

Пациентки с основным фенотипом находились в возрасте от 20 до 33 лет (средний возраст $26,7 \pm 3,9$ лет). По результатам исследования, уровень АМГ составил $7,2 \pm 0,7$ нг/мл, что соответствовало высокому уровню. Объем каждого яичника находился в пределах от 8,1 до 16,2 см³, и был больше, чем у женщин без СПКЯ ($7,3 \pm 1,5$ см³). Среднее количество антральных фолликулов в яичнике было $12,1 \pm 1,3$ (от 10 до 14), что было также больше, чем у женщин без СПКЯ ($6,0 \pm 1,8$ см³) (табл.).

Пациентки с овulatory фенотипом находились в возрасте от 22 до 32 лет (средний возраст $24,4 \pm 5,0$ года). Уровень АМГ составил $5,7 \pm 1,4$ нг/мл, что соответствовало нормальному уровню. Объем каждого яичника находился в пределах от 10,8 до 13,6 см³ и был больше, чем у женщин без СПКЯ. Среднее количество антральных фолликулов в яичнике было $12,0 \pm 2,8$ (от 10 до 14), что было также больше, чем у женщин без СПКЯ (табл.).

Пациентки с неандрогенным фенотипом находились в возрасте от 20 до 30 лет (средний возраст $26,6 \pm 4,7$ лет). Уровень АМГ составил $6,3 \pm 0,8$ нг/мл, что соответствовало нормальному уровню. Объем каждого яичника находился в пределах от 11,3 до 16,0 см³ и был больше, чем у женщин без СПКЯ. Среднее количество антральных фолликулов в яичнике было $8,8 \pm 1,0$ (от 11 до 12), что было также больше, чем у женщин без СПКЯ (табл.).

Пациентки с ановуляторным фенотипом находились в возрасте 22-31 года (средний возраст $22,6 \pm$

Information about authors:

BEGLOVA Anzhelika Yurjevna, doctor obstetrician gynaecologist, post-graduate student, department of obstetrics and gynecology N 1, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia. Email: angelik-1986@mail.ru

YELGINA Svetlana Ivanovna, docent, doctor of medical sciences, professor, department of obstetrics and gynecology N 1, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia. E-mail: elginas.i@mail.ru

Таблица
Показатели овариального резерва у женщин с синдромом поликистозных яичников в зависимости от фенотипа
Table
Ovarian reserve in women with polycystic ovary syndrome depending on the phenotype

Показатели	Женщины с СПКЯ в зависимости от фенотипа								Женщины без СПКЯ		p
	Основной (1)		Овуляторный (2)		Неанδροгенный (3)		Ановуляторный (4)				
	M	s	M	s	M	s	M	s	M	s	
Объем яичников, см ³	11,9	2,7	12,3	4,9	13,5	2,1	8,1	0,8	7,3	1,5	p _{1,5} = 0,0001 p _{2,5} = 0,0001 p _{3,5} = 0,0001 p _{4,5} = 0,127
Количество антральных фолликулов	12,1	1,3	12,0	2,8	8,8	1,0	8,5	1,2	6,0	1,8	p _{1,5} = 0,0001 p _{2,5} = 0,002 p _{3,5} = 0,0057 p _{4,5} = 0,0007
АМГ, нг/мл	7,2	0,7	5,7	1,4	6,3	0,8	7,0	0,6	5,5	0,9	p _{1,5} = 0,0001 p _{2,5} = 0,244 p _{3,5} = 0,0002 p _{4,5} = 0,0001

Примечание: p - достигнутый уровень значимости различий между показателями овариального резерва у женщин с синдромом поликистозных яичников в зависимости от фенотипа и без синдрома поликистозных яичников.

Note: p - the achieved level of significance of the differences between the rates of ovarian reserve in women with polycystic ovary syndrome depending on the phenotype and without the syndrome of polycystic ovaries.

2,2 года). Уровень АМГ составил $7,0 \pm 0,6$ нг/мл, что соответствовало высокому уровню. Объем каждого яичника находился в пределах от 7,4 до 9,1 см³, что соответствовало норме. Среднее количество антральных фолликулов в яичнике было $8,5 \pm 1,2$ (от 8 до 10) и статистически не отличалось от группы контроля (таблица).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Согласно мировой статистике, синдром поликистозных яичников диагностируется примерно у 8-11 % женщин репродуктивного возраста, в структуре эндокринного бесплодия доходит до 70 %, а у женщин с гирсутизмом данный синдром выявляется в 65-70 % случаев [13]. Развитие медицинских технологий в последние десятилетия позволило повысить точность диагностики синдрома поликистозных яичников, но она является недостаточной [1]. СПКЯ является актуальной проблемой гинекологии и эндокринологии. Несмотря на медико-социальную значимость заболевания, состояние овариального резерва у женщин с СПКЯ изучено недостаточно [13].

Нами установлено, что у 53,3 % был выявлен основной фенотип или классическая форма СПКЯ. Овариальный резерв женщин репродуктивного возраста с СПКЯ статистически значимо отличается от женщин без СПКЯ. Значение АМГ соответствовало высокому уровню у женщин с основным (классическим) и ановуляторным фенотипами, нормальному – с овуляторным и неандрогенным. Вероятной причиной различий уровня АМГ при фенотипах является нарушение созревания фолликулов при СПКЯ, что согласуется с данными литературы [13]. Ни в одном фенотипе не был диагностирован нормальный низкий или низкий уровень АМГ, что позволяет рассматри-

вать АМГ как один из маркеров синдрома поликистозных яичников. Объем каждого яичника и количество антральных фолликулов в них были больше у всех женщин с СПКЯ с основным (классическим), овуляторным и неандрогенным фенотипами. При ановуляторном фенотипе данные показатели статистически не отличались от группы контроля. Увеличение объема яичника и повышенное количество антральных фолликулов у женщин с СПКЯ можно рассматривать как одно из проявлений нарушения менструального цикла при СПКЯ.

В целом овариальный резерв у женщин репродуктивного возраста с СПКЯ, независимо от фенотипа, можно оценить как достаточный для реализации репродуктивной функции.

ВЫВОДЫ

Таким образом, изучение показателей овариального резерва у женщин репродуктивного возраста с СПКЯ является перспективным направлением, что позволит более точно определить репродуктивный потенциал каждой конкретной женщины и повлиять на выбор тактики лечения. Полученные результаты демонстрируют необходимость включения определения АМГ у женщин репродуктивного возраста с СПКЯ в качестве дополнительного диагностического критерия для постановки диагноза и определения дальнейшей тактики ведения.

Информация о финансировании и конфликте интересов

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

1. Dedova II, Melnichenko GA. Polycystic ovary syndrome. A guide for doctors. 2007. P. 66-70. Russian (Дедова И.И., Мельниченко Г.А. Синдром поликистозных яичников. Руководство для врачей. 2007. С. 66-70.)
2. Tumilovich LG, Gevorkyan MA. Handbook of the gynecologist-endocrinologist. M., 2014. P. 111-117. Russian (Тумилович Л.Г., Геворкян М.А. Справочник гинеколога-эндокринолога. М., 2014. С. 111-117.)
3. Azziz R. Controversy in clinical endocrinology diagnosis of polycystic ovarian syndrome: the Rotterdam criteria are premature. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006; 91(3): 781-785.
4. Shestakova IG, Ryabinkina TS, Ed. VE Radzinsky. PCOS: a new look at the problem. Variety of symptoms, differential diagnosis and treatment of PCOS: Newsletter. M.: Editorial Board of the Journal StatusPraesens, 2015. P. 4-8. Russian (Шестакова И.Г., Рябинкина Т.С., под ред. В.Е. Радзинского. СПКЯ: новый взгляд на проблему. Многообразие симптомов, дифференциальная диагностика и лечение СПКЯ: Информационный бюллетень. М.: Редакция журнала StatusPraesens, 2015. С. 4-8.)
5. Fauser BC, Tarlatzis BC, Rebar RW et al. Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome: the Amsterdam ESHRE/ASRM – Sponsored 3rd PCOS Consensus Workshop Group. *Fertil Steril.* 2012 Jun; 97(1): 28-38.
6. Andreeva EN, Hamoshina MB. PCOS: from the revision of the views to the new therapeutic strategies. Modern scientific data and clinical recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation in 2015: Information newsletter. Editorial office of the Journal StatusPraesens, 2016. 28 p. Russian (Андреева Е.Н., Хамошина М.Б. СПКЯ: от пересмотра представлений к новым терапевтическим стратегиям. Современные научные данные и клинические рекомендации МЗ РФ 2015года: Информационный бюллетень. М.: Редакция журнала StatusPraesens, 2016. 28 с.)
7. Polycystic ovary syndrome. The official statement of the European Society of Endocrinology. – P. 1-13.
8. PCOS in reproductive age (modern approaches to diagnosis and treatment): Clinical protocol. M., 2015. Russian (СПКЯ в репродуктивном возрасте (современные подходы к диагностике и лечению): Клинический протокол. М., 2015.)
9. Polycystic ovary syndrome: Clinical recommendations. M., 2016. Russian (Синдром поликистозных яичников: Клинические рекомендации. М., 2016.)
10. Ovarian reserve and fertility: the challenges of the 21st century. Rational approach to preserving the reproductive reserve as a pledge of fertility and conscious procreation: Information letter /Ed. VE Radzinsky. M.: Editorial Board of the Journal StatusPraesens, 2015. P. 2-18. Russian (Овариальный резерв и фертильность: сложности XXI века. Рациональный подход к сохранению репродуктивного резерва как залог фертильности и осознанного деторождения: Информационное письмо /Под ред. В.Е. Радзинского. М.: Редакция журнала StatusPraesens, 2015. С. 2-18.)
11. Nazarenko TA, Mishieva NG. Infertility and age. Ways to solve the problem. M., 2014. P. 75-95. Russian (Назаренко Т.А., Мишиева Н.Г. Бесплодие и возраст. Пути решения проблемы. М., 2014. С. 75-95.)
12. Van Houten EL, Themmen AP, Visser JA. AntiMullerian hormone (AMH) regulator and marker for ovarian function. *Ann. Endocrinol.* 2010; 71(3).
13. Nazarenko TA. Polycystic ovary syndrome. Modern approaches to the diagnosis and treatment of infertility. M., 2008. P. 19-48. Russian (Назаренко Т.А. Синдром поликистозных яичников. Современные подходы к диагностике и лечению бесплодия. М., 2008. С. 19-48.)

* * *

Статья поступила в редакцию 4.02.2018 г.

Гладкая В.С., Королева В.А., Грицинская В.Л.

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

Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова,
г. Санкт-Петербург, Россия

РЕГИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ СОМАТОМЕТРИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК У ГОРОДСКИХ ШКОЛЬНИЦ В РЕСПУБЛИКЕ ХАКАСИЯ

Цель исследования – провести оценку показателей физического развития городских школьниц, проживающих в Республике Хакасия.

Материал и методы. В исследовании приняли участие 1623 школьницы в возрасте от 11 до 18 лет, проживающие в промышленном центре Хакасии – г. Черногорске. Обследование включало динамическую оценку соматометрических показателей (длина и масса тела; окружности грудной клетки, талии и ягодиц; поперечные диаметры плеч и таза) и характеристику уровня и гармоничности физического развития по нормативам ВОЗ.

Результаты. Увеличение соматометрических показателей у обследованных школьниц происходит в соответствии с общебиологической закономерностью. Пубертатное ускорение роста наблюдается в возрасте от 11 до 14 лет; максимальные ежегодные прибавка длины и массы тела, окружностей грудной клетки и ягодиц, диаметров плеч и таза отмечаются на 13-м году жизни. Во время пубертатного скачка роста среди обследованных школьниц ниже число девочек с гармоничным физическим развитием; причем, в начале периода больше число девочек с дефицитом массы тела, позднее – с ожирением.

Выводы. Выявленное увеличение числа девочек с дисгармоничными вариантами физического развития во время пубертатного периода требует совершенствования медицинского консультирования и диспансерного наблюдения в данной возрастной группе.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: школьницы; физическое развитие; дисгармоничные варианты.

Gladkaya V.S., Korolyova V.A., Gritskinskaya V.L.

Katanov Khakass State University, Abakan, Russia

«Almazov National Medical Research Centre, St. Petersburg, Russia

THE REGIONAL FEATURES OF THE SOMATOMETRIC CHARACTERISTICS IN URBAN SCHOOLGIRLS IN THE REPUBLIC OF KHAKASIA

Purpose of the study – to assess the indicators of physical development of urban schoolgirls living in the Republic of Khakasia.

The material and methods. In the study participated 1623 schoolgirls aged 11 to 18 years living in the industrial center of Khakasia – Chernogorsk. The survey included a dynamic assessment of somatometric indicators (length and weight, circumference of the chest, waist and buttocks, transverse diameters of the shoulders and pelvis) and the description of the level and harmony of physical development according to WHO guidelines.

The results. The increase in somatometric indicators in the examined schoolgirls occurs in accordance with the general biological pattern. The pubertal growth acceleration is observed at the age of 11 to 14 years; the maximum annual increase in length and body weight, circumferences of the chest and buttocks, the diameters of the shoulders and pelvis are recorded in the 13th year of life. During the pubertal jump of growth among the schoolgirls surveyed, the number of girls with harmonious physical development is lower; and at the beginning of the period, there are more girls with a deficit in body weight, and later with obesity.

The conclusion. The revealed increase in the number of girls with disharmonious options during puberty requires the improvement of medical counseling and dispensary observation in this age group.

KEY WORDS: schoolgirls; physical development; disharmonious options.

Одним из основных приоритетов профилактической медицины на современном этапе является изучение особенностей роста и развития детского населения в динамичных социально-экономических условиях. Высокая информативность габаритных размеров тела, ведущих показателей физического развития, определила их включение в ин-

формационно-аналитические системы социально-экологического мониторинга, комплексной оценки здоровья подрастающего поколения.

Антропометрический скрининг включён как обязательный этап комплексной оценки состояния здоровья детей и подростков при проведении медицинских осмотров [1]. Соматометрические показатели отражают динамику ростовых процессов детей, что является основанием для включения их в мониторинг особенностей физического развития на индивидуальном и популяционном уровнях в меняющихся условиях среды обитания [2, 3]. Изучение, обобщение и анализ возрастных особенностей роста детского населе-

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

ния, проживающего в различных социальных и экологических условиях, позволяет разрабатывать комплекс мер, гарантирующих сохранение и укрепление здоровья подрастающего поколения [4-8].

Особого внимания заслуживает мониторинг состояния здоровья детей в регионах, условия проживания в которых отличаются комплексом неблагоприятных факторов. К таким населённым пунктам относится промышленный центр Республики Хакасия – г. Черногорск, который в 2014 г. распоряжением Правительства РФ включён в категорию «Монопрофильные муниципальные образования Российской Федерации (моногорода) с наиболее сложным социально-экономическим положением». Учитывая данные обстоятельства, мы провели наше исследование.

Цель исследования – провести оценку показателей физического развития городских школьниц, проживающих в Республике Хакасия.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Методом случайной выборки в 2017 г. проведено обследование 1623 школьниц в возрасте от 11 до 18 лет. Все школьницы были представительницами пришлового населения, европеоидной расы. Численность возрастных групп составила: 11 лет – 97 девочек, 12 лет – 140, 13 лет – 130, 14 лет – 510, 15 лет – 315, 16 лет – 138, 17 лет – 175, 18 лет – 118 девушек. Обследование школьниц проводилось с соблюдением этических норм на основе принципа добровольности, оформленного в виде письменного информированного согласия законных представителей учащихся и личного согласия девушек. Обследование включало соматометрию и оценку физического развития (ФР) в соответствии с нормативами ВОЗ – «WHO Growth Reference 2007» [9].

В соответствии с общепринятой методикой, проведено измерение длины тела (ДТ); массы тела (МТ); окружности грудной клетки (ОГК), талии (ОТ) и ягодиц (ОЯ); поперечные диаметры плеч (ДПл) и таза (ДТз). Гармоничность соотношения длины и массы тела оценивалась с помощью массо-ростового индекса Кетл₂ (body mass index – ВМІ), значение которого определялось путём деления массы тела (кг) на квадрат длины тела (м²). В зависимости от соответствия значения ВМІ нормативам центильной шкалы выделены следующие варианты ФР: гармоничное (ГФР; 15–85 центили), дисгармоничное за счет дефицита массы тела (ДМТ; менее 15 центиля), дисгармоничное за счет избыточной массы тела (ИзМТ; 85–95 центили); ожирение (Ож) регистрировалось при превышении значения ВМІ показателей 95 центиля.

Сведения об авторах:

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

КОРОЛЁВА Виталия Александровна, студентка 6 курса, ФГБОУ ВО ХГУ им. Н.Ф. Катанова, г. Абакан, Республика Хакасия, Россия. E-mail: vita1994_94@inbox.ru

ГРИЦИНСКАЯ Вера Людвиговна, доктор мед. наук, профессор, кафедра детских болезней, ФГБНУ СЗФМИЦ им. В.А. Алмазова Минздрава России, г. Санкт-Петербург, Россия. E-mail: tryfive@mail.ru

Статистическая обработка материала исследования выполнена методами вариационной статистики с помощью прикладных программ «STATISTICA v.10.0 © STATSOFT, USA». Все базы данных исследования проверены на нормальность распределения выборки с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. По результатам измерений рассчитаны медиана (Me), 25 и 75 перцентили [P²⁵–P⁷⁵]. Количественные показатели исследования представлены в виде P [ДИ] %, где P – процентная доля, ДИ – 95% доверительный интервал для доли. Анализ статистической значимости различий качественных показателей проведен с помощью u-критерия Манна-Уитни; количественных – критерия χ^2 Пирсона (с поправкой Йетса). Различия результатов считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Мы проанализировали возрастную динамику соматометрических показателей у обследованных школьниц. Выявлено, что показатели длины тела, в соответствии с общебиологической закономерностью, увеличивались с 146,0 [138,0–150,0] см у 11-летних девочек до 166,5 [161,0–169,0] см у 18-летних девушек; данные представлены на рисунке 1. Пубертатное ускорение роста наблюдалось в возрасте от 11 до 14 лет; максимальная ежегодная прибавка ДТ отмечалась на 13-м году жизни – 8 см. Прибавка ДТ за 12-й год жизни составляла 4,5 см; за 14-й – 3,5 см; в последующие годы – не превышала полтора сантиметра.

