Департамент охраны здоровья населения Кемеровской области
Кемеровская государственная медицинская академия
Кемеровская областная клиническая больница
Кемеровская региональная общественная организация «Ассоциация акушеров-гинекологов»

Мать и Дитя в Кузбассе

Рецензируемый научно-практический медицинский журнал

Основан в 2000 году

Главный редактор
Л.М. КАЗАКОВА

Учредитель:
НП «Издательский Дом Медицина и Просвещение»,
г.Кемерово, 650061,
пр. Октябрьский, 22
тел./факс: (384-2) 39-64-85
www.medpressa.kuzdrav.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

Подписано в печать:
10.02.2014 г.
Отпечатано:
17.02.2014 г.

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

Отпечатано:
ЗАО «Азия-принт», 650004,
г. Кемерово, ул. Сибирская, 35А.

Тираж: 1500 экз.

Распространяется по подписке
Розничная цена договорная

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

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

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), Долгих В.В., д.м.н., проф. (Иркутск), 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), 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), 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), Lech M.M., MD, PhD (Warsaw, Poland).

Решением Президиума Высшей аттестационной комиссии Министерства образования и науки России от 19 февраля 2010 года № 6/6 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

Журнал входит в Российский индекс научного цитирования

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

Материалы журнала включены в Реферативный Журнал и Базы данных ВИНИТИ РАН

№1 (56) 2014

ОГЛАВЛЕНИЕ:

ISSN: 1991-010X
Mat' i dita v Kuzbasse
Mat' dita Kuzbasse

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

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.) 4
Сутурина Л.В., Попова Л.Н.
БЕСПЛОДИЕ И ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМИЯ: ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ РОЛЬ НЕКОТОРЫХ ТОКСИЧЕСКИХ ЭЛЕМЕНТОВ 9
Бикметова Е.С., Артымук Н.В.
ИНФОРМАТИВНОСТЬ КЛИНИЧЕСКИХ И ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ МЕТОДОВ ДИАГНОСТИКИ ЗАДЕРЖКИ РОСТА ПЛОДА 12
Игишева Л.Н., Князева Е.В., Болгова И.В., Цой Е.Г.
ОТКРЫТОЕ ОВАЛЬНОЕ ОКНО У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА 18
Долгих В.В., Гомелля М.В., Филиппов Е.С., Рычкова Л.В., Бугун О.В.
ИЗМЕНЕНИЯ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА ПРИ СТАБИЛЬНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У ДЕТЕЙ 24
Керимкулова Н.В., Торшин И.Ю., Гришина Т.Р., Громов А.Н., Гоголева И.В., Громова О.А.
ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ВИТАМИННО-МИНЕРАЛЬНЫХ КОМПЛЕКСОВ
И ПРЕПАРАТОВ ОТДЕЛЬНЫХ МИКРОНУТРИЕНТОВ ДЛЯ НУТРИЦИАЛЬНОЙ ПОДДЕРЖКИ БЕРЕМЕННОСТИ 30
Галактионова М.Ю., Миронова О.И.
ОСОБЕННОСТИ ЦЕНТРАЛЬНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ ДЕТЕЙ
С СИНДРОМОМ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ СЕРДЦА 41
Головкин С.И., Уткин В.А., Красавин Г.Н., Журавлёва И.А., Ващенкова Т.А.
О НЕОБХОДИМОСТИ ОПТИМИЗАЦИИ СХЕМ И СРОКОВ ЛЕЧЕНИЯ
НЕОСЛОЖНЁННЫХ КОМПРЕССИОННЫХ ПЕРЕЛОМОВ ПОЗВОНКОВ У ДЕТЕЙ 46

ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Сурина М.Н., Артымук Н.В., Зеленина Е.М.
ОСНОВНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ОКАЗАНИЯ ПОМОЩИ ПРИ АКУШЕРСКИХ КРОВОТЕЧЕНИЯХ В КЕМЕРОВСКОЙ ОБЛАСТИ 51

ДИСКУССИЯ

Багаутдинова Н.В., Диких Э.Р., Синевич О.Ю.
О ЗДОРОВЬЕСБЕРЕЖЕНИИ В УСЛОВИЯХ ИНФОРМАТИЗАЦИИ ОБРАЗОВАНИЯ 58

❊ ❊ ❊

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

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

CONTENTS:

ORIGINAL ARTICLES

Perevoshchikova N.K., Anisimova A.V., Torochkina G.P., Koskina E.V., Chernych N.S.
DYNAMICS OF PHYSICAL DEVELOPMENT OF SCHOOLCHILDREN KEMEROVO FOR 50 YEARS (THE PERIOD 1962-2012) 4
Suturina L.V., Popova L.N.
INFERTILITY AND HYPERPROLACTINEMIA: PATHOGENETIC ROLE OF SOME TOXIC ELEMENTS 9
Bikmetova E.S., Artymuk N.V.
INFORMATIVITY OF CLINICAL AND FUNCTIONAL METHODS OF DIAGNOSIS FETAL GROWTH RESTRICTION 13
Igisheva L.N., Knyazeva E.V., Bolgova I.V., Tcoi E.G.
PATENT FORAMEN OVALE IN INFANTS 18
Dolgikh V.V., Gomellya M.V., Filippov E.S., Rychkova L.V., Bugun O.V.
HEMOSTASIS IN HYPERTENSION IN CHILDREN 24
Kerimkulova N.V., Torshin I.Yu., Grishina T.R., Gromov A.N., Gogoleva I.V., Gromova O.A.
PHARMACOECONOMIC ANALYSIS OF VITAMIN AND MINERAL COMPLEXES
FOR NUTRITIONAL PREGNANCY SUPPORT 31
Galaktionova M.Yu., Mironova O.I.
FEATURES OF THE CENTRAL HEMODYNAMICS IN CHILDREN
WITH HEART CONNECTIVE TISSUE DYSPLASIA SYNDROME 41
Golovkin S.I., Utkin V.A., Krasavin G.N., Ghuravleva I.A., Vashenkova T.A.
ON THE NEED FOR OPTIMIZATION SCHEMES AND DURATION OF TREATMENT
OF UNCOMPLICATED COMPRESSION FRACTURES OF THE VERTEBRAE IN CHILDREN 46

HEALTHCARE ORGANIZATION

Surina M.N., Artymuk N.V., Zelenina E.M.
THE MAIN PROBLEMS IN OBSTETRIC CARE FOR OBSTETRIC HEMORRHAGE IN KEMEROVO REGION 52

INDEXES

Bagautdinova N.V., Dikikh E.R., Sinevich O.Yu.
ABOUT THE HEALTH-SAVING IN THE CONDITIONS OF EDUCATION INFORMATIZATION 58

❊ ❊ ❊

Перевощикова Н.К., Анисимова А.В., Торочкина Г.П., Коськина Е.В., Черных Н.С.
Кемеровская государственная медицинская академия,
Детская городская клиническая больница № 1,
г. Кемерово

ДИНАМИКА ФИЗИЧЕСКОГО РАЗВИТИЯ ШКОЛЬНИКОВ Г. КЕМЕРОВО ЗА 50 ЛЕТ (ПЕРИОД 1962-2012 ГГ.)

Показатели физического развития являются наиболее значимыми в оценке здоровья школьников и влияния на него факторов окружающей среды.
Цель исследования – изучение динамики показателей физического развития школьников г. Кемерово за последние 50 лет.
Материалы и методы. Проведен анализ показателей физического развития кемеровских школьников в сравнении с данными исследований 1962, 1984, 1992 годов.
Результаты. Выявлено статистически значимое увеличение длины и массы тела современных школьников за последние 50 лет и числа детей школьного возраста с физическим развитием выше среднего. в то же время, регистрируется снижение мышечной силы у детей и подростков по сравнению со сверстниками 1962-1992 годов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: школьники; физическое развитие; мышечная сила.

Perevoshchikova N.K., Anisimova A.V., Torochkina G.P., Koskina E.V., Chernych N.S.
Kemerovo State Medical Academy,
Children's clinical hospital N 1, Kemerovo

DYNAMICS OF PHYSICAL DEVELOPMENT OF SCHOOLCHILDREN KEMEROVO FOR 50 YEARS (THE PERIOD 1962–2012)

The parameters of physical development are the most significant in the assessment of the health of schoolchildren and the influence of environmental factors.
Objective – to study the dynamics of indices of physical development of Kemerovo schoolchildren over the past 50 years.
Materials and methods. The analysis of indicators of physical development Kemerovo schoolchildren in comparison with the data of researches of 1962, 1984, 1992.
Results. Statistically significant increase in length and body mass in schoolchildren over the past 50 years and the number of school-age children with physical development is above the average. At the same time, registered decrease in muscle strength in children and adolescents compared with their peers 1962-1992's.

KEY WORDS: schoolchildren; physical development; muscle strength.

Физическое развитие, являющееся одним из важнейших критериев здоровья детского населения, зависит от ряда факторов: питания, двигательной активности, генетической предрасположенности, экологической обстановки и климато-географических условий [1]. В ряде случаев изменение соотношения массы и длины тела, а также снижение или остановка роста ребенка, могут являться не только следствием развития хронических заболеваний, но и влияния на него факторов окружающей среды [2-4]. Анализ показателей физического развития детей, проживающих в крупных промышленных городах, может служить существенным основанием для разработки профилактических программ, направленных на укрепление здоровья подрастающего поколения [5, 6].

Город Кемерово – крупный промышленный центр с развитой химической, угольной и металлургической промышленностью, согласно социально-гигиеническому мониторингу, отнесен к территориям высокого риска по заболеваемости и смертности населения. В то же время, мероприятия по охране и оздоровлению окружающей среды, проводимые на предприятиях города, позволили снизить количество выбросов загрязняющих веществ в атмосферу, что должно способствовать снижению уровня техногенной нагрузки на население и, как следствие, улучшению показателей здоровья детского населения [7, 8].

Цель исследования – оценить динамику показателей физического развития школьников г. Кемерово за 50 лет (1962-2012 гг.).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось в течение 2011-2012 годов на базе Центра здоровья для детей МБУЗ «Детская клиническая больница № 1» г. Кемерово.

Для проведения антропометрических измерений нами использовался аппаратно-программный комплекс «Здоровье-экспресс», модель МКС.37000001-02, в состав которого входят электронные весы (ВМЭН-150-100-ИДА), ростомер (РЭП-1), динамометр (ДМЭА-120-0,5-ИД), прошедшие перед началом исследования проверку в ООО «Центр сертификации медицинских изделий ВНИИМП» и допущенные к работе в Центре здоровья. Регистрация результатов и интерпретация данных измерений осуществлялась с помощью детского модуля программы «Antropo 2009 версия 1.3.0.5». Информация о каждом ребенке заносилась

Корреспонденцию адресовать:
АНИСИМОВА Анна Владимировна,
650029, г. Кемерово, ул. Ворошилова, 22а,
ГБОУ ВПО КемГМА Минздрава России.
Тел.: 8 (3842) 36-64-59; +7-913-307-12-89.
E-mail: ane-cka@mail.ru

в карту Центра здоровья (форма № 025-ЦЗ/у-2) и Паспорт здорового образа жизни (форма № 002-ЦЗ/у-2). Источником дополнительной информации была амбулаторная карта ребенка (форма № 025/у-04). Так как методика проведения антропометрических измерений оставалась неизменной на протяжении многих лет, нами был проведен сравнительный анализ физического развития современных детей и подростков с аналогичными показателями, полученными при обследовании детей г. Кемерово в 1962 году, и результатами антропометрических исследований, проводившихся в 1984 г. и 1992 г., что позволило выявить тенденции роста и развития детей в г. Кемерово за последние 50 лет.

Статистическая обработка данных осуществлялась при помощи электронных таблиц Microsoft Excel и программы статистической обработки данных Statistica 6.0. Нормальное распределение признаков, подтверждавшееся при тестировании выборок с помощью критерия Колмогорова-Смирнова, наблюдалось во всех возрастно-половых группах обследованных, в связи с чем расчет показателей велся при помощи методик параметрической статистики. Рассчитывались среднее арифметическое выборочной совокупности (M) и стандартное отклонение (y), 25-й и 75-й процентили (P_{25} и P_{75}). Статистическая достоверность различий в показателях рассчитывалась при помощи T-критерия для несвязанных выборок.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Показатели физического развития современных школьников в возрасте 7-17 лет, обучающихся в общеобразовательных школах г. Кемерово, представлены в таблице 1.

Гендерные отличия школьников не были существенными до 14-летнего возраста, статистически значимые различия в показателях длины тела мальчиков и девочек выявлялись только в старшем школьном возрасте. Так, у девушек 15-17 лет длина тела была меньше, чем у юношей, и в 15 лет составляла 160,78 см против 168,79 см у юношей ($p = 0,0000$), в 16 лет – 163,06 см против 174,73 см ($p = 0,0000$), в 17 лет – 163,58 см против 179,3 см ($p = 0,0000$). Максимальный прирост длины тела отмечался в возрасте с 7 до 8 лет, составив 8,05 см у мальчиков и 7,93 см у девочек. Следующий скачок роста зарегистрирован у девочек с 10 до 11 лет (6,46 см), у мальчиков – с 12 до 13 лет (7,33 см), что обусловлено различными сроками начала пубертатного скачка. В среднем, годовой прирост длины тела у мальчиков составил 5,6 см, у девочек – 4,32 см.

Тенденции изменения показателей физического развития детей школьного возраста за 50-летний период времени отражены в таблице 2.

Увеличение длины тела школьников за данный промежуток времени проходило неравномерно. Временной период с 1962 по 1984 годы характеризовался наиболее значимым приростом длины тела у мальчиков 7 лет ($p = 0,0000$), 8 лет ($p = 0,0000$), 9 лет ($p = 0,0000$), 10 лет ($p = 0,0000$), 11 лет ($p = 0,0000$), 12 лет ($p = 0,0003$) и 14 лет ($p = 0,0235$). Период с 1984 по 1992 гг. характеризовался замедлением роста школьников в возрасте 7 лет ($p = 0,0323$), 8 лет ($p = 0,0085$) и 12 лет ($p = 0,0000$) и более значительным приростом в возрасте 10 лет ($p = 0,0000$) и 15 лет ($p = 0,0117$). За последний 20-летний временной промежуток (1992-2012 гг.) среднегодовой прирост длины тела не отличался значимо от предыдущего периода ($p > 0,05$). Среди девочек, как и среди мальчиков, наибольшая прибавка роста регистрировалась в младшем школьном возрасте с 1962 по 1984 год (7 лет – $p = 0,0000$, 8 лет – $p = 0,0058$, 9 лет – $p = 0,0018$). Школьницы 12 лет ($p = 0,0421$), 13 лет ($p = 0,0249$) и 14 лет ($p = 0,0000$) имели более значительный прирост длины тела с 1984 по 1992 гг. Самый низкий среднегодовой прирост у девочек-под-

Таблица 1
Длина тела школьников г. Кемерово (в см)

Возраст в годах	N	M	± σ	P_{25}	P_{75}	N	M	± σ	P_{25}	P_{75}	P парные
	Мальчики (n = 503)					Девочки (n = 517)					
7	69	124,31	6,25	119,4	128,5	59	124,75	5,54	124,0	128,3	0,6843
8	32	132,36	6,45	127,3	137,4	42	132,68	6,40	127,8	136,5	0,8324
9	35	136,84	6,95	130,0	142,1	43	137,45	6,18	133,0	141,7	0,6830
10	53	141,97	6,84	136,8	146,6	67	142,16	7,30	136,5	147,1	0,8845
11	58	148,58	7,96	143,9	154,4	58	148,62	7,95	142,0	156,0	0,9784
12	70	152,16	8,08	147,1	158,3	39	152,87	5,61	149,4	157,5	0,6274
13	49	159,49	9,03	153,5	164,7	37	156,92	7,00	151,4	162,7	0,1549
14	27	163,59	9,44	157,1	170,0	52	160,71	7,61	154,2	167,2	0,1463
15	40	168,79	8,23	169,0	174,7	48	160,78	7,64	156,6	165,7	0,0000
16	53	174,73	9,39	169,6	179,0	40	163,06	5,22	158,6	165,9	0,0000
17	17	179,30	8,07	174,0	182,0	32	163,58	7,86	157,5	171,4	0,0000

Сведения об авторах:

ПЕРЕВОЩИКОВА Нина Константиновна, доктор мед. наук, профессор, зав. кафедрой поликлинической педиатрии, ГБОУ ВПО КемГМА Минздрава России, г. Кемерово, Россия. E-mail: nkp89@mail.ru

АНИСИМОВА Анна Владимировна, аспирант, кафедра поликлинической педиатрии, ГБОУ ВПО КемГМА Минздрава России, г. Кемерово, Россия. E-mail: ane-cka@mail.ru

ТОРОЧКИНА Галина Петровна, канд. мед. наук, доцент, кафедра поликлинической педиатрии, ГБОУ ВПО КемГМА Минздрава России, г. Кемерово, Россия.

КОСЬКИНА Елена Владимировна, доктор мед. наук, профессор, зав. кафедрой коммунальной гигиены, гигиены детей и подростков, ГБОУ ВПО КемГМА Минздрава России, г. Кемерово, Россия.

ЧЕРНЫХ Наталья Степановна, канд. мед. наук, доцент, кафедра поликлинической педиатрии, ГБОУ ВПО КемГМА Минздрава России, г. Кемерово, Россия. E-mail: nastep@mail.ru

Таблица 2

Сравнительная характеристика показателей длины тела школьников (см) за период 1962–2012 годов

Возраст в годах	1962 г.		1984 г.		1992 г.		2012 г.		Прирост длины тела (1-4)
	N	M ± σ (1)	N	M ± σ (2)	N	M ± σ (3)	N	M ± σ (4)	
Мальчики									
7	206	118,4 ± 4,88	30	124,0 ± 3,45*	74	122,6 ± 5,52⁺	69	124,31 ± 6,25	5,91
8	246	121,54 ± 5,50	27	129,9 ± 3,72*	178	128,6 ± 6,37⁺	32	132,36 ± 6,45#	10,82
9	204	127,78 ± 5,14	29	131,81 ± 4,33*	185	134,2 ± 6,38⁺	35	136,84 ± 6,95#	9,06
10	199	132,42 ± 6,0	25	134,8 ± 5,14*	77	140,2 ± 6,52⁺	53	141,97 ± 6,84	9,55
11	149	135,48 ± 5,76	27	140,32 ± 4,39*	162	143,0 ± 6,38⁺	58	148,58 ± 7,96#	13,1
12	139	143,08 ± 6,64	25	151,21 ± 7,37*	146	149,0 ± 8,07	70	152,16 ± 8,08#	9,08
13	176	149,74 ± 7,44	28	152,35 ± 7,3	75	156,19 ± 7,06	49	159,49 ± 9,03#	9,75
14	207	152,9 ± 8,64	29	159,10 ± 4,83*	104	163,7 ± 7,4	27	163,59 ± 9,44	10,69
15	161	161,62 ± 9,42	30	162,45 ± 5,75	93	169,5 ± 8,5⁺	40	168,79 ± 8,23	7,17
16	86	165,16 ± 6,96	-	-	71	172,3 ± 7,3	53	174,73 ± 9,39	9,57
Девочки									
7	179	116,56 ± 5,1	29	124,6 ± 5,45*	72	126,0 ± 5,85	59	124,75 ± 5,54	8,19
8	243	121,54 ± 5,5	28	126,4 ± 4,34*	175	127,8 ± 5,6	42	132,68 ± 6,4#	11,14
9	220	126,08 ± 5,8	27	131,91 ± 2,81*	142	134,4 ± 6,08	43	137,45 ± 6,18#	11,37
10	198	131,36 ± 6,14	28	134,6 ± 4,19	124	140,2 ± 8,36⁺	67	142,16 ± 7,3	10,8
11	174	137,42 ± 7,14	30	140,2 ± 3,30	131	141,1 ± 8,57	58	148,62 ± 7,95#	11,2
12	130	144,58 ± 7,72	25	147,52 ± 7,93	133	152,8 ± 7,97⁺	39	152,87 ± 5,61	8,29
13	195	149,58 ± 6,90	29	151,91 ± 5,26	53	157,0 ± 6,6⁺	37	156,92 ± 7,0	7,34
14	168	154,12 ± 5,24	27	156,30 ± 4,45	87	165,7 ± 6,62⁺	52	160,71 ± 7,61#	6,59
15	137	157,08 ± 5,68	27	158,0 ± 4,0	87	161,9 ± 5,7⁺	52	160,78 ± 7,64	3,7
16	142	157,2 ± 6,08	-	-	86	163,9 ± 5,50	40	163,9 ± 5,5	6,7

Примечание: * - достоверность различий между 1962 и 1984 гг.; ⁺ - достоверность различий между 1984 и 1992 гг.; # - достоверность различий между 1992 и 2012 гг.

ростков регистрировался за последние 20 лет (1,004 см, p = 0,0086). В целом за 50 лет отмечено статистически значимое увеличение длины тела современных подростков – у мальчиков на 9,47 ± 1,86 см, у девочек на 8,53 ± 2,43 см.

Распределение школьников по уровню физического развития (рис.) выявило увеличение когорты современных школьников с ростом выше среднего за 28 лет (1984-2012 гг.), с 22,69 % до 41,84 % (p = 0,0000), и достоверное уменьшение количества детей со средними показателями физического развития, с 65,03 % в 1984 г. до 42,97 % в 2012 г. (p = 0,0000).

За период с 1962 по 2012 гг. масса тела детей школьного возраста, как и длина тела, статистически значимо увеличилась во всех возрастно-половых группах (табл. 3). Масса тела школьников за период с 1962 по 1984 гг. увеличилась статистически значимо в младшем школьном возрасте – у мальчиков 7 лет (p = 0,0000) и 8 лет (p = 0,0076), у девочек 7 лет (p = 0,0000), 8 лет (p = 0,0048), 9 лет (p = 0,0107) и 10 лет (p = 0,0351). Менее существенная прибавка массы с 1984 по 1992 гг. и статистически значимые различия регистрировались у мальчиков в возрастных группах 11 лет (p = 0,0337), 15 лет (p = 0,0038) и 16 лет (p = 0,0446), у девочек 9 лет (p = 0,0027) и 11 лет (p=0,0205).

За последние 20 лет значимое увеличение массы тела регистрировалось у мальчиков 7 лет (p = 0,0071), 8 лет (p = 0,0000), 9 лет (p = 0,0000), 10 лет (p = 0,0025), 11 лет (p = 0,0000), 12 лет (p = 0,0000), 13 лет (p = 0,0003) и 14 лет (p = 0,0142), у девочек 7 лет (p = 0,0000), 8 лет (p = 0,0002), 9 лет (p = 0,0000), 10 лет (p = 0,0249) и 13 лет (p = 0,0365). В среднем за 50 лет увеличение массы тела школьников составило 8,57 ± 3,36 кг у мальчиков и 5,74 ± 2,65 кг у девочек.

Information about authors:

PEREVOSHCHIKOVA Nina Konstantinovna, doctor of medical sciences, professor, head of department of polyclinic pediatrics, Kemerovo State Medical Academy, Kemerovo, Russia. E-mail: nkp89@mail.ru

ANISIMOVA Anna Vladimirovna, postgraduate student, department of polyclinic pediatrics, Kemerovo State Medical Academy, Kemerovo, Russia. E-mail: ane-cka@mail.ru

TOROCHKINA Galina Petrovna, candidate of medical sciences, docent, department of polyclinic pediatrics, Kemerovo State Medical Academy, Kemerovo, Russia.

KOSKINA Elena Vladimirovna, doctor of medical sciences, professor, head of department of communal hygiene, hygiene of children and adolescents, Kemerovo State Medical Academy, Kemerovo, Russia.

CHERNICH Natalia Stepanovna, candidate of medical sciences, docent, department of polyclinic pediatrics, Kemerovo State Medical Academy, Kemerovo, Russia. E-mail: nastep@mail.ru

Рисунок
Динамика уровня физического развития школьников

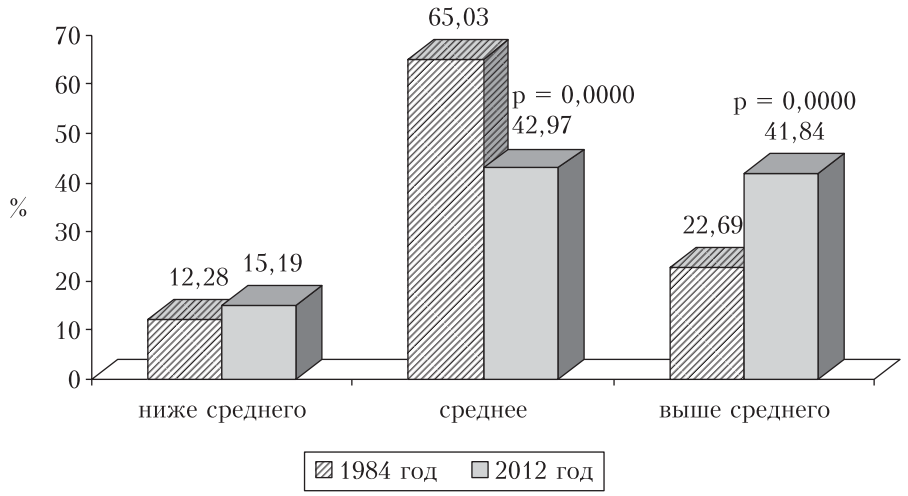


Таблица 3
Сравнительная характеристика показателей массы тела школьников (кг) за период 1962–2012 годов

Возраст в годах	1962 г.		1984 г.		1992 г.		2012 г.		Прирост массы тела (1-4)
	N	M ± σ (1)	N	M ± σ (2)	N	M ± σ (3)	N	M ± σ (4)	
Мальчики									
7	206	22,39 ± 2,42	30	25,8 ± 4,41*	74	23,07 ± 5,2	69	25,18 ± 4,14#	5,91
8	246	23,78 ± 3,26	27	26,64 ± 4,18*	178	25,5 ± 4,78	32	29,72 ± 6,25#	10,82
9	204	26,64 ± 3,44	29	28,0 ± 1,67	185	28,9 ± 5,37	35	33,49 ± 8,39#	9,06
10	199	29,12 ± 3,98	25	30,7 ± 3,36	77	33,7 ± 6,31	53	37,98 ± 9,55#	9,55
11	149	31,14 ± 4,54	27	32,84 ± 3,09	162	36,5 ± 5,34+	58	42,61 ± 11,18#	13,1
12	139	36,12 ± 5,48	25	36,62 ± 6,58	146	38,6 ± 9,86	70	46,28 ± 12,79#	9,08
13	176	40,94 ± 6,94	28	41,4 ± 6,69	75	45,42 ± 8,3	49	52,23 ± 12,11#	9,75
14	207	43,98 ± 8,24	29	44,36 ± 3,6	104	52,5 ± 8,6+	27	58,32 ± 17,04#	10,69
15	161	51,46 ± 8,72	30	49,9 ± 6,53	93	58,4 ± 13,0	40	58,78 ± 11,29	7,17
16	86	55,22 ± 7,48	-	-	71	63,9 ± 17,0	53	62,98 ± 11,0	9,57
Девочки									
7	179	21,20 ± 2,86	29	25,65 ± 4,34*	72	23,74 ± 4,8	59	24,78 ± 4,21#	8,19
8	243	23,18 ± 3,32	28	26,24 ± 3,59*	175	26,72 ± 4,58	42	30,34 ± 8,52#	11,14
9	220	25,6 ± 3,36	27	22,82 ± 2,81*	142	28,85 ± 6,2+	43	34,18 ± 8,94#	11,37
10	198	27,92 ± 3,82	28	30,53 ± 3,25*	124	33,06 ± 6,37	67	35,79 ± 10,3#	10,8
11	174	31,7 ± 5,44	30	32,52 ± 4,70	131	37,3 ± 6,31+	58	37,3 ± 6,31	11,2
12	130	36,5 ± 6,88	25	37,41 ± 5,89	133	40,2 ± 11,16	39	43,22 ± 9,93	8,29
13	195	41,4 ± 6,86	29	45,36 ± 5,66	53	46,6 ± 7,8	37	50,74 ± 10,7#	7,34
14	168	47,3 ± 7,48	27	46,69 ± 4,66	87	50,8 ± 11,0	52	52,65 ± 9,6#	6,59
15	137	51,38 ± 7,96	27	51,2 ± 3,52	87	54,4 ± 8,4	52	53,03 ± 8,93	3,7
16	142	52,68 ± 6,27	-	-	86	56,2 ± 8,8	40	55,07 ± 8,1	6,7

Примечание: * - достоверность различий между 1962 и 1984 гг.; + - достоверность различий между 1984 и 1992 гг.; # - достоверность различий между 1992 и 2012 гг.

Увеличение длины и массы тела современных школьников не сопровождалось увеличением мышечной силы (табл. 4). Зарегистрировано статистически значимое снижение мышечной силы у мальчиков 7 лет (p = 0,0000), 8 лет (p = 0,0000), 9 лет (p = 0,0000), 10 лет (p = 0,0000), 11 лет (p = 0,0000) и 12 лет (p = 0,0000). У подростков 13-16 лет разница в показателях динамометрии была незначительной.

У девочек статистически значимое снижение мышечной силы зарегистрировано в возрасте 7 лет (p = 0,0000), 8 лет (p = 0,0000), 10 лет (p = 0,0002) и 12 лет (p = 0,0040), в возрасте 9 и 11 лет разница мышечной силы со сверстницами 1992 года была несущественной. Повышение мышечной силы у современных подростков зарегистрировано лишь в группе школьниц 13 лет (p = 0,0345), 14 лет (p = 0,0000) и 16 лет (p = 0,0040).

Таблица 4
Сравнительная характеристика показателей мышечной силы школьников (кг) за период 1992–2012 годов

Возраст в годах	2012 г. (1)					1992 г. (2)					P парные
	N	M	± σ	Min	Max	N	M	± σ	Min	Max	
Мальчики											
7	74	8,91	3,45	2,5	18,5	112	12,42	2,59	7	20	0,0000
8	32	12,26	3,35	4	18	119	15,5	2,78	10	24	0,0000
9	35	13,14	3,41	8,5	23,5	140	16,7	3,58	10	28	0,0000
10	53	16,48	3,61	10,5	32,5	116	19,5	3,4	13	30	0,0000
11	58	18,65	3,94	11	30	101	20,6	3,98	10	30	0,0016
12	70	20,45	4,44	9,5	32,5	104	23,5	3,2	13	49	0,0000
13	49	24,35	5,65	14,5	38	73	25,5	7,09	12	46	0,1719
14	27	27,81	8,65	15	55	82	27,3	4,72	19	42	0,3493
15	27	35,35	8,71	19	53	100	34,2	5,98	20	50	0,2131
16	53	39,57	8,55	20	60	87	39,0	7,42	19	56	0,3391
Девочки											
7	59	6,78	2,48	2	12	108	10,44	1,8	6	15	0,0000
8	42	10,25	3,01	4,5	17,5	90	12,77	3,03	6	20	0,0000
9	43	13,05	3,25	5	19	129	12,56	3,78	6	25	0,2238
10	67	14,23	2,98	8	22,5	120	16,03	3,38	9	26	0,0002
11	58	17,13	4,14	8,5	26	117	17,66	3,99	6	26	0,1838
12	39	18,0	3,75	11,5	25	103	19,7	3,2	10	34	0,0040
13	37	22,37	4,21	11,5	29,5	90	20,8	4,45	10	32	0,0345
14	52	23,69	3,84	16	32,5	91	20,1	4,04	10	30	0,0000
15	52	24,03	4,38	11	32	100	22,98	4,58	10	33	0,0878
16	401	25,15	5,05	12,5	35	98	22,69	4,8	12	36	0,0040

Проведенное нами сравнение показателей длины и массы тела детей школьного возраста г. Кемерово с соответствующими параметрами школьников других регионов России [2] показало, что физическое развитие кемеровских школьников не уступает таковому детей и подростков Сибирского (гг. Красноярск, Новосибирск), Центрального (гг. Иваново, Курск), Южного (г. Ростов-на-Дону) федеральных округов и статистически значимо выше параметров детей в возрасте 7-14 лет, проживающих в районах севера (г. Архангельск, $p < 0,05$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, за прошедшие 50 лет увеличение длины тела школьников было наиболее выраженным в период с 1963 по 1984 годы и с 1992 по 2012 гг. Менее значительные положительные сдвиги антропометрических параметров детей за период с 1984 по 1992 гг. можно объяснить сложившийся в те годы неблагоприятной социально-экономической ситуацией, снижением уровня общего дохода населения, уходом на второй план профилактической медицины либо ее переориентацией на лечение уже имеющихся хронических заболеваний. Выявленное у современных детей увеличение длины тела в младшем школьном возрасте и отсутствие значимых различий в группе старшеклассников по сравнению с данными 1992 года, вероятно, можно объяснить улучшением социально-экономической ситуации с начала 2000-х годов, стабилизацией экологической обстановки в Кузбассе в течение последних лет, введением в рацион школьников обязательного в младших классах горячего питания.

На фоне улучшения антропометрических показателей тревожит снижение у современных школьников мышечной силы, что объясняется уменьшением физической активности детей и подростков, их увлечением просмотром телепередач и работой за компьютером. Это требует разработки и внедрения профилактических программ, направленных на формирование у детей мотивации к здоровому образу жизни.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Кучма, В.Р. Научно-методические основы охраны и укрепления здоровья подростков России /В.Р. Кучма, И.К. Рапопорт //Гигиена и санитария. – 2011. – № 4. – С. 53-59.
2. Здоровье детей, проживающих на экологически неблагоприятных территориях /В.Д. Медведков, Н.И. Медведкова, С.В. Аширова, И.В. Сильдушкин //Педагогико-психологические и медико-биологические проблемы физической культуры и спорта. – 2010. – № 2(15). – С. 1-7.
3. Распространенность детей с первой и второй группами здоровья в зависимости от уровня и характера антропогенного загрязнения территорий проживания /В.В. Суменко, С.Е. Лебедькова, В.М. Боев, А.Н. Рощупкин //Педиатрия. – 2011. – № 6. – С. 147-151.
4. Перевощикова, Н.К. Алиментарные дефициты и их влияние на здоровье детей /Перевощикова Н.К., Басманова Е.Д. //Медицина в Кузбассе. – 2005. – № 3. – С. 63-65.
5. Баранов, А.А. Состояние здоровья детей в Российской Федерации /А.А. Баранов //Педиатрия. – 2012. – № 3. – С. 9-14.
6. Физическое развитие детей и подростков Российской Федерации: Сб. матер. (вып. VI) /под ред. Баранова А.А. – М., 2013. – 192 с.
7. О состоянии и охране окружающей среды Кемеровской области в 2011 году (по состоянию на 01.03.2012 г.): Доклад. Режим доступа: http://kuzbasseco.ru/doklad_ecolog_2011.pdf. Дата обращения: 31.08.2013 г.
8. Перевощикова, Н.К. Эффективность коррекции дефицита витаминов у детей школьного возраста /Перевощикова Н.К., Басманова Е.Д., Коба В.И. //Рос. педиатр. журн. – 2006. – № 1. – С. 29-32.

REFERENCES:

1. Kuchma V.R., Rapoport I.K. Scientific and methodical bases of protection and strengthening of health of teenagers of Russia. Gigiena i sanitarija. 2011; 4: 53-59 (In Russian).
2. Medvedkov V.D., Medvedkova N.I., Ashirova S.V., Sil'dushkin I.V. Health of the children living in ecologically adverse territories. Pedagogiko-psihologicheskie i mediko-biologicheskie problemy fizicheskoj kul'tury i sporta. 2010; 2(15): 1-7 (In Russian).

3. Sumenko V.V., Lebed'kova S.E., Boev V.M., Roshhupkin A.N. Prevalence of children with the first and second groups of health depending on level and nature of anthropogenous pollution of territories of accommodation. Pediatrija. 2011; 6: 147-151 (In Russian).
4. Perevoshhikova N.K., Basmanova E.D. Alimentary deficiencies and their influence on health of children. Medicina v Kuzbasse. 2005; 3: 63-65 (In Russian).
5. Baranov A.A. State of health of children in the Russian Federation. Pediatrija. 2012; 3: 9-14 (In Russian).
6. Physical development of children and teenagers of the Russian Federation: Collection of materials (release of VI). Pod red. Baranova A.A. Moskva, 2013; 192 (In Russian).
7. About a state and environmental protection of the Kemerovo region in 2011 (as of 01.03.2012): Report. Access mode: http://kuzbasse-co.ru/doklad_ecolog_2011.pdf/ address date: 31.08.2013 (In Russian).
8. Perevoshhikova N.K., Basmanova E.D., Koba V.I. Efficiency of correction of deficiency of vitamins at children of school age. Rossijskij pediatricheskij zhurnal. 2006; 1: 29-32 (In Russian).

❖ ❖ ❖

Сутурина Л.В., Попова Л.Н.
Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования,
Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека СО РАМН,
г. Иркутск

БЕСПЛОДИЕ И ГИПЕРПРОЛАКТИНЕМИЯ: ПАТОГЕНЕТИЧЕСКАЯ РОЛЬ НЕКОТОРЫХ ТОКСИЧЕСКИХ ЭЛЕМЕНТОВ

Гиперпролактинемия является распространенной причиной эндокринного бесплодия, особенно у женщин, проживающих в индустриальных городах. В статье представлены результаты исследования содержания токсических элементов в волосах 107 женщин репродуктивного возраста с бесплодием (52 с идиопатической формой гиперпролактинемии, 55 с трубноперитонеальным фактором бесплодия). Также были обследованы 30 здоровых фертильных женщин. Для анализа элементного состава волос применяли масс-спектрометрический метод. В результате проведенного исследования обнаружено значительное повышение уровня ртути в волосах пациенток с гиперпролактинемией в сравнении с ее содержанием у пациенток с трубно-перитонеальным бесплодием и в группе здоровых женщин.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: бесплодие; гиперпролактинемия; токсические элементы.

Suturina L.V., Popova L.N.
Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education,
Scientific Center of Family Health and Human Reproduction Problems SB RAMS, Irkutsk

INFERTILITY AND HYPERPROLACTINEMIA: PATHOGENETIC ROLE OF SOME TOXIC ELEMENTS

Hyperprolactinemia is a frequent cause of endocrine infertility, especially in women, who live in industrial cities. The article presents the results of investigation of some toxic elements in hair samples of 107 women with infertility (52 with idiopathic hyperprolactinemia, 55 with tube factor of infertility). The 30 healthy fertile women were also examined. The method of mass-spectrophotometry was used to analyse the toxic elements in hair. As a result of this study the significant increase of mercury levels in hair samples was shown in women with hyperprolactinemia compare to patients with tubal-peritoneal infertility and with fertile healthy women.

KEY WORDS: infertility; hyperprolactinemia; toxic elements.

Гиперпролактинемия является частым нейроэндокриннным синдромом, приводящим к нарушению репродуктивной функции женщин. Причиной женского бесплодия она является в 35-40 % случаев [1, 2], вторичной аменореи – у 15-30 % женщин [3, 4]. У мужчин гиперпролактинемия может быть причиной сексуальной дисфункции и бесплодия [5, 6].

Некоторыми авторами не исключается определенное влияние неблагоприятной экологической обстановки на частоту возникновения гиперпролактинемии [7], что косвенно подтверждается большей распространенностью данного синдрома среди городских женщин в сравнении с жительницами села [8].

Известно, что дисэлементозы вносят большой вклад в развитие таких заболеваний, как анемии, иммунодефицитные состояния, нарушения синтеза гормонов, воспалительные изменения, с последующим развитием большого перечня заболеваний и синдромов. Многие ионы металлов (свинец, ртуть, мышьяк, кадмий) оказывают влияние на мужскую и женскую фертильность, вынашивание беременности, возникновение пороков развития, воздействуют на центральную нервную систему матери и плода. Эффекты, вызываемые ионами металлов, зависят от сроков и продолжительности воздействия, особенности их распределения и накопления в разных органах [9-11]. Однако

Корреспонденцию адресовать:
СУТУРИНА Лариса Викторовна,
664079, г. Иркутск, м/р Юбилейный, 100,
ГБОУ ДПО «ИГМАПО» Минздрава России.
Тел./факс 8 (3952) 46-53-26.
E-mail: lsuturina@mail.ru

исследования, посвященные элементному статусу при нейроэндокринных нарушениях, в частности при гиперпролактинемии, малочисленны.

Для оценки обмена микроэлементов в организме и токсического воздействия отдельных тяжелых металлов определенный интерес представляет исследование волос, так как содержание химических элементов в волосах отражает микроэлементный статус организма в целом [4].

Цель исследования – дать характеристику содержания токсических элементов в волосах у женщин с бесплодием, обусловленным гиперпролактинемией.

ОБЪЕКТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследовании участвовали 107 женщин репродуктивного возраста от 18 до 45 лет, обратившихся по поводу бесплодия в 2010-2013 гг., и 30 здоровых фертильных женщин, которые составили контрольную группу. В основную группу вошли женщины с бесплодием. Далее они были разделены на 2 подгруппы.

Критериями включения в первую подгруппу (n = 52; средний возраст 29,9 ± 5,1 лет) явились: повышение уровня ПРЛ выше 600 МЕ/мл в сыворотке крови в фолликулиновую фазу менструального цикла (при повышении выше референтных значений не менее 2-х циклов); отсутствие у пациенток беременности при регулярной половой жизни без контрацепции в течение года и более, отсутствие органической патологии гипофиза и пограничных областей: микро- и макроаденомы гипофиза, синдрома пустого турецкого седла, опухолей ЦНС.

Критериями включения во вторую подгруппу основной группы (n = 55; средний возраст 30,2 ± 5,03 лет) были: наличие спаечного процесса в малом тазу, непроходимости маточных труб; отсутствие у пациенток беременности при регулярной половой жизни без контрацепции в течение года и более; отсутствие гиперпролактинемии.

Контрольную группу составили фертильные женщины без нейроэндокринных нарушений (n = 30; средний возраст 32,1 ± 3,2 года). Критериями включения в контрольную группу были: наличие в анамнезе беременности, закончившейся родами в течение последних 2-х лет; отсутствие гиперпролактинемии органического и функционального генеза; регулярный менструальный цикл; отсутствие тяжелой соматической патологии.

Женщины всех групп были сопоставимы по возрасту и индексу массы тела, возрасту menarche и длительности бесплодия. Продолжительность бесплодия в группах сравнения варьировала от 2 до 9 лет и составила в среднем 5,4 ± 2,1 лет и 4,9 ± 2,7 лет, соответственно.

МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

У всех пациенток с бесплодием и у женщин контрольной группы было проведено анкетирование, анализ медицинской документации, общее клиническое и гинекологическое обследование.

Инструментальные методы исследования включали: ультразвуковое исследование органов малого таза с использованием аппарата «Aloka 5500» с вагинальным датчиком 7 МГц в режиме двухмерной визуализации, рентгенографию черепа и турецкого седла, которая проводилась для исключения органической патологии селлярной области с использованием цифрового рентгеновского аппарата PHILIPS «DIAGNOST 94»; магниторезонансную томографию головного мозга с использованием аппарата PHILIPS «GYROSCAN T5-NT». Лабораторные методы исследования включали определение уровня концентраций гормонов, анализ элементного состава волос.

Определение концентрации ПРЛ проводилось при помощи иммуноферментного метода с тест-систем «АЛКОР-БИО» и анализатора EL 808. Забор крови осуществлялся на 5-9 день цикла или на фоне аменореи, в утренние часы, натощак.

Для анализа элементного состава волос применяли масс-спектрометрический метод с ионизацией в индукционно-связанной плазме (ИСП-МС) с использованием аппарата Perkin-Elmer.

Статистический анализ проводили с помощью пакета комплексной обработки данных STATICTICA 6.1 StatSoftInc. (правообладатель лицензии – ФГБУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека СО РАМН»). Использованы различные методы параметрической и непараметрической статистики с уровнем значимости меньшим и равным 5 % ($p \leq 0,05$). Тип распределения (нормальность) определяли по критериям Шапиро-Уилка, Лиллиефорса и Колмогорова-Смирнова. При нормальном распределении количественных признаков анализ межгрупповых различий и их дисперсий для независимых выборок проводили параметрическими критериями Стьюдента (t-критерий) и Фишера (F-критерий). Анализ межгрупповых различий для двух независимых выборок по каждому из ненормально распределенных количественных признаков проводили с использованием непараметрического критерия: Манна-Уитни (U). Критерии χ^2 или Z-критерий использовались для анализа межгрупповых различий по качественным признакам.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

По возрастному составу статистически значимых различий в группах не было: средний возраст паци-

Сведения об авторах:

СУТУРИНА Лариса Викторовна, доктор мед. наук, профессор, кафедра эндокринологии, ГБОУ ДПО «ИГМАПО» Минздрава России; руководитель отдела охраны репродуктивного здоровья, ФБГУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» СО РАМН, г. Иркутск, Россия. E-mail: lsuturina@mail.ru

ПОПОВА Лариса Николаевна, аспирант, кафедра эндокринологии, ГБОУ ДПО «ИГМАПО» Минздрава России, г. Иркутск, Россия.

енток в первой подгруппе (с бесплодием, обусловленным гиперпролактинемией) составил 29,9 ± 5,1 лет, во второй подгруппе (с трубно-перитонеальным бесплодием) – 30,2 ± 5,03 лет, в группе контроля средний возраст составил 32,1 ± 3,2 года. Были также изучены наследственные, перинатальные, профессиональные факторы и вредные привычки. По указанным факторам и по частоте встречаемости патологии шейки матки, функциональных кист яичников, лейомиомы матки, эндометриоза, диффузной кистозной мастопатии, предменструального синдрома анализируемые подгруппы были сопоставимы. В то же время, хронический сальпингоофорит, хронический эндометрит и спаечный процесс малого таза достоверно чаще встречались у женщин с трубно-перитонеальным бесплодием, чем в 1 подгруппе ($p_z < 0,001$). Это закономерно, так как спаечный процесс органов малого таза являлся определяющей причиной бесплодия у женщин во второй подгруппе. Был учтен и мужской фактор бесплодия, который составил 17,3 % (n = 9) в первой подгруппе и 2 % (n = 11) во второй подгруппе (p_z =0,69).

Таблица
Содержание некоторых токсичных микроэлементов в волосах у обследованных женщин

Показатель (мкг/г)	1 подгруппа (n = 52)	2 подгруппа (n = 55)	Контроль (n = 30)	Уровень значимости
	M ± σ mediana Min-max			
Al (алюминий)	18,3 ± 4,8 18,2 10,1-31,9	19,0 ± 3,6 19,5 12,5-27,3	17,8 ± 4,4 18,8 10,7-24,6	Нет значимости
Cd (кадмий)	0,0019 ± 0,003 0,0003 0,00001-0,011	0,0028 ± 0,004 0,0009 0,0001-0,019	0,0029 ± 03 0,001 0,0001-0,008	Нет значимости
Hg (ртуть)	1,39 ± 1,75 0,58 0,00001-4,8	0,0021 ± 0,005 0,0002 0,00001-0,024	0,01 ± 0,014 0,001 0,0001-0,044	$pU_{(1-2)}$ = 0,04 $pU_{(2-3)}$ = 0,01
Tl (талий)	0,0012 ± 0,002 0,0001 0,00001-0,008	0,00103 ± 0,001 0,0003 0,00001-0,005	0,0003 ± 0,0002 0,0001 0,0001-0,001	$pf_{(1-3)}$ = 0 $pf_{(2-3)}$ = 0
Pb (свинец)	0,63 ± 0,6 0,72 0,0001-1,9	1,38 ± 0,4 1,34 0,0005-2,04	1,55 ± 0,2 1,5 1,16-2,03	$Pt_{(1-2)}$ = 0,0001 $PU_{(1-3)}$ = 0,0001

Примечание: U - критерий Манна-Уитни, F - критерий Фишера, T - критерий Стьюдента.

Анализ содержания некоторых токсичных микроэлементов (табл.) у обследованных женщин с бесплодием и гиперпролактинемией (подгруппа 1) показал, что у этих пациенток в волосах определяются существенно более высокие уровни ртути – более чем в 100 раз, в сравнении с группой контроля при относительно низких (в пределах референтных значений) содержаниях в волосах свинца. Известно, что ртуть обладает нейротоксическим, тератогенным, мутагенным эффектом и вызывает нейроэндокринные нарушения. Предыдущие исследования свидетельствуют о накоплении как органических, так и неорганических ртутных соединений не только в печени и почках, но и в крупных эндокринных железах, таких как гипоталамус, гипофиз, щитовидная железа, яичники и кора надпочечников. В результате воздействия избыточных концентраций этого металла нарушается рецепция ко всем стероидным гормонам, их синтез, а также прямые и обратные связи в гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной оси и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системе [13, 14].

У женщин с трубно-перитонеальным бесплодием (подгруппа 2), в отличие от группы фертильных практически здоровых женщин, было зарегистрировано относительное снижение содержания в волосах ртути и тенденция к некоторому накоплению талия, уровни которого, однако, не выходили за пределы референтных значений данного показателя.

При межгрупповом сравнении содержания токсических элементов в волосах пациенток с бесплодием были установлены существенные различия с выраженным увеличением содержания ртути у женщин с гиперпролактинемией. Пациентки с трубно-перитонеальным бесплодием имели более высокий уровень свинца в волосах, однако данный показатель не выходил за пределы референтных значений. Ранее было показано, что свинец в избыточных концентрациях нарушает синтез стероидных гормонов, причем его действие зависит от дозы металла. Так, при низких дозах оказывается стимулирующий эффект, при избытке свинца проявляется ингибирующий эффект на эти гормоны [15].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, значительное повышение содержания в волосах ртути у женщин с гиперпролактинемией может рассматриваться как один из патогенетически значимых факторов при данной форме эндокринного бесплодия.

Выявленные особенности накопления некоторых металлов в волосах пациенток с различными формами бесплодия позволяют рассматривать изучение элементного обмена как перспективное направление фундаментальных и прикладных исследований в репродуктологии.

Information about authors:

SUTURINA Larisa Victorovna, doctor of medical sciences, professor, endocrinology department, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education; the head of the department of reproductive health protection, Scientific Center of Family Health and Human Reproduction Problems SB RAMS, Irkutsk, Russia. E-mail: lsuturina@mail.ru

POPOVA Larisa Nikolaevna, post-graduate student, endocrinology department, Irkutsk State Medical Academy of Postgraduate Education, Irkutsk, Russia.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Ринчиндоржиева, М.П. Эпидемиология бесплодия в республике Бурятия /Ринчиндоржиева М.П., Даржаев З.Ю., Сутурина Л.В. //Сиб. мед. журнал (г. Иркутск). – 2007. – № 5. – С. 53.
2. Филиппов, О.С. Бесплодный брак в Западной Сибири: автореф. дис. ... докт. мед. наук /О.С. Филиппов. – Томск, 1999. – 34 с.
3. Лабыгина, А.В. Основные клинико-патогенетические варианты женского эндокринного бесплодия: автореф. дис. ... докт. мед. наук /А.В. Лабыгина. – Иркутск, 2010. - 38 с.
4. Дедов, И.И. Синдром гиперпролактинемии /И.И. Дедов, Г.А. Мельниченко, Т.И. Романцова. - М.-Тверь, 2004. – 304 с.
5. Калинченко, С.Ю. Шаг вперед в лечении гиперпролактинемии. Избранные лекции /С.Ю. Калинченко. - М., 2010. - 96 с.
6. Сафроненко, А.В. Основные изменения элементного и гормонального метаболического статуса у мужчин с патоспермией: автореф. дис. ... канд. мед. наук /А.В. Сафроненко. – Иркутск, 2008. – 22 с.
7. Elango, A. Effects of endocrine disrupters on the expression of growth hormone and prolactin mRNA in the rainbow trout pituitary /Elango A., Shepherd B., Chen T.T. //Gen. Comp. Endocrin. – 2006. – V. 145, N 2. – P. 116-127.
8. The epidemiological data about risk factors and causes of infertility in village and urban women in Eastern Siberia /Leshenko O.Ja., Labygina A.V., Kuzmenko E.T., Suturina L.V. et al. //The abstracts of the 11th World Congress on Contraversies in Obstetrics, Gynaecology & Infertility (COGI), Paris 2008. – 2008. – P. 116A-116A.
9. Apostoli, P. Metal ions affecting reproduction and development /Apostoli P., Catalani S. //Met. Ions Life Sci. – 2011. – V. 8. – P. 263-303.
10. Heavy Metals Acting as Endocrine Disrupters /Georgescu B. et al. //Scient. Papers: Animal Science and Biotechnologies. – 2011. – V. 44, N 2. – P. 89-93.
11. Jomova, K. Metals, oxidative stress and neurodegenerative disorders /Jomova K., Vondrakova D., Lawson M. //Mol. Cell. Biochem. - 2010. – V. 345. – P. 91-104.
12. Медико-экологическая оценка риска гипермикроэлементозов у населения мегаполиса: монография /А.В. Скальный [и др.]. - Оренбург, 2003. – 134 с.
13. Arsenic disruption of steroid receptor gene activation: complex dose-response effects are shared by several steroid receptors /Bodwell J.E., Gosse J.A., Nomikos A.P., Hamilton J.W. //Chem. Res. Toxicol. – 2006. – N 19. – P. 1619-1629.
14. Tan, S.W. The endocrine effects of mercury in humans and wildlife /Tan S.W., Meiller J.C., Mahaffey K.R. //Crit. Rev. Toxicol. – 2009. – V. 3, N 3. – P. 228-269.
15. Chaube, R. In vitro effects of lead nitrate on steroid profiles in the postvitellogenic ovary of the catfish Heteropneustes fossilis /Chaube R., Mishra S., Singh K.R. //Toxicol. in vitro. – 2010. – V. 24, N 7. – P. 1899-1904.

REFERENCES:

1. Rinchindorzhieva M.P., Darzhaev Z.Ju., Suturina L.V. Infertility epidemiology in the Republic of Buryatia. Sibirskij medicinskij zhurnal (Irkutsk). 2007; 5: 53 (In Russian).
2. Filippov O.S. Fruitless marriage in Western Siberia: avtoreferat dissertacii ... doktora medicinskih nauk. Tomsk, 1999; 34 (In Russian).
3. Labygina A.V. Main kliniko-pathogenetic options of female endocrine infertility: avtoreferat dissertacii ... doktora medicinskih nauk. Irkutsk, 2010; 38 (In Russian).
4. Dedov I.I., Mel'nichenko G.A., Romancova T.I. Giperprolaktinemiya syndrome. Moskva-Tver', 2004; 304 (In Russian).
5. Kalinchenko S.Ju. Step forward in giperprolaktinemiya treatment. Izbrannye lekcii. Moskva, 2010; 96 (In Russian).
6. Safronenko A.V. The main changes of the element and hormonal metabolic status at men with a patospermiya: avtoreferat dissertacii ... doktora medicinskih nauk. Irkutsk, 2008; 22 (In Russian).
7. Elango A., Shepherd B., Chen T.T. Effects of endocrine disrupters on the expression of growth hormone and prolactin mRNA in the rainbow trout pituitary. Gen. Comp. Endocrin. 2006; 145(2): 116-127.
8. Leshenko O.Ja., Labygina A.V., Kuzmenko E.T., Suturina L.V. et al. The epidemiological data about risk factors and causes of infertility in village and urban women in Eastern Siberia. The abstracts of the 11th World Congress on Contraversies in Obstetrics, Gynaecology & Infertility (COGI), Paris 2008. 2008; 116A-116A.
9. Apostoli P., Catalani S. Metal ions affecting reproduction and development. Met. Ions Life Sci. 2011; 8: 263-303.
10. Georgescu B. et al. Heavy Metals Acting as Endocrine Disrupters. Scient. Papers: Animal Science and Biotechnologies. 2011; 44 (2): 89-93.
11. Jomova K., Vondrakova D., Lawson M. Metals, oxidative stress and neurodegenerative disorders. Mol. Cell. Biochem. 2010; 345: 91-104.
12. A.V. Skal'nyj i dr. Medico-ecological assessment of risk гипермикроэлементозов at the megalopolis population: monografija. Orenburg, 2003; 134 (In Russian).
13. Bodwell J.E., Gosse J.A., Nomikos A.P., Hamilton J.W.Arsenic disruption of steroid receptor gene activation: complex dose-response effects are shared by several steroid receptors. Chem. Res. Toxicol. 2006; 19: 1619-1629.
14. Tan S.W., Meiller J.C., Mahaffey K.R. The endocrine effects of mercury in humans and wildlife. Crit. Rev. Toxicol. 2009; 3 (3): 228-269.
15. Chaube R., Mishra S., Singh K.R.In vitro effects of lead nitrate on steroid profiles in the postvitellogenic ovary of the catfish Heteropneustes fossilis. Toxicol. in vitro. 2010; 24 (7): 1899-1904.

❖ ❖ ❖

Бикметова Е.С., Артымук Н.В.
Кемеровская государственная медицинская академия, г. Кемерово

ИНФОРМАТИВНОСТЬ КЛИНИЧЕСКИХ И ФУНКЦИОНАЛЬНЫХ МЕТОДОВ ДИАГНОСТИКИ ЗАДЕРЖКИ РОСТА ПЛОДА

Диагностика задержки роста плода (ЗРП) играет роль в снижении перинатальной смертности. Сегодня известны различные методы диагностики, решающие разные задачи и в комплексе дающие максимальную информацию о состоянии плода, но диагностировать ЗРП со 100 % вероятностью можно только после рождения ребенка.

Цель – провести сравнительную оценку информативности и прогностической ценности гравидограммы и ультрасонографической фетометрии в диагностике ЗРП.
Материал и методы. Для определения информативности (чувствительности и специфичности, прогностической ценности положительного (ПЦПР) и отрицательного (ПЦОР) результата) динамического измерения высоты стояния дна матки (ВДМ) с занесением результата на гравидограмму и эхографической фетометрии в рамках диагностики ЗРП проведено ретроспективное исследование случай-контроль (n = 248). В 107 случаях (43,1 %) у новорожденных отмечались признаки ЗРП, в 141 случае (56,9 %) признаки ЗРП у новорожденных отсутствовали. Статистический анализ данных проводился с использованием пакета прикладных программ StatSoft Statistica 6.1. (лицензия № BXXR006BO92218FAN11).
Результаты. Исследование показало одновременно высокие показатели чувствительности (63,6 %) и специфичности (70,9 %) как динамического измерения ВДМ с регистрацией результатов в виде гравидограммы, так и фетометрии (70,1 % и 84,4 %, соответственно). Изучаемые методы показали высокую прогностическую значимость: при снижении фетометрических параметров ПЦПР составила 77,3 %, ПЦОР – 78,8 %, при отставании ВДМ – 62,4 % и 71,9 %, соответственно.
Вывод. Динамическое измерение ВДМ обладает высоким уровнем информативности, что позволяет использовать этот метод рутинно для диагностики ЗРП. При выявлении отставания ВДМ необходимо проведение динамической фетометрии. Требуется дальнейшее изучение информативности различных методов для прогнозирования неблагоприятных перинатальных исходов при ЗРП.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: задержка роста плода; чувствительность; специфичность; высота дна матки; фетометрия.

Bikmetova E.S., Artymuk N.V.
Kemerovo State Medical Academy, Kemerovo

INFORMATIVITY OF CLINICAL AND FUNCTIONAL METHODS OF DIAGNOSIS FETAL GROWTH RESTRICTION

Diagnosis of fetal growth restriction (IUGR) is significant for reduction of perinatal mortality. There are various methods of diagnosis, solving different problems and giving the maximum information about the status of the fetus in combination. But to diagnose IUGR with 100 % probability is possible only after labour.
The aim of the study was to compare of informativity and predictive value of symphysis-fundal distance (SFD) dynamic measurement and ultrasound fetometry in IUGR diagnosis.
Materials and methods. A retrospective case-control study was conducted. Informativity (including sensitivity, specificity, positive (PPV) and negative predictive value (NPV)) of dynamic measurement of SFD and ultrasound fetometry was defined (n = 248). IUGR was detected in 107 cases (43,1 %) and 141 women (56,9 %) – without IUGR. Statistical analysis was conducted by using the software package StatSoft Statistica 6.1.
Results and discussion. The study showed simultaneously high rates of sensitivity and specificity both a dynamic measurement of SFD (63,6 % and 70,9 %, respectively) and of ultrasound fetometry (70,1 % and 84,4 %, respectively). The maximal PPV and NPV were revealed when detecting the signs of retardation of fetometrical parameters (77,3 % and 78,8 %, respectively) and the lack of SFD growth (62,4 % and 71,9 %, respectively).
Conclusion. Thus, dynamic measurement of SFD has a high rate of informativity. In case of detecting lack of SFD growth dynamic fetometry should be performed. Further study of informativity of different methods is necessary to predict adverse perinatal outcomes in IUGR.

KEY WORDS: intrauterine growth restriction; sensitivity; specificity; symphysis-fundal distance; fetometry.

Возможность диагностировать ЗРП на раннем сроке беременности играет огромную роль для снижения перинатальной, детской и взрослой заболеваемости и смертности. Сегодня известны различные методы диагностики, решающие разные задачи и в комплексе дающие максимальную информацию о состоянии плода. Начиная с 90-х годов, рассматривались вопросы значимости проводимых методов обследования, каждый из которых обладает определенной чувствительностью, специфичностью и прогностической ценностью положительного (ПЦПР) и отрицательного (ПЦОР) результата. Но диагностировать ЗРП со 100 % вероятностью можно только после рождения ребенка на основе комплексных данных, учитывающих рост и вес новорожденного, соответствие морфологической зрелости гестационному сроку, пропорциональность телосложения, признаки гипотрофии и трофических нарушений кожи и слизистых оболочек. Для постановки диагноза необходимо учитывать рост и вес беременной, т.к. каждый десятый ребенок рождается с низкой массой тела вследствие конституциональных причин [1].

Самыми простыми методами диагностики ЗРП в настоящее время остаются клинические данные: измерение веса, окружности живота и ВДМ. Подозрение на ЗРП возникает уже после пальпации живота (чувствительность метода 30 % при диагностике маленьких к гестационному сроку плодов) [2]. Более точным показателем, по которому можно судить о динамике роста плода, является расстояние от верхнего края симфиза до дна матки (ВДМ) [3]. Прогностическая ценность метода увеличивается при использовании серии исследований, тем более при графическом изображении показателей в виде гравидограммы [4-6]. В исследовании Marconi A.M. и соавт. (2008) было выявлено, что ведение кривых роста плода является важным для диагностики ЗРП, но при неправильной интерпретации может ввести в заблуждение и ошибочно выявлять ЗРП в случаях здоровых маловесных детей к сроку гестации [7].