Показатели массы тела также увеличивались с возрастом: минимальные показатели у девочек в 11 лет – 35,2 [31,5–41,1] кг; максимальные – в 18 лет – 56,4 [51,9–60,3] кг; данные представлены на рисунке 2. Ежегодные прибавки МТ были выше на 12-м (4,9 кг), 13-м (8,8 кг), 14-м (2,6 кг) годах жизни и совпадали с максимальными прибавками ДТ. После прохождения пика ускорения ростовых процессов ежегодное увеличение МТ варьировало от 1,7 до 0,9 кг.

Важными показателями биологического созревания организма являются обхватные размеры тела – окружности грудной клетки, талии и ягодиц. Максимальные прибавки ОГК и ОЯ отмечались на 13-м году жизни – 6,5 см; прибавки меньше на 12-м году жизни – 3,5 и 3,0 см соответственно. За 14-й и последующие годы жизни ОГК увеличивалась на 1,0–1,5 см. Окружность ягодиц за 14-й год увеличивалась у девочек на 2,5 см, в последующие годы прирост не превышал одного сантиметра. Прирост ОТ максимальный за 12-й год жизни – 3,0 см, вдвое меньше за 13-й год – 1,5 см; в последующие годы увеличение происходило равномерно и минимальными темпами (0,5 см

Рисунок 1
Динамика медианы длины тела у школьниц (см)
Figure 1
Dynamics of median body length in schoolgirls (cm)

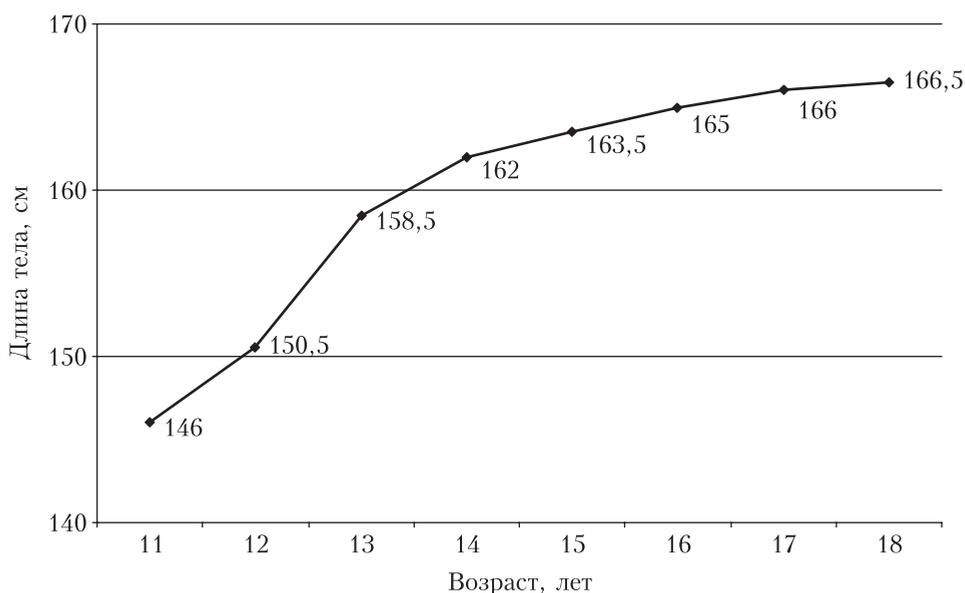
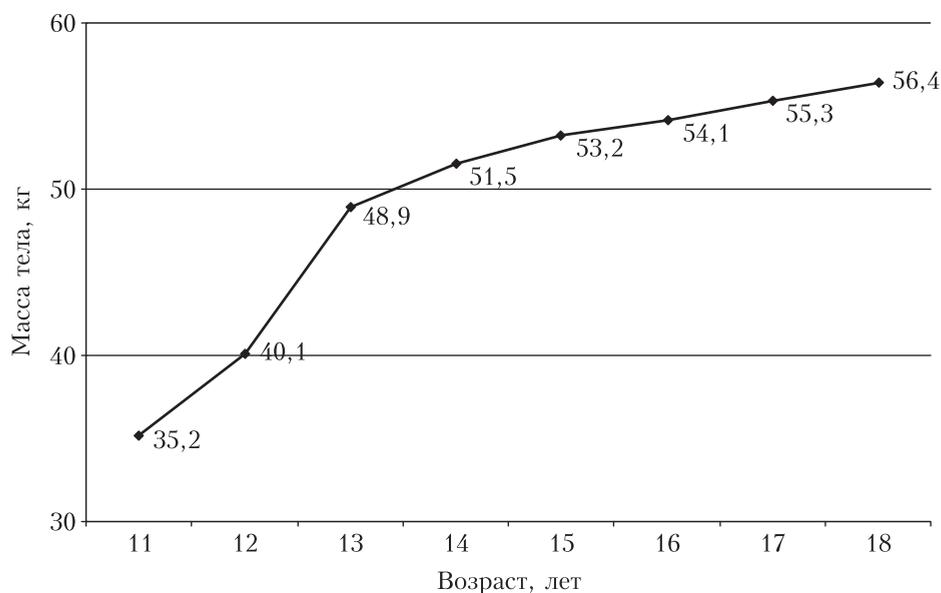


Рисунок 2
Динамика медианы массы тела у школьниц (кг)
Figure 2
Dynamics of the median mass of the body in schoolgirls (kg)



в год). Иллюстрация динамики обхватных размеров представлена на рисунке 3.

Динамика показателей диаметров плеч и таза представлена на рисунке 4. Максимальный прирост ДПл

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

KOROLYOVA Vitalia Alexandrovna, the 6-year student, Katanov Khakass State University, Abakan, Republic of Khakassia, Russia. E-mail: vita1994_94@inbox.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

и ДТз отмечен у школьниц за 13-й год жизни: на 3,5 и 2,5 см соответственно. За все последующие годы происходил незначительный прирост показателей диаметров: ДПл на 1,5 см, а ДТз — на 2,5 см.

Важной характеристикой состояния здоровья детей и подростков является гармоничность физичес-

кого развития, основанная на оценке соотношения длины и массы тела. У большинства обследованных школьниц масса тела соответствовала длине их тела; данные представлены в таблице.

Гармоничное физическое развитие реже регистрировалось у школьниц во время пубертатного возраст-

Рисунок 3
Динамика медиан окружностей грудной клетки, талии и ягодиц у школьниц (см)
Figure 3
Dynamics of median circumferences of the chest, waist and buttocks in schoolgirls (cm)

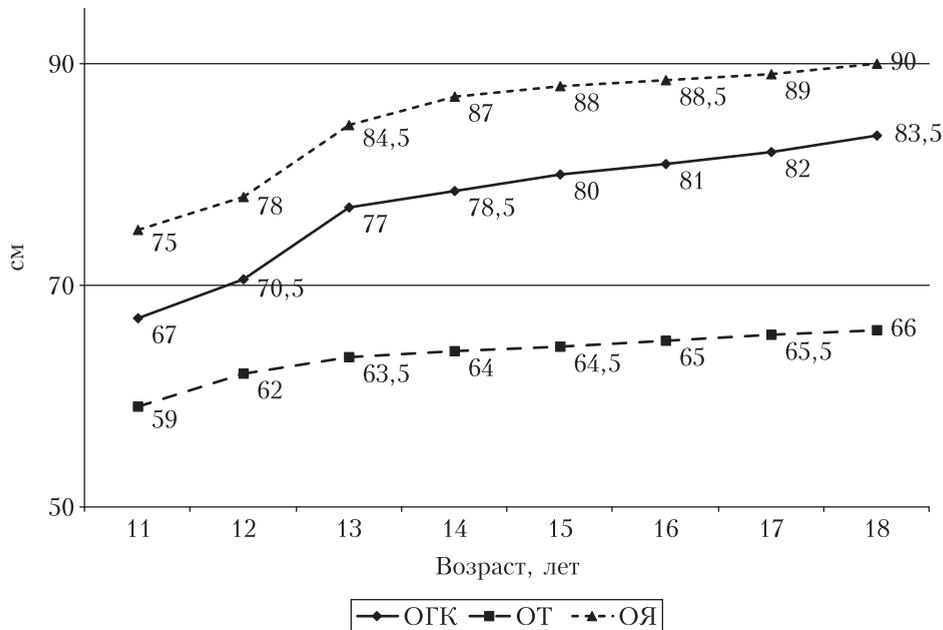


Рисунок 4
Динамика медиан поперечного диаметра плеч и таза у школьниц (см)
Figure 4
Dynamics of median diameters of shoulders and pelvis in schoolgirls (cm)

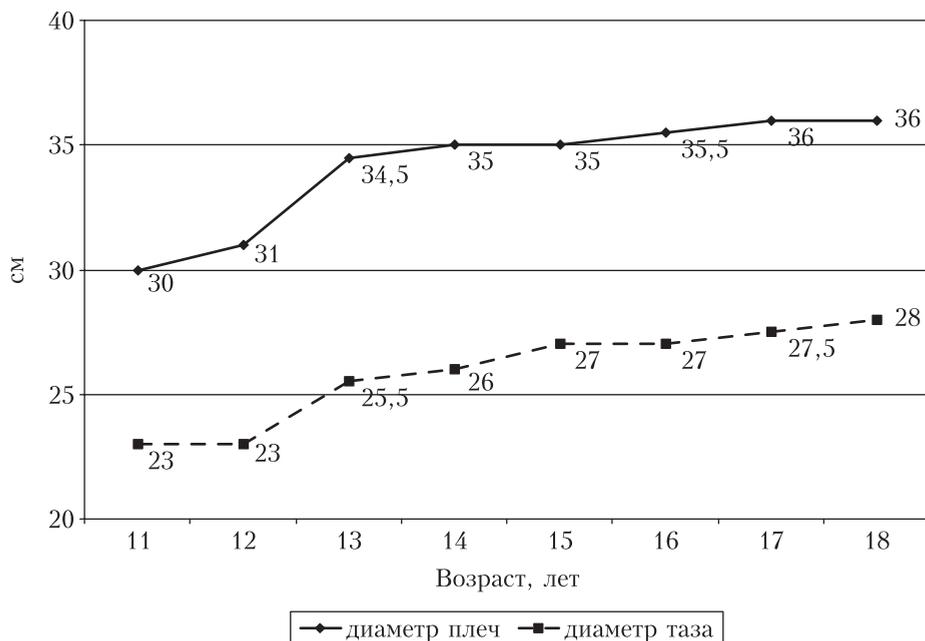


Таблица
Характеристика гармоничности физического развития школьниц (Р [ДИ], %)
Table
Characteristics of harmonious physical development of schoolgirls (P [CI], %)

Возраст (лет)	n	Физическое развитие			
		ДМТ	ГФР	ИзМТ	ОЖ
11	97	17,5 [13,7-21,3]	68,8 [64,1-73,5]	17,5 [13,7-21,3]	6,2 [3,8-8,6]
12	140	22,1 [18,6-25,6]	57,8 [53,7-61,9]	7,8 [3,6-12,0]	12,3 [9,5-15,1]
13	130	10,8 [8,1-13,5]	59,2 [54,9-63,5]	14,6 [11,5-17,7]	15,4 [12,1-18,5]
14	510	12,5 [10,8-14,2]	70,2 [66,2-74,2]	10,2 [8,9-11,5]	7,1 [6,0-8,2]
15	315	9,5 [7,9-11,1]	76,2 [73,9-78,5]	6,3 [4,9-7,7]	8,0 [6,5-9,5]
16	138	16,7 [13,5-19,9]	69,6 [65,7-73,5]	6,5 [4,4-8,6]	7,2 [5,0-9,4]
17	175	16,0 [13,2-18,8]	68,6 [63,3-73,9]	11,4 [9,0-13,8]	4,0 [2,5-5,5]
18	118	16,9 [13,5-20,3]	75,4 [71,5-79,3]	6,8 [4,5-9,1]	0,9 [0,1-1,7]
Примечание		P ₁₂₋₁₅ < 0,001 P ₁₂₋₁₄ = 0,004 P ₁₂₋₁₃ = 0,01 P ₁₁₋₁₅ ; P ₁₅₋₁₆ ; P ₁₅₋₁₇ ; P ₁₅₋₁₈ = 0,03	P ₁₁₋₁₅ ; P ₁₂₋₁₅ ; P ₁₃₋₁₅ < 0,001 P ₁₂₋₁₈ = 0,003 P ₁₂₋₁₄ = 0,006 P ₁₃₋₁₈ = 0,007 P ₁₁₋₁₈ = 0,01 P ₁₃₋₁₄ = 0,02 P ₁₁₋₁₄ = 0,03 P ₁₂₋₁₆ = 0,04 P ₁₂₋₁₇ = 0,05	P ₁₁₋₁₅ ; P ₁₁₋₁₆ < 0,001 P ₁₃₋₁₅ = 0,005 P ₁₁₋₁₈ = 0,009 P ₁₁₋₁₂ = 0,02 P ₁₃₋₁₆ = 0,03 P ₁₁₋₁₄ = 0,04 P ₁₃₋₁₈ ; P ₁₅₋₁₇ = 0,05	P ₁₂₋₁₇ ; P ₁₂₋₁₈ ; P ₁₃₋₁₇ ; P ₁₃₋₁₈ < 0,001 P ₁₃₋₁₄ = 0,003 P ₁₅₋₁₈ = 0,006 P ₁₄₋₁₈ ; P ₁₆₋₁₈ = 0,01 P ₁₃₋₁₅ = 0,02 P ₁₁₋₁₃ ; P ₁₁₋₁₈ ; P ₁₃₋₁₆ = 0,03 P ₁₂₋₁₄ = 0,05

та (в 12-13 лет), чем в других возрастных группах, причем разница показателей в большинстве случаев имеет статистическую значимость. Среди дисгармоничных вариантов ФР в возрасте 12, 16, 17 и 18 лет преобладали обусловленные дефицитом массы тела; в остальных возрастных группах преобладали отклонения, связанные с повышенной массой тела. Максимальное число девочек с ДМТ регистрируется в 11-12-летнем возрасте, в период наиболее интенсивного прироста ДТ. Отмечалось увеличение числа школьниц с ДМТ в возрасте 16-18 лет, что, возможно, обусловлено распространением в этой группе девушек увлечением ограничительными диетами. Варианты ФР с повышенной массой тела чаще отмечались во время пубертатного скачка роста, максимально в группе 13-летних девочек (30 %). Особого внимания заслуживает факт, что во время ростового скачка значительно число девочек с ожирением: в 12 лет – 12,3 %, в 13 лет – 15,4 %. По окончании периода интенсивного роста число девушек с ожирением снижалось.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наблюдалось снижение доли девочек с гармоничным физическим развитием во время пубертатного скачка роста за счет увеличения дисгармоничных вариантов, а именно ДМТ в 11, 12 лет – периода наиболее интенсивного прироста длины тела; избыточной массы тела и ожирения – максимально в группе 13-летних девочек (30 %). Выявленное увеличение числа девочек с дисгармоничными вариантами во время пубертатного периода требует совершенствования медицинского консультирования и диспансерного наблюдения в данной возрастной группе.

Информация о финансировании и конфликте интересов

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

1. Maksimova TM, Lushkina NP. The national research institute of public health of the Russian academy of medical sciences. *Problems of social hygiene, public health and history of medicine*. 2013; 4: 3-7. Russian (Максимова Т.М., Лушкина Н.П. Физическое развитие детей России: определение путей оценки и выявления проблемных ситуаций в росте и развитии подрастающего поколения // Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. 2013. № 4. С. 3-7.)
2. Perevoshchikova NK, Anisimova AV, Torochkina GP, Koskina EV, Chernykh NS. Dynamics of physical development of schoolchildren Kemerovo for 50 years (the period 1962-2012). *Mother and Baby in Kuzbass*. 2014; 1: 4-9. Russian (Перевощикова Н.К., Анисимова А.В., Торочкина Г.П., Коськина Е.В., Черных Н.С. Динамика физического развития школьников г.Кемерово за 50 лет (период 1962-2012 гг.) // Мать и Дитя в Кузбассе. 2014. № 1. С. 4-9.)
3. Galaktionova MYu, Rahimova AL. The physical development of modern teenagers. *Mother and Baby in Kuzbass*. 2013; 1: 34-38. Russian (Галактионова М.Ю., Рахимова А.Л. Физическое развитие современных подростков // Мать и Дитя в Кузбассе. 2013. № 1. С. 34-38.)
4. Gricinskaya VL, Beketova EV, Kornienko TV. Comparative characteristics of physical development in rural and urban school children in the Krasnoyarsk region. *Hygiene and sanitation*. 2012; 4: 58-60. Russian (Грицинская В.Л., Бекетова Е.В., Корниенко Т.В. Сравнительная характеристика физического развития городских и сельских школьников Красноярского края // Гигиена и санитария. 2012. № 4. С. 58-60.)
5. Mihajlova SV, Kalyuzhnyy EA, Kuzmichev YuG, Krylov VN. Morphofunctional features of development schoolchildren in modern conditions (on the example of the Nizhny Novgorod region). *Modern problems of science and education*. 2014; 4: 519. Russian (Михайлова С.В., Калужный Е.А., Кузмичев Ю.Г., Крылов В.Н. Особенности морфофункционального развития сельских школьников в современных условиях (на примере Нижегородской области) // Современные проблемы науки и образования. 2014. № 4. С. 519.)