Корреспонденцию адресовать:
БИКМЕТОВА Екатерина Сергеевна,
650029, г. Кемерово, ул. Ворошилова, 22а,
ГБОУ ВПО КемГМА Минздрава России.
Тел.: +7-913-439-17-00.
E-mail: karpus1984@mail.ru

Диагностика ЗРП проводится по 3 направлениям и включает в себя оценку состояния фетоплацентарной системы, наличие и выраженность хронической гипоксемии плода, непосредственно форму и степень ЗРП [8]. При диагностике ЗРП важно дифференцировать симметричную и асимметричную формы этого осложнения, при выборе тактики ведения беременности – учитывать степень гемодинамических нарушений в плаценте. Отставание фетометрических параметров при симметричной форме ЗРП происходит во второй половине беременности, нередко сопровождаясь гемодинамическими нарушениями маточноплацентарного (МПК) и фетоплацентарного (ФПК) кровотока. При этом существенно увеличен риск хромосомных аномалий плода, что часто требует проведения инвазивной пренатальной диагностики. Асимметричная форма ЗРП развивается после 30 недель, характеризуется нарушением роста ОЖ и встречается чаще симметричной, пороки развития плода встречаются редко. Смешанная форма ЗРП характеризуется непропорциональным отставанием всех фетометрических показателей при наиболее выраженном отставании размеров живота и является наиболее неблагоприятной [9].

Антенатальная ультразвуковая диагностика является эффективным методом исследования в акушерской практике [10-12]. Обязательными являются скрининговые исследования во II и III триместрах, основная цель которых – оценка возможностей фетоплацентарной системы. Основное значение эхографии заключается в выявлении ЗРП и определении ее формы [13, 14]. К основным фетометрическим параметрам плода относятся: бипариетальный размер головки (БПР), окружность живота (ОЖ) и длина бедра (ДБ), к параметрам расширенной фетометрии – окружность головки (ОГ), отношения между ОГ и ОЖ, ДБ и ОЖ и др. Так, в норме отношение ДБ к ОЖ после 22 недель практически не меняется, составляя в среднем 22 %. При наличии асимметричной ЗРП этот индекс будет уменьшаться [12, 15]. Во II триместре беременности ОГ больше ОЖ, при сроке 35-36 недель беременности их соотношение 1 : 1, а после 36 недели ОЖ увеличивается и их соотношение менее 1, сохранение соотношения более 1 в последние недели беременности свидетельствует о ЗРП. Если хотя бы один из размеров (БПР, ОГ или ОЖ) находится ниже 25-го перцентиля, в 70 % случаев прогнозируется рождение ребенка с задержкой роста. В противном случае в 87 % прогнозируется отсутствие ЗРП. Если оценка хотя бы одного из размеров (ОГ или ОЖ) находится ниже 3-го перцентиля, в 61 % случаев прогнозируется рождение ребенка с ЗРП III степени. Точность прогнозирования ЗРП по ультразвуковой биометрии не зависит от гестационного срока для интервала от 20 до 42 недель. При I степени ЗРП наблюдается отставание до 2 недель, при II степени – до 2-4 недель, при III степени – более 4 недель [9].

Необходимым условием для диагностики ЗРП является установление точного срока беременности [1, 2]. Ультразвуковое исследование (УЗИ) является главным ориентиром для установления срока беременности и диагностики ЗРП. Однако примерно в 30 % случаев ЗРП остается недиагностированным, а в 50 % случаев имеет место гипердиагностика [2]. Некоторые авторы утверждают, что первые признаки ЗРП можно обнаружить уже в первом триместре. Известно, что оптимальным сроком для проведения первого скринингового ультразвукового обследования является интервал 11-13 недель. В это время можно не только оценить степень риска рождения ребенка с хромосомной патологией и выявить около 50 % пороков развития, но и уточнить срок беременности по длине копчико-теменного размера (КТР) с погрешностью до 2-3 дней. В тех случаях, когда менструальная функция не нарушена, но сроки по КТР и по менструации различаются более чем на 5-7 дней, необходимо назначить динамический ультразвуковой контроль для оценки темпов роста плода и исключения врожденных и наследственных заболеваний, при которых несоответствие КТР сроку беременности встречается достаточно часто [15]. В ретроспективном обзоре 4229 беременностей G.C.S. Smith и его коллеги (1998) выявили, что отставание КТР на 2-6 дней в первом триместре было связано с рождением маловесных детей к сроку гестации и преждевременными родами в сроке 24-32 недели [16]. Mook-Kanamori D.O. и соавт. (2010) выявили, что связь между ЗРП в первом триместре и низким весом при рождении не зависит от физических особенностей и образа жизни матери [17].

УЗИ во втором триместре беременности актуально для установления срока только в случае, если биометрия плода была проведена в пределах 10 дней со дня даты ожидаемой менструации. Масса плода рассчитывается с использованием формул, при этом сохраняется потребность в методе, с помощью которого можно различать плодов с ЗРП и генетически маленьких к рождению [18]. Deter R.L. (2004) предложил модель индивидуального подхода к оценке роста плода, где каждый плод служит сам себе контролем [19]. Gardosi J. (2004) предложил стандарты в соответствии с потенциалом роста, рассчитываемым для каждого ребенка в отдельности [20]. Королевский колледж акушеров и гинекологов Соединенного Королевства рекомендовал использовать индивидуальные диаграммы УЗИ [21]. Ни одна из вышеуказанных моделей не имеет четких преимуществ перед другими, что еще раз доказывает необходимость дальнейшего изучения этой проблемы [2]. В нашей

Сведения об авторах:

БИКМЕТОВА Екатерина Сергеевна, аспирант, кафедра акушерства и гинекологии № 2, ГБОУ ВПО КемГМА Минздрава России, г. Кемерово, Россия. E-mail: karpus1984@mail.ru

АРТЫМУК Наталья Владимировна, доктор мед. наук, профессор, зав. кафедрой акушерства и гинекологии №2, ГБОУ ВПО КемГМА Минздрава России, г. Кемерово, Россия. E-mail: artymuk@gmail.com

стране наибольшее распространение получили номограммы, разработанные под руководством Демидова В.Н. (1981), а также Медведева М.В. и соавт. (1988). Из нормативных показателей, разработанных зарубежными исследователями и наиболее часто включаемых в акушерские программы ультразвуковых диагностических приборов, хорошо известны нормативы Hadlock F. и соавт. (1984) [15].

Таким образом, поиск новых, наиболее информативных методов диагностики ЗРП является актуальной проблемой современного акушерства и перинатологии.

Цель исследования – провести сравнительную оценку информативности и прогностической ценности гравидограммы и ультрасонографической фетометрии в диагностике ЗРП.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Для определения информативности (чувствительности и специфичности, ПЦПР и ПЦОР) клинического (динамическое измерение ВДМ с занесением результата на гравидограмму) и функционального (эхография) методов исследования в рамках диагностики ЗРП проведено ретроспективное исследование случай-контроль.

В исследование включены 248 женщин. Первую (I) группу составили 107 женщин, родившие детей с ЗРП, вторую (II) группу – сравнения – 141 женщина, родившие детей без ЗРП. Критериями ЗРП являлись снижение массы тела и длины новорожденного при рождении (менее 10-й перцентили оценочных таблиц в сравнении с должным для данного срока гестации), морфологический индекс зрелости (отставание на 2 недели и более от истинного гестационного возраста), массо-ростовой коэффициент (менее 60), диспропорциональное телосложение, наличие признаков гипотрофии и трофических нарушений кожи и слизистых оболочек.

Средний возраст обследованных составил 26,3 ± 5,58 лет и 25,5 ± 4,48 лет в I и II группах, соответственно ($p = 0,615$). По основным клинико-анамнестическим характеристикам группы не различались. Срок родов у женщин с ЗРП был значимо меньше, чем в группе сравнения – 38,7 ± 0,94 недель и 39,1 ± 1,12 недель ($p = 0,022$). Средняя масса и длина новорожденных у женщин с ЗРП были статистически значимо меньше, чем в группе сравнения (2827,2 ± 219,33 г и 3455,3 ± 296,84 г, $p < 0,001$; 49,8 ± 1,82 см и 52,7 ± 2,22 см, $p < 0,001$). Средняя оценка по шкале Апгар на первой и пятой минутах у новорожденных с ЗРП составила 7,3 ± 1,13 баллов и 8,2 ± 0,79 баллов, соответственно ($p = 0,829$), что статистически значимо не отличалось от оценки новорожденных в группе сравнения – 7,3 ± 1,02 баллов и 8,3 ± 0,70 баллов ($p = 0,643$).

Исследования проводились на базе ГБУЗ «КО ОКПЦ им. Л.А. Решетовой». Ультразвуковое сканирование выполнялось на аппаратах «Sono Ace PICO MAN 202C E10200», «Accuvix V20». Проводилось измерение БПР, ОЖ и ДБ. При обнаружении несоответствия одного или всех фетометрических показателей сроку гестации проводилась расширенная фетометрия с вычислением ОГ, отношения между ОГ и ОЖ, ДБ и ОЖ и др.

Для оценки информативности методов в рамках диагностики ЗРП и прогнозирования асфиксии при ЗРП определяли чувствительность и специфичность. Специфичность определялась как вероятность получения отрицательного результата диагностического теста при отсутствии заболевания, чувствительность – как вероятность получения положительного результата диагностического теста при наличии болезни. Чувствительность и специфичность теста определяли по формулам:

$$\text{Чувствительность} = [a / (a + c)] \times 100\ \%;$$

$$\text{Специфичность} = [d / (b + d)] \times 100\ \%,$$

где a – истинно положительный результат, b – ложноположительный результат, c – ложноотрицательный результат, d – истинно отрицательный результат.

ПЦПР определяли как вероятность того, что пациентки с положительным результатом теста на самом деле имеют заболевание по формуле: $[a / (a + b)] \times 100\ \%$, где a – истинно положительный результат, b – ложноположительный результат.

ПЦОР – как вероятность того, что пациентки с отрицательным результатом теста не имеют на самом деле заболевания по формуле: $[d / (c + d)] \times 100\ \%$, где c – ложноотрицательный результат, d – истинно отрицательный результат.

Статистический анализ данных проводился с использованием пакета прикладных программ StatSoft Statistica 6.1. (лицензия № BXXR006BO92218FAN11). Для представления качественных данных использовали как абсолютные, так и относительные показатели (доли, %); для представления количественных – описательную статистику: среднее (M), стандартное отклонение (σ). О достоверности различий показателей сравниваемых групп судили по параметрическому критерию Стьюдента (t-тест). Статистически значимыми считали различия при $p \le 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Динамическое измерение ВДМ с занесением результатов в виде гравидограммы проводилось у 248 беременных, из них ЗРП при рождении диагностирована у 107 (43,1 %). Отставание ВДМ от должных значений для данного срока гестации и/или отсутствие прироста в динамике в течение двух недель и более отмечалось у 109 беременных (44 %), из ко-

Information about authors:

BIKMETOVA Ekaterina Sergeevna, graduate student, department of gynaecology and obstetrics N 2, Kemerovo State Medical Academy, Kemerovo, Russia. E-mail: karpus1984@mail.ru

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

торых у 68 (62,4 %) диагностирована ЗРП. Информативность динамического измерения ВДМ для диагностики ЗРП составила: специфичность – 70,9 %, чувствительность – 63,6 %; прогностическая ценность: ПЦПР – 62,4 %, ПЦОР – 71,9 %.

Исследование показало высокую информативность (чувствительность 63,6 %, специфичность 70,9 %) и прогностическую ценность (ПЦПР 62,4 %, ПЦОР 71,9 %) динамического измерения ВДМ в диагностике ЗРП, что сопоставимо с данными литературы. Так, исследование Coomarasamy A. et al. (2002) показало, что если перцентиль ВДМ ниже 15, в 77 % наблюдений прогнозируется рождение ребенка с ЗРП I-III степени, в противном случае у 65 % прогнозируется отсутствие ЗРП. Чувствительность и специфичность определения показателя ВДМ для диагностики ЗРП составили 27-86 % и 80-93 %, соответственно. Исследование качества прогнозирования ЗРП по гравидограмме в зависимости от гестационного срока показало, что наилучшая достоверность прогноза (положительная диагностическая значимость 88 %) соответствует гестационным срокам 28-32 недели [3]. Таким образом, выявленные показатели информативности и прогностической ценности гравидограммы позволяют использовать этот метод в качестве скринингового для диагностики ЗРП.

С целью определения информативности эхографической фетометрии в рамках диагностики ЗРП проведено ретроспективное исследование случай-контроль. УЗИ рутинно было проведено 248 беременным, в 107 случаях (43,1 %) при рождении была диагностирована ЗРП. В 97 случаях (39,1 %) отмечалось наличие отставания фетометрических показателей. Результаты фетометрии не выявили отклонений показателей у 151 плода (60,9 %). Результаты определения специфичности и чувствительности фетометрии для диагностики ЗРП представлены в таблице 1.

Информативность фетометрии для диагностики ЗРП составила: специфичность – 84,4 %, чувствительность – 70,1 %; прогностическая ценность фетометрии для диагностики ЗРП: ПЦПР – 77,3 %, ПЦОР – 78,8 %.

Исследование показало, что эхографическая фетометрия для диагностики ЗРП обладает высокими показателями чувствительности и специфичности (70,1 % и 84,4 %, соответственно), и высокой прогностической ценностью (ПЦПР – 77,3 %, ПЦОР – 78,8 %). Эти данные несколько отличаются от данных литературы. Так, в 2005 году Филиппов О.С. и Казанцева А.А. провели проспективное клинико-эпидемиологическое исследование, целью которого явилась оценка прогностической значимости различных методов диагностики ЗРП. Чувствительность УЗИ при диагностике ЗРП в III триместре составила 13,9 %, специфичность – 88,6 %, ПЦОР – 86,1 %, ПЦПР – 0,6 % [21]. Эти отличия, вероятно, можно объяснить улучшением качества диагностики ЗРП.

С целью определения информативности однократной эхографической фетометрии в рамках диагностики ЗРП в группе риска проведено ретроспективное исследование случай-контроль, включающее 109 пациенток с отставанием значений ВДМ от должных для данного срока гестации и/или отсутствием увеличения показателя ВДМ в течение 2 недель и более. Основную группу составили 68 женщин (62,4 %), родивших детей с ЗРП, группу сравнения – 41 пациентка без ЗРП. В 56 случаях (51,4 %) отмечалось наличие отставания фетометрических показателей. Результаты однократной фетометрии в группе риска ЗРП не выявили отклонений показателей у 53 плодов (48,6 %). Результаты определения специфичности и чувствительности фетометрии для диагностики ЗРП в группе риска представлены в таблице 2.

Информативность фетометрии для диагностики ЗРП в группе риска составила: специфичность – 85,4 %, чувствительность – 73,5 %; прогностическая ценность: ПЦПР – 89,3 %, ПЦОР – 66 %.

Выявлено, что проведение однократной эхографической фетометрии у пациенток группы риска по ЗРП значимо не отличаются от показателей информативности при рутинном применении метода. Однократное УЗИ позволяет обнаружить лишь явное и значительное отставание в росте плода. Ультразвуковая фетометрия должна проводиться в динамике. Оптимальный интервал между исследованиями должен составлять не менее двух недель [1]. По данным Владимировой Н.Ю. и соавт. (2003), динамическое УЗИ в определении ЗРП обеспечивает 100 % чувствительность и 88 % специфичность [22].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, исследование показало высокую информативность измерения высоты дна матки с регистрацией результатов в виде гравидограммы в диагностике задержки роста плода. Данные показатели существенно не отличаются от аналогичных при проведении ультрасонографической фетометрии, в связи с чем целесообразно применять этот метод в диагностике задержки роста плода в качестве скринингового. Диагноз задержки роста плода ставится на основании комплексного обследования при сопос-

Таблица 1
Определение специфичности и чувствительности фетометрии для диагностики ЗРП

Параметр	Нарушения	ЗРП	
		Есть	Нет
Фетометрические показатели (n = 248)	Есть	Истинно (+) (A = 75)	Ложно (+) (B = 22)
	Нет	Ложно (-) (C = 32)	Истинно (-) (D = 119)

Таблица 2
Определение специфичности и чувствительности фетометрии для диагностики ЗРП в группе риска

Параметр	Нарушения	ЗРП	
		Есть	Нет
Фетометрические показатели (n = 109)	Есть	Истинно (+) (A = 50)	Ложно (+) (B = 6)
	Нет	Ложно (-) (C = 18)	Истинно (-) (D = 35)

тавлении клинико-анамнестических данных с показателями фетометрии в динамике прогрессирования беременности. Несмотря на значительное количество разноплановых научных исследований, вопросы диагностики ЗРП нуждаются в более углубленном изучении. Это определяет необходимость поиска достоверных критериев, позволяющих своевременно определить изменения функционального состояния плода и повысить эффективность прогнозирования, профилактики и диагностики задержки роста плода.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Alberry, M. Management of fetal growth restriction /Alberry M., Soothill P. //Arch. Dis. Child. Fetal. Neonatal. Ed. – 2007. – V. 92, N 1. – P. F62-67.
2. Bamfo, J.E.A.K. Diagnosis and management of fetal growth restriction /Bamfo J.E.A.K., Odibo A.O. //J. Pregnancy. – 2011. – V. 201. – Article ID 640715DOI:10.1155/2011/640715.
3. Coomarasamy, A. Investigation and management of the small-for-gestational-age fetus /Coomarasamy A. //Guidelines and Audit Committee of the Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG). – London, 2002.
4. Клинические протоколы. Институт Здоровья Семьи. Проект «Мать и дитя». – М., 2008. – 160 с.
5. Кокрановское руководство: Беременность и роды /Д.Ю. Хофмейр [и др.] /под ред. Г.Т. Сухих; пер. с англ. – М., 2010. – 440 с.
6. Figueras, F. Intrauterine growth restriction: new concepts in antenatal surveillance, diagnosis, and management /Figueras F., Gardosi J. //Am. J. Obstet. Gynec. – 2011. – V. 204, N 4. – P. 288-300.
7. Comparison of Fetal and Neonatal Growth Curves in Detecting Growth Restriction /A.M. Marconi [et al.] //Obstet. Gynec. – 2008. – V. 112, N 6. – P. 1227-1234.
8. Бикметова, Е.С. Задержка роста плода. Частота, факторы риска /Е.С. Бикметова, А.Г. Тришкин, Н.В. Артымук //От предположения – к установлению истины: Матер. 16-й междунар. науч.-практ. конф. – Мать и дитя в Кузбассе. – 2012. – Спецвып. № 1. – С. 27-31.
9. Клинические протоколы. Антенатальный и интранатальный мониторинг. – Кемерово, 2011. – 32 с.
10. Бахмутова, Л.А. Комплексный подход к диагностике и коррекции задержки внутриутробного развития у новорожденных детей: автореф. дис. ... докт. мед. наук /Бахмутова Л.А. – Астрахань, 2009. – 48 с.
11. Chaoui, R. Three-dimensional ultrasound in prenatal diagnosis /Chaoui R., Heling K.S. //Curr. Opin. Obstet. Gynec. – 2006. – V. 18, N. 2. – P. 192-202.
12. March, M.I. Fetal Biometry: Relevance in Obstetrical Practice /March M.I., Warsof S.L., Chauhan S.P. //Clin. Obstet. & Gynec. – 2012. – V. 55, Issue 1. – P. 281-287.
13. Воскресенский, С.Л. Оценка состояния плода (кардиотокография, допплерометрия, биофизический профиль) /С.Л. Воскресенский. – Минск, 2004. – 304 с.
14. Клиническая, ультразвуковая и морфологическая характеристики хронической плацентарной недостаточности /В.И. Краснопольский [и др.] //Акуш. и гинек. – 2006. – № 1. – С. 13-16.
15. Макаров, И.О. Задержка роста плода. Врачебная тактика: Уч. пособие /Макаров И.О., Юдина Е.В., Боровкова Е.И. – М., 2012. – 56 с.
16. First-trimester growth and the risk of low birth weight /G.C.S. Smith [et al.] //The New Engl. J. of Med. – 1998. – V. 339, N 25. – P. 1817-1822.
17. Risk factors and outcomes associated with first-trimester fetal growth restriction /Mook-Kanamori D.O. [et al.] //J. of Am. Med. Assoc. – 2010. – V. 303, N 6. – P. 527-534.
18. The customized fetal growth potential: a standard for Ireland /Unterscheider J. [et al.] //Eur. J. of Obstet. & Gynec. and Reprod. Biol. – 2013. – V. 166, N 1. – P. 14-17.
19. Deter, R.L. Individualized growth assessment: evaluation of growth using each fetus as its own control /Deter R.L. //Semin. in Perinat. – 2004. – V. 28(1). – P. 23-32.
20. Gardosi, J. Customized fetal growth standards: rationale and clinical application /Gardosi J. //Semin. in Perinat. – 2004. – V. 28, N 1. – P. 33-40.
21. R. C. o. O. a. Gynaecologists, Investigation and management of the small-for-gestational-age fetus //Guidelines and Audit Committee of the Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG). – London, 2002.
22. Филиппов, О.С. Факторы риска развития фетоплацентарной недостаточности в условиях промышленного города Восточной Сибири /Филиппов О.С., Казанцева А.А. //Рос. вестн. акуш.-гинек. – 2004. – № 2. – С. 48-51.

REFERENCES:

1. Alberry M., Soothill P. Management of fetal growth restriction. Arch. Dis. Child. Fetal. Neonatal. Ed. 2007; 92(1): F62-67.
2. Bamfo J.E.A.K., Odibo A.O. Diagnosis and management of fetal growth restriction. J. Pregnancy. 2011; 201. Article ID 640715DOI:10.1155/2011/640715.
3. Coomarasamy A. Investigation and management of the small-for-gestational-age fetus. Guidelines and Audit Committee of the Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG). London, 2002.
4. Clinical protocols. Institut Zdorov'ja Sem'i. Proekt «Mat' i ditja». Moskva, 2008; 160 (In Russian).
5. Hofmejr D.Ju. i dr. Kokranovskoe rukovodstvo: Pregnancy and childbirth. – Moskva, 2010; 440 (In Russian).
6. Figueras F., Gardosi J. Intrauterine growth restriction: new concepts in antenatal surveillance, diagnosis, and management. Am. J. Obstet. Gynec. 2011; 204(4): 288-300.
7. Comparison of Fetal and Neonatal Growth Curves in Detecting Growth Restriction. Marconi A.M. et al. Obstet. Gynec. 2008; 112(6): 1227-1234
8. Bikmetova E.S., Trishkin A.G., Artymuk N.V. Fruit growth inhibition. Frequency, risk factors. Ot predpolozhenija – k ustanovleniju istiny: Materialy 16-j mezhdunarodnoj nauchno-prakticheskoj konferencii. Mat' i ditja v Kuzbasse. 2012; Specvypusk N 1: 27-31 (In Russian).
9. Clinical protocols. Antenatalny and intranatalny monitoring. Kemerovo, 2011; 32 (In Russian).
10. Bahmutova L.A. Integrated approach to diagnostics and correction of a delay of pre-natal development in newborn children: Avtoref. dis. ... dokt. med. nauk. Astrahan', 2009; 48 (In Russian).
11. Chaoui R., Heling K.S. Three-dimensional ultrasound in prenatal diagnosis. Curr. Opin. Obstet. Gynecol. 2006; 18(2): 192-202.
12. March M.I., Warsof S.L., Chauhan S.P. Fetal Biometry: Relevance in Obstetrical Practice. Clin. Obstet. & Gynec. 2012; 55(1): 281-287.
13. Voskresenskij S.L. Assessment of a condition of a fruit (kardiotokografiya, dopplerometriya, biophysical profile). Minsk, 2004; 304 (In Russian).
14. Krasnopol'skij V.I. i dr. Clinical, ultrasonic and morphological characteristics of chronic placentary insufficiency. Akusherstvo i ginekologija. 2006; 1: 13-16 (In Russian).
15. Makarov I.O., Judina E.V., Borovkova E.I. Fruit growth inhibition. Medical tactics: Uchebnoe posobie. Moskva, 2012; 56 (In Russian).
16. Smith G.C.S. et al. First-trimester growth and the risk of low birth weight. The New Engl. J. of Med. 1998; 339(25): 1817-1822.
17. Mook-Kanamori D.O. et al. Risk factors and outcomes associated with first-trimester fetal growth restriction. J. of Am. Med. Assoc. 2010; 303(6): 527-534.
18. Unterscheider J. et al. The customized fetal growth potential: a standard for Ireland. Eur. J. of Obstet. & Gynec. and Reprod. Biol. 2013; 166(1): 14-17.
19. Deter R.L. Individualized growth assessment: evaluation of growth using each fetus as its own control. Semin. in Perinatol. 2004; 28(1): 23-32.

20. Gardosi J. Customized fetal growth standards: rationale and clinical application. Semin. in Perinatol. 2004; 28(1): 33-40.
21. R. C. o. O. a. Gynaecologists, Investigation and management of the small-for-gestational-age fetus. Guidelines and Audit Committee of the Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG). London, 2002.
22. Filippov O.S., Kazanceva A.A. Risk factors of development of fetoplatsentarny insufficiency in the conditions of the industrial city of Eastern Siberia. Rosijskij vestnik akushera-ginekologa. 2004; N 2: 48-51 (In Russian).

❊ ❊ ❊

Игишева Л.Н., Князева Е.В., Болгова И.В., Цой Е.Г.
Кемеровская государственная медицинская академия,
Детская городская клиническая больница № 5,
Научно-исследовательский институт Комплексных проблем сердечно-сосудистых заболеваний СО РАМН,
г. Кемерово,
Центральная районная больница,
г. Гурьевск

ОТКРЫТОЕ ОВАЛЬНОЕ ОКНО У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА

В работе представлены результаты наблюдения 153 детей в возрасте с 1 месяца до 3 лет с открытым овальным окном (ОО). Изучались клинические особенности детей с открытым ОО, рожденных при различных сроках гестации. Установлено, что у пациентов нарушение физического развития и повышенная инфекционная заболеваемость не связаны с функционированием ОО, а сопряжены с другими факторами – сроком гестации, массой тела при рождении, наличием соматической и неврологической патологии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: дети; срок гестации; открытое овальное окно; физическое развитие; заболеваемость.

Igisheva L.N., Knyazeva E.V., Bolgova I.V., Tcoi E.G.
Kemerovo State Medical Academy,
Children's city clinical hospital N 5,
Research institute of Complex problems of cardiovascular diseases RAMS, Kemerovo,
Central regional hospital, Guryevsk

PATENT FORAMEN OVALE IN INFANTS

The article presents the data obtained from the monitoring of 153 infants with patent foramen ovale (FO) at the age of 1 month to 3 years. The comparative evaluation of the physical development and morbidity rate was performed; functional characteristics of PFO in infants of different gestational periods. The results have found that abnormal physical development in children with patent FO as well as the incidence of infectious diseases are not associated with the presence of PFO, but depend on other factors, such as gestational age, birth weight, somatic and neurological disorders.

KEY WORDS: infants; gestational age; patent foramen ovale; physical development; morbidity.

Дефекты межпредсердной перегородки являются одними из наиболее распространенных форм врожденных аномалий сердца. Многочисленные публикации посвящены вопросам диагностики, клиники и подходам к лечению этого сердечного порока. В последние годы, в связи с широким внедрением эхокардиографии в педиатрическую практику, значительно увеличилась частота выявления дефектов межпредсердной перегородки в области овальной ямки. В каком случае считать данный феномен патологией (пороком сердца), пограничным состоянием (малой аномалией развития сердца) или вариантом нормы неонатологу, педиатру и детскому кардиологу первичного звена здравоохранения до настоящего времени понятно далеко не во всех случаях.

Корреспонденцию адресовать:
ИГИШЕВА Людмила Николаевна,
650029, г. Кемерово, ул. Ворошилова, 22а,
ГБОУ ВПО КемГМА Минздрава России.
Тел.: +7-923-612-09-30.
E-mail: igisheval@yandex.ru

Овальное окно (ОО) является естественным внутриутробным межпредсердным сообщением [1, 2], впервые описанным в 1564 году итальянским хирургом Леонардо Ботали, но его назначение тогда не было понятно. Сейчас известно, что функция ОО в период эмбрионального развития заключается в обеспечении эффективного кровообращения плода, наряду с аранциевым и артериальным протоками. Право-левый кровоток через широкое ОО обеспечивает кровоснабжение, прежде всего, плечеголовной области, необходимое для поддержания быстрого развития головного мозга [1]. Функционирование ОО у здорового новорожденного после рождения, ввиду отсутствия в нем необходимости, в норме прекращается. Морфологически на месте ОО остается овальная ямка. Однако спонтанное закрытие данной фетальной коммуникации происходит не всегда. Исследования, проведенные Соколовым А.А. с соавт. [3], показали, что лишь 1 % детей в возрасте 3-5 дней не имеют сброс через ОО. У 50 % здоровых детей ОО продолжает функционировать до одного года жизни, анатомическое закрытие у большинства наступает на втором году жизни [1, 3, 4]. Частота выяв-

ления открытого ОО у взрослых при аутопсиях, по данным зарубежных авторов, составляет около 25-30 % [1, 5]. Средняя величина ОО, обнаруженного при аутопсии умерших от несердечных причин, составляет 4-4,9 мм [5]. По ультразвуковому исследованию диаметр открытого ОО не превышает 4 мм, и у детей до 1 года составляет от 1 до 6 мм (в среднем 2,7 мм) [3]. Наиболее часто открытое ОО сочетается с аномалией хордального аппарата (38,6 %) и пролапсом митрального клапана (20,5 %), что ставит функционирующее ОО в постнатальном периоде в один ряд с малыми аномалиями развития сердца [4]. При этом описаны клинические случаи ассоциированной с открытым ОО парадоксальной эмболии, развития инсультов, провоцирования приступов мигрени. Эмболия может быть вызвана тромбами (например, при тромбофлебите нижних конечностей), кусочками опухоли, пузырьками газа. Необходимое условие для эмболии – наличие право-левого сброса [6]. Последнее может быть обусловлено повышением давления в правом предсердии при патологии легких [6], компрессионно-декомпрессионными влияниями, например, на глубине, у пилотов высотной авиации, альпинистов [7]. В связи с риском парадоксальной эмболии, зарубежными авторами рекомендуется эндоваскулярное закрытие функционирующего ОО [6, 8].

Приведенные клинические ситуации встречаются преимущественно у взрослых. Описание клинической картины и катамнез детей с открытым ОО представлено единичными работами. В литературе имеются противоречивые сведения о влиянии функционирущего ОО на физическое развитие. Шарыкин А.С. с соавт. [9], проведя анализ антропометрических данных у детей с малыми дефектами межпредсердной перегородки, определил, что 25 % детей с открытым ОО отставали в физическом развитии, в то время как в популяции низкое физическое развитие встречалось у 10 %. Основным фактором, влияющим на развитие детей, считался усиленный легочный кровоток, связанные с этим частые респираторно-легочные заболевания [9]. Соколов А.А. с соавт. [3] в своем исследовании не выявили нарушения в физическом развитии у детей с функционирующим ОО. Maraj R. et al. [10] также отрицают возникновение патологических явлений и расстройств гемодинамики, легочной гипертензии при персистировании ОО, т.к. размеры его невелики. Клинические особенности и катамнез детей с открытым ОО, родившихся преждевременно, также исследовались не достаточно.