6. Voronkov EG, Yaroslavceva MV, Voronkova EG, Velilyaeva EhS, Poteshkina IV. Ecological and social influence on physical development of the Altai Republic's children and teenagers. *Fizicheskaya kul'tura. Sport. Turizm. Dvigatel'naya rekreaciya*. 2016; 1(1): 56-67. Russian (Воронков Е.Г., Ярославцева М.В., Воронкова Е.Г., Велиляева Э.С., Потешкина И.В. Физическое развитие детей и подростков Республики Алтай с учётом экологических и социальных факторов //Физическая культура. Спорт. Туризм. Двигательная рекреация. 2016. Т. 1, № 1. С. 56-67.)
7. Ermolaeva SV, Hajrullin RM. Features of the physical development of schoolchild of the Ulyanovsk region. *Morphological Newsletter*. 2016; 24(3): 95-98. Russian (Ермолаева С.В., Хайруллин Р.М. Особенности физического развития школьников Ульяновской области //Морфологические ведомости. 2016. Т. 24, № 3. С. 95-98.)
8. Gricinskaya VL, Nikitina IL. Modern aspects of evaluation of physical development of schoolchildren in the megapolis. *Medical Council*. 2017; 19: 40-43. Russian (Грицинская В.Л., Никитина И.Л. Современные аспекты физического развития школьников мегаполиса //Медицинский совет. 2017. № 19. С. 40-43.)
9. De Onis M, Onyango AW, Borghi E et al. Development of a WHO growth reference for school-aged children and adolescents. *Bulletin of the World Health Organization*. 2007; 85: 660-667.

* * *

Игитова М.Б., Пачковская О.Ю., Боровков В.А., Волченко И.С.
Алтайский государственный медицинский университет,
Перинатальный центр (клинический) Алтайского края,
г. Барнаул, Россия

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ И ИСХОДА БЕРЕМЕННОСТИ У ЖЕНЩИН С РУБЦОМ НА МАТКЕ

Проведен анализ течения и исхода беременности у 100 женщин с рубцом на матке после однократного кесарева сечения в нижнем сегменте в сравнении с контрольной группой повторнородящих (100 женщин) с самопроизвольными родами в анамнезе, подобранных для исследования по методу «копия-пара» (уравнивающие признаки: возраст матери, порядковый номер беременности и родов, особенности соматических заболеваний и акушерского анамнеза). У женщин с рубцом на матке установлено увеличение удельного веса плацентарной дисфункции с гемодинамическими нарушениями (49 % и 17 %; $p < 0,0001$), беременность чаще завершалась преждевременными родами (10 % и 2 %; $p = 0,037$). У матерей с рубцом на матке количество новорожденных с задержкой внутриутробного развития в 4 раза превышало показатель контрольной группы (12 % и 3 %; $p = 0,032$), возростала частота рождения ребенка в состоянии асфиксии (13 % и 2 %; $p = 0,007$). Установлено увеличение перинатального риска в 1,5 раза ($RR = 1,54$; 95% ДИ 1,14–2,08; $p = 0,0046$) при наличии рубца на матке после кесарева сечения.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: беременность; рубец на матке; кесарево сечение; плацентарная дисфункция.

Igitova M.B., Pachkovskaya O.Yu., Borovkov V.A., Volchenko I.S.

Altai State Medical University,
Perinatal center (clinical) of the Altai Territory, Barnaul, Russia

DISTINCTIVE FEATURES OF PREGNANCY AND PERINATAL OUTCOMES AMONG WOMEN HAVING UTERINE SCAR

An analysis of pregnancy course and perinatal outcomes has been performed among 100 women having uterine scar after single cesarean section in the lower uterine segment, comparing to the control group of women having a recurring pregnancy (100 women) and spontaneous delivery in their anamnesis, chosen for the «copy-pair» research method (balancing features: maternal age, pregnancy number and delivery number, peculiarities of somatic diseases, peculiarities of the obstetrical anamnesis). Women having uterine scar have shown the increase in proportion of the placental disfunction with hemodynamic abnormalities (49 % and 17 %; $p < 0.0001$), pregnancy resulted in premature delivery more often (10 % and 2 %; $p = 0.037$). Women having uterine scar had newborns with prenatal development delayed 4 times more often comparing to the control group (12 % and 3 %; $p = 0.032$), there was increase in rate of the newborns having an asphyxia (13 % and 2 %; $p = 0.007$). 1.5 times increase of perinatal risks rate was determined ($RR = 1.54$; 95% CI 1.14–2.08; $p = 0.0046$) for women having uterine scar after cesarean section.

KEY WORDS: pregnancy; uterine scar; cesarean section; placental disfunction.

Современное акушерство характеризуется высокой частотой абдоминального родоразрешения, что обусловлено увеличением числа первородящих старшего возраста, возрастающим количеством гестационных осложнений и экстрагенитальных заболеваний, широким внедрением вспомогательных репродуктивных технологий и расширением показаний к операции в интересах плода. Многие эксперты отмечают ежегодный рост частоты кесаревых сечений.

В Алтайском крае также отмечена данная тенденция: в 2014 г. удельный вес абдоминального родоразрешения составил 30 %, в 2015 г., 31,4 %, в 2016 г. — 33 %. Закономерно, что в последнее время наблюдается рост числа беременностей у женщин с кесаревым

сечением в прошлом. Возрастающее количество женщин с рубцом на матке создает серьезную проблему ведения у них беременности и родов. Литература, имеющаяся на данный момент, не дает общего мнения относительно вопросов ведения беременности у женщин с рубцом на матке и планирования их родоразрешения. В настоящее время 60–90 % беременностей при рубце на матке завершаются повторной операцией из-за страха перед разрывом матки по рубцу, поэтому в последние годы в структуре показаний к операции кесарева сечения рубец на матке занимает лидирующие позиции.

Однако следует учесть, что показания к повторной операции у женщин с рубцом на матке могут быть продиктованы и особенностями состояния фето-плацентарной системы, поскольку дистрофические изменения в ткани рубца, вероятно, оказывают влияние на иннервацию матки и ее трофику. Влияние наличия рубца на матке на перинатальные исходы изучено недостаточно, хотя ряд авторов отмечает увеличение частоты гестационных осложнений и плацентарной дисфункции у этих беременных [1, 2].

Корреспонденцию адресовать:

ИГИТОВА Марина Борисовна,
656038, г. Барнаул, пр. Ленина, д. 40,
ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России.
Тел.: +7-923-718-60-14.
E-mail: igitova-2011@mail.ru

Цель исследования — оценить течение беременности и состояние новорожденных у женщин с рубцом на матке.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Объектами исследования явились 100 женщин с рубцом на матке после кесарева сечения и их новорожденные (основная группа), а также контрольная группа повторнородящих ($n = 100$) с самопроизвольными родами в анамнезе и их новорожденные. Контрольная группа подбиралась по методу «копия-пара». Уравнивающими признаками были: возраст матери, порядковый номер беременности и родов, особенности соматических заболеваний и акушерского анамнеза. Признаком различия исследуемой и контрольной групп явился метод родоразрешения при предыдущей беременности. В исследование были включены только случаи одноплодной беременности и с однократным кесаревым сечением в нижнем маточном сегменте в прошлом у женщин, не имеющих декомпенсированных соматических заболеваний, после чего для каждого случая была подобрана пара.

Доминирующими показаниями к оперативному родоразрешению при предшествующей беременности были аномалии родовой деятельности (40 %), тазовое предлежание плода (15 %), преэклампсия (11 %), внутриутробная гипоксия плода (9 %) и преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты (7 %). В плановом порядке были родоразрешены 29 % пациенток, в экстренном — 71 % женщин. Интергестационный интервал после первого кесарева сечения составил от одного года до 14 лет (в среднем — $4,9 \pm 2,6$ лет).

Все женщины были обследованы в полном объеме согласно стандартам диспансеризации беременных и родоразрешены в КГБУЗ Перинатальный центр (клинический) Алтайского края в течение 2016-2017 гг. Возраст женщин сравниваемых групп составил от 20 до 42 лет, большинство беременных находились в оптимальном репродуктивном возрасте: от 20 до 25 лет — 9 %, 26-30 лет — 47 %, от 31 года до 35 лет — 25 %,

старше 35 лет — 19 %. Средний возраст беременных с рубцом на матке составил $30,7 \pm 4,7$ лет, женщин группы сравнения — $30,8 \pm 3,9$ лет ($p = 0,746$). Социальный статус пациенток сравниваемых групп был идентичным: женщин рабочей профессии было 44 % и 56 % ($p = 0,119$), служащих — 27 % и 22 % ($p = 0,511$), домохозяйек — 29 % и 24 % ($p = 0,512$).

Анализ соматической отягощенности показал, что частота экстрагенитальных заболеваний в группах сравнения соответствовала популяционным показателям. Так, хронические инфекционно-воспалительные заболевания мочевыводящих путей регистрировались с частотой 21 %, прегравидарное ожирение — 13 %, хроническая артериальная гипертензия — 6 %, хронические инфекционно-воспалительные заболевания ЛОР-органов и органов дыхания — 11 %, синдром недифференцированной дисплазии соединительной ткани выявлялся с частотой 15 %. Удельный вес соматически здоровых женщин в сравниваемых группах составил 16 %.

Статистическую обработку результатов проводили с использованием компьютерной программы MedCalc 9.1.0.1. Результаты работы представлены в виде значений M (средняя арифметическая величина) $\pm \sigma$ (среднее квадратичное отклонение). Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали $\leq 0,05$. Оценка риска развития осложнений проводилась с использованием программы MedCalc 9.1.0.1 для Windows посредством четырехпольных таблиц сопряженности. Эффект воздействия исследуемого фактора оценивался по величине относительного риска (Relative risk, RR). Для демонстрации силы связи вычисляли 95% доверительный интервал (ДИ) для RR.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

При анализе течения беременности отмечено, что частота таких гестационных осложнений, как угрожающие аборт (34 % и 19 %; $p = 0,025$) и угрожающие преждевременные роды (30 % и 14 %; $p = 0,011$) была выше в группе женщин с рубцом на матке. За-

Сведения об авторах:

ИГИТОВА Марина Борисовна, доктор мед. наук, профессор, кафедра акушерства и гинекологии с курсом ДПО, ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России, г. Барнаул, Россия. E-mail: igitova-2011@mail.ru

ПАЧКОВСКАЯ Ольга Юрьевна, аспирант, кафедра акушерства и гинекологии с курсом ДПО, ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России, г. Барнаул, Россия. E-mail: pipulj@mail.ru

БОРОВКОВ Владимир Анатольевич, зам. главного врача по лечебной работе, КГБУЗ «ПЦ(к)АК», г. Барнаул, Россия. E-mail: na4med_kpc@mail.ru

ВОЛЧЕНКО Ирина Сергеевна, клинический ординатор, кафедра акушерства и гинекологии с курсом ДПО, ФГБОУ ВО АГМУ Минздрава России, г. Барнаул, Россия.

Information about authors:

IGITOVA Marina Borisovna, doctor of medical sciences, professor, department of obstetrics and gynecology, Altai State Medical University, Barnaul, Russia. E-mail: igitova-2011@mail.ru

PACHKOVSKAYA Olga Yuryevna, post-graduate student, department of obstetrics and gynecology, Altai State Medical University, Barnaul, Russia. E-mail: pipulj@mail.ru

BOROVKOV Vladimir Anatolyevich, deputy chief physician for medical work, Perinatal Center (clinical) Altai region, Barnaul, Russia. E-mail: na4med_kpc@mail.ru

VOLCHENKO Irina Sergeevna, clinical resident, department of obstetrics and gynecology, Altai State Medical University, Barnaul, Russia.

кономерно, что у женщин основной группы беременность значительно чаще завершалась преждевременными родами: роды в сроке до 37 недель произошли у 10 женщин с рубцом на матке (10 %) и у 2 пациенток контрольной группы (2 %; $p = 0,037$). Анемия регистрировалась у 35 % женщин с рубцом на матке и 25 % беременных контрольной группы ($p = 0,165$), умеренная преэклампсия выявлена с идентичной частотой (13 % и 15 %; $p = 0,838$).

Наиболее существенные различия были установлены при оценке состояния фето-плацентарной системы по результатам доплерометрии во II и III триместрах беременности: плацентарная дисфункция с гемодинамическими нарушениями в системе «мать-плацента-плод» была выявлена у 49 % женщин основной группы и у 17 % беременных контрольной группы ($p < 0,0001$). В обеих группах преобладали нарушения маточно-плацентарного кровообращения (44 % и 16 %; $p < 0,0001$). Кроме того, по результатам УЗИ у женщин с рубцом на матке чаще регистрировались задержка роста плода (7 % и 1 %; $p = 0,071$) и маловодие (12 % и 3 %; $p = 0,032$). Риск развития плацентарной дисфункции при наличии рубца на матке после кесарева сечения возрастал в 2 раза ($RR = 1,95$; 95% ДИ 1,51–2,53; $p < 0,0001$).

Поскольку в настоящее время не существует достаточно информативной модели оценки риска разрыва матки по рубцу с учетом клинических параметров, закономерно, что большинство беременных с рубцом на матке (84 %) были родоразрешены оперативным путем, в том числе плановое (запланированное) кесарево сечение выполнено у 70 женщин, экстренное — у 14 пациенток. Через естественные родовые пути были родоразрешены 16 женщин с рубцом на матке. В группе сравнения операция кесарева сечения выполнена у 5 % женщин, в том числе у 4 беременных — в плановом порядке.

У 30 пациенток с рубцом на матке было начато ведение родов через естественные родовые пути, однако неосложненное течение родового акта имело место только у 16 рожениц, тогда как 14 женщинам было выполнено экстренное кесарево сечение. Решающее значение в выборе оперативного метода родоразрешения в экстренном порядке имели отклонения от нормального течения родов: преждевременное излитие вод и отсутствие спонтанной родовой деятельности в течение 6 часов наблюдения ($n = 7$), аномалии родовой деятельности ($n = 5$), интранатальный дистресс плода (2 случая). Ни в одном из наблюдений не были зарегистрированы клинические признаки не состоятельности рубца (локальная болезненность, кровянистые выделения).

Все новорожденные матерей обеих групп родились живыми, случаев перинатальной смертности в рамках нашего исследования не было. Анализ состояния новорожденных позволил установить, что антропометрические показатели доношенных детей основной группы были ниже: средняя масса тела составила $3267,9 \pm 377,1$ г (в контрольной группе — $3605,9 \pm 409,3$ г; $p < 0,0001$), средняя длина тела — $51,7 \pm 2,0$ см (в контрольной группе — $53,0 \pm 2,0$ см; $p < 0,0001$). В

группе женщин с рубцом на матке количество новорожденных с массой тела 4000 г и более составило 3 %, в контрольной группе — 9 % ($p = 0,136$). Задержка внутриутробного развития по гипотрофическому типу (оценивали по Г.М. Дементьевой и Е.В. Коротковой; 1981) регистрировалась в основной группе в 4 раза чаще (12 % и 3 %; $p = 0,032$), в том числе один новорожденный имел задержку внутриутробного развития II степени и один ребенок — III степени.

Оценка состояния новорожденных по шкале Апгар на первой минуте после рождения показала, что 87 % детей основной группы и 98 % детей контрольной группы имели удовлетворительное функциональное состояние и были оценены на 7-9 баллов. Оценку по шкале Апгар 6 баллов и менее имели 13 % детей основной группы (в том числе один ребенок был рожден в состоянии тяжелой асфиксии с оценкой 3 балла) и 2 % новорожденных контрольной группы ($p = 0,007$). Таким образом, частота постнатальной асфиксии была существенно выше у новорожденных основной группы. Среднее значение оценки по шкале Апгар в основной группе составило $7,05 \pm 0,7$ баллов, в контрольной группе — $7,6 \pm 0,6$ баллов ($p < 0,0001$).

Закономерно, что у детей, рожденных женщинами с рубцом на матке, в раннем неонатальном периоде значительно чаще регистрировались различные заболевания (у 51 % детей), тогда как в группе сравнения 64 % новорожденных были здоровы ($p = 0,045$). Доминирующей нозологической формой, определяющей заболеваемость новорожденных основной группы, являлось гипоксически-ишемическое поражение центральной нервной системы, которое регистрировалось в 2,5 раза чаще, чем у детей, рожденных матерями контрольной группы: у 31 % и у 12 % новорожденных, соответственно ($p = 0,002$). Респираторный дистресс-синдром с дыхательной недостаточностью I-II степени наблюдался у 14 % детей основной группы (в том числе у 5 доношенных новорожденных) и у 2 % детей группы сравнения ($p = 0,004$). Кроме того, у детей основной группы значительно чаще регистрировались морфофункциональная незрелость (16 % и 3 %; $p = 0,004$) и неонатальная желтуха неуточненного генеза (24 % и 4 %; $p = 0,0001$). У 16 % детей, рожденных женщинами с рубцом на матке, имели место заболевания, потребовавшие перевода на второй этап лечения (в группе сравнения — 6 % детей; $p = 0,04$).

Представленный анализ позволяет заключить, что перинатальные исходы в группе женщин с рубцом на матке были существенно хуже, чем в группе сравнения. Вероятно, высокая частота неонатальных осложнений явилась результатом плацентарной дисфункции вследствие трофических изменений оперированной матки, а также патологического течения беременности. В рамках нашего исследования установлено достоверное увеличение относительного риска неблагоприятных перинатальных исходов у женщин с рубцом на матке: перинатальный риск возрастал в 1,5 раза ($RR = 1,54$; 95% ДИ 1,14–2,08; $p = 0,0046$).

Таким образом, при наличии рубца на матке возрастает риск задержки роста плода и рождения ребенка в состоянии гипоксии, увеличивается частота рождения детей с клиническими признаками морфофункциональной незрелости и имеет место снижение адаптации новорожденных, что диктует необходимость включения их в группу высокого риска по развитию осложнений в неонатальном периоде.

Можно предположить, что имеющиеся изменения иннервации и трофики при наличии рубца на матке после кесарева сечения приводят к нарушению взаимодействия элементов хориона с тканью рубца на ранних этапах гестации, что в дальнейшем неблагоприятно сказывается на процессах формирования и развития плаценты.

ВЫВОДЫ:

1. Наличие рубца на матке после кесарева сечения в 2 раза повышает риск плацентарной дисфункции (RR = 1,95; 95% ДИ 1,51–2,53; $p < 0,0001$).
2. Перинатальный риск у женщин с рубцом на матке после кесарева сечения возрастает в 1,5 раза (RR = 1,54; 95% ДИ 1,14–2,08; $p = 0,0046$).