Цель исследования – изучение клинических и электро-эхокардиологических особенностей детей с открытым ОО, рожденных при различных сроках гестации.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Под наблюдением находились 153 ребенка с диагнозом открытое ОО. Критериями включения в исследование явились: возраст с 1 месяца до 3-х лет, поскольку открытое ОО преимущественно встречается у детей раннего возраста [1, 3]; наличие у детей по эхокардиографии открытого ОО. Признаками открытого ОО считалось: отстутствие «минус-ткани» и наличие лево-правого косого (иногда непостоянного) шунта при цветном доплеровском сканировании, наличие клапана-заслонки [3]; локализация межпредсердного сообщения в центральной области МПП; нормальные размеры камер сердца. Критерии исключения: период новорожденности и дети старше 3-х лет; сочетание функционирующего ОО с врожденными пороками и другой органической патологией сердца (кардиомиопатии, миокардиты). Исследуемая группа формировалась из пациентов, направляемых педиатрами на консультацию к детскому кардиологу по поводу шума в сердце или наличия у них функционирующего ОО в постнатальном периоде по анамнестическим данным.

В зависимости от срока беременности при рождении пациенты распределились следующим образом: первую группу составили доношенные дети (n = 89), вторую – недоношенные (n = 64). Средний срок гестации в 1-й группе – 39 ± 0,93 недель, во второй – 33 ± 2,76 недели. Вторую группу разделили на подгруппы в зависимости от степени недоношенности. Подгруппа А – дети со сроком гестации 32-36 недель (n = 48) и подгруппа Б – недоношенные со сроком гестации менее 32 недель (n = 16). В подгруппе А средний гестационный возраст составил 34,9 ± 1,15 недели, в подгруппе Б – 29 ± 2,03 недель. Средняя масса при рождении у детей первой группы составила – 3377 ± 618 г; второй группы: в подгруппе А – 2250 ± 417 г, и в подгруппе Б – 1371 ± 297 г. Возраст детей на момент включения в исследование составил 10,17 ± 2,27 месяцев, 11,6 ± 10,1 месяцев и 12,3 ± 9,7 месяцев, соответственно.

В комплексное обследование входили клинико-анамнестический метод с оценкой физического развития и инструментальные методы: эхокардиография и электрокардиография. Анамнез собирался из пер-

Сведения об авторах:

ИГИШЕВА Людмила Николаевна, доктор мед. наук, профессор, кафедра педиатрии и неонатологии, ГБОУ ВПО КемГМА Минздрава России; ФГБУ НИИ КПССЗ СО РАМН, г. Кемерово, Россия. E-mail: igisheval@yandex.ru

КНЯЗЕВА Екатерина Валерьевна, врач детский кардиолог, МБУЗ ЦРБ Гурьевского района, г. Гурьевск, Кемеровская область, Россия. E-mail: knyazekat@mail.ru

БОЛГОВА Ирина Владимировна, канд. мед. наук, врач детский кардиолог, зам. главного врача по поликлинической части, МБУЗ ДГКБ № 5, г. Кемерово, Россия. E-mail: mkb5zavpol@mail.ru

ЦОЙ Елена Глебовна, канд. мед. наук, доцент, кафедра педиатрии и неонатологии, ГБОУ ВПО КемГМА Минздрава России, г. Кемерово, Россия. E-mail: egtsoy@rambler.ru

вичной документации (амбулаторных карт) и со слов родителей. Общеклинический осмотр включал оценку физического развития и его гармоничности с использованием центильных таблиц [8]. Средним физическое развитие считалось при расположении показателей роста в пределах 25 – 75-й центили, ниже среднего и выше среднего – в зонах 25 – 10-й и 75 – 90-й центили, соответственно, низкое физическое развитие – до 10-й центили. Аналогично, в зависимости от соотношения массы и длины, определялась гармоничность физического развития. У недоношенных детей антропометрические данные оценивалось с учетом скорригированного возраста [11]. Скорригированный возраст определялся: постконцептуальный возраст минус 40 недель. Для перевода в месяцы: полученный скорригированный возраст в неделях делили на 4,3. Частоболеющими считались дети с инфекционным индексом более 0,5. Инфекционный индекс рассчитывался как отношение суммы всех острых респираторных инфекций в течение года к возрасту ребенка. Для детей до 1 года рассчитывался индекс резистентности: количество перенесенных респираторных инфекций к количеству месяцев, частоболеющими считались дети с индексом резистентности более 0,33 [12].

Эхокардиографическое исследование выполняли на ультразвуковом сканере ACUSON Aspen, оснащенном электронным секторным датчиком с частотой 2,5-5,0 Мгц. Диаметр межпредсердного сообщения измеряли в проекции четырех камер из субксифоидального доступа, ориентируясь на ширину струи сброса крови на уровне межпредсердной перегородки при цветном доплеровском картировании. Использовали максимальное значение диаметра, полученное при просмотре не менее 6-8 сердечных циклов. В тех же проекциях определяли протяженность межпредсердной перегородки. Проводилась визуализация дефекта с оценкой морфологии отверстия и его краев. Систолическое давление в легочной артерии (ЛА) определяли с помощью постоянно-волнового доплеровского исследования трикуспидальной регургитации. Всем пациентам проводилась электрокардиография на 6-канальном электрокардиографе NIHON KONDEN 9022k в стандартных и грудных отведениях с расшифровкой электрокардиограммы.

Статистический анализ проводился с использованием пакета прикладных программ Statistica 6,0. Нормальность признаков определялась с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. Для оценки показателей рассчитывались среднее арифметическое значение (M) и стандартное отклонение (STD). Связь между явлениями оценивалась при помощи коэффициентов корреляции: параметрического – Пирсона, непараметрического – Спирмена. Критическое значение уровня значимости принималось равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

У детей первой группы, родившихся в срок, в периоде новорожденности межпредсердное сообщение описано в 59 % случаев, средний возраст составил 3,2 ± 0,6 месяца. Среди недоношенных количество детей с открытым ОО в первый месяц жизни составлял 71 %, и средний возраст диагностирования сердечного дефекта пришелся на 1,9 ± 1,4 месяца. При этом у недоношенных подгруппы Б открытое ОО верифицировано достоверно раньше, чем у недоношенных подгруппы А, и приходилось преимущественно на первый месяц постнатальной жизни – 0,9 ± 0,5 месяца против 2,2 ± 0,5 месяца (p = 0,01) у недоношенных со сроком гестации 32-36 недель. Статистически значимого отличия в сроках выявления открытого ОО у доношенных и недоношенных подгруппы А не выявлено (p = 0,3). Ранняя диагностика функционирующего ОО у недоношенных с наименьшим сроком гестации объясняется их тяжелым состоянием после рождения, длительным выхаживанием в условиях неонатальных отделений, проведением широкого спектра диагностических мероприятий, в том числе и эхокардиографии. А верификация сброса крови в области овальной ямки межпредсердной перегородки у доношенных детей и детей, рожденных в 32-36 недель, обусловлена тем, что основной причиной направления их на эхокардиографию и консультацию к кардиологу являлись шумы над областью сердца. Открытое ОО в сочетании с аномалией хордального аппарата левого желудочка (АХЛЖ) имели место в 73,04 % случаев у детей первой группы, а во второй группе с уменьшением срока гестации уменьшалась и доля выявления малых аномалий сердца. В подгруппе А открытое ОО в сочетании с АХЛЖ имело место у 66,66 % детей, а в подгруппе Б – лишь в 37,5 % случаев. По литературным данным, открытое ОО редко выявлялось без сочетания с аномалией хордального аппарата левого желудочка [4].

Аускультативная картина представлена двумя видами шума: систолический шум на основании сердца (2-3 межребрье слева) и в точке Боткина или на верхушке. Аускультативно в группе доношенных детей выслушивался систолический шум небольшой интенсивности в области верхушки или точке Боткина (у 81 %, n = 72), вероятно, за счет аномального прикрепления хорд. В подгруппе Б недоношенных в 56,25 % случаев (n = 9) определялся шум во 2-3 межреберье

Information about authors:

IGISHEVA Luidmila Nikolaevna, doctor of medical sciences, professor, pediatrics and neonatology chair, Kemerovo State Medical Academy; Research Institute for Complex Issues of Cardiovascular Diseases SB RAMS, Kemerovo, Russia. E-mail: igisheval@yandex.ru

KNYAZEVA Ekaterina Valerevna, pediatric cardiologist, Central regional hospital, Guryevsk, Kemerovo region, Russia. E-mail: knyazekat@mail.ru

BOLGOVA Irina Vladimirovna, candidate of medical sciences, pediatric cardiologist, deputy chief doctor of outpatient department, Children's city clinical hospital N 5, Kemerovo, Russia. E-mail: mkb5zavpol@mail.ru

TCOI Elena Glebovna, candidate of medical sciences, docent, pediatrics and neonatology chair, Kemerovo State Medical Academy, Kemerovo, Russia. E-mail: egtsoy@rambler.ru

слева небольшой интенсивности, обусловленный, по всей видимости, усиленным кровотоком через выносящий тракт правого желудочка и клапан легочной артерии [1, 2]. В подгруппе А шум на верхушке и точке Боткина имел место у 66 % детей (n = 31), на основании – у 29 % (n = 14), у двоих детей изолированным открытым ОО шумы не выслушивались вообще. Таким образом, у большинства пациентов обеих групп имели место сердечные шумы, обусловленные преимущественно аномалией хордального аппарата, учитывая совпадение в процентном отношении доли выявленных аномальных хорд и наличия систолического шума в точке Боткина и на верхушке.

Средние размеры овального отверстия у детей обеих групп на момент проведения последней эхокардиографии были практически одинаковыми (в первой группе – 0,24 ± 0,10 мм, во второй группе – 0,25 ± 0,10 мм) и соответствовали литературным данным – 0,27 см [3]. Наименьший диаметр отверстия (0,22 ± 0,08 см) был у недоношенных группы А и достоверно отличался от недоношенных подгруппы Б (0,38 ± 0,10 см) и доношенных (p = 0,02). Больший диаметр овального окна у детей, родившихся при сроке гестации менее 32 недель, обусловлен выраженными респираторными нарушениями (ателектазы, пневмонии), длительной искусственной вентиляцией легких, наличием транзиторной легочной гипертензии и формированием бронхо-легочной дисплазии (у 12,5 %). Легочная гипертензия приводила к повышению давления в правых отделах сердца и нарушению адгезии краев заслонки овального окна с межпредсердной перегородкой.

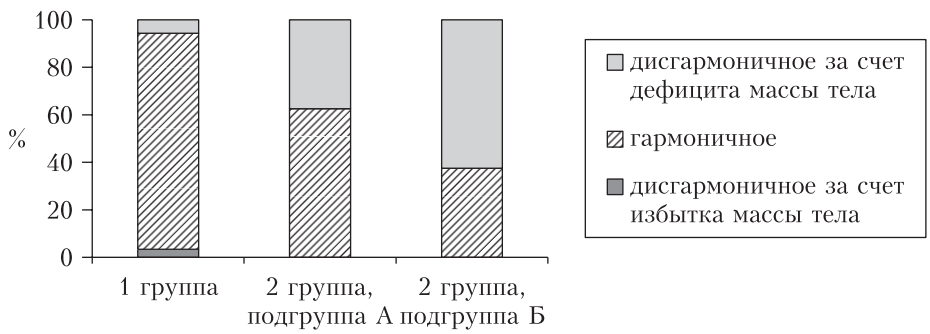
Выявлено, что физическое развитие ниже или выше среднего в группе доношенных детей имело место только в двух случаях (2,3 %). Во второй группе темпы роста снижались в зависимости от срока гестации. В подгруппе А физическое развитие в границах ниже среднего – у каждого пятого ребенка (20,84 %, n = 10). В подгруппе Б нормальные показатели отмечались лишь у 37,5 % детей (n = 6). Дисгармоничность за счет дефицита массы (гипотрофия 1) имела место в группе доношенных детей у 5,61 %, а за счет избытка массы тела – у 3,38 % (n = 3) (рис.). Во второй группе: в подгруппе А дефицит веса имел место у 37,5 % детей (n = 18), в подгруппе Б больше половины детей имели массу по отношению к длине значительно меньше нормы, гипотрофия 1 и 2 степени диагностирована в 62,5 % случаев. Одной из причин низкого физического развития у детей, по литературным данным [13], является именно недоношенность. Проведенный корреляционный анализ выявил прямую зависимость своевременности физического развития и его гармоничности от срока гестации (r = 0,53; p = 0,004), между массой тела при рождении и гармоничностью физического развития (r = 0,49; p = 0,004). Достоверной зависимости темпов физического развития от размеров межпредсердного сообщения в области овальной ямки выявлено не было (r = -0,14; p =0,01).

В ходе исследования всех детей, независимо от срока гестации, разделили на две группы в зависимости от гармоничности физического развития: одна – с дисгармоничным физическим развитием за счет дефицита массы тела, другая – дети с гармоничным физическим развитием (сюда же включили трех детей с избыточной массой тела). При сравнении этих двух групп достоверных различий по диаметру ОО не выявлено (0,25 ± 0,08 см против 0,26 ± 0,07 см; p = 0,06). Корреляционный анализ не выявил зависимости между размерами ОО и наличием дефицита веса (коффициент корреляции r = 0,01; p = 0,09). Нарушения физического развития у детей 2Б группы отмечаются на фоне тяжелой неврологической патологии: у 37,5 % верифицированы детский церебральный паралич, гидроцефалия.

По данным литературы [9], дети с открытым овальным окном чаще болеют инфекционными респираторными заболеваниями. В нашем исследовании доля частоболеющих детей в группе доношенных составила 5,62 % (n = 5), в группе недоношенных – 18,75 % (n = 12). Корреляционную связь частоты инфекционной заболеваемости с размерами открытого ОО установить не удалось (r = 0,07). Выявлена достоверная корреляционная связь между инфекционной респираторной заболеваемостью и сроком гестации (r = -0,25; p = 0,01), это совпадает с мнением других исследователей, утверждающих, что недоношенные дети чаще болеют острыми респираторными заболеваниями [14]. У недоношенных детей чаще встречается патология раннего неонатального периода (асфиксия, синдром дыхательных расстройств, внутриутробное инфицирование, пневмонии, поражения центральной

Рисунок

Гармоничность физического развития детей с открытым овальным окном с различным сроком гестации



нервной системы, анемии и др.), требующие интенсивного лечения с первых дней жизни (респираторной поддержки, массивной антибактериальной терапии). Эти особенности могут способствовать нарушению иммунитета, формированию фоновой патологии, заболеваний органов дыхания [15] и частой инфекционной заболеваемости в последующем. Определена выраженная связь между частотой респираторных эпизодов и наличием у недоношенных детей железодефицитной анемии и очагов хронической инфекции (аденоидит) – r = 0,29 (p = 0,03).

Достоверных различий по данным электрокардиографии не выявлено. Наиболее часто в обеих группах регистрировались ЭКГ-феномены: неполная блокада правой ножки пучка Гиса, синусовая аритмия, синдром ранней реполяризации желудочков.

Известны три варианта течения дефекта межпредсердной перегородки в области овальной ямки: 1) спонтанное закрытие дефекта; 2) сохранение постоянного размера отверстия; 3) увеличение размеров дефекта со временем [9]. При анализе полученных данных обнаружено, что спонтанное закрытие ОО за период наблюдения (в течение календарного года) произошло у 50 детей из 153 (32,6 %). При этом у детей первой группы оно закрылось в 30,33 % случаев (n = 26). В группе недоношенных закрытие ОО произошло в обеих подгруппах у 37,5 % детей (табл.). У детей первой группы ОО перестало функционировать в среднем в 1,52 ± 0,6 года, у недоношенных чуть раньше – в 1,27 ± 0,63 года. В подгруппе А недоношенных – в 1,1 ± 0,32 года, а в подгруппе Б средний возраст закрытия ООО приблизился к 1,6 ± 1,00 годам. Определилась закономерность, что у детей, родившихся с меньшим сроком гестации, ОО перестало функционировать в более поздние сроки. Достоверное различие в сроках закрытия овального отверстия имеется лишь у недоношенных подгруппы А относительно подгруппы Б и детей, рожденных в срок (p = 0,02). Позднее закрытие ООО у глубоко недоношенных можно объяснить большим размером овального окна (p = 0,02), по сравнению с детьми, рожденными после 32-й недели гестации (табл.). Корреляционный анализ подтвердил, что сроки закрытия ОО прямо зависят от его размеров – r = 0,35 (p = 0,01), и не зависят от срока гестации – r = 0,02 (p = 0,12). Закрытие ОО в более ранние сроки у детей, рожденных в 32-36 недель гестации, возможно, объясняется тем, что у детей подгруппы А компенсаторные возможности и темпы развития выше, чем у доношенных и детей подгруппы Б, в связи с этим и закрытие фетальных коммуникаций происходит раньше. В среднем анатомическое закрытие овального окна, как у доношенных, так и у недоношенных, происходит в среднем в полтора года, что совпадает с опубликованными ранее данными [4]. Можно предположить, что если к 1,5-2 годам закрытие овального окна не произойдет, то оно останется функционирующим на всю жизнь. Именно эти дети составят в будущем те 25-30 % от всей популяции людей с открытым ОО [1, 5].

В процессе динамического наблюдения все дети, независимо от срока гестации, были распределены на две группы. В первую вошли дети со спонтанным закрытием ОО к 2 годам (n = 33), во вторую группу – дети, у которых овальное окно продолжало функционировать после данного возраста (n = 37). Проведя сравнительный анализ и вернувшись вновь к анамнезу, было выявлено, что во второй группе достоверно чаще встречались дети с отягощенным течением перинатального и антенатального периодов. Так, достоверно чаще имела место патология в виде хронической гипоксии плода, хронической фетоплацентарной недостаточности, а также достоверно более низкая оценка по Апгар при рождении (p = 0,011). При этом не выявлено достоверных различий между двумя группами по наличию угрозы прерывания беременности (p = 0,8). Возможно, патологическое течение беременности на фоне гипоксии, асфиксия и синдром дыхательных расстройств после родов привели к нарушению процессов постнатальной адаптации сердечно-сосудистой системы. Это обусловило длительное, а порой и пожизненное, персистирование описываемой фетальной коммуникации и явилось следствием нарушения перехода от эмбрионального кровообращения к послеродовому. Учитывая риск развития неблагоприятных исходов и осложнений описываемого состояния сердца, несмотря на отсутствие гемодинамической значимости, сохранение функционирования ОО после 2-х летнего возраста можно расценивать как порок сердца – вторичный дефект межпредсердной перегородки.

ВЫВОДЫ:

1. Нарушение физического развития у детей с открытым ОО, высокая инфекционная заболеваемость чаще встречаются у недоношенных детей и сопряжены со сроком гестации, массой тела при рождении, наличием тяжелой неврологической и фоновой патологии.
2. При естественном течении спонтанное закрытие ОО приходится преимущественно до 2-х лет (в среднем в 1,5 года), время закрытия достоверно

Таблица
Спонтанное закрытие открытого овального окна у детей исследуемых групп

		1 группа (n = 89)	2 группа	
			Подгруппа А (n = 48)	Подгруппа Б (n = 16)
Количество случаев спонтанного закрытия ООО за текущий период наблюдения	n	26	18	6
	%	30,33	37,5	37,5
Средний возраст закрытия ООО (M ± STD), лет		1,52 ± 0,64	1,1 ± 0,32*	1,6 ± 0,10
Средний диаметр ООО по данным эхокардиографии (M ± STD), см		0,24 ± 0,08	0,2 ± 0,08*	0,38 ± 0,10

Примечание: M - среднее арифметическое, STD - стандартное отклонение.
* - достоверное различие показателей между подгруппой А с 1-й группой и подгруппой Б (p < 0,05).

зависит от размеров овального окна, течения беременности и состояния после рождения, но не от срока гестации.

3. У глубоко и экстремально недоношенных открытое ОО преобладает в изолированном виде, в то время как у доношенных часто сочетается с аномалией хордального аппарата.
4. Если закрытие овального окна не происходит к 2 годам, то оно остается функционирующим всю жизнь. Таких детей целесообразно наблюдать детским кардиологом для уточнения показаний для эндоваскулярного закрытия открытого ОО и шифровать как дефект межпредсердной перегородки.
5. Функционирующее овальное окно у детей раннего возраста (до 2 лет) необходимо расценивать не как патологию, а как пограничное состояние, не требующее диспансерного наблюдения у кардиолога.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Белозеров, Ю.М. Детская кардиология /Ю.М. Белозеров. – М., 2004. – 600 с.
2. Хоффман, Дж. Детская кардиология. Пер. с англ. /Хоффман Дж. – М., 2006. – С. 543.
3. Соколов, А.А. Ультразвуковая диагностика открытого овального окна (возрастные аспекты) /А.А. Соколов, Г.И. Марцинкевич //Рос. пед. журн. – 2006. – № 6. – С. 22-26.
4. Мутафьян, О.А. Пороки и малые аномалии сердца у детей и подростков: уч.-метод. пособие /О.А. Мутафьян. – СПб., 2005. – 93 с.
5. Hagen, P.T. Incidence and size of patent foramen ovale during the first 10 decades of life: an autopsy study of 965 normal hearts /P.T. Hagen, D.G. Scholz, W.D. Edwards //Mayo Clin. Proc. – 1984. – V. 59, N 1. – P. 17-20.
6. Онищенко, Е.Ф. Открытое овальное окно и инсульт в клинической практике: монография /Е.Ф. Онищенко. – СПб., 2005. – 192 с.
7. Walmshurrst, P.T. Effects of a patent for ovale on atrial saturation during exercise and on cardiovascular responses to deep breathing. Valsalva manoeuvre and passive tilt: relation to history of decompression illness in divers /P.T. Walmshurrst, D.F. Treacher, A. Crowther //Brit. Heart J. – 1994. – V. 71. – P. 229-231.
8. Лихарев, А.Ю. Эндоваскулярное закрытие дефектов межпредсердной перегородки и открытого овального окна /А.Ю. Лихарев, И.И. Ситкин, Л.С. Коков //Ангиол. и сосуд. хирургия. – 2007. – Т. 13, № 1. – С. 26-30.
9. Шарыкин, А.С. Физическое развитие детей с малыми дефектами межпредсердной перегородки /А.С. Шарыкин, Е.В. Шилыковская, Я.А. Байн //Рос. вест. перинат. и пед. – 2008. – № 2. – С. 68-72.
10. Maraj, R. Hypoxia due to patent foramen ovale in the absence of pulmonary hypertension /R. Maraj, O. Ahmed, M. Fraifeld //Tex. Heart Inst. J. – 1999. – V. 26, N 4. – P. 306-308.
11. Захарова, Л.И. Амбулаторная неонатология. Достижения и повседневная практика /Л.И. Захарова, И.С. Кольцова, Д.В. Печкуров. – Самара, 2010. – 310 с.
12. Романцов, М.Г. Частоболеющие дети: современная фармакотерапия /М.Г. Романцов, Ф.И. Ершов. – М., 2006. – 190 с.
13. Волгина, С.Я. Динамика физического развития детей, родившихся недоношенными /Я.С. Волгина //Пробл. соц. гигиены, здравоохр. и ист. мед. – 2001. – № 3. – С. 26-30.
14. Каплиева, О.В. Особенности развития и состояние здоровья недоношенных детей /О.В. Каплиева, Т.Н. Жила //Вопр. соврем. пед. – 2006. – № 5. – С. 242.
15. Заболеваемость недоношенных детей, родившихся с очень низкой и экстремально низкой массой тела, к концу первого года жизни /О.М. Филькина, Н.В. Долотова, О.Г. Андреюк, Е.А. Воробьева //Вестн. Иванов. мед. акад.. – 2010. – Т. 15, № 3. – С. 49-53.

REFERENCES:

1. Belozerov Ju.M. Children's cardiology. Moskva, 2004; 600 (In Russian).
2. Hoffman Dzh. Children's cardiology. Moskva, 2006; 543 (In Russian).
3. Sokolov A.A., Marcinkevich G.I. Ultrasonic diagnostics of an open oval window (age aspects). Rossijskij pediatricheskij zhurnal. 2006; 6: 22-26 (In Russian).
4. Mutaf'jan O.A. Defects and small anomalies of heart at children and teenagers: uchebno-metodicheskoe posobie. – Sankt-Peterburg, 2005; 93 (In Russian).
5. Hagen P.T., Scholz D.G., Edwards W.D. Incidence and size of patent foramen ovale during the first 10 decades of life: an autopsy study of 965 normal hearts. Mayo Clin. Proc. 1984; 59(1): 17-20.
6. Onishhenko E.F. Open oval window and stroke in clinical practice: monografija. – Sankt-Peterburg, 2005; 192 (In Russian).
7. Walmshurrst P.T., Treacher D.F., Crowther A. Effects of a patent for ovale on atrial saturation during exercise and on cardiovascular responses to deep breathing. Valsalva manoeuvre and passive tilt: relation to history of decompression illness in divers. Brit. Heart J. 1994; 71: 229-231.
8. Liharev A.Ju., Sitkin I.I., Kokov L.S. Endovascular closing of defects of a mezhpredserdny partition and open oval window. Angiologija i sosudistaja hirurgija. 2007; 13(1): 26-30 (In Russian).
9. Sharykin A.S., Shilykovskaja E.V., Bajn Ja.A. Physical development of children with small defects of a mezhpredserdny partition. Rossijskij vestnik perinatologii i pediatrii. 2008; 2: 68-72 (In Russian).
10. Maraj R., Ahmed O., Fraifeld M. Hypoxia due to patent foramen ovale in the absence of pulmonary hypertension. Tex. Heart Inst. J. 1999; 26(4): 306-308.
11. Zaharova L.I., Kol'cova I.S., Pechkurov D.V. Out-patient neonatology. Achievements and daily practice. Samara, 2010; 310 (In Russian).
12. Romancov M.G., Ershov F.I. Chastoboleyushchy children: modern pharmacotherapy. Moskva, 2006; 190 (In Russian).
13. Volgina S.Ja. Dynamics of physical development of the children who have been born the prematurely born. Problemy social'noj gigieny, zdravoohranenija i istorii mediciny. 2001; 3: 26-30 (In Russian).
14. Kaplieva O.V., Zhila T.N. Features of development and state of health of prematurely born children. Voprosy sovremennoj pediatrii. – 2006; 5: 242 (In Russian).
15. Fil'kina O.M., Dolotova N.V., Andrejuk O.G., Vorob'eva E.A. Incidence of the prematurely born children who were born with very low and extremely low body weight, by the end of the first year of life i. Vestnik Ivanovskoj medicinskoj akademii. 2010; 15(3): 49-53 (In Russian).

❖ ❖ ❖

Долгих В.В., Гомелля М.В., Филиппов Е.С., Рычкова Л.В., Бугун О.В.
Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека СО РАМН,
Иркутский государственный медицинский университет,
г. Иркутск

ИЗМЕНЕНИЯ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА ПРИ СТАБИЛЬНОЙ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У ДЕТЕЙ

Представлены результаты исследования сосудисто-тромбоцитарного и коагуляционного гемостаза, системы физиологических антикоагулянтов, фибринолиза у 90 детей с артериальной гипертензией и 35 здоровых детей. Выявлено наличие отягощенного тромботического генеалогического анамнеза в 67,6 % случаев, увеличение скорости и степени индуцированной агрегации с аденозиндифосфатом, увеличение активности ФVIII, снижение активности системы ПС, снижение активности плазминогена в группе пациентов с артериальной гипертензией.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сосудисто-тромбоцитарный гемостаз; коагуляционный гемостаз; физиологические антикоагулянты; фибринолиз; артериальная гипертензия.

Dolgikh V.V., Gomellya M.V., Filippov E.S., Rychkova L.V., Bugun O.V.
Scientific Center of the Family Health and Human Reproduction Problems SB of RAMS,
Irkutsk State Medical University, Irkutsk

HEMOSTASIS IN HYPERTENSION IN CHILDREN

The results of the study of vascular-platelet and coagulation hemostasis system physiological anticoagulants, fibrinolysis in 90 children with arterial hypertension and 35 healthy children. Revealed the presence of aggravated thrombotic genealogical history in 67,6 % of cases, the increase in velocity and extent of induced aggregation with adenosinediphosphate, the increase in activity the coagulation enzyme VIII, reduced activity of the protein C system, the reduction of the activity of plasminogen in the group of patients with arterial hypertension.

KEY WORDS: vascular-platelet-derived hemostasis; coagulation hemostasis; physiological anticoagulants; fibrinolysis; arterial hypertension.

Тромбозы, как и эссенциальная артериальная гипертензия (ЭАГ) – одна из ведущих причин смертности людей во всем мире [1-5]. Согласно международным исследованиям, ежегодно в мире переносят инсульт 9 млн. и умирают от него 5 млн. человек [6, 7]. В России люди моложе 45 лет с инсультами составляют 5-15 % [8]. В большинстве работ, посвященных проблемам инсульта, анализируется роль в развитии этого осложнения ЭАГ. Однако подавляющее большинство таких исследований касается больных пожилого возраста [9, 10]. Между тем, частота встречаемости ЭАГ среди детей и подростков – 4,8-18 %, а частота тромбозов у детей от 1 до 18 лет составляет 5,3 случаев на 10000 детского населения в год [3-5, 11]. В педиатрии этот важный вопрос изучен недостаточно [3, 9, 10], что дало нам основание для комплексного исследования сосудисто-тромбоцитарного и коагуляционного гемостаза, системы физиологических антикоагулянтов и фибринолиза при стабильной артериальной гипертензии (САГ) у детей.

Цель работы – изучение тромботического генеалогического анамнеза, параметров сосудисто-тромбоцитарного и коагуляционного гемостаза, системы физиологических антикоагулянтов и фибринолиза при САГ у детей.

Задачи исследования:

1. Изучить особенности тромботического генеалогического анамнеза при САГ у детей.
2. Исследовать показатели индуцированной агрегации тромбоцитов с аденозиндифосфатом (АДФ), эпинефрином, коллагеном, ристоцетином, арахидоновой кислотой при САГ у детей.
3. Исследовать показатели внутреннего, внешнего и общего пути коагуляционного гемостаза при САГ у детей.
4. Исследовать показатели факторов свертывания (Ф) внешнего (ФVII), внутреннего (ФVIII, IX, XI, XII) и общего (ФX, V, II) механизмов коагуляционного каскада при САГ у детей.
5. Исследовать показатели системы физиологических антикоагулянтов (активность системы протеина С, антитромбина-III, протеина С, протеина S, наличие Лейденовской аномалии) при САГ у детей.
6. Исследовать показатели системы фибринолиза и паракоагуляции (активность плазминогена, активность ФXII, количество растворимых фибрин-мономерных комплексов, Д-димера) при САГ у детей.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

На базе клиники ФГБУ «НЦ ПЗС и РЧ» СО РАМН обследованы 205 детей в возрасте от 9 до

Корреспонденцию адресовать:
ГОМЕЛЛЯ Марина Владимировна,
664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16,
ФГБУ «НЦ ПЗС и РЧ» СО РАМН.
Тел.: 8 (3952) 20-73-67; 8 (3952) 20-76-36.
E-mail: marina_gomellya@mail.ru

17 лет, из них 170 детей с ЭАГ и 35 практически здоровых детей. Работа с пациентами осуществлялась по этическим стандартам биоэтического комитета ФГБУ «НЦ ПЗС и РЧ» СО РАМН, которые разработаны в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками 2000 года и «Правилами клинической практики в Российской Федерации», утвержденными Приказом Минздрава РФ от 19.06.2003 г. № 266. Получение информированного согласия являлось обязательной процедурой.