Информация о финансировании и конфликте интересов

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

1. Bolotova OV. Improvement of diagnostics of a condition of a hem on a uterus after operation of Cesarean section: author's abstract. dis. ... cand. med. sciences. M, 2011. 25 p. Russian (Болотова О.В. Совершенствование диагностики состояния рубца на матке после операции кесарева сечения: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М, 2011. 25 с.)
2. Petrova LE. Forecasting of childbirth in natural patrimonial ways at pregnant women with a hem on a uterus after Cesarean section: author's abstract. dis. ... cand. med. sciences. St. Petersburg, 2013. 25 p. (Петрова Л.Е. Прогнозирование родов через естественные родовые пути у беременных с рубцом на матке после кесарева сечения: автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб., 2013. 25 с.)



Статья поступила в редакцию 2.02.2018 г.

Слизовский Г.В., Титов М.В., Кужеливский И.И., Шикунова Я.В., Ситко Л.А., Сигарева Ю.А.
Сибирский государственный медицинский университет,
г. Томск, Россия,
Омский государственный медицинский университет,
г. Омск, Россия

ПЛАСТИКА КИЛЕВИДНОЙ ДЕФОРМАЦИИ ГРУДНОЙ КЛЕТКИ У ДЕТЕЙ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ИМПЛАНТОВ ИЗ НИКЕЛИДА ТИТАНА

В статье изложены принципы и методы хирургического лечения детей с врождённой килевидной деформацией грудной клетки. Приведены основные особенности техники и средства авторской методики оперативного вмешательства. В работе проведен анализ результатов оперативного лечения 38 больных в зависимости от типа деформации и способа стабилизации корригированного сегмента.

Отмечено, что применение пластин из никелида титана с памятью формы при коррекции килевидной деформации грудной клетки у детей является методом выбора и даёт хорошие клинические результаты.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: торакальная хирургия; килевидная грудь; торакопластика; никелид титана.

Slizovskiy G.V., Titov M.V., Kuzhelivskiy I.I., Shikunova Y.V., Sitko L.A., Sigareva Ju.A.
Siberian State Medical University, Tomsk, Russia,
Omsk State Medical University, Omsk, Russia

PLASTIC OF KEELED CHEST IN CHILDREN USING TITANIUM NICKELIDE MATERIALS

The article reflects principles of surgical treatment of keeled chest in the Tomsk Region. It describes an operative approach depending on the deformity kind. The work provides analysis of surgical treatment of 38 patients.

There were presented main stages of new technique, which supplement the authors method of surgical intervention. It was noted that using titanium nickelide plates with the shape memory to correct keeled chest in children and adolescents is the method of choice and brings good clinical results.

KEY WORDS: thorax surgery; keeled chest; thoracoplasty; titanium nickelid.

Килевидная деформация грудной клетки (КДГК) представляет собой порок развития, проявляющийся выпячиванием передней грудной стенки разной формы и величины. Выступающая вперед грудина и западающие по её краям ребра придают характерную килевидную форму передней грудной стенке. Выраженный косметический дефект у подростков ведёт часто к изменениям в психике. КДГК представляет собой порок развития, который, кроме косметического дефекта, сопровождается и функциональными нарушениями со стороны сердечно-сосудистой и бронхо-легочной систем и часто сочетается с синдромом Марфана.

Врождённые деформации грудной клетки носят самый разнообразный характер. По данным большинства авторов, возникают вследствие наличия синдрома диспластических расстройств и прогрессируют с ростом ребёнка. КДГК является второй по частоте после воронкообразной. Являясь сложной костной патологией, характеризуется многообразием клинических проявлений. КДГК, по данным различных авторов, составляет от 6 до 22 % от всех видов деформаций грудной клетки [1-3].

Хирургическое лечение КДГК у детей является одной из актуальных и сложных проблем в хирургии детского возраста. В настоящее время существует множество методов торакопластики килевидной КДГК у детей. Методы торакопластики с применением наружных фиксирующих конструкций сложны. Конструкции громоздки, крайне неудобны для больных своими внешними устройствами, доставляют ему массу социальных и бытовых неудобств, требуют постоянного контроля со стороны специалистов на всем протяжении лечения. Эти методы лечения не нашли широкого применения [4-6].

Среди других методов торакопластики для устранения деформации грудины производят резекцию тела грудины, вплоть до тотальной, что очень травматично, удлиняет время операции, увеличивает кровопотерю, а в дальнейшем нарушает каркасность грудно-рёберного комплекса, при этом теряется защитная функция грудины [7].

Совершенствование и широкое внедрение миниинвазивных и высокотехнологичных способов при хирургическом лечении КДГК является шагом вперед в этом направлении. Однако актуальными и нерешенными остаются вопросы оптимальной тактики лечения больных в отношении выбора способа самой торакопластики и фиксаторов грудно-реберного комплекса [3, 6].

Цель работы – улучшить результаты хирургического лечения КДГК у детей с использованием гладких пластин из никелида титана.

Корреспонденцию адресовать:

КУЖЕЛИВСКИЙ Иван Иванович,
636027 г. Томск, ул. Лебедева, д. 18, кв. 110.
Тел.: +7-962-778-87-02.
E-mail: kuzhel@rambler.ru

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Клинические исследования основаны на анализе результатов оперативного лечения КДГК на базе отделения ортопедии ОГАУЗ БСМП № 2 города Томска. Оперированы 38 пациентов, из них 36 мальчиков и 2 девочки в возрасте от 12 до 16 лет в период с 1978 по 2018 годы.

В первую группу вошли 15 детей, оперированных в 1978-2003 гг., из которых 5 имели симметричную килевидную деформацию, 3 – асимметричную правостороннюю деформацию, 2 – левостороннюю сложную килевидно-воронкообразную деформацию. В этой группе основные приёмы торакопластики соответствовали методике Баирова и Кондрашина. У 6 детей фиксация мобилизованного грудинно-рёберного сегмента осуществлялась путем использования наружного устройства в виде рамы на четырёх опорных площадках. На нём фиксировались выведенные через кожу тракционные нити прошитых сегментов рёбер. У 4 пациентов этой группы для фиксации использовались 2-3 спицы, проведенные через резецированные и мобилизованные участки грудины и рёбер.

Вторую группу составили 23 больных, оперированных с 2003 по 2018 гг. У всех детей была сложная корпорокостальная деформация передней поверхности грудной клетки. У 13 пациентов была центральная – симметричная, килевидная грудинно-рёберная деформация; у 10 – несимметричная – левосторонняя или правосторонняя деформация с ротацией грудины. Во второй группе, по мере накопления клинического материала, было выделено и изменено несколько важных моментов и этапов в оперативной тактике:

1. Обнажение деформированного участка осуществлялось путём парастерального разреза и мобилизации кожно-мышечного лоскута.

2. При сложной деформации проводилась мобилизация мышечно-кожного лоскута единым блоком с обеих сторон с обнажением основной части деформированного сегмента. Стернотомия проводилась в зависимости от формы деформированной грудины с учетом угла Льюиса: при пирамидальной форме на вершине выступа проводилась неполная поперечная стернотомия с удалением клиновидного фрагмента; при этом сохранялась задняя кортикальная пластинка грудины. На вогнутых участках проводилось только сечение верхней пластинки грудины. При остром «киле» грудину пересекали не только поперечно, но и по оси, затем убирали продольный клин из средней части грудины. Эти приемы стернотомии давали возможность ликвидировать мыс выступа, выпрямить грудину и опустить до горизонтальной плоскости – после проведения сечения рёбер на боковых склонах кия. После оптимальной коррекции части грудины сшивали лавсановыми швами, формируя правильную её форму.
3. Большое внимание уделялось мобилизации и исправлению деформированных рёбер. При пирамидальной форме деформации с наличием участков западения и избыточной дуги на боковых участках «кия» проводили поперечное сечение рёбер у наружного края впадины с удалением небольшого клиновидного фрагмента. У парастерального края проводили сечение ребра с последующим удалением фрагментов разной величины. Размер резецируемого участка (1-3 см) рассчитывали с учётом величины избыточной дуги деформированного ребра и положения корригированной грудины. Обязательно проводились 1-2 сечения рёберной дуги с обеих сторон у парастерального края и в наиболее деформированном участке дуги. Иногда с клиновидной резекцией. Редкие швы лавсановыми нитями использовали только для транспо-

Сведения об авторах:

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

ТИТОВ Михаил Владиславович, врач хирург, заведующий отделением травматологии и ортопедии, ОГАУЗ БСМП № 2, г. Томск, Россия.

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

ШИКУНОВА Яна Владимировна, канд. мед. наук, ассистент, кафедра детских хирургических болезней, ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России, г. Томск, Россия.

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

СИГАРЕВА Юлия Андреевна, студентка 5 курса лечебного факультета, 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.

TITOV Michail Vladislavovich, doctor surgeon, head of the department of traumatology and orthopedics, Emergency hospital N 2, 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

SHIKUNOVA Yana Vladimirovna, candidate of medical sciences, assistant, chair of paediatric surgical diseases, Siberian State Medical University, Tomsk, Russia.

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

SIGAREVA Julia Andreevna, 5th year student of the medical faculty, Siberian State Medical University, Tomsk, Russia.

зиции и фиксации фрагментов рёбер на участках резекции.

После оптимальной коррекции деформации для стабильной фиксации мобилизованного грудино-рёберного сегмента использовали пластину из никелида титана соответственно нормальной поверхности грудной клетки. Её укладывали поперёк грудины так, что изогнутые концы опирались на костальные участки рёбер за пределами корригированной деформации. Фиксация пластины проводилась лавсановыми нитями парастернально и по передним аксилярным линиям к рёбрам. Заключительным этапом фиксировали грудные мышцы, кожа ушивалась косметическим швом с дренажными резиновыми полосками по необходимости. При малейшем подозрении на пневмоторакс или гемоторакс сразу после операции проводилась рентгенография органов грудной клетки и, при необходимости, контрольная плевральная пункция.

В послеоперационном периоде пациенты 1-2 дня пребывали в отделении интенсивной терапии. Проводилась ваго-симпатическая новокаиновая блокада.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В первой группе наблюдений во время сегментарного сечения рёбер у 3-х детей было кровотечение из повреждённых грудных и межрёберных артерий. У 4-х детей интраоперационно был обнаружен пневмоторакс и гемоторакс, который ликвидирован герметизацией и активной аспирацией воздуха и крови после окончания операции. У 3-х детей в послеоперационном периоде отмечался краевой некроз кожи по линии швов вследствие широкой мобилизации кожного-подкожного лоскута.

Внешнее фиксирующее устройство было довольно громоздко, ограничивало активность пациента; требовалось длительное соблюдение постельного режима. У 2-х детей отмечено ограниченное воспаление в области отверстий выхода нитей. Наружное фиксирующее устройство снимали в конце пребывания в стационаре, длительность которого составила в среднем 44 дня.

Анализ результатов лечения детей первой группы показал, что эффективное устранение деформации возможно только путем полноценной мобилизации деформированного грудино-рёберного комплекса: продольной и поперечной, частичной или обширной стернотомии, рассечения или резекции рёбер с транспозицией. Нерешённой задачей оставалась надёжная фиксация грудино-рёберного комплекса после резекции на более длительный период.

Во второй группе (23 больных) интраоперационно отмечены: пневмоторакс и гемоторакс (3), после операции — поверхностное воспаление по линии швов (2) с формированием лигатурного свища (1), которое прошло после удаления шовного узла. Других осложнений не было. Фиксирующие импланты (пластины никелида титана) создали дополнительное коррекционное усилие за счёт изоэластических свойств материала и одновременно обеспечили стабильную фиксацию корригированного участка грудной клетки на весь период иммобилизации. Длительность стационарного лечения составила в среднем 15 дней. Все пациенты в течение года после выписки каждые 3 месяца подвергались контрольному обследованию. В отдалённом периоде после операции осложнений не было. Удаление пластин проводилось через 3-3,5 года через малый разрез (1-2 см) путем удаления концевых швов, фиксирующих пластины и вытягивания их через разрез. В отдалённые сроки, от 2 до 10 лет, у 17 пациентов отмечены хорошие косметические результаты; у 6 — удовлетворительные.

ВЫВОДЫ:

1. Применение имплантов (изоэластичных пластин из никелида титана) при оперативной коррекции КДГК у детей и подростков согласно предложенной методике торакопластики наиболее предпочтительно по сравнению с группой больных, оперированных по методике Баирова и Кондрашина.
2. Благодаря биоинертности и изоэластическим свойствам материала, имплантированные пластины не провоцируют реакцию отторжения, обеспечивают стабильную фиксацию вновь сформированного каркаса грудной клетки в течение 1-1,5 лет, до полной консолидации и перестройки тканей.
3. В результате совершенствования хирургических приёмов, а также использования пластин из никелида титана, длительность стационарного лечения пациентов с КДГК сократилась в 2-3 раза по сравнению с больными, оперированными традиционным способом, снизилось число послеоперационных осложнений, улучшились клинические и косметические результаты хирургического лечения КДГК у детей и подростков.

Информация о финансировании и конфликте интересов

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

1. Aksel'rov MA, Sitko LA, Kuzhelivskiy II. Thorax plastic surgery using titanium implants in children and adolescents. *Issues of reconstructive and plastic surgery*. 2015; 54(3): 36-38. DOI: 10.17223/1814147/54/6. Russian (Аксельров М.А., Ситко Л.А., Кужеливский И.И. Пластика грудинно-реберного комплекса с использованием титановых имплантов при деформации грудной клетки у детей и подростков // Вопросы реконструктивной и пластической хирургии. 2015. № 3(54). С. 36-38. DOI: 10.17223/1814147/54/6)
2. Krest'yashin IV, Razumovskiy AYu, Krest'yashin VM, Domarev AO, Slizovskiy GV, Kuzhelivskiy II. Modern technologies substituting outpatient for inpatient care in the work of the childrens centre of outpatient surgery, traumatology and orthopedics. *Siberian Medical Journal (Irkutsk)*. 2016; 146(7): 25-28. Russian (Крестьяшин И.В., Разумовский А.Ю., Крестьяшин В.М., Домарев А.О., Слизовский Г.В., Кужелив-

- ский И.И. Стационарзамещающие технологии как инструмент для успешной работы Детского центра амбулаторной ортопедии и хирургии //Сибирский медицинский журнал (Иркутск). 2016. Том 146, № 7. С. 25-28.)
3. Slizovskiy GV, Maslikov VM, Gyunter VE, Titov MV, Kuznetsov EV, Kuzhelivskiy II. Surgical treatment of keeled chest in children using titanium nickelide materials. *Yakut Medical Journal*. 2011; 36(4): 53-55. Russian (Слизовский Г.В., Масликов В.М., Гюнтер В.Э., Титов М.В., Кузнецов Е.В., Кужеливский И.И. Способ хирургической коррекции килевидной деформации грудной клетки у детей с использованием материалов из никелида титана //Якутский медицинский журнал. 2011. № 4(36). С. 53-55.)
 4. Revell PA. Bone pathology. M.: Medicine, 1993. 367 p. Russian (Ревелл П.А. Патология кости. М.: Медицина, 1993. 367 с.)
 5. Slizovskiy GV, Kuzhelivskiy I., Sitko LA. Current status of treatment for diseases of the osteoarticular system in children. *Mother and Baby in Kuzbass*. 2015; 4(63): 4-12. Russian (Слизовский Г.В., Кужеливский И.И., Ситко Л.А. Современное состояние проблемы лечения заболеваний костно-суставной системы у детей //Мать и дитя в Кузбассе. 2015. № 4(63). С. 4-12.)
 6. Slizovskiy GV, Maslikov VM, Gyunter VE, Titov MV, Kuznetsov EV, Kuzhelivskiy II. Surgical treatment of keeled chest in children using titanium nickelide materials. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2011; 10(4): 161-165. Russian (Слизовский Г.В., Масликов В.М., Гюнтер В.Э., Титов М.В., Кузнецов Е.В., Кужеливский И.И. Хирургическое лечение килевидной деформации грудной клетки у детей с применением материалов из никелида титана //Бюллетень сибирской медицины. 2011. № 4. С. 161-165.)
 7. Slizovskiy GV, Kuzhelivskiy II. State of the art of the treatment of bone pathology in children. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2012; 11(2): 64-77. Russian (Слизовский Г.В., Кужеливский И.И. Современное состояние проблемы лечения костной патологии у детей //Бюллетень сибирской медицины. 2012. № 2. С. 64-77.)



Статья поступила в редакцию 22.06.2018 г.

Елгина С.И., Золоторевская О.С., Разумова В.А., Кратовский А.Ю.
Кемеровский государственный медицинский университет,
ГБУЗ КО «Клиническая поликлиника № 20»,
г. Кемерово, Россия

ПРИМЕНЕНИЕ ЖИДКОСТНОЙ ЦИТОЛОГИИ В РАННЕЙ ДИАГНОСТИКЕ РАКА ШЕЙКИ МАТКИ

Цель работы – изучить преимущества жидкостной цитологии в сравнении с ПАП-тестом в ранней диагностике рака шейки матки.

Материалы и методы. 46 женщин репродуктивного возраста, обратившиеся в женскую консультацию в ГБУЗ КО «Кемеровская городская клиническая поликлиника № 20» для планового осмотра, исследованные клиническим, лабораторным, статистическим методами.

Всем женщинам проведен цитологический скрининг путем как технологии ПАП-теста, так и жидкостной.

Результаты. Результаты цитологического скрининга путем ПАП-теста показали норму у 25 женщин (54,3 %); воспалительный тип – у 18 (39,1 %). У 3 женщин забор материала был неадекватный.

Результаты цитологического скрининга путем жидкостной цитологии показали негативный результат у 22 женщин (47,8 %); цитограмму в пределах нормы (воспалительный мазок) – у 18 (39,1 %); атипические клетки многослойного плоского эпителия неясного значения – у 5 (10,9 %); низкую степень эпителиального плоскоклеточного поражения – у 1 (2,2 %).

Чувствительность ПАП-теста составила 31,0 % и была значительно ниже, чем жидкостной цитологии – 74,0 %. Специфичность ПАП-теста была выше и составила 86,0 %, в то время как жидкостной цитологии – 73,0 %. Прогностическая ценность положительного результата ПАП-теста соответствовала жидкостной цитологии (соответственно, 85,0 % и 86,0 %). Прогностическая ценность отрицательного результата теста жидкостной цитологии оказалась выше, чем у ПАП-теста (соответственно, 55,0 % и 33,0 %).

Заключение. Анализируя полученные результаты нами установлено, что жидкостная цитология позволяет с большей точностью вероятности дать положительный результат у женщин, у которых болезнь действительно существует, и в меньшей степени, у которые болезни нет. Вероятность наличия заболевания оба скрининга прогнозируют одинаково. Прогноз вероятности отсутствия заболевания у женщин с отрицательным результатом выше при обследовании путем жидкостной цитологии.

Метод цитологического исследования – жидкостная цитология шейки матки, позволяет получить наиболее точный результат исследования клеток на наличие либо отсутствие патологии, высоко эффективен для выявления атипических и раковых клеток.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: женщины репродуктивного возраста; жидкостная цитология; ПАП- тест.

Elgina S.I., Zolotorevskaya O.S., Razumova V.A., Kratovskiy A.Y.

Kemerovo State Medical University,
Clinical polyclinic № 20, Kemerovo, Russia

APPLICATION OF LIQUID-BASED CYTOLOGY IN DIAGNOSING CERVICAL PATHOLOGY

Objective – to study the advantages of liquid-based cytology in comparison with Pap-test in early diagnosis of cervical cancer.

Materials and methods: The clinical records of 46 women of reproductive age were analysed. The women had applied to antenatal clinic in Clinical Polyclinic N 20 for routine examination and were studied by clinical, laboratory, statistical methods. All women underwent cytological screening both with a technology such as the PAP test and a liquid-based one.

Results: The results of cytological screening by the PAP-test showed: the normal findings in 25 women (54.3 %); inflammatory type – in 18 (39.1 %). Three women had inadequate material sampling.

The results of cytological screening by liquid-based cytology showed: negative result – in 22 women (47.8 %); cytogram within normal limits (smear showed inflammatory process) – in 18 women (39.1 %); atypical squamous cells of undetermined significance – in 5 women (10.9 %); low degree of epithelial squamous lesions – in 1 woman (2,2 %).

The sensitivity of liquid-based cytology was 74.0 % while that of the Pap-test – 31.0 %. The specificity of liquid-based cytology (73.0 %) was lower than that of the PAP-test (86.0 %). The prognostic value of the positive result of the liquid-based cytology test (86.0 %) was identical to the PAP-test (85.0 %) prognostic value. However, the prognostic value of the negative result of the liquid-based cytology test (55.0 %) was much higher than that of the PAP-test (33.0 %).

Conclusion: Analyzing the results received it can be concluded that the liquid-based cytology makes it more likely to give a positive result in women who really have some disease, and to a lesser extent – in those who have no disease. Both screening methods have similar capacity to predict a disease. However, the prognosis of the probability of none disease in women with a negative result is higher with liquid-based cytology.

The method of cytological investigation – liquid cytology of the cervix – allows to obtain the most accurate result of the study of cells for the presence or absence of pathology and is highly effective for the detection of atypical and cancer cells.

KEY WORDS: women of reproductive age; liquid cytology; PAP-test.

Рак шейки матки попал в десятку самых распространенных онкологических заболеваний и занимает 5-е место. Ежегодно в мире выявляют

примерно 500000 новых случаев заболевания, из них 15000 в России. На долю этой болезни в среднем приходится 4,4 % в развитых странах, 5,2 % в РФ и до

15 % в развивающихся государствах [1-3]. В большинстве случаев рак шейки матки возникает у женщин в возрасте 50-60 лет, однако в последние десятилетия статистика говорит о смещении нижней возрастной границы этого вида рака до 37-40 лет [4, 5].

Заболеваемость и смертность от этой патологии значительно снизились за последние годы благодаря внедрению современных и точных методов диагностики и массового скрининга женщин.

Ранняя диагностика неоплазий и рака шейки матки — важнейшее направление современной гинекологии. Все диагностические методы и методики обследования шейки матки разрабатывались для ранней и дифференциальной диагностики именно этого заболевания и его облигатного предрака [6-8]. Международная федерация акушеров-гинекологов (FIGO) рекомендует в качестве скрининга «онкоцитологию (до 60 лет) + ВПЧ-тестирование (до 65 лет)» каждые 5 лет (2009) [9]. С 2015 года Общество гинекологов-онкологов (SGO) и Американское общество колоноскопии и цервикальной патологии (ASCCP) рекомендовали первичный ВПЧ-скрининг для женщин в возрасте 25 лет и старше [10, 11].

Всемирная организация здравоохранения (2014) рекомендует в качестве скрининга ВПЧ-тестирование, цитологическое и визуальное обследование с использованием уксусной кислоты хотя бы один раз для каждой женщины в целевой возрастной группе 30-49 лет [12].

В Российской Федерации обследование на ВПЧ (контроль ПЦР отделяемого из цервикального канала на вирус папилломы человека) предусмотрено приказом Минздрава России от 1 ноября 2012 № 572н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология» (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий)» для женщин с выявленными доброкачественными заболеваниями шейки матки [13].

Однако исторически основным методом диагностики рака шейки матки является цитологическое исследование эксфолиативного материала с шейки матки, предложенное Папаниколау в сороковых годах прошлого века (ПАП-тест).

Жидкостная цитология — альтернатива традиционному мазку, подразумевает размещение материала с шейки матки вместе со щеткой не на стекле, а в транспортной жидкости, предупреждая утрату части материала [14-16]. Дальнейшая работа с клеточной суспензией происходит в лаборатории, и может быть частично или полностью автоматизирована. Жидкостная технология позволяет получить стандартизованные цитологические образцы высокого качества, избежать «загрязнения» препарата эритроцитами и вос-

палительными элементами, и распределить клетки без нагромождения на небольшом участке диаметром 1,2 см в виде равномерного монослоя. Преимуществом метода является уменьшение числа неадекватных мазков примерно в 10 раз, сокращение времени, необходимого для интерпретации мазка, возможность использовать оставшуюся клеточную суспензию для ВПЧ-тестирования и молекулярных тестов из того же образца в случае сомнительных результатов мазков [17-19].

В Кемеровской области, согласно приказу ДОЗН, жидкостная цитология применяется с 2016 года. В 2017 году вышли клинические рекомендации «Доброкачественные и предраковые заболевания шейки матки с позиции профилактики рака (протоколы диагностики и ведения больных)» (М., 2017), согласно которым проведение скрининга на рак шейки матки возможно как путем жидкостной цитологии, так и технологией ПАП-теста [20].

В связи с актуальностью проблемы ранней диагностики рака шейки матки изучение применения жидкостной цитологии представляет научный интерес.

Цель исследования — изучить преимущества жидкостной цитологии в сравнении с ПАП-тестом в ранней диагностике рака шейки матки.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось с информированного согласия женщин на базе ГБУЗ КО «Клиническая поликлиника № 20», г. Кемерово. Исследование одобрено комитетом по этике и доказательности медицинских исследований ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России и соответствовало этическим стандартам биоэтического комитета, разработанным в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2013 г. и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом Минздрава России от 19.06.2003 г. № 266.

Дизайн исследования: проспективное со смешанной когортой (проспективная и ретроспективная).

Объектом явились 46 женщин репродуктивного возраста, исследованные клинико-анамнестическим, лабораторным и статистическими методами.

Критерии включения в исследование: женщины репродуктивного возраста, территориально прикрепленные к ГБУЗ КО «Клиническая поликлиника № 20», проживающие на территории Кемеровской области, обратившиеся в женскую консультацию для планового гинекологического осмотра. Критерии исключения из исследования: девушки-подростки до 18 лет включительно и женщины старше 47 лет, отсутствие информированного согласия для участия в исследовании.

Диагноз при обращении у женщин поставлен в соответствии с международной классификацией болезней (МКБ 10). Всем женщинам выполнен цитологический скрининг путем как технологии ПАП-теста, так и жидкостной.

Корреспонденцию адресовать:

ЕЛГИНА Светлана Ивановна,
650029, г. Кемерово, ул. Ворошилова, д. 22а,
ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России.
Тел.: 8 (3842) 73-48-56.
E-mail: elginas.i@mail.ru

В соответствии с клиническими рекомендациями интерпретация ПАП-теста проведена в соответствии с классами: класс 1 – норма, класс 2 – воспалительный тип; класс 3 – дискареоз; класс 4 – клетки подозрительные на рак или карциному; класс 5 – рак. Результаты жидкостной цитологии интерпретированы в соответствии с терминологической системой Бетesda: 1 – негативный в отношении интраэпителиального поражения и злокачественности; 2 – цитограмма в пределах нормы (воспалительный мазок); 3 – атипические клетки многослойного плоского или железистого эпителия неясного значения (ASC-US, AGC); 4 – низкая степень эпителиального плоскоклеточного поражения (L-SIL, легкая дисплазия, ВПЧ-инфекция); 5 – высокая степень эпителиального плоскоклеточного поражения (H-SIL, умеренная, тяжелая дисплазия) или атипические железистые клетки (NOS); 6 – плоскоклеточный рак (Squamous cell carcinoma) или эндокервикальная аденомакарцинома (AIS) [20].

Статистический анализ данных проводился с использованием пакета прикладных программ Microsoft Office Excel 2010 (лицензионное соглашение 74017-640-0000106-57177) и Stat Soft Statistica 6.1 (лицензионное соглашение BXXR006D092218FAN11). После получения результатов исследования для каждого скрининга определены чувствительность, специфичность и прогностическая ценность. Результаты исследования были обработаны с помощью программ Statistics Trial и Microsoft Excel.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Средний возраст женщин составил $35 \pm 2,3$ лет.

При первичном обращении гинекологически здоровыми были 6 женщин (13,0 %). Острый кольпит диагностирован у 13 женщин (28,3 %); хронический цервицит – у 24 (52,2 %); вторичное бесплодие трубного генеза – у 6 (13,0 %); хронический аднексит – у 4 (8,7 %); нарушение менструального цикла в виде полименореи – у 3 (6,5 %); миома матки – у 2 (4,3 %); аденомиоз – у 2 (4,3 %); синдром поликистозных яичников, киста яичника, пролапс гениталий –

по одному случаю (2,2 %). Ранее в анамнезе имели эрозию шейки матки 10 женщин (43,5 %), двум из них проведена диатермокоагуляция шейки матки. Обследование на вирус папилломы человека выявило наличие 16 типа у 6 женщин (25,0 %).

Результаты цитологического скрининга путем ПАП-теста показали норму у 25 женщин (54,3 %), воспалительный тип – у 18 (39,1 %). У 3 женщин забор материала был неадекватный.

Результаты цитологического скрининга путем жидкостной цитологии показали негативный результат у 22 женщин (47,8 %), цитограмму в пределах нормы (воспалительный мазок) – у 18 (39,1 %), атипические клетки многослойного плоского эпителия неясного значения – у 5 (10,9 %), низкую степень эпителиального плоскоклеточного поражения – у 1 (2,2 %).

Чувствительность ПАП-теста составила 31,0 % и была значительно ниже, чем жидкостной цитологии – 74,0 %. Специфичность ПАП-теста была выше и составила 86,0 %, в то время как жидкостной цитологии – 73,0 %. Прогностическая ценность положительного результата ПАП-теста соответствовала жидкостной цитологии (соответственно, 85,0 % и 86,0 %). Прогностическая ценность отрицательного результата теста жидкостной цитологии оказалась выше, чем у ПАП-теста (соответственно, 55,0 % и 33,0 %).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Лабораторная диагностика относится к ключевым методам скрининга поражений шейки матки. Цитологическое исследование мазков с экто- и из эндоцервикса с использованием различных методов окраски исторически является первым и основным инструментом скрининга. Применение жидкостной технологии в автоматизированных системах позволяет улучшить выявляемость патологии на этапе цервикальных эпителиальных неоплазий, обеспечить персонализированный учет женщин, облегчить организационные трудности скрининга, так как ВПЧ-тестирование может быть проведено без дополнительного визита пациенток.

Сведения об авторах:

ЕЛГИНА Светлана Ивановна, доцент, доктор мед. наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии № 1, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия. E-mail: elginas.i@mail.ru

ЗОЛОТОВЕВСКАЯ Ольга Сергеевна, врач акушер-гинеколог, ГБУЗ КО «Клиническая поликлиника № 20», г. Кемерово, Россия. E-mail: halepa-o@yandex.ru

РАЗУМОВА Виктория Анатольевна, студентка 5 курса лечебного факультета, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия. E-mail: vivatraz@mail.ru

КРАТОВСКИЙ Алексей Юрьевич, студент 5 курса лечебного факультета, ФГБОУ ВО КемГМУ Минздрава России, г. Кемерово, Россия. E-mail: vivatraz@mail.ru

Information about authors:

YELGINA Svetlana Ivanovna, docent, doctor of medical sciences, professor of the department of obstetrics and gynecology N 1, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia. E-mail: elginas.i@mail.ru

ZOLOTOREVSKAYA Olga Sergeevna, obstetrician-gynecologist, Clinical polyclinic № 20, Kemerovo, Russia. E-mail: halepa-o@yandex.ru

RAZUMOVA Victoria Anatolyevna, 5th year student of the medical faculty, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia. E-mail: vivatraz@mail.ru

KRATOVSKIY Aleksey Yurievich, 5th year student of the medical faculty, Kemerovo State Medical University, Kemerovo, Russia. E-mail: vivatraz@mail.ru

Анализируя полученные результаты нами установлено, что жидкостная цитология позволяет с большей точностью вероятности дать положительный результат у женщин, у которых болезнь действительно существует, и в меньшей степени, у которых болезни нет. Вероятность наличия заболевания оба скрининга прогнозируют одинаково. Прогноз вероятности отсутствия заболевания у женщин с отрицательным результатом выше при обследовании путем жидкостной цитологии.

ВЫВОДЫ:

Таким образом, метод цитологического исследования — жидкостная цитология шейки матки — позволяет получить наиболее точный результат исследова-

ния клеток на наличие либо отсутствие патологии, высоко эффективна для выявления атипических и раковых клеток. Дополнительные преимущества жидкостной цитологии: быстрое приготовление препарата; продолжительный срок годности и хранения материала; возможность приготовления нескольких цитологических препаратов из полученного биоматериала; применение стандартизированных методик окрашивания.

Информация о финансировании и конфликте интересов

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

1. Axel EM. Morbidity and mortality from malignant neoplasms of the female reproductive system in Russia. *Oncogynecology*. 2015; (1): 6-15. Russian (Аксель Е.М. Заболеваемость и смертность от злокачественных новообразований органов женской репродуктивной системы в России //Онкогинекология. 2015. № 1. С. 6-15.)
2. Guide to outpatient care in obstetrics and gynecology /Ed. VN Serova, GT Sukhikh, VN Prilepsky, VE Radzinsky. M.: GEOTAR-Media, 2016. 1136 p. Russian (Руководство по амбулаторно-поликлинической помощи в акушерстве и гинекологии /под ред. В.Н. Серова, Г.Т. Сухих, В.Н. Прилепской, В.Е. Радзинского. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. 1136 с.)
3. WHO Guidelines for Screening and Treatment of Precancerous Lesions for Cervical Cancer Prevention. Geneva: World Health Organization, 2013.
4. National guidelines on gynecology /ed. GM Savelieva, GT Sukhikh, VN Serova, VE Radzinsky, IB Manukhin. M.: GEOTAR-Media, 2017. 989 p. Russian (Национальное руководство по гинекологии /под ред. Г.М. Савельевой, Г.Т. Сухих, В.Н. Серова, В.Е. Радзинского, И.Б. Манухина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. 989 с.)
5. Cervix, vagina, vulva. Physiology, pathology, colposcopy, aesthetic correction: a guide for practicing doctors /ed. SI Rogovskoy, EV Lime. M.: Editorial office of the magazine Status Praesens, 2014. 832 p. Russian (Шейка матки, влагалище, вульва. Физиология, патология, кольпоскопия, эстетическая коррекция: руков. для практик. врачей /под ред. С.И. Роговской, Е.В. Липовой. М.: Редакция журнала Status-Praesens, 2014. 832 с.)
6. Appgar BS., Brotsman G.L., Spitsier M. /Ed. VN Prilepsky, TN Bebnvoy. Clinical colposcopy: practical guidance. M.: Practical medicine, 2014. 384 p. Russian (Клиническая кольпоскопия: практ. руков. /Б.С. Ангар, Г.Л. Брочман, М. Шпицер. Под ред. В.Н. Прилепской, Т.Н. Бебневой. М.: Практическая медицина, 2014. 384 с.)
7. Korolenkova LI. Cervical intraepithelial neoplasia and early forms of cervical cancer: a clinical and morphological concept of cervical carcinogenesis. M., 2017. 300 p. Russian (Короленкова Л.И. Цервикальные интраэпителиальные неоплазии и ранние формы рака шейки матки: клинико-морфологическая концепция цервикального канцерогенеза. М., 2017. 300 с.)
8. Global Guidance For Cervical Cancer Prevention and Control October FIGO 2009.
9. Society of Gynecologic Oncology (SGO) and the American Society for Colposcopy and Cervical Pathology (ASCCP): Interim clinical guidance for primary hrHPV testing 2015.
10. American College of Obstetricians and Gynecologists. Human Papillomavirus Vaccination. Committee Opinion Number 704, June 2017.
11. Comprehensive cervical cancer control: a guide to essential practice. WHO 2nd-ed. 2014. 393p.
12. Order of the Ministry of Health of Russia from 1 November 2012 N 572n «On approval of the order of rendering medical assistance on the profile of obstetrics and gynecology» (excluding the use of assisted reproductive technologies)» Russian (Приказ Минздрава России от 1 ноября 2012 № 572н Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология» (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий))
13. Timush E, Adams KX. Cervix. Cytological atlas. Translation from English ed. NI Kondrikova, M., 2009. 21 c. Russian (Тимуш Э., Адамс К. Шейка матки. Цитологический атлас. М., 2009. 21 с.)
14. Prevention of cervical cancer: a guide for doctors Ed. GT Sukhikh, VN Prilepskaya. M.: MEDpress-inform, 2012. 190 p. Russian (Профилактика рака шейки матки: руков. для врачей /под ред. Г.Т. Сухих, В.Н. Прилепской. М.: МЕДпресс-информ, 2012. 190 с.)
15. Fluid and traditional cytology in diseases of the cervix. Ed. IP Shabalova et KT Kasoyan. ООО «Izdatelstvo»Triada», 2015. 316. Russian (Цитология жидкостная и традиционная при заболеваниях шейки матки, под редакцией И.П. Шабаловой и К.Т. Касоян. М.: ООО «Издво «Триада», 2015. 316 с.)
16. Diseases of the cervix and genital infections. Ed. VN Prilepsky. M.: GEOTAR-Media, 2016. 384 p. Russian (Заболевания шейки матки и генитальные инфекции /под ред. В.Н. Прилепской. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. 384 с.)
17. Cobucci R, Maissonette M et al. Pap-test accuracy and severity of squamous intraepithelial lesion. *Indian J. Cancer*. 2016; 53(1): 74-76.
18. Schmidt D. Modern biomarkers for precancerous lesions of the uterine cervix: Histological-cytological correlation and use. *Pathologie*. 2016; Sep 15. [Epub. a head of print].
19. National guidelines on gynecology. Ed. GM Savelieva, GT Sukhikh, VN Serova, VE Radzinsky, IB Manukhin. M.: GEOTAR-Media, 2017. 989 p. Russian (Национальное руководство по гинекологии /под ред. Г.М. Савельевой, Г.Т. Сухих, В.Н. Серова, В.Е. Радзинского, И.Б. Манухина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. 989 с.)
20. Benign and precancerous diseases of the cervix from the position of cancer prevention (protocols of diagnosis and management of patients): Clinical recommendations. M., 2017. 37 p. Russian (Доброкачественные и предраковые заболевания шейки матки с позиции профилактики рака (протоколы диагностики и ведения больных): Клини. реком. М., 2017. 37 с.)