Из числа 170 детей с ЭАГ у 90 была диагностирована САГ. Основным критерием САГ были показатели суточного мониторирования уровня артериального давления (АД). САГ диагностировалась при повышении средних значений АД, индексе времени гипертензии более 50 %. У 64 детей с САГ (71,1 %) выявлены предтромботические нарушения гемостаза на основании комплексного исследования сосудисто-тромбоцитарного и коагуляционного гемостаза (1 группа). Контрольную группу (2 группа) составили 35 практически здоровых детей. Группы исследования статистически значимо не различались по возрасту и полу. Применялись клинико-анамнестический, в том числе генеалогический, а также лабораторные, математико-статистические методы. Сбор анамнеза жизни проводили при беседе с ребенком и его родителями с помощью амбулаторной карты (Ф-112у), выписки из родильного дома. Выяснялось наличие заболеваний (особенно тромботических) у родственников ребенка в трех поколениях.

Комплексное исследование индуцированной агрегации тромбоцитов проводили на агрегометре «PACKS-4» по методу Born. Исследовали скорость и максимальный процент агрегации с АДФ (20 мкм), адреналином (300 мкм), коллагеном (10 мкг/мл), ристоцетином (1000 мкг/мл), арахидоновой кислотой (500 мкг/мл). В норме скорость агрегации (V) с АДФ составляет 50-70, эпинефрином – 30-50, коллагеном – 50-80, ристоцетином – 40-70, арахидоновой кислотой – 40-70; максимальный процент агрегации с АДФ – 60-80 %, эпинефрином – 50-80 %, коллагеном – 70-90 %, ристоцетином – 60-90 %, арахидоновой кислотой – 60-80 %.

В коагулограмме исследовали активированное парциальное тромбопластиновое время (АПТВ) (норма – 28-40 сек.), протромбиновое время (в % по методу Квика) (норма – 70-140 %), тромбиновое время (норма – 14-21 сек.), фибриноген (по методу Клауса) (норма – 2-4 г/л); количество растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК) (ортофенантролиновым методом) (норма – 3-6 мг/мл). Исследование показателей коагуляционного гемостаза проводили на автоматическом коагулометре STA-R Evolution.

Определяли активность ФVII, VIII, IX, XI, XII ФХ, V, II методом коррекции АПТВ на дефицитной по фактору плазме с реагентами на автоматическом коагулометре ACL-200. Диапазон нормальных значений активности составил для ФVIII – 60-150 ± 3,6 %, IX – 60-150 ± 3,6 %, X – 70-120 ± 3,9 %, XI – 60-140 ± 2,9 %, XII – 60-140 ± 3,4 %, VII – 60-150 ± 3,6 %, II – 70-120 ± 3,2 %, V – 70-120 ± 3,9 %. Также определяли активность (ристоцетин-кофакторную) фактора Виллебранда (ФВ) на формалинизированных тромбоцитах по методу Born на агрегометре «PACKS-4» и содержание антигена ФВ при помощи латексного набора на коагулометре STA-R Evolution. В норме, как активность, так и содержание ФВ, составили 60-150 ± 4,6 %.

Исследовали показатели физиологических антикоагулянтов на автоматическом коагулометре STA-R Evolution: активность системы протеина С (системы ПС), антитромбина-III (АТ-III), протеина С (ПС), протеина S (ПS), наличие Лейденовской аномалии методом хромогенных субстратов. Нормы активности: системы ПС – 70-130 %, АТ-III – 80-120 %, ПС – 60-140 %, ПS – 60-140 %, резистентности ФV к антикоагулянтному действию системы ПС (Лейденовской аномалии) – ≥ 120 сек.

Активность плазминогена исследовали методом хромогенных субстратов (норма – 80-120 %), содержание Д-димера – методом латекс-агглютинации (при помощи моноклональных антител) (норма – < 0,50 г/л) на автоматическом коагулометре STA-R Evolution.

Исследования гемостаза проводили на базе лаборатории гематологии Иркутского областного консультативно-диагностического центра.

Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью пакета прикладных программ «Statistica for Windous» версии 6,0 (StatSoft). Статистически значимые различия между двумя группами по количественным признакам определяли с помощью непараметрического критерия Манна-Уитни, по качественным признакам – с помощью критерия χ^2 с поправкой Йетса на непрерывность и точного критерия Фишера при численности хотя бы в одной из групп менее 5. Все различия считались статистически значимыми при уровне достоверности $p < 0,05$.

Сведения об авторах:

ДОЛГИХ Владимир Валентинович, доктор мед. наук, профессор, зам. директора по научной работе, ФГБУ «НЦ ПЗС и РЧ» СО РАМН, г. Иркутск, Россия.

ГОМЕЛЛЯ Марина Владимировна, канд. мед. наук, науч. сотрудник, лаборатория педиатрии и кардиоваскулярной патологии, ФГБУ «НЦ ПЗС и РЧ» СО РАМН; ассистент, кафедра педиатрии ФПК и ППС, ГБОУ ВПО ИГМУ Минздрава России, г. Иркутск, Россия. E-mail: marina_gomellya@mail.ru

ФИЛИППОВ Евгений Семенович, доктор мед. наук, профессор, зав. кафедрой педиатрии ФПК и ППС, ГБОУ ВПО ИГМУ Минздрава России, г. Иркутск, Россия.

РЫЧКОВА Любовь Владимировна, доктор мед. наук, зав. отделом педиатрии, ФГБУ «НЦ ПЗС и РЧ» СО РАМН, г. Иркутск, Россия.

БУГУН Ольга Витальевна, доктор мед. наук, ст. науч. сотрудник, лаборатория кардиоваскулярной патологии и педиатрии, ФГБУ «НЦ ПЗС и РЧ» СО РАМН, г. Иркутск, Россия.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

При исследовании тромботического генеалогического анамнеза у всех обследованных в трех поколениях было установлено, что дети с САГ, имеющие предтромботические нарушения в системе гемостаза, чаще имели отягощенный тромботический генеалогический анамнез (67,6 %), чем здоровые дети (17,5 %) (χ^2 = 17,83; df = 1; p = 0,00001). При этом в семьях пациентов с нарушениями гемостаза констатированы случаи тромбозов у родственников в возрасте до 55 лет (43,2 %). У членов семей здоровых детей тромбозов в раннем возрасте не отмечалось. Частота встречаемости тромботических состояний у родственников по обеим линиям в группе пациентов с нарушениями гемостаза (32,4 %) была значимо выше, чем среди здоровых лиц (5 %; p(F) = 0,002).

При исследовании индуцированной агрегации тромбоцитов было установлено, что у 25,3 % детей при САГ скорость и степень агрегации с АДФ были увеличены и отличались от аналогичных показателей контрольной группы на 37,9 % и 21,8 % (p < 0,001; p < 0,001), соответственно (табл. 1). В контрольной группе увеличение агрегации с АДФ было выявлено у 1 ребенка (2,9 %) (табл. 2).

При исследовании агрегации с адреналином было выявлено, что у 62,6 % детей при САГ (табл. 2) скорость и степень были увеличены и отличались от аналогичных показателей контрольной группы на 32,4 % и 23,5 % (p < 0,001; p < 0,001), соответственно (табл. 1). В контрольной группе изменений агрегации с адреналином не выявлено.

Также у 12 % детей наблюдались изменения агрегации с коллагеном, которые выразились при САГ в увеличении скорости и степени агрегации на 22,1 % и 21,7 % (p < 0,001; p < 0,001), соответственно, по сравнению с показателями контрольной группы. Во 2-й группе изменений агрегации с коллагеном не выявлено.

При исследовании агрегации с арахидоновой кислотой было установлено, что у 66,7 % детей 1 группы скорость и степень были увеличены в среднем на 17,5 % и 14,9 % (p < 0,001), соответственно, при сравнении с контролем (p < 0,01; p < 0,01). Во 2-й группе увеличение агрегации с арахидоновой кислотой было выявлено у 1 ребенка (2,9 %).

При исследовании агрегации с ристоцетином было установлено, что у 40 % детей при САГ скорость и степень были увеличены и отличались от аналогичных показателей контрольной группы на 27,1 % и 23,3 % (p < 0,001; p < 0,001), соответственно. В

Таблица 1
Показатели сосудисто-тромбоцитарного гемостаза у детей с САГ (M ± m)

Показатели	Группы		P_{M-U}
	1 группа (n = 64)	2 группа (n = 35)	
АДФ-агрегация			
v	98,1 ± 2,2	60,2 ± 1,3	< 0,001
%	92,1 ± 2,0	70,3 ± 1,5	< 0,001
Адреналин-агрегация			
v	72,5 ± 2,7	40,1 ± 0,5	< 0,001
%	88,7 ± 2,3	65,2 ± 1,4	< 0,001
Коллаген-агрегация			
v	87,4 ± 2,4	65,3 ± 1,4	< 0,001
%	101,8 ± 1,8	80,1 ± 1,9	< 0,001
Арахидонат-агрегация			
v	72,7 ± 2,7	55,2 ± 1,1	< 0,01
%	85,1 ± 2,5	70,2 ± 1,5	< 0,01
Ристоцетин-агрегация			
v	82,5 ± 2,6	55,4 ± 1,1	< 0,001
%	98,6 ± 2,2	75,3 ± 1,7	< 0,001

Примечание: v - скорость агрегации, % - степень агрегации.

Таблица 2
Количество больных САГ с повышенной скоростью и степенью агрегации тромбоцитов

Показатели	Группы		$P\chi^2$
	1 группа (n = 64)	2 группа (n = 35)	
АДФ-агрегация			
n	19	1	< 0,001
%	25,3	2,9	
Адреналин-агрегация			
n	47	0	-
%	62,6	0	
Коллаген-агрегация			
n	9	0	-
%	12,0	0	
Арахидонат-агрегация			
n	50	1	< 0,001
%	66,7	2,9	
Ристоцетин-агрегация			
n	30	0	-
%	40,0	0	

Information about authors:

DOLGIKH Vladimir Valentinovich, doctor of medical sciences, professor, deputy director for scientific work, Scientific center of problems of health of a family and a reproduction of the person from the RAMS, Irkutsk, Russia.

GOMELLYA Marina Vladimirovna, candidate of medical sciences, research associate, laboratory of pediatrics and cardiovascular pathology, Scientific center of problems of health of a family and a reproduction of the person from the RAMS; assistant, pediatrics chair, Irkutsk State Medical University, Irkutsk, Russia. E-mail: marina_gomellya@mail.ru

FILIPPOV Evgeny Semenovich, doctor of medical sciences, professor, head of the department of pediatrics, Irkutsk State Medical University, Irkutsk, Russia.

RYCHKOVA Lyubov Vladimirovna, doctor of medical sciences, head of department of pediatrics, Scientific center of problems of health of a family and a reproduction of the person from the RAMS, Irkutsk, Russia.

BUGUN Olga Vitalyevna, doctor of medical sciences, the senior research associate, laboratory of cardiovascular pathology and pediatrics, Scientific center of problems of health of a family and a reproduction of the person from the RAMS, Irkutsk, Russia.

контрольной группе изменений агрегации с ристоцетином не выявлено.

Таким образом, было установлено, что у большинства детей с САГ имеется гиперагрегация тромбоцитов практически со всеми индукторами, характеризующаяся достоверным увеличением скорости и степени индуцированной агрегации по сравнению с контролем. Генез указанных изменений может быть связан с продолжительной гемодинамической травмой сосудов при САГ, что закономерно снижает их атромбогенные свойства.

Исследование показателей коагуляционного гемостаза у детей с САГ свидетельствовали о тенденции к гиперкоагуляции. Так, в 1-й группе изменение показателей внутреннего пути активации коагуляционного гемостаза проявлялось укорочением АПТВ у 6,2 % пациентов, изменение показателей внешнего пути активации коагуляционного гемостаза проявлялось укорочением ПВ по Квику у 2,1 % детей, а укорочение ТВ, характеризующего активность общего пути гемостаза, отмечалось у 4,1 % детей. Кроме этого, в 1-й группе 4 детей (11,3 %) имели повышенный уровень фибриногена и 59 (65,6 %) – увеличение РФМК, свидетельствующего о скрытой гиперкоагуляции. У всех детей из 2-й группы исследования показателей АПТВ, ПВ, ТВ, фибриногена и РФМК находились в пределах референтных значений. Среди здоровых детей в 1 случае (2,9 %) было выявлено увеличение уровня РФМК (p(F) = 0,00001 при сравнении с 1-й группой). Сравнительный анализ средних значений показателей коагуляционного гемостаза у детей с САГ и здоровых позволил выявить статистически значимые различия (табл. 3).

Показатели АПТВ, ПВ, ТВ при САГ имели несколько меньшие значения, чем в группе здоровых детей, что свидетельствует о гиперкоагуляционной направленности гемостаза при САГ. Однако статистически значимых различий между группами данные показатели не имели (H = 1,11; p = 0,29 – для АЧТВ; H = 2,10; p = 0,35 – для ПВ; H = 1,62; p = 0,44 – для ТВ).

Значимые различия между группами исследования были определены при исследовании фибриногена (H = 8,29; p = 0,01) и РФМК (H = 57,88; p = 0,00001). Так, в 1-й группе количество фибриногена было более высоким (3,56 ± 0,81 г/л) и значимо отличалось от показателя во 2-й группе, который составил 3,01 ± 0,56 г/л (U = 183,00; p = 0,01). Количество РФМК в 1-й группе было значимо выше, чем во 2-й (U = 50,00; p = 0,00001). Из числа 42 пациентов с САГ, имеющих увеличение РФМК, количество РФМК было в пределах 6,0-10,0 мг/дл у 26 больных (61,9 %), 10,0-20,0 мг/дл – у 16 больных (38,1 %). Таким образом, статистически значимое увеличение частоты встречаемости повышения уровня фибриногена и количества РФМК у детей с САГ в сравнении со здоровыми детьми свидетельствовало о скрытой гиперкоагуляции при САГ.

При исследовании активности факторов свертывания было установлено, что у 19 детей (29,7 %) при САГ активность ФVIII была увеличена (более 150 %) и в среднем отличалась от аналогичного показателя контрольной группы на 62,4 % (p < 0,001) (табл. 4). Из числа этих 19 пациентов у 13 больных (68,4 %) активность ФVIII была в диапазоне 150-159 %, у 5 больных (26,3 %) – в пределах 160-169 %, у 1 пациента (5,3 %) – 170-180 %. На основе полученных результатов, а также литературных данных, свидетельствующих о том, что повышение ФVIII является тромбофилическим состоянием [2, 5], можно предположить о наличии патогенетической связи между гиперпродукцией ФVIII и тромботическими осложнениями при ЭАГ. У детей данные нарушения, возможно, являются фоном или даже пусковым механизмом развития предтромботических нарушений.

Таблица 3
Показатели коагуляционного гемостаза у обследованных детей с САГ (M ± m)

Показатели коагулограммы	1 группа (n = 64)	2 группа (n = 35)
АПТВ, сек	31,45 ±4,11	33,53 ± 2,68
ПВ по Квику, %	80,94 ± 8,49	82,42 ± 4,55
ТВ, сек	16,84 ± 2,30	17,57 ± 1,29
Концентрация фибриногена, г/л	3,56 ± 0,81*	3,01 ± 0,56
Концентрация РФМК, мг/дл	11,1 ± 2,31*	4,31 ± 0,95

Примечание: * статистически значимые различия при сравнении с группой здоровых подростков ($p_{M-U} < 0,001$).

При исследовании ФXI установлено, что у 10 детей (15,6 %) при САГ его активность была увеличена (более 140 %). У больных при САГ активность ФXI была значимо выше аналогичного показателя в контрольной группе на 42,4 % (p < 0,001). Из числа этих 10 пациентов у 6 больных (60 %) уровень активности ФXI составлял 140-169 %, у 4 больных (40 %) – в пределах 170-199 %. Известно, что ФVIII и ФXI участвуют во внутреннем механизме гемостаза. Активация свертывания по этому механизму происходит вследствие контакта крови с коллагеном [2, 5]. Можно предположить, что скрытая гиперкоагуляция по внутреннему пути, выявленная в наших исследованиях, может быть следствием длительной травмы стенок кровеносных сосудов при САГ.

При изучении ФXII было установлено, что у 8 детей (12,5 %) его активность была снижена (менее 50 %) по сравнению с контрольными величинами на 62,5 % (p < 0,001). Из числа этих 8 пациентов у

Таблица 4
Изменение показателей факторов свертывания крови у детей при САГ (M ± m)

Показатели факторов свертывания (%)	1 группа (n = 64)	2 группа (n = 35)	P_{1-2}
VII	-	99,9 ± 3,5	-
VIII	155,7 ± 2,7	93,3 ± 3,6	< 0,001
IX	-	86,0 ± 3,8	-
XI	159,4 ± 2,6	117,0 ± 2,9	< 0,001
XII	39,8 ± 3,5	102,3 ± 3,4	< 0,001
X	146,0 ± 3,0	89,2 ± 3,9	< 0,001
V	141,6 ± 3,9	89,5 ± 3,9	< 0,001
II	-	110,5 ± 3,2	-

4 больных (50 %) уровень ФXII был в пределах 50-40 %, у 4 (50 %) – в пределах 39-30 %. Дефицит ФXII способен вызывать тромбозы, так как ФXII участвует во внутреннем механизме фибринолиза [2, 5]. Следовательно, снижение активности ФXII при САГ может способствовать тромботическим осложнениям.

Также наблюдались изменения факторов конечного этапа гемостаза, которые выразились в увеличении активности ФX (более 120 %) на 56,8 % ($p < 0,001$), ФV (более 120 %) на 52,1 % ($p < 0,001$) по сравнению с аналогичными показателями контрольной группы. Увеличение активности ФX установлено у 8 детей (12,5 %) при САГ, ФV – у 9 (14,1 %). При этом, у всех 8 пациентов с увеличенным уровнем ФX исследуемый фактор составлял 130-140 %. Из числа 9 пациентов с увеличенным уровнем ФV у 6 больных (66,7 %) исследуемый фактор был в диапазоне 130-140 %, у 2 (22,2 %) – 140-150 %, у 1 (11,1 %) – 150-160 %. На ФX замыкаются оба механизма свертывания, при этом в процесс вовлекается ФV, играющий роль ускорителя реакции [2, 5]. Вероятно, увеличение активности этих факторов связано с выявленными нами изменениями активности ФVIII, XI при САГ у детей.

Изменений активности ФVII, IX, II у детей при САГ не было выявлено. Как известно, ФVII активируется ФXIIa, а ФVIIa ускоряет активацию ФIX [2, 5]. Можно предположить, что отсутствие изменений ФVII может быть обусловлено выявленным в наших исследованиях снижением ФXII при САГ у детей, а отсутствие изменений ФIX при изучаемой патологии у детей может быть связано с отсутствием изменений ФVII.

О наличии связи между нарастанием активности ФVIII и ряда других с проявлениями эндотелиоза у детей с САГ свидетельствуют изменения активности и содержания ФВ. При исследовании этого кофактора ФVIII установлено, что у 24 детей (37,5 %) при САГ имеется повышение его активности на 78,3 % и антигена на 96,4 % (более 150 %) по сравнению с группой контроля ($p < 0,001$) (табл. 5). Из числа этих 24 пациентов у 7 больных (29,2 %) уровень активности ФВ был в диапазоне 150-179 %, у 12 (50 %) – 180-199 %, у 5 (20,8 %) – 200 % и более, а уровень антигена ФВ у 3 больных (12,5 %) – 150-179 %, у 2 (8,3 %) – 180-199 %, у 19 (79,2 %) – 200 % и более.

Согласно литературным данным, повышение содержания ФВ может являться как тромбофилией, так и неспецифическим признаком воспаления [2, 5]. Повышение содержания ФВ у 37,5 % детей при САГ, вероятно, свидетельствует о повреждении сосудистого эндотелия.

Таким образом, было установлено, что у детей при САГ имеется скрытая гиперкоагуляция, характеризующаяся увеличением активности Ф свертывания внутреннего (VIII, XI) и общего путей (X, V) свертывания крови, снижением активности ФXII на фоне увеличенной активности и содержания ФВ. Выявленные предтромботические нарушения при САГ у детей могут быть как приобретенными, так и врожденными.

При исследовании физиологических антикоагулянтов было установлено, что у 4 детей (6,3 %) при САГ активность системы ПС была снижена (менее 70 %) и отличалась от данного показателя 2-й группы на 65 % ($p < 0,001$). Во 2-й группе изменений системы ПС не выявлено (табл. 6).

Известно, что система ПС является основной системой первичных антикоагулянтов, которая инактивирует ФVa и VIIIa. Скрининг нарушений в системе ПС определяет сочетанный или изолированный дефицит ПС и ПS, а также аномалию Лейдена, которые являются факторами тромбогенного риска. Следовательно, выявленное снижение системы ПС у детей при САГ может способствовать тромботическим осложнениям.

При исследовании ПС было выявлено, что у 4 детей (6,3 %) при САГ его активность была снижена (менее 60 %) и отличалась от данного показателя 2-й группы на 47 % ($p < 0,001$). Изменений ПС у детей 2-й группы не выявлено. Как известно, ПС осуществляет свои функции при посредстве эндотелиального рецептора ПС. Следовательно, снижение активности ПС при САГ может быть обусловлено продолжительной гемодинамической травмой сосудистого эндотелия.

При исследовании ПS было выявлено, что у 3 детей (4,7 %) при САГ его активность была снижена (менее 60 %) и отличалась от аналогичного показателя 2-й группы на 61,5 % ($p < 0,001$). Во 2-й группе изменений ПS не было выявлено. Как известно, ПS – кофактор ПС, который инактивирует ФVa и ФVIIIa, осуществляет свои функции при посредстве эндотелиального рецептора ПС. Не исключается, что снижение активности системы ПS больных при САГ может быть также обусловлено гемодинамической травмой стенок кровеносных сосудов.

Также наблюдалось изменение АТ-III, которое выразилось в снижении его активности (менее 80 %) при САГ на 23,3 % ($p < 0,01$) у 2 детей (3,1 %) по

Таблица 5
Изменение показателей фактора Виллебранда у детей при САГ (M ± m)

Группы исследования	Фактор Виллебранда	
	Активность (%)	Содержание (%)
1 группа (n = 64)	180,1 ± 2,2*	202,0 ± 2,1*
2 группа (n = 35)	101,8 ± 4,6	105,6 ± 4,5

Примечание: * статистически значимые различия при сравнении с группой здоровых подростков ($p_{M-U} < 0,001$).

Таблица 6
Показатели физиологических антикоагулянтов у детей при САГ (M ± m)

Показатели	1 группа (n = 64)	2 группа (n = 35)	P_{1-2}
Система ПС, %	35,0 ± 3,1	100,0 ± 3,6	< 0,001
АТ-III, %	76,0 ± 3,8	99,3 ± 3,5	< 0,01
ПС, %	49,5 ± 3,1	96,5 ± 3,5	< 0,001
ПS, %	36,6 ± 1,8	98,1 ± 3,5	< 0,001
Лейденовская аномалия, сек	≥ 101,8 ± 5,3	≥ 143,1 ± 4,2	< 0,001

сравнению с показателями контрольной группы. Во 2-й группе изменений активности АТ-III не было выявлено. Известно, что АТ-III – ингибитор почти всех факторов свертывания. АТ-III синтезируется в эндотелии и клетках печени. Снижение АТ-III при САГ у детей может быть обусловлено травмой сосудистого эндотелия.

При изучении резистентности ФV к действию системы ПС было установлено, что у 2 детей (3,1 %) при САГ исследуемый показатель был повышен (более 120 сек) в среднем на 43,3 сек ($p < 0,001$) при сравнении с контрольной группой. В контрольной группе Лейденовская аномалия была выявлена у 1 ребенка (2,9 %). Хорошо известно, что Лейденовская аномалия наследуется по доминантно-аутосомному типу и является причиной риска тромбоза. Выявление Лейденовской аномалии требует проведения генетических методов исследований у детей с САГ и кровных родственников больных.

Таким образом, нарушения в системе физиологических антикоагулянтов при САГ у детей характеризовались снижением активности практически всех исследуемых показателей. Выявленные изменения свидетельствуют о наличии определенного тромбогенного риска при САГ.

При исследовании показателей фибринолиза было выявлено, что активность плазминогена при САГ у 12 детей (18,8 %) была снижена (менее 80 %) и отличалась от аналогичного показателя 2-й группы на 40,5 % ($p < 0,01$) (табл. 7). Во 2-й группе изменений активности плазминогена не выявлено. Из числа этих 12 пациентов при САГ уровень плазминогена был в пределах 80-70 % у 8 больных (66,7 %), у 4 больных (33,3 %) – 69-60 %. Известно, что плазминоген является основным ферментом фибринолиза. Выявленное снижение активности плазминогена у детей при САГ, вероятно, является вторичным тромбогенным фактором и может свидетельствовать о наличии хронической гиперкоагуляции в сосудистом русле, что может способствовать развитию тромбозов.

Данные исследований активности ФXII (как показателя фибринолитической активности плазмы) и количества РФМК (показателя паракоагуляции) приведены выше.

При исследовании Д-димера установлено, что у 2 пациентов (3,1 %) при САГ его количество было увеличено (в пределах 0,50-0,60 г/л) в 1,8 раза по сравнению с контрольной группой ($p < 0,01$) (табл. 7). Во 2-й группе увеличение количества Д-димера не выявлено. Известно, что Д-димер является продуктом деградации фибрина, маркером тромбинемии. Можно предположить, что скрытая тромбинемия может быть следствием длительной травмы стенок кровеносных сосудов при САГ у детей. Таким образом, установлено, что у детей при САГ имеется скрытая тромбинемия, характеризующаяся снижением активности плазминогена, увеличением количества Д-димера.

Несмотря на отсутствие у обследованных детей клинически значимых тромботических событий, выявленная активация гемостаза, по нашему мнению, является потенциально опасной, создавая реальные

Таблица 7
Изменение показателей фибринолиза у детей при САГ (M ± m)

Группы исследования	Показатели	
	Плазминоген (%)	Д-димер (г/л)
1 группа (n = 64)	69,0 ± 4,8*	0,56 ± 0,04*
2 группа (n = 35)	109,5 ± 3,5	0,31 ± 0,02

Примечание: * статистически значимые различия при сравнении с группой здоровых подростков ($p_{M-U} < 0,01$).

предпосылки для возникновения тромботических осложнений (особенно при осуществлении инвазивных методов лечения и обследования). У детей при САГ необходимо комплексное исследование гемостаза, в том числе проведение генетических методов исследования. Целесообразно включать исследование гемостаза в план диагностических мероприятий при ЭАГ, начиная с детского возраста, а также проводить коррекцию сдвигов в системе свертывания крови.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, дети с САГ и предтромботическими нарушениями в системе гемостаза имеют отягощенный тромботический генеалогический анамнез в 67,6 % случаев, а также ранние тромбозы у родственников в 43,2 % случаев, при этом отмечено наличие тромботических состояний по обеим линиям родства (32,4 %). У детей с САГ отмечалось значимое увеличение частоты встречаемости предтромботических нарушений в сравнении со здоровыми. В группе пациентов с САГ и предтромботическими нарушениями в системе гемостаза отмечается:

1. Значимое увеличение скорости и степени индуцированной агрегации с АДФ ($p_{M-U} = 0,0001$) у 25,3 % детей ($p\chi^2 = 0,001$), арахидоновой кислотой ($p_{M-U} = 0,0001$) у 66,7 % детей ($p\chi^2 = 0,001$) по сравнению с контролем; адреналином ($p_{M-U} = 0,001$), коллагеном ($p_{M-U} = 0,001$), ристоцетином ($p_{M-U} = 0,001$), при этом в контрольной группе изменений индуцированной агрегации с адреналином, коллагеном, ристоцетином не выявлено.
2. Значимое повышение уровня РФМК по сравнению со здоровыми детьми ($p_{M-U} = 0,00001$) у 65,6 % детей ($p\chi^2 = 0,001$), концентрации фибриногена – по сравнению со здоровыми детьми ($p_{M-U} = 0,005$) у 11,3 % детей ($p\chi^2 = 0,001$). В контрольной группе изменений фибриногена не выявлено, увеличение РФМК выявлено у 2,9 % детей.
3. Значимое увеличение активности ФVIII ($p_{M-U} = 0,0001$) у 29,7 % детей ($p\chi^2 = 0,001$), ФXI ($p_{M-U} = 0,0001$) у 15,6 % детей ($p\chi^2 = 0,001$), ФX ($p_{M-U} = 0,001$) у 12,5 % детей ($p\chi^2 = 0,001$), ФV ($p_{M-U} = 0,001$) у 14,1 % детей ($p\chi^2 = 0,001$), снижением активности ФXII ($p_{M-U} = 0,001$) у 12,5 % детей ($p\chi^2 = 0,001$), на фоне увеличенной активности и содержания ФВ ($p_{M-U} = 0,001$; $p_{M-U} = 0,001$, соответственно) у 37,5 % детей ($p\chi^2 = 0,001$) по сравнению с контролем. В контрольной группе из-

менений факторов свертывания крови не выявлено.

4. Значимое снижение активности системы ПС (p_{M-U} = 0,0001) у 6,3 % детей ($p\chi^2$ = 0,001), ПС (p_{M-U} = 0,0001) у 6,3 % детей ($p\chi^2$ = 0,001), ПS (p_{M-U} = 0,001) у 4,7 % детей ($p\chi^2$ = 0,001), АТ-III (p_{M-U} = 0,001) у 3,1 % детей ($p\chi^2$ = 0,001), наличие Лейденовской аномалии (p_{M-U} = 0,0001) у 3,1 % детей ($p\chi^2$ = 0,001) по сравнению с контролем. В контрольной группе изменений активности физиологических антикоагулянтов не выявлено, Лейденовская аномалия выявлена у 2,9 % детей.
5. Значимое снижение активности плазминогена (p_{M-U} = 0,0001) у 18,8 % детей ($p\chi^2$ = 0,001), увеличение Д-димера (p_{M-U} = 0,0001) у 3,1 % детей ($p\chi^2$ = 0,001) по сравнению с контролем. В контрольной группе изменений показателей фибринолиза не выявлено.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Benson, R.T. Stroke prevention /Benson R.T., Sacco R.L. //Neurologic Clin. – 2000. – N 19. – P. 309-319.
2. Баркаган, З.С. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза. Изд. 2-е, доп. /Баркаган З.С., Момот А.П. – М., 2001. – 296 с.
3. Бугун, О.В. Клинико-патогенетические варианты артериальной гипертензии у детей и подростков и обоснование рациональной терапии и реабилитационных программ: автореф. дис. ... докт. мед. наук /Бугун О.В. – Иркутск, 2008. – 34 с.
4. Долгих, В.В. Патогенез эссенциальной артериальной гипертензии у детей /Долгих В.В., Колесникова В.В. – Иркутск, 1999. – 220 с.
5. Гематология/онкология детского возраста /под ред. А.Г. Румянцева, Е.В. Самочатовой – М., 2004. – 792 с.
6. For the EUSI Excutive Commitee and EUSI Writing Commitee. Prevention /Leys D., Kwiecinski H., Bogouslavsky S. et al. //Cerebrovasc. Dis. 2004. –V. 17(2) – P. 15-21.
7. Гусев, Е.И. Лечение и профилактика инсультов – достижения и перспективы /Гусев Е.И., Мартынов М.Ю., Камчатнов П.Р. //Неотложные состояния в неврологии: сб. – Орел; М., 2007. – С. 13-21.
8. Дифференцированное лечение и профилактика острых нарушений мозгового кровообращения у пациентов молодого возраста /Варавская Ю.В., Цывкина Л.П., Котовщикова Е.Ф. и др. //Проблемы патологии системы гемостаза: сб. – Барнаул, 2007. – С. 51-54.
9. Состояние системы свертывания крови при артериальной гипертензии у детей /Чупрова А.В., Хозяинова Ж.В., Соловьев О.Н., Яхонтов Д.А. //Педиатрия. – 1998. – № 6. – С. 48-52.
10. Нефедова, Ж.В. Метаболические и нейрофизиологические аспекты артериальной гипертензии у детей и подростков: автореф. дис. ... докт. мед. наук /Нефедова Ж.В. – Новосибирск, 2007. – 48 с.
11. Подчерняева, Н. Тромбоз в педиатрической практике /Подчерняева Н. //Врач. – 2006. – № 9. – С. 20-23.