ДЕКОНГЕСТАНТЫ И ИХ ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ В ЛЕЧЕНИИ ОСТРОГО РИНИТА У ДЕТЕЙ (КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР)

Назальные деконгестанты – эффективные и наиболее часто применяемые препараты при симптоматическом лечении острого ринита у детей. Несмотря на новые подходы к терапии, современные клинические рекомендации по лечению острых ринитов у детей, широкий выбор топических сосудосуживающих препаратов и их доступность создают условия для бесконтрольного применения данных медикаментозных средств и определяют актуальность проблемы возникновения побочных эффектов. В статье приведен краткий обзор применения деконгестантов при остром рините в практике педиатра, рассмотрены их побочные эффекты, описан клинический случай отравления нафтизином трехлетнего ребенка. Особенностью данного случая явилось развитие жизнеугрожающего состояния у пациента. Авторами обращается внимание на важность корректного назначения описываемых препаратов, тщательного разъяснения родителям пациентов о побочных действиях сосудосуживающих препаратов, в том числе о развитии опасных для жизни ребенка состояний.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: дегонгестанты; нафтизин; ринит; дети; побочные эффекты.

Pshenichnaya E.V., Dudchak A.P., Usenko N.A.

Donetsk National Medical University of M. Gorky, Donetsk, Ukraine

DECONGESTANTS AND THEIR SIDE EFFECTS FOR TREATMENT OF ACUTE RHINITIS IN CHILDREN (CLINICAL EXAMPLE)

Nasal decongestants are effective and most commonly used medications for the symptomatic treatment of acute rhinitis in children. Despite new approaches to therapy, modern clinical practice guideline for the treatment of acute rhinitis in children, a wide selection of topical vasoconstrictive medications and their availability create conditions for uncontrolled use of these medications and determine the relevance of the problem of side effects. The article gives a brief overview of the use of decongestants in acute rhinitis in pediatric practice, their side effects are examined, a clinical case of Naphthyzin poisoning of a three-year-old child is described. A peculiarity of this case is the development of a life-threatening state in a patient. The authors draw attention to the importance of the correct prescribing of the described medications, a thorough explanation of the parents' side effects of vasoconstrictive medications, including the emergence of life-threatening conditions for the child.

KEY WORDS: *degongestants; naphthyzine; rhinitis; children; side effects.*

Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) – группа инфекционных болезней дыхательных путей, имеющих различную этиологию, но сходные механизмы развития и клинические характеристики [1].

ОРВИ – наиболее распространенное заболевание во всем мире. На долю заболеваний респираторного тракта приходится до 90 % всей инфекционной патологии в детском возрасте. По данным разных источников, каждый человек болеет ОРВИ от 4 до 15 раз в год. В среднем, дети от 0 до 5 лет переносят 6-8 эпизодов в год. При посещении детского дошкольного учреждения в первые 2 года заболеваемость ОРВИ у детей выше на 10-15 %, чем у неорганизованных детей. При этом, в школьном возрасте отмечается обратная ситуация. Наиболее высокая заболеваемость приходится на период с сентября по апрель [1, 2].

Согласно Международной классификации болезней 10-го пересмотра, следует избегать формулиров-

ки диагноза «ОРВИ», а использовать термин «острый назофарингит», «острый ринит», «острый фарингит», в зависимости от локализации поражения [2].

Самым частым (иногда единственным) симптомом ОРВИ является ринит – воспаление слизистой оболочки носа, сопровождающееся затруднением носового дыхания, экссудацией из носовых ходов, чиханием и зудом в результате воспаления и/или дисфункции слизистой оболочки носа [3]. Обычно ринит протекает в легкой степени, являясь несущественным симптомом, но, в то же время, значительно ухудшая качество жизни пациентов [4]. Клиническое течение имеет этапный характер. В начале заболевания отмечается затрудненное носовое дыхания и ринорея, возможно повышение температуры тела у ребенка. Примерно на 5-7-й день экссудат становится густым, слизисто-гнойным, улучшается дыхание через нос. В среднем через 7-14 дней наступает выздоровление [5].

Прежде чем перейти к лечению, следует остановиться на патофизиологии острого инфекционного ринита. Слизистая полости носа представлена реснитчатым эпителием, состоящим из одноименных клеток с мерцательными ресничками и бокаловидных клеток; собственной соединительно-тканной пластинкой с большим количеством слизистых желез. Секрет бо-

Корреспонденцию адресовать:

УСЕНКО Надежда Алексеевна,
83003, Украина, г. Донецк, пр. Ильича, д. 16,
ДонНМУ им. М. Горького.
Тел.: +38-050-239-08-72.
E-mail: usenkonadia@mail.ru

каловидных клеток и слизистых желез выделяется на поверхность эпителия, способствует задержке микроорганизмов и частиц пыли, которые удаляются движением ресничек клеток мерцательного эпителия в сторону глотки. Слизистая полости носа обильно васкуляризирована. Сосуды расположены непосредственно под эпителием, что способствует согреванию воздуха [6].

При попадании вирусной инфекции на слизистую оболочку носа запускается каскад воспалительных реакций. Одной из первых таких реакций является вазодилатация, что приводит к воспалительному отеку. Вследствие повышения проницаемости стенки сосудов происходит накопление хемокинов с активацией Т-клеточного иммунитета и повышением Т-хелперов. Нарушение нейротрофической регуляции приводит к раздражению аксонов тригеминного нерва, что, в свою очередь, ведет к вазодилатации, гиперсекреции и чиханию. Вследствие указанных выше воспалительных реакций происходит повреждение ресниччатого эпителия слизистой оболочки полости носа, угнетается цилиарная активность, задерживается удаление секрета с поверхности слизистой оболочки [7].

Основу лечения острого ринита у детей составляет элиминационно-ирригационная терапия (ЭИТ) в виде изотонических и гипертонических солевых растворов [2, 8, 9]. Проводимые исследования показали, что использование ЭИТ способствует нормализации состояния слизистой оболочки полости носа и восстановлению транспортной функции мерцательного эпителия за счет разжижения и удаления слизи, нормализации ее выработки в бокаловидных клетках, улучшения работы клеток мерцательного эпителия слизистой оболочки носа. Солевые растворы способствуют удалению патогенов со слизистой оболочки полости носа. ЭИТ является эффективным и безопасным методом лечения [2, 5, 8-11].

С целью восстановления носового дыхания и улучшения качества жизни у детей применяются топические деконгестанты в виде местнодействующих сосудосуживающих препаратов, основным фармакологическим механизмом которых является стимулирующее действие на α -адренорецепторы. В результате этого воздействия в слизистой оболочке полости носа происходит вазоконстрикция и, следовательно, устранение симптомов воспаления и восстановление проницаемости носового дыхания. Назальные сосудосуживающие препараты классифицируются по воздействию на адренорецепторы, химической структуре и продолжительности эффекта (табл.) [3, 12].

Применение сосудосуживающих препаратов вызывает развитие ряда побочных эффектов: сухость и жжение в полости носа, цианотоксичность (замед-

Таблица
Классификация назальных
сосудосуживающих препаратов
Table
Classification of nasal vasoconstrictive drugs

По воздействию на адренорецепторы	
Тип адренорецепторов	Препарат
α_1	Фенилэфрин
α_2	Оксиметазолин Ксилометазолин Нафазолин Тетризолин Трамазолин
α, β	Эпинефрин (адреналин)
По химической структуре	
Производные имидазола	Оксиметазолин Ксилометазолин Нафазолин Тетризолин Трамазолин
Производные бензолэтанола	Фенилэфрин Эпинефрин
По длительности эффекта	
Группа препаратов	Препарат
Ультракороткого действия (0,5-2 часа)	Эпинефрин
Короткого действия (4-6 часов)	Фенилэфрин Нафазолин Тетризолин
Средней продолжительности действия (6-8 часов)	Ксилометазолин
Длительного действия (8-12 часов)	Оксиметазолин

ление биения ресничек мерцательного эпителия слизистой оболочки полости носа), синдром «рикошета», развитие медикаментозного ринита, атрофического ринита, системный адренергический эффект. Высокой цианотоксичностью обладают нафазолин и тетризолин, применение которых в детской практике не рекомендуется. Другие деконгестанты, хоть и обладают минимальной цианотоксичностью, содержат в составе консерванты (бензалкония хлорид, моногидрат лимонной кислоты, цитрат натрия), отрицательно влияющие на мерцательный эпителий слизистой оболочки полости носа. Медикаментозный ринит развивается при применении сосудосуживающих препаратов свыше 7 дней вследствие нарушения вегетативной регуляции сосудов и желез слизистой оболочки. Системный адренергический эффект отмечается как при передозировке, так и при правильном режиме применения и дозировании препарата; проявля-

Сведения об авторах:

ПШЕНИЧНАЯ Елена Владимировна, канд. мед. наук, доцент, зав. кафедрой педиатрии ФИПО, ГОУ ВПО «ДонНМУ им. М. Горького», г. Донецк, Украина. E-mail: pshenichnayal@yandex.ru

ДУДЧАК Александра Петровна, канд. мед. наук, доцент, доцент кафедры педиатрии ФИПО, ГОУ ВПО «ДонНМУ им. М. Горького», г. Донецк, Украина. E-mail: dudchak.a@gmail.com

УСЕНКО Надежда Алексеевна, ассистент, кафедра педиатрии ФИПО, ГОУ ВПО «ДонНМУ им. М. Горького», г. Донецк, Украина, E-mail: usenkonadia@mail.ru

ется тахикардией, повышением артериального давления, гипервозбудимостью.

Следует помнить, что у детей раннего возраста, в связи с высокой проницаемостью гематоэнцефалического барьера, происходит стимуляция адrenoцепторов сосудодвигательного центра головного мозга, уменьшается поток симпатических импульсов. Клинически это проявляется вялостью, сонливостью, заторможенностью, спутанностью сознания, брадикардией, снижением артериального давления, а при продолжении действия препарата — усиление симптомов с нарушением сознания вплоть до комы [12, 13]. Особенно часто действие на центральную нервную систему отмечается у нафазолина. Это объясняется высокой резорбтивной способностью препарата, строением флакона с невозможностью точного дозирования, использование нафазолина у детей до 1 года, применение более концентрированного раствора, большей кратностью применения ввиду короткой продолжительности действия препарата, его низкой стоимостью. FDA рекомендует назальное применение нафазолина у детей старше 12 лет в концентрации 0,05 %, у детей с 6 до 12 лет — 0,025 %. В России имеющиеся растворы нафазолина составляют 0,05 % и 0,1 % концентрации [14].

Учитывая вышеописанные побочные эффекты, в педиатрической практике рекомендуются к использованию препараты фенилэфрина, оксиметазолина и ксилометазолина в соответствующих для возраста ребенка дозировках. Назальные деконгестанты применяются коротким курсом в течение 2-3 дней при невозможности или сильном затруднении носового дыхания [2]. По данным официальных инструкций, длительность лечения составляет до 7 дней. В некоторых исследованиях было показано, что, например, использование ксилометазолина у здоровых добровольцев в течение 6 недель не приводит к нарушениям слизистой оболочки носовой полости [12]. Применение топических деконгестантов у детей подвергается дискуссиям в связи с наличием побочных явлений. Так, Европейская и Американская ассоциации оториноларингологов рекомендуют применение сосудосуживающих препаратов у детей после 12 лет в виде разового использования при значительном затруднении носового дыхания [3, 8, 13].

В качестве примера нерационального использования деконгестантов приводим **клинический случай:**

Ребенок Дмитрий, 3-х лет, был направлен на прием к кардиологу участковым педиатром с указанием жалоб на выраженную сонливость, заторможенность, брадикардию. Из анамнеза известно, что за 1,5 недели до обращения мальчик переносил ОРВИ: острый ринофарингит. Родители к врачу не обращались, с

первого дня заболевания в лечении применяли нафтизин (0,05 %-раствор нафазолина нитрата) по 1-2 капли в каждый носовой ход 3 раза в день (согласно официальной инструкции). Сонливость у мальчика появилась на 3-й день заболевания, что было расценено родителями как проявление респираторной инфекции, лечение нафтизином продолжалось. Через неделю при плановом осмотре педиатром старшего брата, врачом было обращено внимание и на патологическое состояние младшего ребенка: выраженная сонливость, заторможенность, брадикардия до 70 ударов в минуту. Мальчик был направлен на консультативный прием к детскому кардиоревматологу, на котором была зафиксирована брадикардия: ЧСС — 70 уд/мин, снижение АД до 80/60 мм рт. ст. Предполагая синдром слабости синусового узла, была рекомендована госпитализация в Институт неотложной и восстановительной хирургии им. В.К. Гусака (ИНВХ), от которой родители отказались. Спустя 2 дня бригадой скорой помощи ребенок в тяжелом состоянии был доставлен в отделение детской кардиологии и кардиохирургии ИНВХ.

Объективно: ребенок спит, при настойчивой попытке разбудить — кратковременное пробуждение с дальнейшим засыпанием. При пробуждении на вопросы отвечает с опозданием, невнятно. Кожные покровы бледные, влажные на ощупь. Температура тела 36,0°C. Слизистая ротоглотки бледно-розовая, без патологических включений. Дыхание через нос свободное. Перкуторно над легкими — ясный легочный звук, аускультативно — везикулярное дыхание, ЧД — 24 в минуту. Границы относительной сердечной тупости — в пределах возрастной нормы. При аускультации — деятельность сердца ритмичная, тоны умеренно приглушены, ЧСС — 55-65 уд/мин, периодически — до 45 в минуту. Артериальное давление снижено до 70/40 мм рт. ст. Живот при осмотре симметричен, пальпаторно мягкий, безболезненный, петли кишечника обычных пальпаторных свойств. Печень на 2 см ниже края реберной дуги по правой среднеключичной линии. Стул и мочеиспускание в норме.

Ребенок в срочном порядке был обследован. В *клиническом анализе крови:* эр. — 4,05 Т/л, Нв — 126 г/л, ЦП — 0,8, Л. — 6,0 Г/л, с. — 43 %, п. — 1 %, э. — 1 %, л. — 43 %, м. — 12 %, СОЭ — 4 мм/час; Ht — 39, тромбоциты — 300 Г/л. *Анализ крови биохимический:* серомукоид — 0,14 у.е., титр АСЛО — 100 МЕ/мл, С-реактивный белок — 6 г/л, ревматоидный фактор — 6 МЕ/мл, орозомукоид — 0,20 у.е., общий белок — 60,8 г/л, остаточный азот — 1,4 ммоль/л, мочевины — 3,15 ммоль/л, креатинин — 45,3 мкмоль/л, натрий — 130,6 ммоль/л, калий — 4,01 ммоль/л, кальций — 1,26 ммоль/л, хлор — 105,3 ммоль/л,

Information about authors:

PSHENICHAYA Elena Vladimirovna, candidate of medical sciences, docent, head of department of pediatrics of faculty of an internship and postdegree education, Donetsk National Medical University of M. Gorky, Donetsk, Ukraine. E-mail: pshenichnayal@yandex.ru

DUDCHAK Alexandra Petrovna, candidate of medical sciences, docent, department of pediatrics of faculty of an internship and postdegree education, Donetsk National Medical University of M. Gorky, Donetsk, Ukraine. E-mail: dudchak.a@gmail.com

USENKO Nadezhda Alekseevna, assistant, department of pediatrics of faculty of an internship and postdegree education, Donetsk National Medical University of M. Gorky, Donetsk, Ukraine. E-mail: usenkonadia@mail.ru

глюкоза — 4,73 ммоль/л. *Коагулограмма*: ПТИ — 68 %, ПТВ — 20 сек, АЧТВ — 31 сек, МНО — 1,48, фибриноген — 1,25 г/л. *Клинический анализ мочи*: цвет — желтый, прозрачный, удельный вес — 1014, белок, эритроциты, глюкоза не обнаружены, Л. — 2-3 в п/зр, ацетон — отрицательный.

ЭКГ: ритм синусовый, нерегулярный, ЧСС — 45-65 уд/мин, вольтаж не снижен, НБПНПГ. *Рентген ОГК*: легочный рисунок усилен за счет сосудов; корни расширены; сердце нормальной конфигурации. *ЭхоКГ*: размеры камер сердца, сократительная способность миокарда, гемодинамика в пределах нормы, аберрантная хорда в полости левого желудочка.

На основании полученных данных был предположен диагноз: отравление нафтизином (Т 48.5 согласно МКБ-10). Состояние ребенка расценено как тяжелое, в связи с чем он был переведен в отделение реанимации и интенсивной терапии. В условиях реанимационного отделения проводилась инфузионная терапия, выполнено внутривенное введение атропина сульфата. На фоне проводимой терапии состояние мальчика улучшилось: стал активным, бодрым, восстановились возрастные показатели ЧСС и АД.

В удовлетворительном состоянии ребенок выписан из отделения.

Спустя 2 месяца при контрольном осмотре у детского кардиолога состояние и самочувствие мальчика удовлетворительные, показатели гемодинамики в пределах нормы.

Таким образом, одно из главных мест в симптоматическом лечении острого ринита занимают топические деконгестанты. Однако бесконтрольное применение данной группы препаратов может приводить к развитию осложнений, вплоть до жизнеугрожающих состояний, требующих реанимационных мероприятий. Практикующим врачам (педиатрам, врачам общей практики — семейной медицины) следует убедительно разъяснять родителям опасность самолечения «привычными», кажущимися «безобидными» препаратами.

Информация о финансировании и конфликте интересов

Исследование не имело спонсорской поддержки. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

- Uchaykin V.F., Nisevich N.I., Shamsheva O.V. Infectious diseases in children: textbook. М.: GEOTAR-Media, 2013. 688 p. Russian (Учайкин В.Ф., Нисевич Н.И., Шамшева О.В. Инфекционные болезни у детей: учебник. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. 688 с.)
- Federal clinical guidelines for the provision of medical care for children with acute respiratory viral infection (acute nasopharyngitis). М.: The Union of Pediatricians of Russia, 2015. 12 p. Available: http://www.pediatr-russia.ru/sites/default/files/file/kr_onaz.pdf. Russian (Федеральные клинические рекомендации по оказанию медицинской помощи детям с острой респираторной вирусной инфекцией (острый назофарингит) М.: Союз педиатров России; 2015. 12 с. Доступно: http://www.pediatr-russia.ru/sites/default/files/file/kr_onaz.pdf
- Fokkens WJ, Lund VJ, Mullol J, Bachert C, Alobid I, Baroody F et al. European position paper on rhinosinusitis and nasal polyps 2012. A summary for otorhinolaryngologists. *Rhinology*. 2012; 50(1): 1-12.
- Beule A. Epidemiology of chronic rhinosinusitis, selected risk factors, comorbidities and economic burden. *GMS Curr Top Otorhinolaryngol Head Neck Surg*. 2015; 14: Doc 11. doi: 10.3205/cto000126.
- Radtsgit EU, Ermilova NV, Sapaeva NV, Bogomil'sky MR. Alternative to topical decongestants for symptomatic treatment of children's acute rhinitis. *Current Pediatrics*. 2007; 6(5): 92-95. Russian (Радциг Е.Ю., Ермилова Н.В., Сапаева Н.В., Богомилский М.Р. Альтернатива топическим деконгестантам при симптоматическом лечении острого ринита у детей // Вопросы современной педиатрии. 2007. Т. 6, № 5. С. 92-95.)
- Afanas'ev Yul, Yurina NA, Kotovskiy ES. Histology, embryology, cytology: textbook. М.: GEOTAR-Media, 2013. 688 p. Russian (Афанасьев Ю.И., Юрина Н.А., Котовский Е.С. Гистология, эмбриология, цитология: учебник. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2013. 688 с.)
- Radtsgit EU, Shklyar DV. Pathophysiology and pathomorphology of rhinitis. *Pediatrics. Appendix to the journal Consilium Medicum*. 2010; (1): 46-51. Russian (Радциг Е.Ю., Шкляр Д.В. Патопатология и патоморфология ринита // Педиатрия. Приложение к журналу Consilium Medicum. 2010. № 1. С. 46-51.)
- Chow AW, Benninger MS, Brook I, Brozek JL, Goldstein EJ, Hicks LA et al. IDSA clinical practice guideline for acute bacterial rhinosinusitis in children and adults. *Clin Infect Dis*. 2012; 54(8): 72-112. DOI: <https://doi.org/10.1093/cid/cis370>
- Desrosiers M, Evans GA, Keith PK, Wright ED, Kaplan A, Bouchard J et al. Canadian clinical practice guidelines for acute and chronic rhinosinusitis. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2011; 7(1): 2. DOI: <https://doi.org/10.1186/1710-1492-7-2>
- Svistushkin VM, Mustafaev DM. Acute respiratory viral infections: principles of rational therapy. *RMJ*. 2014; 26: 1897-1902. Russian (Свистушкин В.М., Мустафаев Д.М. Острые респираторные вирусные инфекции: принципы рациональной терапии // РМЖ. 2014. № 26. С. 1897-1902.)
- Radtsgit EU, Zlobina NV. Nasal obstruction: causes and methods of treatment. *RMJ*. 2017; 5: 340-344. Russian (Радциг Е.Ю., Злобина Н.В. Назальная обструкция: причины и способы лечения // РМЖ. 2017. № 5. С. 340-344.)
- Malakhov AB, Shatalina SI, Dronov I.A., Malakhova-Kapanadze MA, Denisova AR. Topical decongestants in combination therapy of acute respiratory infections in children (a literature review). *Medical Council*. 2015; 14: 26-29. Russian (Малахов А.Б., Шаталина С.И., Дронов И.А., Малахова-Капанадзе М.А., Денисова А.Р. Топические деконгестанты в комплексе терапии острых респираторных инфекций у детей (обзор литературы) // Медицинский совет. 2015. № 14. С. 26-29.)
- Karпова EP, Tulupov DA. Nasal vasoconstrictors in pediatric practice. *Effective Pharmacotherapy*. 2012; 9: 18-22. Russian (Карпова Е.П., Тулупов Д.А. Назальные сосудосуживающие препараты в педиатрической практике // Эффективная фармакотерапия. 2012. № 9. С. 18-22.)
- Karpishchenko SA, Kolesnikova OM. Pros and cons of nasal decongestants. *Pediatrics. Appendix to the journal Consilium Medicum*. 2016; (3): 31-36. Russian (Карпищенко С.А., Колесникова О.М. Плюсы и минусы назальных деконгестантов // Педиатрия. Приложение к журналу Consilium Medicum. 2016. № 3. С. 31-36.)

* * *

Статья поступила в редакцию 18.04.2018 г.

Гурьев Д.Л., Олендарь Н.В., Охашкин М.Б., Лобачева О.В., Гурьева Д.Д.
Областной перинатальный центр,
Ярославский государственный медицинский университет,
г. Ярославль, Россия

РОЛЬ ПЕРИНАТАЛЬНОГО ЦЕНТРА В РЕГИОНАЛИЗАЦИИ ПЕРИНАТАЛЬНОЙ ПОМОЩИ ПРИ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДАХ В ЯРОСЛАВСКОЙ ОБЛАСТИ

Цель – оценить роль Перинатального центра (ПЦ) в Ярославской области в процессе оказания перинатальной помощи при преждевременных родах путем сравнения результатов работы службы родовспоможения региона за 5 лет до ввода в эксплуатацию Перинатального центра (2006-2010) и в течение полных 5 лет его работы (2012-2016).

Материал и методы. Преждевременные роды и новорожденные недоношенные дети, родившиеся в течение 5 лет до начала работы в Ярославской области Перинатального центра (с 2006 по 2010 годы) и в течение полных 5 лет его работы – с 2012 по 2016 гг.

Основные положения. После начала работы Перинатального центра доля преждевременных родов на 1 и 2 уровнях снизилась в 2 раза, при этом на 3 уровне она достоверно выросла в 2,6 раза. С 2012 года до 2016 года доля преждевременных родов до 33 недель в Перинатальном центре выросла с 45,3 % до 92,5 %. Перинатальная смертность при преждевременных родах в акушерских стационарах 1 и 2 уровня за 5 лет работы Перинатального центра снизилась в 2 раза и выросла в 2,5 раза на 3 уровне, что позволило добиться ее общего снижения в регионе со 105,4 % в 2006 году до 75,7 % в 2016-м. За период работы Перинатального центра в 14 раз снизилась ранняя неонатальная смертность (РНС) от респираторного дистресс-синдрома (РДС) и в 13 раз выросла от внутрижелудочкового кровоизлияния (ВЖК) ($p = 0,001$ в обоих случаях). После ввода в эксплуатацию Перинатального центра дети с экстремально низкой массой тела (ЭНМТ) стали рождаться на 3 уровне достоверно чаще, чем до периода его работы (93,7 % против 48,4 %; $p = 0,001$). Это отразилось на их выживаемости. В 2016 году по акушерским стационарам она составила 82,1 %.

Выводы. После ввода в работу Перинатального центра в Ярославской области полностью сформировалась трехуровневая система родовспоможения, позволившая обеспечить адекватное оказание помощи недоношенным детям, обеспечить высокий уровень выживаемости новорожденных с ЭНМТ и существенное снижение младенческой смертности.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: организация перинатальной помощи; перинатальный центр; преждевременные роды; дети с экстремально низкой массой тела; перинатальная смертность.

Guryev D.L., Olenar N.V., Okhapkin M.B., Lobacheva O.V., Gurieva D.D.
Regional Perinatal Center,
Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russia

THE ROLE OF THE PERINATAL CENTER IN THE REGULATION OF PERINATAL CARE IN PREMATURITY PARTURITION THE YAROSLAVL REGION

Objective – to assess the role of Perinatal center in Yaroslavl region in process of providing perinatal care by comparing the results of work in assisting with prematurity parturition of region 5 years before to base of the perinatal center and within 5 years of work (2012-2016).

Material and methods. Prematurity parturition and newborns preterm who were born within 5 years prior to the beginning of work in Yaroslavl region of perinatal center (2006-2010) and during the full years of his work (2012-2016).

Main provisions. After work of perinatal center began proportion of premature births at levels 1 and 2 decreased by 2 times, while at level 3 it significantly increased by 2.6 times.

From 2012 to 2016 proportion of premature birth up to 33 weeks in perinatal center increased from 45.3 % to 92.5 %. Perinatal mortality in premature births in obstetrical hospitals 1 and 2 levels for 5 years of work Perinatal center decreased by 2 times and increased by 2.5 times at level 3, which allowed to achieve its overall decline in region from 105.4 % in 2006 to 75.4 % in 2016. For the period of work of Perinatal center perinatal mortality from respiratory distress syndrome (RDS) decreased 14 times and increased 13 times from Intraventricular hemorrhage (IVH).

After putting perinatal center into operation, children with extremely low body weight began to be born at level 3 more often than before period of work perinatal center this affected their $P = 0.001$ survival in 2016 it was 82.1 % in the obstetrical hospitals.

Conclusion. After the Perinatal center were put into operation in Yaroslavl region, 3 level maternity support system was fully developed which allowed to the provide adequate care for premature infants to ensure a high survival rate for newborns with extremely low body weight and significant reduction infant mortality.

KEY WORDS: organization of perinatal care; Perinatal center; premature births; newborns with extremely low body weight; perinatal mortality.

В соответствии с принципами оказания перинатальной помощи, опубликованными ВОЗ в 2001 году, медицинская помощь во время бе-

ременности должна быть районирована, носить уровеньный характер, доступный при необходимости любой пациентке [1]. В этой связи, весьма актуальна

организация в территории акушерского стационара перинатального центра, способного оказать качественную акушерскую и неонатологическую помощь при преждевременном родоразрешении, в котором были бы сосредоточены все современные перинатальные технологии. Перинатальный центр должен гармонично влиться в имеющуюся структуру перинатальной службы или эту службу необходимо выстраивать вновь так, чтобы обеспечить доступность высококвалифицированной помощи в зависимости от потребности пациента при условии рациональности затрат на ее оказание.

Последовательная реорганизация акушерской и перинатальной помощи, создание достаточного количества высокотехнологичных акушерских и неонатальных коек, совершенствование трехуровневой системы оказания помощи беременным, роженицам, родильницам и новорожденным являются обоснованными и необходимыми мерами дальнейшего снижения материнской и младенческой смертности в стране. С этой целью Правительством Российской Федерации принята Программа развития перинатальных центров в Российской Федерации, предусматривающая строительство в 2013-2016 годах 32 перинатальных центров в 30 субъектах Российской Федерации [2].

В Российской Федерации в настоящее время функционируют уже 35 перинатальных центров. В ближайшие годы их число будет доведено до 57. Их деятельность в нашей стране привела к повышению качества и доступности акушерской и неонатологической помощи, что выразилось в существенном снижении показателей младенческой и материнской смертности. Так, за пятилетний период, с 2012 года, когда наша страна перешла на новые критерии регистрации рождения, до 2016 года, показатель младенческой смертности в России снизился на 31 %.

В Ярославской области Перинатальный центр был введен в эксплуатацию в июле 2011 года и за период его работы уровень младенческой смертности в регионе снизился на 37 %. Такое значимое снижение вряд ли можно объяснить столь быстрым ростом квалификации акушеров-гинекологов и неонатологов, хотя, безусловно, и это имело место. Прежде всего, следует отметить выстраивание принципиально иной организации оказания перинатальной помощи, ведущая роль в которой принадлежит Перинатальному центру.

Цель данной работы — оценка роли Перинатального центра в Ярославской области в процессе оказания перинатальной помощи при преждевременных родах путем сравнения результатов работы службы родовспоможения региона за 5 лет до ввода в эксплуатацию Перинатального центра (2006-2010) и в течение полных 5 лет его работы (2012-2016).

Корреспонденцию адресовать:

ГУРЬЕВ Дмитрий Львович,
150042, г. Ярославль, Тутаевское ш., д. 31в,
ГБУЗ ЯО Областной перинатальный центр.
Тел.: 8 (4852) 78-81-02.
E-mail: d_guriev@mail.ru

Для достижения данной цели были поставлены следующие **задачи**:

1. Проанализировать структуру преждевременных родов в стационарах различных уровней за указанные периоды времени.
2. Оценить динамику перинатальной смертности при преждевременных родах в стационарах различных уровней и в целом по региону в течение исследуемых временных периодов.
3. Проанализировать причины ранней неонатальной смертности недоношенных детей в течение 5 лет работы перинатального центра и сравнить их с причинами аналогичной смертности за 5 лет до начала его работы.
4. Оценить динамику выживаемости детей с экстремально низкой массой тела (ЭНМТ) при рождении по уровням учреждений и в целом по региону до и после ввода в эксплуатацию перинатального центра.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Материалом исследования были преждевременные роды и новорожденные недоношенные дети, родившиеся в течение 5 лет до начала работы в Ярославской области Перинатального центра (с 2006 по 2010 годы) и в течение полных 5 лет его работы — с 2012 по 2016 гг.

В течение исследуемого промежутка времени в Ярославской области произошло 8644 преждевременных родов, из которых 3819 (44,2 %) — в период с 2006 по 2010 годы и 4825 (55,8 %) — в период с 2012 по 2016 годы. Всего родилось 9488 недоношенных детей, из которых 4169 (43,9 %) — в 2006-2010 годах и 5319 (56,1 %) — в 2012-2016 годах.

Следует отметить, что до 2011 года акушерская помощь в регионе оказывалась в 21 стационаре с количеством коек от 3 до 45 и количеством родов на них от 24 до 2708. С 2006 года на базе Областного родильного дома были развернуты койки реанимации и интенсивной терапии для новорожденных. В этой связи он рассматривался как акушерский стационар 3 уровня, куда направлялись пациентки с преждевременными родами из муниципальных районов Ярославской области и, частично, из города Ярославля. При этом большинство жительниц областного центра с преждевременными родами родоразрешались в акушерских стационарах, ближайших к месту их фактического пребывания.

С вводом в эксплуатацию Областного перинатального центра в 2011 году была проведена реструктуризация акушерской помощи в регионе, сокращены маломощные акушерские отделения и разработаны маршрутные листы, позволяющие жительницам муниципальных районов рожать не только в Перинатальном центре, но и, при отсутствии у них значимых факторов акушерского и перинатального риска, в акушерских стационарах г. Ярославля. Таким образом, с 2013 года в регионе осталось 10 акушерских стационаров с количеством коек от 4 до 60 и ежегодным количеством родов от 81 до 4592.

Для статистической обработки полученных данных использовали пакет прикладных программ STATISTICA 10 для параметрических и непараметрических критериев. Достоверными считались отличия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Доля преждевременных родов в Ярославской области с 2006 по 2016 годы находилась на уровне 5,5-6,1 %. В связи с переходом нашей страны на новые критерии регистрации рождения в 2012 году в Ярославском регионе доля их выросла не более чем на 0,6 %, при этом в Российской Федерации рост составил более 2,5 %. Динамика доли преждевременных родов в стационарах различных групп от общего их количества в регионе за периоды 2006-2010 и 2012-2016 приведена на рисунке 1.

Структура преждевременных родов после ввода в эксплуатацию Перинатального центра претерпела существенные изменения. На 1 и 2 уровнях их доля снизилась в 2 раза в сравнении с предыдущим пятилетием, при этом на 3 уровне она достоверно выросла в 2,6 раза. По нашему мнению, важным фактором качественной маршрутизации является доля преждевременных родов до 33 недель в стационаре

3 уровня. С 2012 года доля их в Перинатальном центре выросла с 45,3 % до 92,5 %. При этом до 2010 года частота преждевременных родов в сроке до 33 недель в Областном родильном доме не превышала 26 % от их общего количества по региону.