REFERENCES:

1. Benson R.T., Sacco R.L. Stroke prevention. Neurologic Clin. 2000; 19: 309-319.
2. Barkagan Z.S., Momot A.P. Diagnosis and treatment of hemostatic disorders controlled. Izdanie 2-e dopolnennoe. Moskva, 2001; 296 (In Russian).
3. Bugun O.V. Clinico-pathogenetic variants of hypertension in children and adolescents and the justification of rational therapy and rehabilitation programs: avtoref. dis. ... dokt. med. nauk. Irkutsk, 2008; 34 (In Russian).
4. Dolgih V.V., Kolesnikova V.V. Pathogenesis of essential hypertension in children. Irkutsk, 1999; 220 (In Russian).
5. Hematology/Oncology childhood. Pod red. A.G. Rumjanceva, E.V. Samochatovoj. Moskva, 2004; 792 (In Russian).
6. Leys D., Kwiecinski H., Bogouslavsky S. et al. For the EUSI Excutive Commitee and EUSI Writing Commitee. Prevention. Cerebrovasc. Dis. 2004; 17(2): 15-21.
7. Gusev E.I., Martynov M.Ju., Kamchatnov P.R. Treatment and prevention of strokes – Achievements and Prospects: sbornik. Orel; Moskva, 2007; 13-21 (In Russian).
8. Varavskaja Ju.V., Cyvkina L.P., Kotovshhikova E.F. i dr. Differential treatment and prevention of stroke in young patients. Problemy patologii sistemy gemostaza: sbornik. Barnaul. 2007; 51-54 (In Russian).
9. Chuprova A.V., Hozjainova Zh.V., Solov'ev O.N., Jahontov D.A. State of the blood coagulation system in patients with arterial hypertension in children. Pediatrija. 1998; 6: 48-52 (In Russian).
10. Nefedova Zh.V. Metabolic and neurophysiological aspects of hypertension in children and adolescents: avtoref. dis. ... dokt. med. nauk. Novosibirsk, 2007; 48 (In Russian).
11. Podchernjaeva N. Thrombosis in pediatric practice. Vrach. 2006; 9: 20-23 (In Russian).

❖ ❖ ❖

Керимкулова Н.В., Торшин И.Ю., Гришина Т.Р., Громов А.Н., Гоголева И.В., Громова О.А.
Ивановская государственная медицинская академия,
г. Иваново,
Российский Сотрудничающий Центр Института Микроэлементов ЮНЕСКО,
Вычислительный Центр РАН им. А.А. Дородницына,
г. Москва

ФАРМАКОЭКОНОМИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ВИТАМИННО-МИНЕРАЛЬНЫХ КОМПЛЕКСОВ И ПРЕПАРАТОВ ОТДЕЛЬНЫХ МИКРОНУТРИЕНТОВ ДЛЯ НУТРИЦИАЛЬНОЙ ПОДДЕРЖКИ БЕРЕМЕННОСТИ

Современная нутрициальная поддержка беременности – многокомпонентная программа коррекции диеты, учитывающая персональные особенности женщин. Адекватная обеспеченность микронутриентами во время беременности яв-

ляется одним из важнейших направлений профилактики пороков развития, макросомии, гестационного диабета и других патологий беременности. В настоящее время в России зарегистрированы несколько десятков витаминно-минеральных комплексов (ВМК) и биологически активных добавок к питанию с микронутриентами (БАДМ), разрешенных для использования во время беременности. Эти препараты значительно различаются по фармакологическому дизайну и стоимости. Фармакоэкономический анализ ВМК необходим для выбора оптимального курса нутрициальной поддержки беременности, т.е. наиболее приемлемого по цене и качеству. Существенной проблемой при проведении фармакоэкономических анализов является количественная оценка «качества» препарата, что чрезвычайно важно для анализа соответствий между ценой и качеством фармакологических препаратов. В настоящей работе сформулированы способы расчета количественных оценок фармакологического состава ВМК по нормам потребления и проведен фармакоэкономический анализ препаратов ВМК, разрешенных Минздравом и Росздравнадзором для употребления во время беременности. На основании оценки фармакологического качества и данных о ценах ВМК для беременных по 12 городам России, сформулированы ценовые категории препаратов, проведены оценки стоимости нутрициальной поддержки беременности, проведен анализ имеющихся препаратов в осях «цена – фармакологическое качество». Показаны перспективы использования сочетанной нутрициальной поддержки в рамках персонализированного ведения беременных.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: vitamins; pregnant; farmakoanaliz.

Kerimkulova N.V., Torshin I.Yu., Grishina T.R., Gromov A.N., Gogoleva I.V., Gromova O.A.
Ivanovo State Medical Academy, Ivanovo,
Russian Center if the Trace Elements Institute for UNESCO,
Dorodnicyn's Computing Center of RAS, Moscow

PHARMACOECONOMIC ANALYSIS OF VITAMIN AND MINERAL COMPLEXES FOR NUTRITIONAL PREGNANCY SUPPORT

Modern nutritional support of pregnancy is a multi-component program of the correction of the diet, including the personal characteristics of women. An adequate supply by micronutrients during pregnancy is one of the most important ways of prevention of malformations, macrosomia, gestational diabetes and other disorders of pregnancy. At present, Russia has recorded dozens of vitamin-mineral complexes (VMC) and biologically active additives to food with micronutrients (BaDM) registered for use during pregnancy. These drugs differ significantly in design and pharmacological value. Pharmacoeconomic analysis of VMC is required to select the optimal course of pregnancy nutritional support, the most acceptable in price and quality. A significant problem in conducting pharmacoeconomic analysis is to measure the «quality» of the drug, which is extremely important for the analysis of correlations between price and quality of pharmaceuticals. In this paper we formulate ways to calculate quantitative estimates of pharmacological standards for use IUDs and conducted pharmacoeconomic analysis of drug IUD, the Health Ministry and the RZN approved for use during pregnancy. Based on the evaluation of pharmacovigilance data quality and the prices CMC for pregnant women in 12 cities of Russia, stated price categories of drugs used to estimate the cost of nutritional support of pregnancy, an analysis of existing drugs from the position of the «price-pharmacological quality». The prospects of co-nutritional support through personalized management of pregnant women.

KEY WORDS: pharmacoeconomics; data mining; pregnancy; nutrition science.

На фоне неуклонного роста осложнений беременности в России возрастает частота врожденных пороков развития (ВПР) (данные Росстата на 2010 год [1]). Педиатры активно указывают на ухудшение качества здоровья новорожденных и детей, равно как и на постоянный рост детской инвалидности. Правительство России, обеспокоенное ухудшающейся ситуацией с микронутриентами и угрожающей существованию страны демографической ситуацией, принимает соответствующее постановление № 419 о необходимости коррекции дефицита йода и других микронутриентов (приказ МЗ СР РФ № 444 от 14.12.1999). Необходимость и своевременность этого постановления очевидна. Она обусловлена нарастающей год от года проблемой гипоэлементозов (дефициты йода, магния, железа и др), а также повсеместным распространением гиповитаминозов (витамина D, фолатов, пиридоксина и т.д.) [1].

Гипоэлементозы и гиповитаминозы обусловлены, прежде всего, неполноценным питанием. В качестве примера приведем данные по питанию беременных в Рязанской области из государственного доклада Роспотребнадзора за 2009 год: *«...для населения Рязанской области характерна углеводистая модель питания с высоким содержанием насыщенных жирных кислот и недостатком белков животного происхождения. Такое нерациональное питание, злоупотребление хлебобулочными изделиями, картофелем естественно отражается на состоянии здоровья и приводит к росту алиментарно-зависимых неинфекционных заболеваний»* [2]. Сходный с Рязанской областью статус питания населения (в т.ч. у беременных) отмечен, по меньшей мере, в двадцати областях Центральной России.

С другой стороны, в среде акушеров-гинекологов чрезвычайно активно и агрессивно распространяются антинаучные «агитки» о вреде физиологических доз витаминов, о бесполезности препаратов органического магния, о всемогуществе одной только фолиевой кислоты, об «отмене витаминов в развитых странах» и т.п., несмотря на неоспоримые данные фундаментальных исследований и доказательной медицины [3].

Формирование плода, нормальное протекание беременности невозможны в условиях недостатка витаминов и микроэлементов. Проведенные нами ранее систематические анализы десятков тысяч публикаций по микронутриентам убедительно показали, что де-

Корреспонденцию адресовать:
ГРОМОВА Ольга Алексеевна,
153012, г. Иваново, Шереметевский проспект, д. 8,
ГБОУ ВПО ИвГМА Минздрава России.
Тел.: 8 (4932) 30-17-66.
E-mail: unesco.gromova@gmail.com

фициты микронутриентов повышают риск пороков развития, макросомии плода и вносят значимый вклад в этиологию многочисленных патологий беременности [4]. Дефицит микронутриентов приводит к перинатальной гипотрофии. Известно, что пренатальная гипотрофия, недоношенность, мертворожденность, перинатальная и неонатальная смертность являются неблагоприятными исходами беременности. Частота рождения детей с недостаточной массой тела в развивающихся странах варьирует от 6 % до 30 %. Доношенные новорожденные с недостаточной массой тела имеют более высокий риск перинатальной и неонатальной смертности вследствие перинатальной асфиксии, аспирации мекония, гипогликемии. С другой стороны, дефициты фолатов, витамина B_{12} и других витаминов группы В, магния, хрома, цинка и омега-3 полиненасыщенных жирных кислот (ПНЖК) на фоне избытка углеводов и насыщенных жиров провоцируют ожирение и диабет, являющиеся наиважнейшими факторами риска макросомии.

Еще один систематический анализ фундаментальных, экспериментальных и клинических исследований показал, что на риск ВПР у плода влияют не только дефицит фолатов и витамина Е, но и дефициты практически всех известных витаминов [4]. Получающаяся картина взаимоотношений между дефицитами определенных витаминов и тем или иным ВПР достаточно сложна. Из имеющихся данных следует, что дефицит, например, рибофлавина оказывает не менее обширное влияние на различные аспекты развития эмбриона и плода, чем дефициты фолатов или витамина Е. Дефициты тиамина (B_1), рибофлавина (B_2), ниацина (B_3, PP), пиридоксина (B_6), миоинозитола (B_8), фолатов (B_9) и цианкобаламина (B_{12}) нарушают процессы роста тканей и отрицательно сказываются на развитии плода.

Помимо восполнения дефицитов витаминов и микроэлементов, в последние пять лет обязательной концепцией нутрициологической поддержки беременных признана дотация омега-3 ПНЖК. Баланс жиров играет едва ли не ключевую роль в сердечно-сосудистом здоровье беременной и развитии мозга плода. В частности, докозогексаеновая омега-3 ПНЖК (ДГК) обладает рядом уникальных свойств, благоприятных не только для сердечно-сосудистой системы, но также существенных для нормального внутриутробного и перинатального развития (и, прежде всего, развития мозга плода). Антиапоптотический, сосудорасширяющий и антиоксидантный эффекты ДГК, известные из физиологических исследований, подтверждаются данными доказательной медицины [5].

Таким образом, существует крайняя необходимость поливитаминной микронутриентной поддержки беременности у российских женщин. Общеизвестно, что рекомендуемое в РФ потребление витаминов и микроэлементов законодательно закреплено нормами Росздравнадзора. Компенсация дефицита витаминов имеет экономическую выгоду, так как затраты на проведение таковой значительно ниже тех затрат, которые придется сделать для компенсации последствий.

Например, специальная комиссия Европарламента (2010) специально рассматривала вопрос о влиянии дефицита витамина D на состояние здоровья европейцев [6]. Анализ показал, что заболевания, связанные с дефицитом витамина D, обходятся Евросоюзу не менее чем в 187 млн евро в год. Результатом работы комиссии являлось учреждение новой исследовательской программы EURECA (EURopean micronutrients RECommendations Aligned), которая, в частности, должна предложить наилучшие практики для использования биомаркеров обеспеченности витамина D_3 с целью персонализированной компенсации дефицита витамина. Компенсация дефицита витамина D_3 обойдется в сумму гораздо меньшую, чем расходы на здравоохранение, обусловленные дефицитом витамина D_3.

Экономия затрат на здравоохранение, связанная с повсеместным внедрением нутрициальной поддержки беременности, может оказаться не менее значительной, чем в случае с витамином D_3. Расходы здравоохранения на проблемы, вызванные пороками развития, гестационным диабетом, макросомией, на порядки выше, чем нутрициальная поддержка в течение всей беременности посредством ВМК, йодом, магнием и омега-3 ПНЖК.

Следует отметить, что профилактика ВПР намного более эффективна при использовании фолиевой кислоты в комплексе с другими витаминами, чем при использовании монопрепаратов фолиевой кислоты. По данным крупного исследования (исходы более 5000 беременностей), монопрепараты фолиевой кислоты способствовали снижению риска ВПР на 70 %, в то время как использование поливитаминных комплексов с фолиевой кислотой снижало риск ВПР на 90 % [7]. При этом затраты на профилак-

Сведения об авторах:

КЕРИМКУЛОВА Надежда Вячеславовна, канд. мед. наук, доцент, зав. кафедрой акушерства и гинекологии и неонатологии педиатрического факультета, ГБОУ ВПО ИвГМА Минздрава России, г. Иваново, Россия.

ТОРШИН Иван Юрьевич, канд. физ.-мат. наук, доцент, зав. лабораторией вычислительной и системной биологии, Центр систем прогнозирования и паспознавания при ВЦ РАН им. А.А. Дородницына, г. Москва, Россия.

ГОГОЛЕВА Ирина Викторовна, канд. мед. наук, ассистент, кафедра фармакологии и клинической фармакологии, ГБОУ ВПО ИвГМА Минздрава России, г. Иваново, Россия.

ГРОМОВ Андрей Николаевич, ст. науч. сотрудник, ВЦ РАН им. А.А. Дородницына, г. Москва, Россия.

ГРИШИНА Татьяна Романовна, доктор мед. наук, зав. кафедрой фармакологии и клинической фармакологии, ГБОУ ВПО ИвГМА Минздрава России, г. Иваново, Россия.

ГРОМОВА Ольга Алексеевна, доктор мед. наук, профессор, кафедра фармакологии и клинической фармакологии, ГБОУ ВПО ИвГМА Минздравазва России, г. Иваново; зам. директора по научной работе, РСЦ ИМ ЮНЕСКО, г. Москва, Россия. E-mail: unesco.gromova@gmail.com

тику ВПР с использованием поливитаминных ВМК в сотни раз меньше, чем прерывание беременности и, тем более, хирургическое устранение пороков плода у ребенка (таблицы 1, 2).

В настоящее время, для использования во время беременности, в России разрешены несколько десятков препаратов витаминно-минеральных комплексов (ВМК) и биологически активных добавок к питанию с микронутриентами (БАДМ). Поэтому необходимо проведение фармакоэкономических анализов для выбора оптимального курса нутрициальной поддержки беременности, т.е. наиболее приемлемого по цене и качеству, и оптимального расхода госбюджетных средств, выделенных роддому.

К сожалению, в фармакоэкономических исследованиях, касающихся микронутриентов, зачастую пишется «фармакоэкономика», а подразумевается «фармакоЭКОНОМИКА». Иначе говоря, не всегда принимается во внимание реальная фармакологическая составляющая фармакоэкономического анализа и, в результате, вместо тридцати эссенциальных микронутриентов назначаются всего 2 или 3 (фолиевая кислота, йод, витамин Е). Во многом, это обусловлено отсутствием унифицированных показателей качества фармакологических препаратов на микронутриентной основе.

Таблица 1
Количество и показатель (на 1000) различных групп врожденных пороков развития (ВПР), в т.ч. дефектов нервной трубки (ДНТ), в группах, принимавших и не принимавших поливитамины (по данным исследования [12])

Категории ВПР	С поливитамином (n = 2471)		Без поливитамина (n = 2391)		Относительный риск (с доверительным интервалом 95 %)
	n	%	n	%	
ДНТ	0	0	6	2,51	0,07 (0,04; 0,13)
Ротолицевые расщелины	4	1,62	5	2,09	0,77 (0,22; 2,69)
Сердечно-сосудистые ВПР	10	4,05	20	8,36	0,42 (0,19; 0,98)
ВПР мочевыводящих путей	2	0,81	9	3,76	0,21 (0,05; 0,95)
Дефекты развития конечностей	1	0,40	5	2,09	0,19 (0,03; 1,18)
Врожденный пилоростеноз	2	0,81	8	3,34	0,24 (0,05; 1,14)
Другие	22	8,90	32	13,38	0,68 (0,37; 1,10)
Множественные ВПР	10	4,05	12	5,02	0,81 (0,36; 1,26)
Всего:	51	20,64	97	40,57	0,53 (0,35; 0,70)

Таблица 2
Фармакоэкономическое сравнение различных способов профилактики и лечения дефектов нервной трубки плода (указаны цены на 1998 год по работам [12, 13])

Профилактика	Подход	Эффективность (%)	Стоимость, дол. США	Результат
Первичная	Прием поливитаминов	90	50	Действительная профилактика
	Прием фолиевой кислоты в предгравидарный период и 1 триместре	70	5	
Вторичная	Пренатальный анализ на АФП + ультразвуковое исследование	8	500*	Прерывание беременности
Третичная	Хирургическая коррекция ребенка в разные периоды жизни	Полное устранение порока достигается не всегда	Крайне высока (от 12000 $)	Функционально-косметический

Примечание: * Включая прерывание беременности.

Действительно, к настоящему времени в фармакоэкономике еще не выработано универсальных критериев для количественной оценки «качества» препаратов [8]. Принцип «чем дороже, тем лучше» активно используется фирмами-производителями в ценовой политике, но, естественно, в принципе не может отражать реальное, т.е. фармакологическое, качество препарата. Для количественной оценки маркетинговых показателей препаратов, разрешенных к свободной продаже, используется, например, «индекс Вышковского®» – информационный спрос на лекарство. Он определяется как отношение количества запросов к описанию определенного бренда к общему числу запросов ко всем брендам в системе RLSNET за определенный срок [9]. Данного рода показатель отражает исключительно маркетинговую политику компании-производителя и также не может быть использован для оценки фармакологического качества препаратов.

Information about authors:

KERIMKULOVA Nadezhda Vyacheslavovna, candidate of medical sciences, docent, head of chair of obstetrics and gynecology and a neonatology of pediatric faculty, Ivanovo State Medical Akademy, Ivanovo, Russia.

TORSHIN Ivan Yuryevich, candidate of fiziko-mathematical sciences, docent, head of the laboratory of computing and system biology, Dorodnicyn's Computing Center of RAS, Moscow, Russia.

GOGOLEVA Irina Viktorovna, candidate of medical sciences, assistant, chair of pharmacology and clinical pharmacology, Ivanovo State Medical Academy, Ivanovo, Russia.

GROMOV Andrey Nikolaevich, the senior research associate, Dorodnicyn's Computing Center of RAS, Moscow, Russia.

GRISHINA Tatyana Romanovna, doctor of medical sciences, head of chair of pharmacology and clinical pharmacology, Ivanovo State Medical Academy, Ivanovo, Russia.

GROMOVA Olga Alekseevna, doctor of medical sciences, professor, chair of pharmacology and clinical pharmacology, Ivanovo State Medical Academy, Ivanovo; the deputy director on scientific work, Russian Center of the Trace Elements Institute for UNESCO, Moscow, Russia. E-mail: unesco.gromova@gmail.com

В настоящей работе сформулированы способы расчета количественных оценок фармакологического состава ВМК по нормам потребления и проведен фармакоэкономический анализ препаратов ВМК, разрешенных Минздравсоцразвития и Росздравнадзором для употребления во время беременности. На основании оценки фармакологического качества и данных о ценах ВМК для беременных по 12 городам России сформулированы ценовые категории препаратов, проведена оценка стоимости нутрициальной поддержки беременности, проведен анализ имеющихся препаратов в осях «цена – фармакологическое качество». Показываются перспективы использования сочетанной нутрициальной поддержки в рамках персонализированного ведения беременных.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Ниже рассматриваются препараты, анализ которых был проведен в настоящем исследовании, исходные источники информации о ценах на препараты, данные о фармакологическом составе препаратов, способы оценки фармакологического состава ВМК, препаратов, приведены методы анализа статистической значимости и кластеризации препаратов.

Препараты, анализируемые в настоящем исследовании. Были изучены фармакологический состав и ценовые показатели препаратов, разрешенных в России для использования во время беременности (табл. 3). В исследование были включены препараты, которые можно свободно приобрести в аптеках 12 городов России: Екатеринбург, Иваново, Казань, Краснодар, Красноярск, Москва, Нижний Новгород, Новосибирск, Ростов-на-Дону, Санкт-Петербург, Уфа, Хабаровск. Список городов был сформирован по принципу включения основных мегаполисов и областных центров, расположенных в различных географических регионах России.

Информация о ценах на препараты. Был проведен телефонный опрос случайно выбранных аптек в 12 городах России (не менее 10 аптек в каждом городе). В качестве дополнительной информации использовались следующие интернет-ресурсы (табл. 4). На основании информации о ценах на одну упаковку препарата была рассчитана стоимость суточной дозы данного препарата.

Данные о фармакологическом составе препаратов были получены на основании справочника регистра лекарственных средств (РЛС), справочника «Видаль» (2012), упаковок исследуемых препаратов и информации от фирмы-производителя, представленной на соответствующих интернет-сайтах.

Оценка фармакологического состава препаратов. Очевидно, что количественная оценка некоторого «фармакологического качества» препаратов – весьма сложная задача современной фармакологии, экспериментальной и клинической медицины. Многочисленные фармакокинетические и фармакодинамические факторы вносят свой вклад в «качество» того или иного препарата – биоусвояемость, стабильность, время полувыведения и т.д. О достоверной количественной оценке некоторой «клинической эффективности» и степени выраженности «побочных эффектов» и говорить не приходится – ведь доказа-

Таблица 3
Препараты ВМК для беременных, рассматриваемые в настоящем исследовании

Препарат	Сокращенное название	Производство
Витаминно-минеральные комплексы		
Алфавит Мамино здоровье № 60	Алфавит	отечественный
Биомакс № 30	Биомакс	отечественный
Витрум Пренатал № 100	Витрум Пренатал	зарубежный
Витрум пренатал форте № 100	Витрум Пренатал Форте	зарубежный
Компливит мама № 30	Компливит Мама	отечественный
Компливит триместрум 1 триместр № 30	Триместрум 1	отечественный
Компливит триместрум 2 триместр № 30	Триместрум 2	отечественный
Компливит триместрум 3 триместр № 30	Триместрум 3	отечественный
Мульти-Табс перинатал № 60	Мультитабс	зарубежный
Наталбен № 30	Наталбен	зарубежный
Супрадин № 30	Супрадин	зарубежный
Фемибион (Femibion Natalcare I, планирующим берем. и до 12 нед) № 30	Фемибион I	зарубежный
Фемибион (Femibion Natalcare II с 13 нед. до конца берем.) № 30 + 30	Фемибион II	зарубежный
Центрум Матерна ДГК от А до Цинк, № 30 таб. + 30 капс.	Центрум матерна	зарубежный
Элевит пронаталь № 100	Элевит	зарубежный
Препараты отдельных микронутриентов		
Мульти-Табс перинатал ОМЕГА 3 капс. 444 мг № 60	Мультитабс омега3	зарубежный
Омега мама № 30	Омегамама	отечественный
Фолиевая кислота № 50	Фолиевая к-та	отечественный
Фолиевая кислота "9 месяцев" № 30	Фолиевая "9 мес"	отечественный
Фолио (Folio) - фолиевая кислота и йод № 150	Фолио	зарубежный

Таблица 4
Интернет-ресурсы по ценам на исследуемые препараты

Город	Интернет-ресурс
Екатеринбург	www.ekburg.ru
Иваново	http://ivanovo.lekarstva.pro
Казань	http://apteka.rin.ru
Краснодар	www.krasnodar.apteki.su
Красноярск	http://razbolit.ru
Москва	www.pharmindex.ru
Нижний Новгород	http://nn.aptekari.com
Новосибирск	http://lek.nsk.ru
Ростов-на-Дону	http://rostov.lekarstva.pro
Санкт-Петербург	www.ascorbin.ru, www.003apteka.ru
Уфа	http://medtorg02.ru
Хабаровск	http://habarovsk.lekarstva.pro

тельная медицина как научная дисциплина находится только в начальной стадии становления и не существует универсальных и аккуратных критериев оценки качества и достоверности [3].

В случае витаминно-минеральных комплексов (ВМК) данная задача несколько упрощена, т.к.: 1) витамины и микроэлементы являются общеизвестными эссенциальными микронутриентами, т.е. принципиально необходимы для жизнедеятельности организма; 2) Росздравнадзором установлены рекомендуемые суточные потребности (РСП) и верхние допустимые уровни потребления в сутки (ВДУП) для каждого эссенциального микронутриента [10]; 3) ВМК – многокомпонентные препараты, содержащие множество действующих начал (микронутриентов), поэтому возможна оценка любого ВМК по количеству и качеству входящих в него субстанций витаминов и микроэлементов.

Оценка фармакологического состава ВМК основана на следующих принципах:

1. Содержание микронутриента не должно превышать ВДУП. Превышение ВДУП по тому или иному компоненту снижает качество ВМК по данному компоненту (иначе говоря, препарат «штрафуется» за превышение ВДУП).
2. Препарат должен обеспечивать потребность в микронутриенте (РСП). Чем ближе содержание компонента к 100 % РСП, тем более высоким является «качество ВМК».
3. Все эссенциальные микронутриенты (12 витаминов, 15 микроэлементов, омега-3 ПНЖК, рутин, лютеин) одинаково важны для поддержания физиологических процессов в организме. Отсутствие в препарате любого из эссенциальных микронутриентов снижает качество препарата.
4. Необходимо учитывать биодоступность каждого компонента в конкретном препарате ВМК. Низкая биодоступность снижает качество ВМК.

Кроме того, обязательно принимается показатель биодоступности использованных фармакологических субстанций витаминов, макро-, микроэлементов («минералов»).

С целью количественной оценки фармакологического состава ВМК целесообразно использование показателя $\sigma(РСП)$, являющийся функцией биодоступности фармакологических субстанций, использованных в конкретном препарате, соответствия количественного содержания компонентов нормам (РСП и ВДУП).

Оценка приемлемости препарата для персонализированной микронутриентной коррекции. Помимо оценки соответствия фармакологического дизайна препарата ВМК нормам РСП и ВДУП, следует принимать во внимание, что ВМК принимаются беременными в контексте определенной диеты, которая сама по себе содержит некоторые количества микронутриентов. Несмотря на широкую распространенность гиповитаминозов среди россиянок [1], потребляемые продукты питания все же покрывают некоторую долю РСП по каждому эссенциальному микронутриенту. Кроме того, определенные группы беременных могут испытывать повышенную (или пониженную) потребность в отдельных микронутриентах.

Конечно, идеальным вариантом являлось бы приготовление витаминно-минеральной рецептуры, полностью персонализированной по каждому микронутриенту для конкретной беременной на основании диетарного опросника и измерений уровней микронутриентов в крови и в моче пациентки. Не вызывает сомнения тот факт, что подобная процедура весьма трудоемка, дорогостояща и может быть применена только в отдельных случаях. Для подавляющего большинства беременных персонализированное назначение ВМК должно сочетать простоту и невысокую стоимость с эффективностью: т.е., назначение некоторого «базового» ВМК в комбинации с препаратами отдельных микронутриентов.

Для оценки фармакологического состава препаратов ВМК, отражающего приемлемость данного препарата в программах персонализированной микронутриентной коррекции используется показатель $\pi_{об}$, учитывающий популяционные данные по обеспеченности населения отдельными микронутриентами и его упрощенный вариант, π_{50}. В основе оценки $\pi_{об}$ лежат следующие нутрициологические постулаты, схожие с постулатами для оценки $\sigma(РСП)$:

1. Диета большинства людей покрывает определенную долю РСП по всем микронутриентам. Препарат должен обеспечивать именно недостающую часть РСП.
2. Превышение РСП (и, тем более, ВДУП) по тому или иному микронутриенту снижает качество ВМК с точки зрения персонализации (т.е., избыточный компонент нельзя удалить).
3. Отсутствие микронутриента в препарате все же позволяет персонализированное по данному компоненту назначение (т.е., недостающий компонент можно добавить).

Анализ статистической значимости. Статистическая обработка данных проводилась в программе электронных таблиц MS Excel и специальных компьютерных программах, разработанных авторами. Статистическая значимость исследуемых ассоциа-

ций между значениями параметров оценивалась посредством гетероскедастического двустороннего t-теста Стьюдента, точного теста Фишера и других статистических тестов. Следует отметить, что, несмотря на различия в значениях статистической значимости (значение Р), получаемых при применении различных статистических тестов, использованные статистические тесты давали практически одинаковый порядок статистической значимости исследованных различий.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Перед подробным обсуждением результатов настоящего фармакоэкономического анализа мы провели анализ корреляции между стоимостью препаратов и среднеквадратичными отклонениями стоимости. Этот анализ необходим для подтверждения того, что ценовая политика по всем исследованным препаратам была сравнимой и определялась конкуренцией цен на рынке, а не искуственным завышением или сдерживанием цен конкретным производителем. Иначе говоря, необходимо проверить отсутствие таких ситуаций, как «стоимость препарата А в городе В — 1 руб., а в городе С — 10 руб».

Анализ корреляции между стоимостью препаратов и среднеквадартичными отклонениями стоимости показал, что колебания в стоимости препаратов прямо пропорциональны стоимости, т.е. чем выше стоимость ВМК, тем больше разброс цен на данный ВМК. Таким образом, колебания цен на препараты отражает текущую ценовую конъюнктуру рынка.

Анализ статистических различий между стоимостью ВМК для беременных с последующим анализом метрических сгущений позволил выделить четыре ценовые группы препаратов: «бюджетные» (средняя стоимость суточной дозы менее 5 руб.), «эконом-1» (5…10 руб/сут), «эконом-2» (10...15 руб/сут) и препараты, позиционируемые как «премиум» (более 20 руб/сут.). Рассмотрим более подробно эти ценовые категории препаратов ВМК и особенности фармакологического дизайна этих ценовых категорий.

В категорию ***«бюджетных»*** препаратов попали отчественные препараты ВМК для беременных «Биомакс» и «Компливит Мама». Стоимость нутрициологической коррекции этими препаратами не превышает 4,5 руб/сут. Оба препарата не содержат избыточных доз витаминов и минералов; содержат рутин, который укрепляет стенки сосудов и, наряду с содержащимся в препаратах витамином С, повышает резистентность к ОРЗ. В обоих этих препаратах отсутсвуют микронутриенты биотин, йод, хром, марганец и селен.

Категорию ***«эконом-1»*** образуют отечественные препараты «Компливит Триместрум 1, 2, 3» и зарубежные препараты «Витрум пренатал», «Витрум пренатал форте» и «Мультитабс пренатал». Стоимость суточной дозы этих препаратов колеблется от 5 до 9 руб/сут. Следует отметить, количественный дизайн препаратов этой группы очень разный. Например, препараты линейки «Компливит триместрум» разработаны с учетом изменений в потребности в микронутриентах по триместрам беременности [11]. При этом, дозировка микронутриентов в этих препаратах предполагает, что не менее 25 % РСП по микронутриентам поступит в составе потребляемого беременной суточного рациона. В то же время, содержание витамина А в препарате «Витрум Пренатал» превышает ВДУП (3000 МЕ/сут) на 1000 МЕ/сут.

В категорию ***«эконом-2»*** вошли один отечественный и 4 зарубежных препарата. Стоимость суточной дозы этой ценовой категории препаратов колеблется от 9 до 18 руб./сут. По фармакологическому составу препараты в этой ценовой категории можно подразделить на две подгруппы. Первая подгруппа включает отечественный препарат «Алфавит мамино здоровье», и зарубежные «Элевит пронаталь» и «Супрадин», содержащие витамины и микроэлементы. Препараты второй подгруппы, зарубежные «Фемибион I» и «Наталбен» имеют существенные отличия: «Фемибион I» содержит активную форму фолатов (200 мкг L-метилфолата), а «Наталбен» — омега-3 ПНЖК (90 мг ДГК).

Наконец, в категорию ***«премиум»*** вошли два зарубежных препарата ВМК — «Фемибион II» (23...28 руб/сут) и «Центрум Матерна» (27...35 руб/сут). Данные препараты состоят из двух препаративных форм: первая включает витамины и микроэлементы, а вторая (желатиновая капсула) — омега-3 ПНЖК в маслянной форме. Данные препараты содержат небольшие дозы омега-3 ПНЖК — по 200 мг/сут. В то же время, потребность в омега-3 ПНЖК для взрослых составляет 800-1600 мг/сут (НОРМЫ-РФ). Очевидно, что 200 мг составляют 25 % от нижней границы нормы и 12,5 % от верхней границы нормы. Чтобы восполнить хотя бы 50 % нижней границы РСП по омега-3 ПНЖК, требуется принимать две желатиновых капсулы второй препаративной формы. В этом случае вторая препаративная форма будет расходоваться минимум в 2 раза быстрее, чем первая, что приведет к удвоению затрат на данные препараты.

Приведенные выше детали фармакологического дизайна исследуемых препаратов почеркивают необходимость применения некоторой унифицированной оценки фармакологического дизайна препаратов ВМК. В качестве таковой был использован показатель $\sigma(РСП)$, позволяющий проводить количественную оценку фармакологического состава ВМК с учетом установленных Минздравсоцразвития РФ и Росздравнадзором норм суточного потребления микронутриентов.

В соответствии со значениями $\sigma(РСП)$, препаратом с наивысшей оценкой фармакологического состава является отечественный препарат «Алфавит мамино здоровье». В этом препарате содержание большинства составляющих препарат компонентов приближено к 100 % РСП для беременных. С одной стороны, этот препарат сам по себе покрывает значительную часть РСП, вне зависимости от микронутриентного состава рациона питания конкретной беременной. Поэтому этот препарат имеет неоспори-

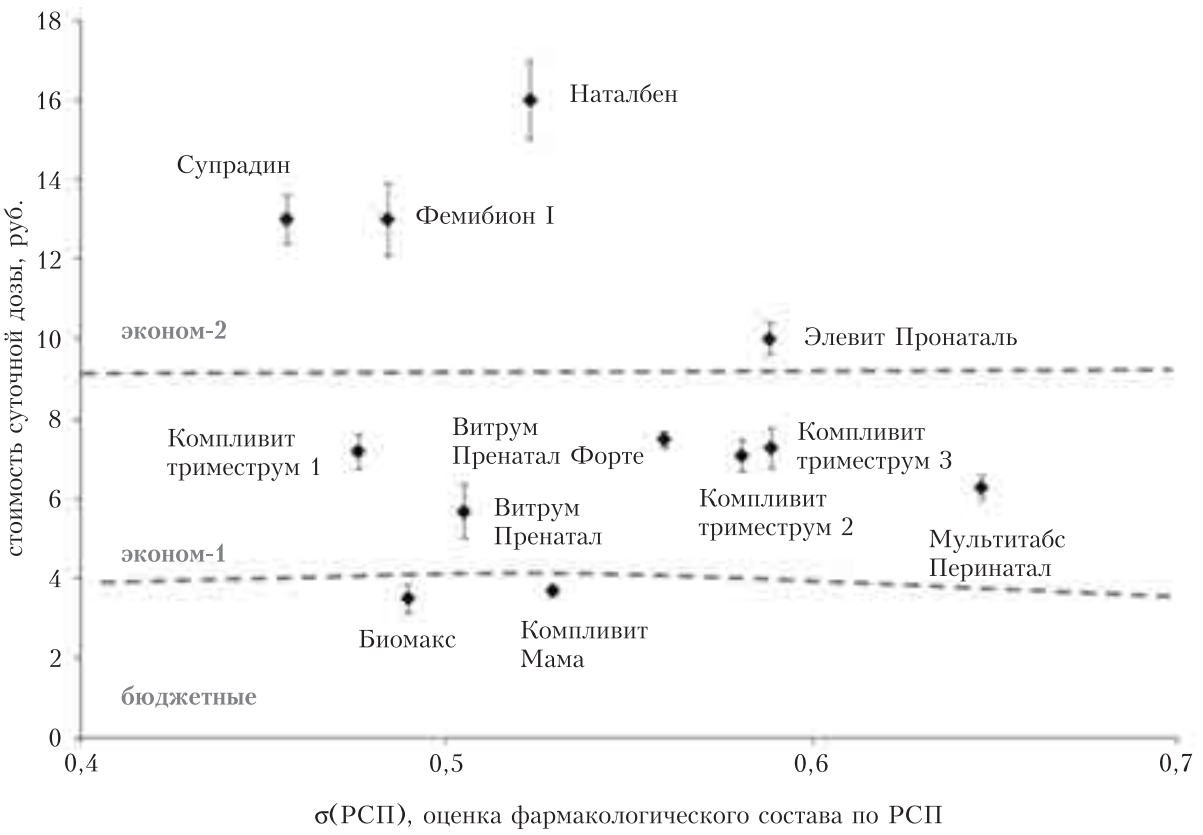
мое преимущество при выраженном дефиците многих микронутриентов. Принимая во внимание широкую распространенность полигиповитаминозов среди населения российской популяции [1], высокая оценка препарата по $\sigma(РСП)$ вполне заслужена. Распределение суточных доз микронутриентов в «Алфавите» на три таблетки («утро», «день», «вечер») повышает усвояемость микронутриентов и обеспечивает более равномерное поступление микронутриентов в организм.

С другой стороны, в последнее время разрабывается более гибкий подход к персонализированной микронутриентной коррекции у беременных. Например, препарат «Компливит триместрум 1» имеет одно из самых низких значений $\sigma(РСП)$ вследствие того, что при разработке данного препарата использовались заведомо безопасные дозы микронутриентов (25...75 % от РСП) и новейшие данные по изменениям потребностей в индивидуальных микронутриентах от триместра к триместру [11]. Витамин А, избыток которого может повышать риск тератогении [12], содержится в количестве 20 % РСП. Йод и витамины группы В, профилактирующие пороки развития (фолаты, B_{12}, B_5 и др) представлены в «Компливит триместрум 1» в количествах более 75 % от РСП. Поэтому, сравнительно низкое значение $\sigma(РСП) = 0{,}48$ для данного препарата обусловлено тем, что препарат был специально разработан для приема именно в 1-й триместр беременности и предполагает особые режимы дозирования по определенным микронутриентам. В то же время, низкая оценка фармакологического состава ($\sigma(РСП) = 0{,}46$) препарата «Супрадин» обусловлена другими причинами – передозировки витаминов превышают 100 % РСП в 2...13 раз. Например, содержание витамина B_1 превышает в 13 раз, биотина – в 5 раз, витамина С – в 2 раза и т.д. Эффекты передозировки этих микронутриентов на течение беременности нуждаются в дальнейшем исследовании [13]. В частности, по исследованию Комиссии по пище и лекарствам США следует, что рекомендуемая суточная доза биотина весьма различается для индивидуальных пациентов (30-100 мкг/сут) и требует персонализированного назначения [14].

Приведенные примеры иллюстрируют, что интерпретация показателя значений $\sigma(РСП)$ для конкретных препаратов должна принимать во внимание особенности фармакологического дизайна конкретного препарата ВМК. Тем не менее, сравнительный анализ препаратов в осях «цена – качество» позволяет сделать следующие выводы.

Во-первых, кластеризация препаратов по двум критериям (стоимость суточной дозы и $\sigma(РСП)$) показала, что большинство ВМК для беременных могут быть отнесены к некоторому «основному кластеру». Эти препараты объединяет наличие одной препаративной формы и, в целом, оптимальным соотношением «цена-качество», несмотря на очевидные различия в ценовых категориях (рис. 1). Более подробный

Рисунок 1
Препараты «основного кластера»



анализ препаратов ВМК «основного кластера» показывает на широкие возможности персонализированного назначения этих препаратов с учетом особенностей фармакологического состава диеты беременной.

Ни один из препаратов не достаточен для удовлетворения потребности во всех эссенциальных микронутриентах и требует обдуманного назначения, учитывающего индивидуальные особенности беременных. Например, даже такой качественный ВМК как «Элевит пронаталь», имеющий самую большую доказательную базу по эффективности использования во время беременности для профилактики пороков развития [7], не содержит йода и требует персонализированной комбинации «Элевит + препарат йода». В ситуации, когда потребление йода беременной достаточно (особая диета, использование йодированной соли, проживание в йод-обеспеченном регионе и т. д.), достаточно назначение только ВМК «Элевит».

Приведем другой пример: отечественный препарат «Биомакс». Данный препарат «бюджетной» ценовой категории имеет относительно невысокую оценку $\sigma(РСП)$ = 0,49. Невысокая оценка $\sigma(РСП)$ связана с тем, что в данном препарате отсутствуют йод, витамин D3, биотин, селен и хром; дозировка фолиевой кислоты весьма мала (100 мкг/сут при норме для беременных 600 мкг/сут); дозировка цинка также весьма мала (менее 13 % от РСП). Тем не менее, данный препарат является одним из препаратов «основного кластера», характеризующегося оптимальным соотношением стоимости и фармакологической оценки состава по $\sigma(РСП)$. Недостающие в препарате компоненты могут быть восполнены в рамках курса персонализированной нутрициальной поддержки беременности.

Во-вторых, ВМК «Алфавит» значимо отличается от препаратов основного кластера, так как имеет самое высокое значение $\sigma(РСП)$ = 0,73 и, в то же время, является препаратом ценовой категории «эконом-2».

В-третьих, анализ кластеризации препаратов с точки зрения соотношения «стоимость суточной дозы – $\sigma(РСП)$» указывает, что значительное отличие стоимости препаратов ценовой категории «премиум» вовсе не сопровождается соответсвующим возрастанием качества препарата (фармакологической оценки $\sigma(РСП)$).

Приведенные выше примеры анализа отдельных ВМК для беременных показывают, что показатель $\sigma(РСП)$ не является достаточным для оценки фармакологического качества ВМК хотя бы потому, что препараты, позволяющие проводить гибкую персонализированную коррекцию микронутриентов (Компливит Триместрум 1, 2, 3, Биомакс), характеризовались относительно невысокими значениями $\sigma(РСП)$. Соответственно, в настоящей работе был введен еще один показатель оценки фармакологического состава ВМК – π_{50}, позволяющий оценивать приемлемость препарата для персонализированной микронутриентной коррекции.

Отметим несколько особенностей ранжировки препаратов по значениям показателя π_{50}. Например, дизайн препарата Супрадин, включающий 2-х, 3-х и 13-кратные превышения РСП ряда микронутриентов, характеризовался самым низким значением π_{50}. И, наоборот, такие препараты, как Компливит Триместрум 1, 2, 3 (которые были разработаны с учетом возможностей персонализированного назначения) и ВМК «Алфавит» имеют самые высокие значения показателя π_{50} (0,77-0,79). Другие препараты занимают промежуточные позиции вследствие тех или иных особенностей использованных в них дозировок конкретных микронутриентов. Иными словами, более высокие значения показателя π_{50} указывают на большую свободу врача при персонализированном проведении коррекции по микронутриентам.

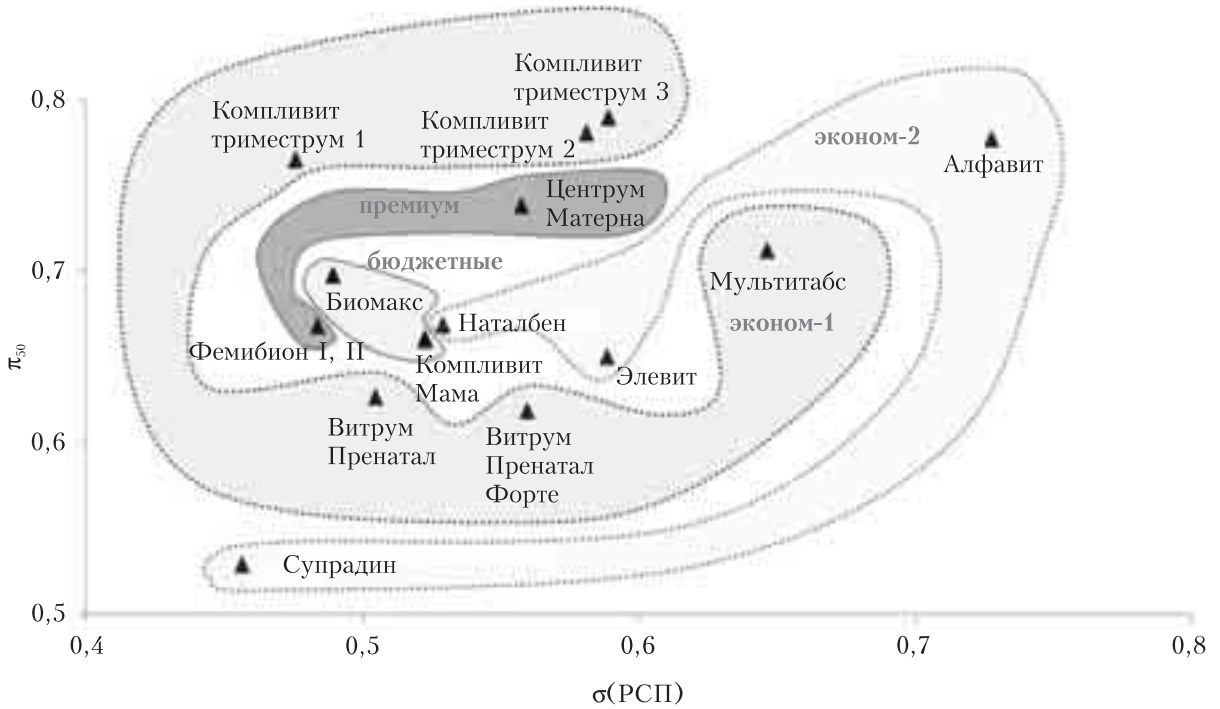
Анализ соотношений между значениями $\sigma(РСП)$ и π_{50} для исследованных препаратов показал наличие достоверной корреляции: более высокие значения оценки фармакологического состава соответствуют, в среднем, более высоким значениям оценки персонализации препарата. В то же время, значение коэффициента корреляции было относительно невысоким (r^2 = 0,27, т.е. r = 0,52), так что $\sigma(РСП)$ и π_{50} можно рассматривать как независимые показатели, характеризующие микронутриентный дизайн ВМК с различных сторон. Поэтому при оценке микронутриентного дизайна ВМК следует учитывать оба показателя.

Таким образом, в рамках настоящего фармакоэкономического анализа каждый препарат ВМК может быть оценен по трем параметрам: ценовой категории и двумя унифицированными оценками фармакологического состава по РСП – $\sigma(РСП)$ и π_{50}. Рассмотрение исследуемых препаратов по трем осям «$\sigma(РСП)$ – π_{50} – цена» показало достаточно сложную картину (рис. 2). Прежде всего, следует отметить весьма сложную границу между ценовыми категориями «эконом-1» и «эконом-2». Например, препараты категории «эконом-1», средняя стоимость суточной дозировки которых лежит в достаточно узком диапазоне (6...8 руб/сут), характеризуются весьма широким диапазоном значений показателей фармакологического состава – от $\sigma(РСП)$ = 0,50 и π_{50} = 0,63 (ВМК «Витрум Пренатал») до $\sigma(РСП)$ = 0,59 и π_{50} = 0,79 (ВМК «Компливит Триместрум 3»). Очевидно отсутствие каких-либо выраженных корреляций между ценой и использованными оценками фармакологического качества препаратов.

Результатом анализа препаратов в осях «$\sigma(РСП)$ – π_{50} – цена» является установление групп препаратов ВМК, принадлежащих весьма различным ценовым категориям и характеризующимся, в то же время, весьма близкими оценками фармакологического дизайна этих ВМК: «бюджетный» Биомакс, «премиум» Фемибион II и «эконом-2» Фемибион I; «бюджетный» Компливит Мама и «эконом-2» Наталбен; «эконом-1» Компливит Триместрум 2 и «премиум» Центрум Матерна.

Оценки препаратов с точки зрения количества и качества присутствующих в них действующих начал являются фармакологическими характеристиками ВМК, которые используются для проведения фармакоэкономического анализа.

Рисунок 2
Показатели микронутриентного дизайна ВМК для беременных и ценовые категории соответствующих препаратов



В частности, показатели $\sigma(РСП)$ и π_{50} могут быть эффективно использованы для оценки качества персонализированного назначения нескольких микронутриентных препаратов. Так, например, для «бюджетного» препарата «Биомакс», имеющего самую низкую среднюю цену – 3,5 ± 0,4 руб/сут., значение $\sigma(РСП)$ составляет 0,48, а π_{50} = 0,69. В «Биомаксе» отсутствуют йод, витамин D3, омега-3 ПНЖК и содержится всего 100 мкг фолиевой кислоты. Дополняя прием «Биомакса» соответствующими препаратами отдельных микронутриентов: фолиевой кислотой («Фолиевая кислота 9 месяцев», средняя цена 3,1 ± 0,1 руб/сут), омега-3 ПНЖК («ОмегаМама», пропорция ДГК:ЭПК 5 : 1, высококачественная субстанция ROPUFA DSM, стоимость 300 мг/сут составляет 12,8 ± 0,4 руб/сут, стоимость минимальной рекомендуемой суточной дозы (800 мг/сут) – 34,5 ± 1,1 руб./сут), йодом («Йодомарин 200», стоимость сут. дозы 200 мкг 1,7 ± 0,1 руб/сут), и препаратом кальция с витамином D3 («Компливит кальций $Д_3$ Форте», 1 таб. – 400 МЕ/сут витамина Д, 500 мг/сут кальция, 3,5 ± 0,3 руб./сут), получаем следующие показатели фармакологического состава данной комбинации – $\sigma(РСП)$ = 0,65 и π_{50} = 0,75. Суммарная стоимость микронутриентной поддержки беременности этой комбинацией препаратов составит 46,3 ± 2,0 руб./сут.

Высокая стоимость комбинации обусловлена, прежде всего, выбором препарата «Омегамама» – единственного препарата омега-3 ПНЖК, субстанция которого имеет европейский сертификат качества (т.н. «Ph/Eur») и разрешена для употребления беременными в Европе и в России.

Сравним стоимость этой комбинации препарата «Биомакс» с препаратом премиум класса «Центрум Матерна» ($\sigma(РСП)$ = 0,56, π_{50} = 0,74, стоимость 31,6 ± 2 руб./сут). Данный препарат также должен быть дополнен омега-3 ПНЖК (дополнительно 600 мг/сут, что составит 25,6 ± 0,8 руб./сут в случае «Омегамама»), кальцием («Компливит кальций Д3 Форте», 3,5 ± 0,3 руб/сут). Суммарная стоимость комбинации составит 60,7 ± 3,1 руб/сут при значениях $\sigma(РСП)$ = 0,60 и π_{50} = 0,77.

Из этих примеров можно сделать несколько важных выводов фармакоэкономического характера. Во-первых, практическое использование препаратов ценовой категории «премиум» все равно требует дополнения другими препаратами (прежде всего, омега-3 ПНЖК). Во-вторых, стоимость комбинации «бюджетного» ВМК, разрешенного к применению во время беременности, гораздо меньше, чем стоимость комбинации с препаратом ценовой категории «премиум». В-третьих, комбинированное применение «бюджетного» препарата имеет оценки фармакологического дизайна $\sigma(РСП)$ и π_{50}, сравнимые с комбинированным применением препарата ценовой категории «премиум».

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В работах выдающихся российских акушеров-гинекологов Л.С. Персианинова (1964) [15] и Н.Л. Гармашевой (1967) [16] сформулирована концепция рассмотрения плода как пациента: ведь опосредовано уже во время беременности через обогащение пита-

ния недостающими микронутриентами возможно влияние на соматическое развитие и формирование нервной системы плода, включая влияние на объемы мозга плода и его лобной доли (абстрактное и логическое мышление), цитоархитектонику коры мозга, плотность фоторецепторов сетчатки формирующегося глаза и многие другие процессы развития. Для микронутриентной коррекции могут быть использованы многочисленные препараты микронутриентов, разрешенные для применения во время беременности. Данные препараты характеризуются различным фармакологическим дизайном и широким диапазоном цен. В проведенном нами фармакоэкономическом исследовании убедительно показано, что наилучшая нутриентная коррекция во время беременности обеспечивается не самым дорогим препаратом, а гибким персонализированным назначением комбинации микронутриентов. При этом использование одного дорогостоящего препарата на основе микронутриентов будет не только экономически невыгодным, но и неэффективным с точки зрения покрытия суточных потребностей в микронутриентах, установленных нормами РФ. Гармоничное применение всех возможных резервов микронутриентной поддержки беременности является практическим воплощением гуманного подхода к плоду как к пациенту.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Спиричев, В.Б. Обогащение пищевых продуктов витаминами и минеральными веществами /Спиричев В.Б., Шатнюк Л.Н., Позняковский В.М. – Новосибирск, 2004. – 547 с.
2. Роспотребнадзор. 2010. www.rospotrebnadzor.ru
3. Применение витаминов у беременных в разных странах /Громова О.А., Торшин И.Ю., Авдеева Н.В., Спиричев В.Б. //Вопр. перинатол., акуш. и гинекол. – 2011. – № 11. – С. 49-52.
4. Нутрициальный подход к профилактике избыточной массы тела новорожденных /Громова О.А., Торшин И.Ю., Тетруашвили Н.К., Сидельникова В.М. //Гинекология. – 2010. – Т. 12, № 5. – С. 54-59.
5. Громова, О.А. Систематический анализ биохимических эффектов эйкозопентаеновой и докозогексаеновой омега-3 ПНЖК на физиологию беременной и развитие плода /Громова О.А., Торшин И.Ю., Юргель И.С. //Трудный пациент. – 2009. – Т. 7, № 1-2. – С. 43-47.
6. Комиссия Европарламента (2010). http://www.europarl.europa.eu/sides/getAllAnswers.do?reference=E-2010-3202&language=EN.
7. Czeizel, A.E. Maternal use of nutritional supplements during the first month of pregnancy and decreased risk of Down's syndrome: case--control study /Czeizel A.E., Puho E. //Nutrition. – 2005. – V. 21(6). – P. 698-704.
8. Воробьев, П.А. Здравоохранение в России 2010: Доклад формулярного комитета /Воробьев П.А. http://www.rspor.ru/mods/news/docs/Doklad_FK.pdf2011.
9. RLSNET®, www.rlsnet.ru
10. Нормы физиологических потребностей в энергии и пищевых веществах для различных групп населения Российской Федерации /Метод. реком. – М., 2008.
11. Громова, О.А. Потриместровый подход к назначению витаминно-минеральных комплексов на основе систематического анализа биологической значимости витаминов и микроэлементов в системе мать – плацента – плод /Громова О.А., Серов В.Н., Торшин И.Ю. //Гинекология. – 2010. – № 6. – С. 12-19.
12. Громова, О.А. Дозирование витамина А при беременности /Громова О.А., Торшин И.Ю. //Вопр. гинекол., акуш. и перинатол. – 2010. – Т. 9, № 2. – С. 86-95.
13. Ребров, В.Г. Витамины, макро- и микроэлементы /Ребров В.Г., Громова О.А. – М., 2008. – 957 с.
14. Подколзин, А.А. Действие биологически активных веществ в малых дозах /Подколзин А.А., Гуревич К.Г. – М., 2002. – 200 с.
15. Персианинов, Л.С. Антенатальная охрана плода /Персианинов Л.С. – М., 1964. – 196 с.
16. Гармашева, Н.Л. Плацентарное кровообращение /Гармашева Н.Л. – Л., 1967. – 254 с.

REFERENCES:

1. Spirichev V.B., Shatnjuk L.N., Poznjakovskij V.M. Food fortification with vitamins and minerals. Novosibirsk, 2004; 547 (In Russian).
2. Rospotrebnadzor. 2010. www.rospotrebnadzor.ru (In Russian)
3. Gromova O.A., Torshin I.Ju., Avdeeva N.V., Spirichev V.B. Use of vitamins in pregnancy in different countries. Voprosy perinatologii, akusherstva i ginekologii. 2011;11: 49-52 (In Russian).
4. Gromova O.A., Torshin I.Ju., Tetruashvili N.K., Sidel'nikova V.M. Nutritsialny approach to the prevention of overweight infants. Ginekologija. 2010; 12 (5): 54-59 (In Russian).
5. Gromova O.A., Torshin I.Ju., Jurgel' I.S. Systematic analysis of the biochemical effects of eicosapentaenoic and docosahexaenoic omega-3 PUFA on the physiology of pregnant and fetal development. Trudnyj pacient. 2009; 7(1-2): 43-47 (In Russian).
6. Komissija Evroparlamenta (2010). http://www.europarl.europa.eu/sides/getAllAnswers.do? reference=E-2010-3202&language=EN (In Russian).
7. Czeizel A.E., Puho E. Maternal use of nutritional supplements during the first month of pregnancy and decreased risk of Down's syndrome: case-control study. Nutrition. 2005; 21(6): 698-704.
8. Vorob'ev P.A. Healthcare in Russia 2010. doklad formuljarnogo komiteta http://www.rspor.ru/mods/news/docs/Doklad_FK.pdf2011 (In Russian)
9. RLSNET®. www.rlsnet.ru
10. Norms of physiological needs for energy and nutrients for different groups of the population of the Russian Federation: metodicheskie rekomendacii. Moskva, 2008 (In Russian).
11. Gromova O.A., Serov V.N., Torshin I.Ju. Potrimestrovy approach to the appointment of vitamin-mineral complexes on the basis of a systematic analysis of the biological significance of vitamins and minerals in the mother – placenta – fetus. Ginekologija. 2010; 6: 12-19 (In Russian).
12. Gromova O.A., Torshin I.Ju. Dosage of vitamin A during pregnancy. Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii. 2010; 9(2): 86-95 (In Russian).
13. Rebrov V.G., Gromova O.A. Vitamins, macro-and micronutrients. Moskva, 2008; 957 (In Russian).
14. Podkolzin A.A., Gurevich K.G. Effect of biologically active substances in small doses ah. Moskva, 2002; 200 (In Russian).
15. Persianinov L.S. Antenatal care in pregnancy. Moskva, 1964; 196 (In Russian).
16. Garmasheva N.L. Placental circulation. Leningrad, 1967; 254 (In Russian).

❊ ❊ ❊

Галактионова М.Ю., Миронова О.И.
Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого, МБУЗ Городская детская больница № 8, г. Красноярск

ОСОБЕННОСТИ ЦЕНТРАЛЬНОЙ ГЕМОДИНАМИКИ ДЕТЕЙ С СИНДРОМОМ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ СЕРДЦА

Цель – изучить особенности гемодинамики у детей с фенотипическими маркерами недифференцированной дисплазии соединительной ткани сердца.
Материал и методы. Проведено клинико-инструментальное обследование 336 детей с фенотипическими признаками ДСТ (уровень стигматизации 8-11 стигм), контрольная группа включала 54 ребенка аналогичного возраста, уровень стигматизации которых не превышал 5 стигм и отсутствовала патология развития сердца.
Результаты. Детям с синдромом соединительно-тканной дисплазии характерны увеличение времени прохождения импульса от синоатриального узла к атриовентрикулярному узлу; у детей с пролабированием трикуспидального клапана отмечались локальные нарушения внутрижелудочковой проводимости ($p = 0,0237$). Выявлено достоверное увеличение средних значений конечного диастолического и ударного объемов у детей основной группы с площадью поверхности тела 1,1 м^2 и более ($p < 0,001$).
Выводы. Сердечно-сосудистая система у детей с соединительно-тканной дисплазией сердца в условиях покоя функционирует напряженно, что позволяет отнести этих детей к угрожаемым по возникновению у них сердечно-сосудистых изменений во взрослом состоянии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: дети; синдром дисплазии соединительной ткани сердца; малые аномалии развития сердца.

Galaktionova M.Yu., Mironova O.I.
Krasnoyarsk State Medical University named after prof. V.F. Voino-Yasenetsky, City children's hospital N 8, Krasnoyarsk

FEATURES OF THE CENTRAL HEMODYNAMICS IN CHILDREN WITH HEART CONNECTIVE TISSUE DYSPLASIA SYNDROME

Aim – to study features of central hemodynamics in children with heart connective tissue dysplasia syndrome.
Material and methods. We carried out complex clinical laboratory, electocardiographic and echocardiographic examination for 336 children with anomalies of heart development and the signs of connective tissue dysplasia is conducted comparative clinic (level of stigmatization 8-11). The control group included 54 children of the similar age which level of stigmatization didn't exceed 5 stigms and there was no pathology of development of heart.
Results. Children with heart connective tissue dysplasia syndrome are characteristic increase in time of passing of an impulse from sinoatrial knot to atrioventricular knot; at children with a prolapse of the trikuspidal valve local violations of intra ventricular conductivity ($p = 0,0237$) were noted. The reliable increase in average values of final diastolic and shock volumes at children of the main group with the surface area of a body 1,1 and more than a sq.m ($p < 0,001$) is revealed.
Conclusions. The cardiovascular system at children with heart connective tissue dysplasia syndrome tensely functions in the conditions of rest that allows to carry these children to threatened on emergence at them cardiovascular changes in an adult condition.

KEY WORDS: children; heart connective tissue dysplasia syndrome; small anomalies of development of heart.

В структуре заболеваний сердечно-сосудистой системы у детей значительное место занимают функциональные нарушения и состояния, связанные с дисплазией соединительной ткани (ДСТ) сердца [1, 2]. Присутствие соединительной ткани во всех органах и системах, общность ее происхождения из мезенхимы с гладкой мускулатурой, кровью и лимфой, ее полифункциональность предполагают многообразие симптоматики недифференцированной ДСТ, связанной с возникновением диспластических изменений, в том числе и в органах кровообращения.

Корреспонденцию адресовать:
ГАЛАКТИОНОВА Марина Юрьевна,
660125, г. Красноярск, ул. Водопьянова, д. 13, кв. 150.
Тел.: +7-906-915-39-85.
E-mail: myugal@mail.ru

К важнейшим висцеральным фенотипическим проявлениям недифференцированной ДСТ относят: пролапс митрального и других клапанов сердца, эктопические хорды желудочков, аневризму аорты и синусов Вальсальвы, двустворчатый аортальный клапан и ряд других изменений, которые могут быть как одиночными, так и множественными. Все эти состояния привлекают пристальное внимание исследователей, что связано с их относительно частой встречаемостью в популяции, а также с высоким риском развития серьезных осложнений и наступления внезапной смерти [3-7].