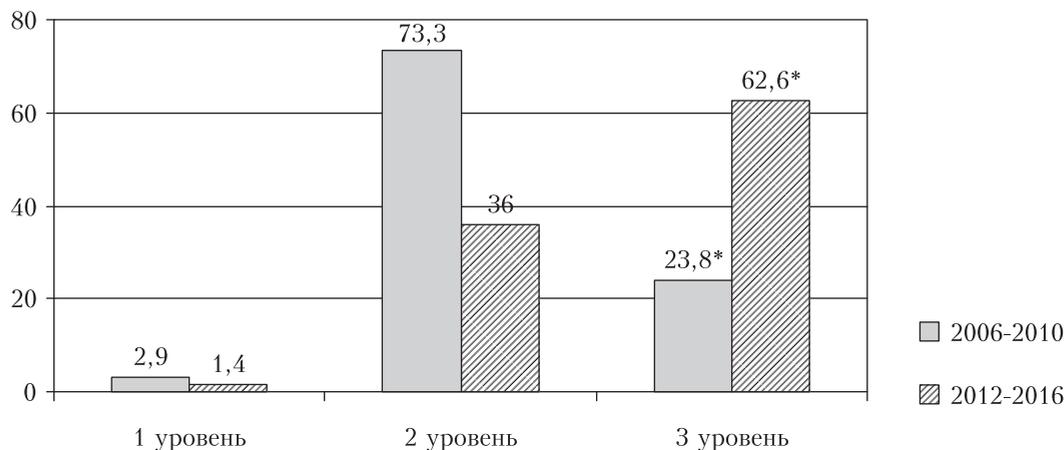
Факторами, повлиявшими на концентрацию преждевременных родов в Перинатальном центре, были следующие. Во-первых, с 2013 года в Ярославской области проводится скрининговая трансвагинальная цервикометрия (СТВЦ) в сроки 18-21 неделя для определения прогноза преждевременных родов. В случае укорочения шейки матки беременная берется под более тщательное амбулаторное наблюдение или СТВЦ в регионе в 2016 году составила 92,9 %. Во-вторых, для транспортировки беременных с угрожающими преждевременными родами в Перинатальный центр стал применяться транспортный токолиз, в том числе безопасный, препаратами, входящими в ЖНВЛП. В 2016 году из акушерских стационаров 1 и 2 группы в стационар 3 группы с применением токолитиков были транспортированы 81 беременная. В третьих, в Перинатальном центре начал функционировать специализированный прием по невынашиванию беременности, куда направляются пациентки с отягощенным анамнезом. Это позволило правильно вести таких беременных с ранних сроков и своевременно направ-

Рисунок 1
Доля преждевременных родов в стационарах различных групп от общего их количества в регионе за периоды 2006-2010 гг. и 2012-2016 гг.

Примечание: * - $p = 0,01$.

Figure 1
The proportion of premature births in hospitals of different groups from their total number in the region for the periods 2006-2010 and 2012-2016

Note: * - $p = 0,01$.



Сведения об авторах:

ГУРЬЕВ Дмитрий Львович, канд. мед. наук, главный врач, ГБУЗ ЯО ОПЦ, г. Ярославль, Россия. E-mail: d_guriev@mail.ru

ОЛЕНДАРЬ Наталья Владимировна, канд. мед. наук, начальник отдела медицинской помощи женщинам и детям, ДЗФ ЯО, г. Ярославль, Россия. E-mail: redaktor@rusmg.ru

ОХАПКИН Михаил Борисович, доктор мед. наук, профессор, зав. кафедрой акушерства и гинекологии, ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России, г. Ярославль, Россия. E-mail: redaktor@rusmg.ru

ЛОБАЧЕВА Ольга Валерьевна, врач акушер-гинеколог высшей категории, заместитель главного врача по акушерско-гинекологической помощи, ГБУЗ ЯО ОПЦ, г. Ярославль, Россия.

ГУРЬЕВА Дарья Дмитриевна, студентка III курса лечебного факультета, ФГБОУ ВО ЯГМУ Минздрава России, г. Ярославль, Россия. E-mail: das-haguryeva@rambler.ru

лять на госпитализацию в стационар 3 уровня. В 2016 году на учет в кабинете взято 119 пациенток. Полностью организационные мероприятия, проведенные в Ярославском регионе после ввода в эксплуатацию Перинатального центра, приведены в работе Гурьева Д.Л. и соавт. [3].

Маршрутизация пациенток с преждевременными родами позволила изменить показатель перинатальной смертности недоношенных детей. Здесь важно подчеркнуть, что в связи с переходом Российской Федерации с 2012 года на новые критерии регистрации рождений перинатальная смертность недоношенных выросла в нашем регионе в 2 раза — с 54,1 % в 2010 году до 109,9 % в 2012-м. При этом, если оценивать совокупный показатель перинатальной смертности недоношенных за анализируемые временные периоды, то с 2006 по 2010 годы он составил 58,3 %, а с 2012 по 2016 — 87,6 %, при этом в 2016 году показатель был 75,7 %, а в 2006-м — 105,4 %. При анализе перинатальной смертности при преждевременных родах по уровням акушерских стационаров обращает на себя внимание ее двукратное, но при этом недостоверное, снижение на 1 и 2 уровне и 2,5-кратный достоверный рост на 3 уровне (рис. 2).

Причины ранней неонатальной смертности (РНС) недоношенных приведены в таблице. При анализе причин РНС при преждевременных родах обращает на себя внимание достоверная разница по частоте

развития респираторного дистресс-синдрома (РДС), который встречался чаще в период 2006-2010 гг. Высокая частота РДС в это время была обусловлена отсутствием сурфактанта в большинстве акушерских стационаров 2 уровня и во всех стационарах 1 уровня. Кроме того, частота полного курса антенатальной профилактики кортикостероидами не превышала 60 %, тогда как после 2012 года полноценный курс профилактики СДР стал проводится в 82 % случаев. Также, с 2012 года все акушерские стационары региона обеспечены сурфактантом, который вводится сразу после рождения недоношенного ребенка под контролем неонатолога-реаниматолога реанимационно-консультативной бригады Перинатального центра.

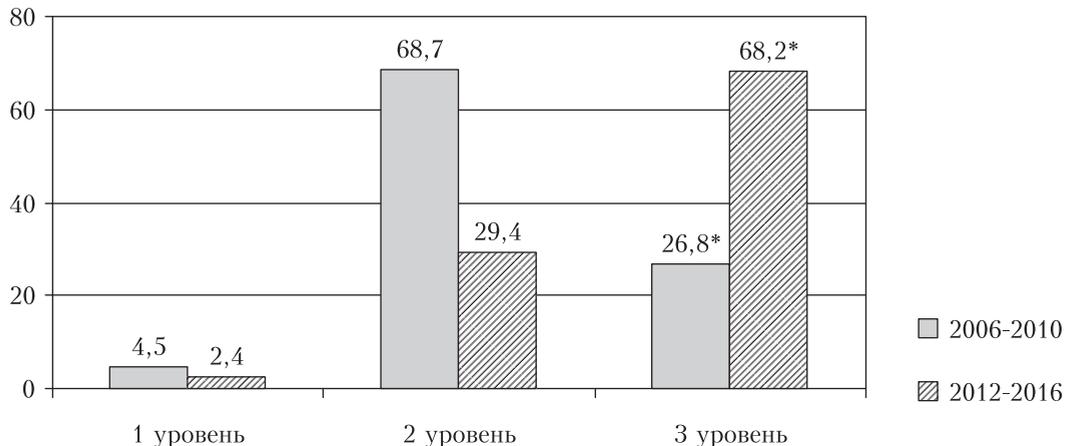
Достоверное различие по частоте развития внутрижелудочковых кровоизлияний (ВЖК) между исследуемыми группами, по нашему мнению, обусловлено увеличением числа детей с ЭНМТ при рождении в период 2012-2016 гг. Подавляющее большинство их рождалось на 3 уровне и не были перегоспитализированы, поэтому рост ВЖК в структуре РНС нельзя объяснить их частым трансфером. Так, в 2016 году от ВЖК в первые 7 дней умерли 5 новорожденных с массой менее 750 г при рождении. Все они родились в Перинатальном центре, трое из них (60 %) — путем операции большое кесарево сечение в связи с тяжелой фето-плацентарной недостаточностью, у двух диагностирован геморрагический синдром на фоне

Рисунок 2
Динамика перинатальной смертности при преждевременных родах по уровням акушерских стационаров

Примечание: * - $p = 0,01$.

Figure 2
Dynamics of perinatal mortality in preterm labor by levels of obstetric hospitals

Note: * - $p = 0.01$.



Information about authors:

GURYEV Dmitry Lvovich, candidate of medical sciences, chief physician, Regional Perinatal Center, Yaroslavl, Russia. E-mail: d_guriev@mail.ru

OLENDAR Natalia Vladimirovna, candidate of medical sciences, head of the department of medical care for women and children, Department of Health and Pharmacy of the Yaroslavl Region, Yaroslavl, Russia. E-mail: redaktor@rusmg.ru

ОКНАПКИН Mikhail Borisovich, doctor of medical sciences, professor, head of the department of obstetrics and gynecology, Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russia. E-mail: redaktor@rusmg.ru

LOBACHEVA Olga Valeryevna, obstetrician-gynecologist of the highest category, deputy chief doctor for obstetric and gynecological care, Regional Perinatal Center, Yaroslavl, Russia.

GURIEVA Daria Dmitrievna, 3rd year student of the medical faculty, Yaroslavl State Medical University, Yaroslavl, Russia. E-mail: dashaguryeva@rambler.ru

Таблица
Причины ранней неонатальной смертности недоношенных
Table
Causes of early neonatal mortality of prematurity

Причина	2006-2010	2012-2016	p
Респираторный дистресс-синдром (РДС)	28	2	0,01
Внутрижелудочковое кровоизлияние (ВЖК)	2	26	0,01
Врожденный порок развития (ВПР)	10	16	0,32
Родовая травма	4	2	0,49
Асфиксия	3	7	0,18
Пневмония	18	25	0,70
Гемолитическая болезнь	3	3	1,00
ВСЕГО	68	81	

преждевременной отслойки плаценты, диагностированной в конце 1-го – начале 2-го периода родов.

Количество остальных причин РНС у недоношенных детей достоверно не различалось между исследуемыми группами. Тенденция к увеличению числа случаев гибели детей от врожденных пороков развития (ВПР) связана, прежде всего, с отказом женщин от прерывания беременности при аномалиях плода с неблагоприятным витальным прогнозом. При этом все эти женщины были правильно маршрутизированы и родоразрешены на 3 уровне. Рост случаев РНС от асфиксии, по нашему мнению, обусловлен увеличением удельного веса фето-плацентарной недостаточности и ее следствия – гипотрофии новорожденных, которая является существенным фактором риска ante-, intra- и постнатальной асфиксии. Частота гипотрофии новорожденного в 2006-2010 гг составила 8,9 %, а в 2012-2016 гг. – 11,3 % (рост на 21 %). Также следует отметить, что все случаи РНС недоношенных от асфиксии в 2012-2016 гг. произошли на 3 уровне, тогда как в 2006-2010 гг. РНС от асфиксии зарегистрирована на 1 и 2 уровнях.

Снижение числа родовой травмы как причины РНС связано с активным внедрением технологий бережного родоразрешения при недоношенной беременности в регионе, прежде всего, извлечение ребенка во время операции кесарева сечения в целом плодном пузыре.

В целом увеличение абсолютного числа недоношенных, умерших в раннем неонатальном периоде, в 2012-2016 гг. в сравнении с 2006-2010 гг. связано с переходом нашей страны в 2012 году на новые критерии регистрации рождений и учет всех детей, родившихся с ЭНМТ.

Общеизвестно, что выживаемость детей с ЭНМТ напрямую зависит от уровня акушерского стационара, где произошли роды. В этой связи крайне важно обеспечить рождение таких детей в стационаре 3 уровня. Так, до перехода на новые критерии регистрации рождений (в 2006-2010 гг.) 1,9 % от всех детей с массой до 1000 г родились в стационарах 1 уровня, причем смертность у них была 100 %. В этот же период времени 49,7 % детей до 1000 г родились в стационарах 2 уровня и 48,4 % – в Областном родильном доме (3 уровень). В период 2012-2016 гг. дети с массой тела до 1000 г в стационарах 1 уровня не

рождались, на 2 уровне родились всего 5,7 %, что достоверно ниже, чем в предыдущий временной интервал ($p = 0,001$), на 3 уровне – 93,7 %, что достоверно выше, чем за период 2006-2010 гг. ($p = 0,001$). Выживаемость новорожденных с ЭНМТ в акушерских стационарах 2 уровня в период 2006-2010 гг. составила 70,4 %, 3 уровня – 69,7 %. Выживаемость детей с ЭНМТ, родившихся на 2 уровне в период 2012-2016 гг. составила 65%, а на 3-м – 67,8%. Сопоставимость показателя выживаемости детей с ЭНМТ, родившихся на 2 и 3 уровнях в период 2006-2010 гг. и 2012-2016 гг. связана, по нашему мнению, с тем, что в структуре этих детей, родившихся после 2012 года, 40 % занимали дети с массой при рождении менее 750 г, тогда как до 2010 года их было всего 25 %, что достоверно ниже ($p = 0,03$). Следует отметить, что выживаемость детей с ЭНМТ в Ярославской области в 2016 году составила 82,1 %, причем все случаи летального исхода отмечены только на 3 уровне, где родилось 98,5 % таких новорожденных. В целом по ЦФО в 2016 году по выживаемости детей с ЭНМТ наша область заняла третье ранговое место, уступив только Белгородской и Тамбовской областям [4].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Обращаясь к зарубежному опыту организации медицинской помощи беременным и новорожденным, следует отметить результаты исследования Dobrez D. и соавт. [5], которые проследили динамику регионализации перинатальной помощи в течение 10 лет (1989-1998 гг.) в 4-х штатах США, укомплектованных врачами. Основным критерием регионализации в данном исследовании было количество детей, родившихся с массой менее 2500 г, в стационарах 1, 2 и 3 уровней. Целевая доля таких детей, которая должна составлять 90 %. По данным исследователей, изменения в маршрутизации удалось достигнуть только у новорожденных с массой менее 1000 г и только в 2-х штатах. Доля рождений таких детей на 3 уровне увеличилась в этих штатах с 60 % до 78 % и с 40 % до 78 %, соответственно. В одном штате рождение 85 % детей с массой при рождении менее 1000 г в клиниках 3 уровня уже было организовано к 1989 году. А в одном штате доля детей с массой менее 1000 г, рожденных на 3 уровне, снизилась к 1998 году до 45 %. Таким образом, несмотря на возможность родоразрешения беременных в стационарах 3 уровня, целевой уровень в 90 % рождений маловесных детей на 3 уровне не достигнут. Причины этого следующие. Во-первых, ряд клиник 2 уровня были хорошо укомплектованы подготовленными неонатологами, во-вторых, пациентки со сверхранными преждевременными родами направлялись в акушерские стационары 2 уровня ввиду доступности перевода их детей после рождения в близлежащие педиатрические госпитали, которые имели в своей структуре отделения реанимации новорожденных. Таким образом, организация стройной системы оказания перинатальной помощи

является серьезной проблемой даже в развитых странах с высокими затратами на здравоохранение.

По-нашему мнению, наличие в регионе перинатального центра также не является единственным фактором, определяющим успех маршрутизации при преждевременных родах, и, следовательно, работу трехуровневой системы перинатальной помощи. Для успешного ее функционирования требуется проведение дополнительных организационных мероприятий, таких как обучение врачебных и сестринских кадров, разработка маршрутных листов, выделение групп риска по преждевременным родам, сосредоточение женщин, угрожаемых по недонашиванию, под наблюдением в перинатальном центре, проведение транспортного потока в соответствии с современными принципами.

В результате таких мероприятий в Ярославской области в Областном перинатальном центре удалось сосредоточить более 90 % преждевременных родов до 33 недель. При этом в стационарах 1 группы они перестали регистрироваться. Кроме того, важным критерием качества маршрутизации в регионе можно считать долю живорождений в категории детей с ЭНМТ на 3 уровне. После ввода в эксплуатацию Перинатального центра она достигла 98,5 % от их общего количества по региону. В течение 5 лет его работы в Ярославской области отсутствовали случаи смертности новорожденных с ЭНМТ в стационарах 1 группы, достоверно снизилась она в стационарах 2 группы, что позволило довести общую выживаемость новорожденных с ЭНМТ в регионе до 82,1 %.

По-мнению Е.Н. Байбариной и соавт. (2014), в регионах с низким уровнем младенческой смертности более 70 % преждевременных родов происходят в акушерских стационарах 3 группы, а доля преждевременных родов в стационарах 1 группы составляет менее 10 % [2]. Ярославская область полностью соответствует этой концепции.

Кроме того, по-нашему мнению, критериями эффективной маршрутизации при преждевременных родах в территории с функционирующим перинатальным центром должны быть:

- доля преждевременных родов до 33 полных недель на 3 уровне более 90 %;
- доля живорождений в категории детей с ЭНМТ в Перинатальном центре более 95 % от общего количества в регионе;
- ранняя неонатальная смертность недоношенных на 2-м уровне более чем в 2 раза ниже, чем на 3-м;
- отсутствует смертность новорожденных с ЭНМТ на 1 уровне.

Полное соблюдение данных критериев является основной нашей задачей в будущем.

Информация о финансировании и конфликте интересов

Исследование не имело спонсорской поддержки.

Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES:

1. Perfection of the three-level system of rendering medical care to women during pregnancy, childbirth and the puerperium: methodical letter /Ed. Baybarina EN. M., 2014. 27 pp. Russian (Совершенствование трехуровневой системы оказания медицинской помощи женщинам в период беременности, родов и послеродовом периоде: метод. письмо /Под ред. Байбариной Е.Н. М., 2014. 27 с.)
2. Baibarina EN, Filippov OS, Guseva EV. The results of development of an obstetric service in the Russian Federation and the measures for its improvement. *Rossiyskiy vestnik akushera-ginekologa*. 2014; (4): 4-8. Russian (Байбарина Е.Н., Филиппов О.С., Гусева Е.А. Итоги развития службы родовспоможения в Российской Федерации и мероприятия по ее совершенствованию //Российский вестник акушера-гинеколога. 2014. № 4. С. 4-8.)
3. Guriev DL, Volkova TA, Olander NV, Okhapkin MB. Regionalization of Perinatal Care in Yaroslavl Region: Clinical and Organizational Issues. *Doctor.Ru*. 2015; 14(115): 38-41. Russian (Гурьев Д.Л., Волкова Т.А., Олендарь Н.В., Охапкин М.Б. Регионализация перинатальной помощи в Ярославской области: клинические и организационные аспекты //Доктор.Ру. 2015. № 14(115). С. 38-41.)
4. Malyshkina AI, Pesikin ON, Kuligina MV, Litsova AO. Results of the work of the obstetrics service of the subjects of the Central Federal District of the Russian Federation in 2016: information and methodological writing. Ivanovo, 2017. 55 p. Russian (Мальшикина А.И., Песикин О.Н., Кулигина М.В., Лицова А.О. Итоги работы службы родовспоможения субъектов Центрального федерального округа Российской Федерации в 2016 году: информ.-метод. письмо. Иваново, 2017. 55 с.)
5. Dobrez D, Gerber S, Budetti P. Trends in Perinatal Regionalization and the Role of Managed Care. *Obstet Gynecol*. 2006; 108: 839-845.





Мать и Дитя
в Кузбассе