Клиническая симптоматика у пациентов с аномалиями развития сердца отличается большим разнообразием, что обусловлено количеством и локализацией малых структурных аномалий, а также вегетативной дисфункцией, клинические проявления которой могут быть выраженными в различной степени или вов-

се отсутствовать. При оценке вегетативных показателей более чем у половины обследуемых с ДСТ выявляется снижение функциональных возможностей организма, напряжение механизмов адаптации к различного рода нагрузкам [8, 9].

Практический врач нередко затрудняется объединить множество симптомов воедино и увидеть за частной симптоматикой системную патологию, обусловленную ДСТ, в связи с чем тактика по ведению детей с этой патологией не всегда адекватна.

Цель исследования – изучение гемодинамических особенностей у детей с малыми аномалиями развития сердца и фенотипическими маркерами недифференцированной дисплазии соединительной ткани (ДСТ) сердца.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Проведено комплексное клинико-инструментальное обследование 390 детей (187 мальчиков и 203 девочки) в возрасте от 5 до 15 лет, проживающих в г. Красноярске. Средний возраст обследованных составил 9,60 ± 0,17 лет. Основную группу составили 336 детей с выявленными малыми аномалиями развития сердца и фенотипическими признаками ДСТ (уровень стигматизации 8-11 стигм). Контрольная группа включала 54 ребенка аналогичного возраста, у которых во время эхокардиографического исследования патология развития сердца не выявлена, уровень стигматизации не превышал 5 стигм.

Регистрация ЭКГ проводилась с помощью трехканального электрокардиографа «Fucuda», мегакарта «Siemens» в 12 стандартных отведениях в покое. Кратность исследований определялась особенностями течения заболевания.

Для ультразвуковой диагностики использовался аппарат «Siemens-450» в одномерном и двухмерном режиме с использованием импульсной допплер-ЭхоКГ. Стресс-эхокардиография проводилась по общепринятой методике с использованием аппарата «Aloka 1100» и стресс-системы, состоящей из велоэргометра «Эргомед 840», электрокардиографа «Sicard 440» и монитора «Sicard 440S».

Статистическую обработку результатов проводили с использованием пакета статистического анализа Statistica 7.0. Рассчитывали средние арифметические величины, квадратические ошибки средней, средние квадратические отклонения показателей. Выявляли корреляционные связи количественных показателей гемодинамики сердца с непрерывной изменчивостью, использовали линейную корреляцию Пирсона, тесноту связей показателей описывали коэффициентом корреляции r. Для нахождения различий проведено сравнение средних величин показателей, применяли t-критерий Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В результате проведенного эхокардиографического исследования в основной группе детей было выявлено преобладание таких форм малых аномалий, как изолированный пролапс митрального клапана (ПМК), эктопическая хорда левого желудочка (ЛХЛЖ) и сочетание этих двух вариантов (рис.).

Достаточно часто встречалась дисфункция хордального аппарата сердца (ДХА) – 13,7 %. У 8,3 % детей был диагностирован изолированный пролапс трикуспидального клапана (ПТК), а у 9,8 % детей он сочетался с пролапсом митрального клапана. В ходе эхокардиографического исследования было выявлено преобладание I степени ПМК (157 детей) и только у 4 детей была диагностирована II степень ПМК. В 70,7 % случаев ПМК I степени сочетался с трансмитральной регургитацией I степени. Миксоматозная дегенерация (МД) была выявлена у 7 детей, у всех определялись признаки митральной регургитации II-III степени.

Изучение анамнестических данных показало наличие прямой корреляционной связи между наличием ПМК, ЛХЛЖ, нарушений сердечного ритма и проводимости, полиартритов, нейроциркуляторных дистоний по гипотоническому и кардиальному типам у родственников I-II степени родства и выявлением признаков ДСТ и наличием малых аномалий развития сердца у детей-пробандов (r = 0,68).

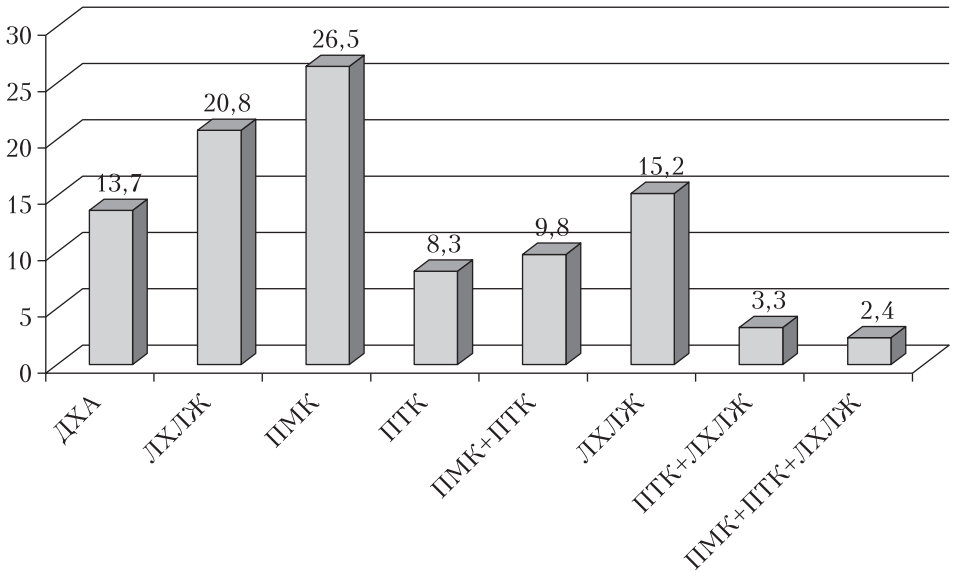
Выявлена зависимость частоты встречаемости субъективных жалоб от формы малых аномалий развития сердца. Так, головные боли, головокружения, боли в сердце чаще отмечались у детей с изолированным ПТК (92,86 %; 57,14 %; 64,29 %, соответственно), изолированным ПМК (70,79 %; 42,70 %; 53,93 %), изолированной эктопической хордой левого желудочка (81,43 %; 44,29 %; 51,43 %) и сочетанием ПМК и ЛХЛЖ (61,29 %; 50,00 %; 46,77 %). Жалобы на снижение работоспособности, повышенную утомляемость чаще предъявляли школьники с изолированным ПТК (78,57 %) и дисфункцией хордального аппарата митрального клапана (76,09 %). Ощущения сердцебиения и перебоев в работе сердца чаще выявлялись при наличии изолированного ПТК (42,85 %) и изолированной ЛХЛЖ (30,00 %). Обморочные состояния чаще выявлялись при изолированном ПТК (25,00 %) и ПМК (13,48 %) и при различных сочетанных формах малых аномалий развития сердца (14,63 % – 16,13 %). При объективном осмотре кожных покровов у 51,49 % детей с ДСТ сердца отмечался белый нестойкий дермографизм, определялся симпатикотонический тип исходного вегетативного тонуса. При аускультации у детей с ДСТ в 90,18 % случаев определялся систолический шум, в контрольной группе – у 28,52 % детей (p = 0,00001).

Сведения об авторах:

ГАЛАКТИОНОВА Марина Юрьевна, доктор мед. наук, доцент, зав. кафедрой поликлинической педиатрии и пропедевтики детских болезней, ГБОУ ВПО КрасГМУ Минздрава России, г. Красноярск, Россия. E-mail: myugal@mail.ru

МИРОНОВА Оксана Ивановна, врач кардиолог, МБУЗ «ГДБ № 8»; аспирант, кафедра поликлинической педиатрии и пропедевтики детских болезней, ГБОУ ВПО КрасГМУ Минздрава России, г. Красноярск, Россия.

Рисунок
Структура выявленных малых аномалий развития сердца у детей с ДСТ (в %)



Как показали наши исследования, для детей с синдромом соединительно-тканной дисплазии были характерны следующие электрокардиографические изменения: тенденция к увеличению продолжительности электрической систолы предсердий и увеличению времени прохождения импульса от синоатриального узла к атриовентрикулярному узлу; у детей с пролабированием трикуспидального клапана достоверно чаще (p=0,0237) отмечались локальные нарушения внутрижелудочковой проводимости. Нарушения ритмической деятельности сердца достоверно чаще регистрировались у детей с малыми аномалиями развития сердца (69,94 % против 27,80 % в контрольной группе, p = 0,0018). Так, синусовая брадикардия преобладала в группе детей с изолированным ПМК (33,39 %) и изолированной ЛХЛЖ (26,74 %) (p < 0,01); синусовая тахикардия встречалась чаще при изолированных аномально расположенных хордах (30,61 %) и изолированном ПМК (27,83 %), несколько реже – при сочетании ПМК и ЛХЛЖ (19,45 %) (p < 0,05). Миграция водителя ритма определялась у 23,16 % детей с сочетанием ПМК и ЛХЛЖ, у 19,28 % – с изолированной формой ПМК, у 15,45 % – с эктопической хордой ЛЖ. Блокады синоаурикулярные, атриовентрикулярные и ножек пучка Гиса встречались преимущественно в случаях изолированного ПМК (58,83 %; p < 0,01). Экстрасистолия отмечалась в большинстве случаев при пролапсах атриовентрикулярных клапанов: изолированном ПМК (36,41 %), изолированном ПТК (27,31 %) и их сочетании (18,27 %). Одинаково часто экстрасистолия выявлялась при ДХА и ЛХЛЖ (9,11 %).

Для изучения состояния внутрисердечной гемодинамики у детей с малыми аномалиями развития сердца нами рассматривались следующие эхокардиографические показатели: конечный диастолический размер левого желудочка, конечный диастолический и ударный объемы левого желудочка. В результате исследования было выявлено достоверное увеличение показателей насосной функции сердца в сравнении с аналогичными у детей контрольной группы (табл. 1). Так, среднее значение конечного диастолического объема в основной группе составило от 67,31 ± 3,78 мл (при ДХА) до 83,19 ± 5,10 мл (при ПТК) против 54,84 ± 3,00 мл (p < 0,001). Среднее значение ударного объема у детей без патологии развития сердца составило 33,44 ± 1,46 мл, в то время как в основной группе детей средние значения этого показателя были достоверно выше, от 43,63 ± 2,23 мл при ДХА до 53,19 ± 3,17 мл при ПТК (p < 0,001). Среднее значение конечного диастолического размера левого желудочка у детей контрольной группы было достоверно ниже аналогичного показателя в основной группе детей и составило 3,54 ± 0,12 см против 3,92 ± 0,10 см при ДХА (p < 0,005) и 4,27 ± 0,12 см при ПТК и сочетании ПМК, ПТК и ЛХЛЖ (p< 0,001).

При исследовании сократительной функции миокарда средние значения фракции выброса, фракции сокращения и скорости сокращения циркулярных волокон достоверных отличий между группами не имели. Отмечалось снижение сократительной функции

Information about authors:

GALAKTIONOVA Marina Yurievna, doctor of medical sciences, professor, head of department of polyclinic pediatrics and propaedeutics of children's diseases, Krasnoyarsk State Medical University by V.F. Voino-Yasenetsky, Krasnoyarsk, Russia. E-mail: myugal@mail.ru

MIRONOVA Oksana Ivanovna, doctor cardiologist, City children's hospital N 8; graduate student, chair of polyclinic pediatrics and propaedeutics of children's diseases, Krasnoyarsk State Medical University by V.F. Voino-Yasenetsky, Krasnoyarsk, Russia.

Таблица 1
Средние значения эхокардиографических параметров детей обследованных групп

Группы обследованных детей		УО, мл	КДО, мл	EF, %	FS, %	MVcf, %	d ЛЖ, см
ПМК (n = 89)	1	49,49 ± 1,84	77,17 ± 2,78	65,02 ± 0,51	35,30 ± 0,40	1,19 ± 0,02	4,14 ± 0,06
ПТК (n = 28)	2	53,19 ± 3,17	83,19 ± 5,10	64,90 ± 0,91	35,36 ± 0,70	1,14 ± 0,03	4,27 ± 0,12
ДХА (n = 46)	3	43,63 ± 2,23 $p_1 < 0,1$ $p_2 < 0,05$	67,31 ± 3,78	64,65 ± 0,55	34,77 ± 0,46	1,17 ± 0,02	3,92 ± 0,10 $p_{1,2} < 0,05$
ЛХЛЖ (n = 70)	4	48,01 ± 1,75	74,39 ± 2,79	65,11 ± 0,57	35,24 ± 0,45	1,15 ± 0,01 $p_1<0,1$	4,16 ± 0,07 $p_3 < 0,05$
ПМК + ЛХЛЖ (n = 51)	5	51,39 ± 2,35 $p_3 < 0,05$	75,42 ± 3,53	65,47 ± 0,73	35,70 ± 0,58	1,22 ± 0,03 $p_2 <0,1$; $p_4 < 0,05$	4,12 ± 0,07
ПТК + ЛХЛЖ (n = 11)	6	47,45 ± 4,08	75,73 ± 7,00	65,48 ± 1,56	35,30 ± 1,26	1,20 ± 0,06	4,07 ± 0,18
ПМК + ПТК + ЛХЛЖ (n = 8)	7	49,88 ± 4,35	78,25 ± 7,73	63,99 ± 1,40	34,79 ± 1,04	1,17 ± 0,05	4,27 ± 0,22
ПМК + ПТК (n = 33)	8	45,19 ± 2,34 $p_2 < 0,05$; $p_5 < 0,1$	68,63 ± 3,92	66,38 ± 0,92 $p_3 < 0,1$	36,29 ± 0,71 $p_3 < 0,1$	1,22 ± 0,05 $p_4 < 0,1$	4,00 ± 0,10 $p_2 < 0,1$
Контроль (n = 54)	9	33,44 ± 1,46 $p_{1,2,3,4,5,6,7,8} < 0,001$	54,84 ± 3,00 $p_{1,2,4,5} < 0,001$; $p_3 < 0,05$; $p_{6,7,8} < 0,01$	64,12 ± 0,79 $p_8 < 0,1$	36,06 ± 1,66	1,23 ± 0,07	3,54 ± 0,12 $p_{1,2,4,5} < 0,001$; $p_{3,8} < 0,05$; $p_6 < 0,1$

миокарда только у детей с признаками миксоматозной дегенерации клапанов.

Анализ результатов эхокардиографического исследования позволил нам выявить зависимость основных гемодинамических показателей насосной и сократительной функций миокарда от пола и массы тела детей с малыми аномалиями развития сердца. Так, была выявлена тенденция к увеличению конечного

Таблица 2
Эхокардиографические показатели насосной и сократительной функций у детей с ДСТ сердца в сравнении с нормативными данными А.С. Воробьева (1999)

Масса, кг	Пол, количество человек	КДР норматив, см	КДР при СДСТ, см	КДО норматив, мл	КДО при СДСТ, мл	УО норматив, мл	УО при СДСТ, мл	EF норматив, %	EF при СДСТ, %
10,1-15,0	М., n = 1	2,7-3,1	3,20	27-38	43,00	18-26	28,00	66,67-68,42	63,67
	Ж., n = 3	2,6-3,0	3,20	25-35	43,00	17-24	28,00	68,00-68,57	63,67
15,1-20,0	М., n = 16	3,1-3,4	3,62 ± 0,08	38-48	55,11 ± 3,19	27-32	32,83 ± 2,32	66,67-71,05	65,01 ± 0,56
	Ж., n = 25	3,0-3,4	3,24 ± 0,08	35-48	42,25 ± 2,25	25-32	28,27 ± 1,65	70,83-71,43	63,97 ± 0,85
20,1-25,0	М., n = 19	3,3-3,5	3,80 ± 0,13	44-51	58,00 ± 2,82	30-31	37,44 ± 1,78	60,78-68,18	65,79 ± 1,63
	Ж., n = 23	3,3-3,5	3,86 ± 0,10	44-51	56,47 ± 2,59	32-35	36,35 ± 1,24	68,63-72,73	66,10 ± 1,22
25,1-30,0	М., n = 26	3,5-3,7	3,87 ± 0,07	51-58	63,76 ± 3,25	35-36	46,16 ± 1,52	62,07-68,63	65,52 ± 0,97
	Ж., n = 23	3,4-3,6	3,76 ± 0,07	48-54	59,33 ± 3,42	35-36	41,83 ± 2,36	66,67-72,92	65,94 ± 1,14
30,1-35,0	М., n = 15	3,8-4,0	4,05 ± 0,09	62-70	72,36 ± 4,42	42-43	46,75 ± 2,58	61,43-67,74	65,83 ± 1,64
	Ж., n = 24	3,6-3,8	3,96 ± 0,05	54-62	69,11 ± 1,96	40-42	43,86 ± 1,65	64,52-74,07	65,81 ± 0,99
35,1-40,0	М., n = 15	4,0-4,5	4,22 ± 0,11	70-92	78,00 ± 4,89	48-62	50,25 ± 3,29	67,39-68,57	64,25 ± 0,86
	Ж., n = 28	3,7-4,0	4,05 ± 0,05	58-70	74,04 ± 2,42	40-48	49,63 ± 1,59	68,57-68,97	66,48 ± 0,73
40,1-45,0	М., n = 14	4,4-4,7	4,27 ± 0,14	88-102	82,91 ± 3,06	63-70	53,73 ± 2,27	68,63-71,59	64,91 ± 1,35
	Ж., n = 16	4,0-4,3	4,43 ± 0,14	70-83	85,38 ± 3,98	50-53	53,57 ± 2,47	63,86-71,43	63,50 ± 1,51
45,1-50,0	М., n = 12	4,4-4,8	4,50 ± 0,19	88-108	96,00 ± 7,08	61-73	63,38 ± 6,46	67,59-69,32	65,63 ± 3,36
	Ж., n = 23	4,0-4,3	4,37 ± 0,11	70-83	88,05 ± 3,13	48-53	57,86 ± 2,31	63,86-68,57	65,67 ± 0,91
50,1-55,0	М., n = 14	4,5-4,8	4,69 ± 0,17	92-108	100,91 ± 5,14	65-73	69,08 ± 2,20	67,59-70,65	64,54 ± 0,73
	Ж., n = 8	4,2-4,5	4,43 ± 0,20	79-92	91,17 ± 4,77	56-62	59,33 ± 3,13	67,39-71,79	63,00 ± 2,54
55,1-60,0	М., n = 23	4,7-4,9	5,10 ± 0,10	102-113	119,22 ± 4,17	72-78	78,10 ± 4,12	69,03-70,59	63,90 ± 0,94
	Ж., n = 8	4,4-4,8	4,60 ± 0,25	83-97	100,80 ± 5,59	58-65	61,20 ± 2,22	67,01-69,88	61,00 ± 1,81

диастолического размера у детей с массой от 10,1 до 35,0 кг; у детей основной группы с массой от 35,1 кг и выше показатели конечного диастолического размера левого желудочка не отличались от аналогичных показателей детей контрольной группы. Показатели ударного объема в основной группе детей с массой тела от 20,1 до 35,0 кг имели незначительные отличия от аналогичных показателей детей контрольной группы в сторону увеличения (табл. 2).

Проведен сравнительный анализ основных гемодинамических показателей в зависимости от площади поверхности тела. В результате сравнения было выявлено достоверное увеличение средних значений конечного диастолического и ударного объемов у детей основной группы с площадью поверхности тела 1,1 м^2 и более ($p < 0,001$). У детей основной группы с площадью поверхности тела 0,6-1,1 м^2 средние показатели КДО также не имели достоверных отличий от аналогичных показателей в контрольной группе детей. При этом значения ударного объема у детей с малыми аномалиями развития сердца и площадью поверхности тела 0,6-1,1 м^2 были достоверно выше, чем в контрольной группе ($p < 0,05$) (табл. 3).

Таблица 3
Гемодинамические показатели обследованных детей в зависимости от площади поверхности тела (M ± m)

Основные гемодинамические показатели		Площадь поверхности тела, м^2		
		0,6-1,0 (n = 169)	1,1-1,5 (n = 149)	1,5 и более (n = 72)
КДР, мм	Основная группа (n = 336)	40,72 ± 3,98 (n = 150)	44,66 ± 2,50 (n = 123)	46,44 ± 0,62 (n = 63)
	Контрольная группа (n = 54)	33,9 ± 1,07 (n = 19)	46,05 ± 3,23 (n = 26)	44,50 ± 1,50 (n = 9)
КДО, мл	Основная группа (n = 336)	55,60 ± 1,37 (n = 150)	79,63 ± 1,41* (n = 123)	115,95 ± 1,35* (n = 63)
	Контрольная группа (n = 54)	50,28 ± 2,64 (n = 19)	64,00 ± 1,69 (n = 26)	87,67 ± 4,67 (n = 9)
УО, мл	Основная группа (n = 336)	36,85 ± 0,84** (n = 150)	52,00 ± 0,94* (n = 123)	66,98 ± 1,86*** (n = 63)
	Контрольная группа (n = 54)	31,65 ± 1,36 (n = 19)	35,67 ± 5,55 (n = 26)	53,67 ± 1,45 (n = 9)

Примечание: * $p < 0,001$; ** $p < 0,05$; *** $p < 0,01$.

Полученные результаты исследования показателей центральной гемодинамики указывают на влияние малых аномалий развития сердца на форму и размеры левого желудочка. Увеличение значений конечного диастолического и ударного объемов левого желудочка свидетельствуют о неблагоприятных изменениях гемодинамики у детей с ДСТ сердца.

Таким образом, сердечно-сосудистая система у детей с соединительно-тканной дисплазией сердца напряженно функционирует в условиях покоя. Об этом свидетельствует высокая частота нарушений сердечного ритма, тенденция к увеличению электрической систолы предсердий и удлинению времени прохождения импульса от СА- к АВ-узлу, что позволяет отнести этих детей к угрожаемым по возникновению у них сердечно-сосудистых изменений во взрослом состоянии.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Терминология, определенная с позиции клиники, классификация врожденной дисплазии соединительной ткани /В.М. Яковлев, Г.И. Нечаева, И.А. Викторова [и др.] //Врожденные дисплазии соединительной ткани: Тез. симпозиума. – Омск, 1990. – С. 3-5.
2. Floppy mitral valve chordae tendineae: histopathologic alterations /Baker P., Bansal G., Boudoulas H. [et al.] //Hum. Pathology. – 1998. – V. 19, N 5. – P. 507-512.
3. Гнусаев, С.Ф. Классификация малых аномалий сердца /Гнусаев С.Ф., Белозёров Ю.М., Виноградов А.Ф. //Вестн. аритмологии. – 2000. – № 18. – С. 76.
4. Кадурина, Т.И. Поражение сердечно-сосудистой системы у детей с различными вариантами наследственных болезней соединительной ткани /Т.И. Кадурина //Вестн. аритмологии. – 2000. – № 18. – С. 87.
5. Mitral valve prolapse: cardiac arrest with long-term survival /Boudoulas H., Schaal S.F., Stang J.M. [et al.] //Int. J. Cardiol. – 1990. – V. 26, N 1. – P. 37-44.
6. Prevalence and clinical determinants of mitral, tricuspid and aortic regurgitation (The Framingham Heart Study) / Singh J., Evans J., Levy D. [et al.] //Am. J. Cardiol. – 1999. – V. 83, N 6. – P. 897-902.
7. Wroblewska-Kaluzewska, M. Arrhythmia and repolarization in children with mitral valve prolapse /Wroblewska-Kaluzewska M., Piorecka-Makula A., Tomik A. //Wiad. Lek. – 2000. – V. 53, N 9-10. – P. 13-17.
8. Гнусаев, С.Ф. Клиническое значение малых аномалий сердца у детей /С.Ф. Гнусаев, Ю.М. Белозеров, А.Ф. Виноградов //Рос. вест. перинатол. и пед. – 2006. – № 4. – С. 20-25.
9. Мартынов, А.И. Характеристика клинической картины у больных с идиопатическим пролабированием митрального клапана и аномально расположенными хордами /А.И. Мартынов //Клин. медицина. – 1996. – № 2. – С. 16-20.

REFERENCES:

1. Jakovlev V.M., Nechaeva G.I., Viktorova I.A. i dr. Terminology defined position with the clinic, the classification of congenital connective tissue dysplasia. Vrozhdennye displazii soedinitel'noj tkani: Tezisy simpoziuma. Omsk, 1990; 3-5 (In Russian).
2. Baker P., Bansal G., Boudoulas H. et al. Floppy mitral valve chordae tendineae: histopathologic alterations. Hum. Pathology. 1998; 19(5): 507-512.
3. Gnusaev S.F., Belozjorov Ju.M., Vinogradov A.F. Classification minor heart anomalies. Vestnik aritmologii. 2000; 18: 76 (In Russian).
4. Kadurina T.I. The defeat of the cardiovascular system in children with different variants of hereditary connective tissue diseases. Vestnik aritmologii. 2000; 18: 87 (In Russian).
5. Boudoulas H., Schaal S.F., Stang J.M. et al. Mitral valve prolapse: cardiac arrest with long-term survival. Int. J. Cardiol. 1990; 26(1): 37-44.
6. Singh J., Evans J., Levy D. et al. Prevalence and clinical determinants of mitral, tricuspid and aortic regurgitation (The Framingham Heart Study). Am. J. Cardiology. 1999; 83(6): 897-902.
7. Wroblewska-Kaluzewska M., Piorecka-Makula A., Tomik A. Arrhythmia and repolarization in children with mitral valve prolapsed. Wiad. Lek. 2000; 53(9-10): 13-17.
8. Gnusaev S.F., Belozerov Ju.M., Vinogradov A.F. The clinical significance of minor heart anomalies in children. Rossijskij vestnik perinatologii i pediatrii. 2006; 4: 20-25 (In Russian).

9. Martynov A.I. Characteristic clinical picture in patients with idiopathic mitral valve prolapse and abnormally located chords. Klinicheskaja medicina. 1996; 2: 16-20 (In Russian).

❊ ❊ ❊

Головкин С.И., Уткин В.А., Красавин Г.Н., Журавлёва И.А., Ващенкова Т.А.
Кемеровская государственная медицинская академия,
МБУЗ «Детская городская клиническая больница № 5»,
г. Кемерово
Российская медицинская академия последипломного образования,
г. Пятигорск

О НЕОБХОДИМОСТИ ОПТИМИЗАЦИИ СХЕМ И СРОКОВ ЛЕЧЕНИЯ НЕОСЛОЖНЁННЫХ КОМПРЕССИОННЫХ ПЕРЕЛОМОВ ПОЗВОНКОВ У ДЕТЕЙ

Оптимальные сроки постельного режима у детей с компрессионными переломами позвонков не определены. В статье представлены результаты изучения функции почек, используя клиренс эндогенного креатинина, цистатин С, липокалин-2, а также особенности минерального обмена у 82 пациентов с переломами позвонков. Доказано, что функция почек снижается начиная с третей недели постельного режима. На третьей, четвёртой неделе достоверно регистрируются потери кальция, магния. Прогрессируют симптомы остеопении и остеопороза. Предлагается оптимизировать программу лечения и сократить сроки постельного режима до трёх недель.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: переломы позвонков; исследование почек; цистатин С; липокалин-2; постельный режим.

Golovkin S.I., Utkin V.A., Krasavin G.N., Ghuravleva I.A., Vashenkova T.A.
Kemerovo State Medical Academy,
Children City Clinical Hospital N 5, Kemerovo
Branch of Northern Caucasus Federal University, Pyatigorsk

ON THE NEED FOR OPTIMIZATION SCHEMES AND DURATION OF TREATMENT OF UNCOMPLICATED COMPRESSION FRACTURES OF THE VERTEBRAE IN CHILDREN

Standard time of bedrest for children with compression fractures of vertebrae have not been justified exhaustively.
We present the test results of the indicators of mineral metabolism and renal function with 82 patients having fractures of vertebrae, including endogenous creatinine clearance, cystatin C, lipokalin-2. It has been proved that during the third – fourth week the calcium and magnesium loss get registered and on the third week of bedrest the renal function declinesSymptoms of osteopathy and osteoporosis start progressing. We suggest the programme of treatment optimization and the time of bedrest reduction.

KEY WORDS: fracturesof vertebrae; bedrest; kidney reaction; cystatin C; lipokain-2.

Традиционные рекомендации в определении оптимальных сроков постельного режима при лечении компрессионных переломов позвонков у детей далеко не во всех аспектах обоснованны, а порой и противоречивы. Пока еще нет достаточно убедительных данных, объективно отражающих риски как избыточно долгих, так и, напротив, неоправданно кратких периодов пребывания таких больных на койке.

Большинство исследователей в качестве объективного аргумента в пользу длительного постельного режима приводят лишь сам факт перелома позвонков и прогнозные сроки их консолидации на четвёртой и последующих неделях с момента травмы. Общепринятая концепция продолжительного постельного режима зачастую увязывается с фактором окончательной консолидации сломанных позвонков и формированием мышечного корсета. Но при этом бесспорных фактов, свидетельствующих о надежном сращении сломанных позвонков, как правило, не приводится. Сторонники же кратковременного срока пребывания на койке аргументируют свою позицию необходимостью своевременного, т.е. раннего, применения корсетов [1].

При этом стандартные «общепринятые» протоколы лечения компрессионных переломов не учитывают сопутствующий «фон» по наличию или отсутствию у пациента проблем в фосфорно-кальциевом обмене и тех или иных форм остеопении [2]. Вынужденная гиподинамия и гипокинезия при традиционных схемах терапии таких больных, как нежелательная составляющая в программе лечения, зачастую не учитывается и не рассматривается [3].

В то же время, особенности метаболизма в целом и, в частности, минерального обмена при переломах

Корреспонденцию адресовать:
ГОЛОВКИН Сергей Иванович,
650003, г. Кемерово, Комсомольский пр., д. 53, кв. 384.
Тел.: +7-905-917-63-58.
E-mail: sorin.serg@mail.ru

позвонков должны рассматриваться как важнейшие составляющие в комплексной оценке состояния пациента, включая анамнез, интервал пребывания в лечебном учреждении, а также и отдалённые результаты. Лишь с учетом этих факторов, на наш взгляд, возможно создание объективных критериев в обосновании сроков стационарного и последующих периодов лечения.

С учётом раскрытия особенностей динамики минерального обмена при строгом постельном режиме и вынужденной гиподинамии весьма существенная роль принадлежит функции почек, как одного из важнейших патогенетических звеньев, где и первичный, и вторичный характер нарушений на интервале ограничения двигательной активности непосредственно связан с протяженностью стационарного лечения. Эти вопросы изучены недостаточно, ответы на них позволили бы объективно оценить риски, сопровождающие традиционные рекомендации по лечению неосложнённых переломов позвонков и наметить пути их устранения.

Цель исследования – обоснование оптимального срока постельного режима у детей с неосложнёнными компрессионными переломами позвонков исходя из состояния минерального обмена, параметров резорбции костной ткани и интегральной оценки функции почек с использованием маркёров цистатин С и липокалин-2.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа основана на анализе клинического материала 82 детей с компрессионными переломами позвонков. Большинство детей (половина от общего числа) в возрасте от 9 до 11 лет (41 пациент). Отдельно и/или в сочетании от общего числа случаев наиболее часто диагностировался перелом пятого грудного позвонка (57,1 %), шестого позвонка (42,8 %) и четвертого грудного (35,7 %). Перелом седьмого и девятого грудных позвонков определялся в 21,4 % случаев, восьмого – в 14,3 %, второго и третьего поясничных – в 7,1 %. Все случаи компрессии верифицированы проведенными МРТ исследованиями. В данную группу не включены случаи с сотрясением и ушибом спинного мозга, прямой травмой почек, а также с первичной уронефрологической патологией, не связанной с травмой позвоночника.

В анализируемой группе, помимо классического сбора анамнеза по механогенезу травмы, оценивали состояние фосфорно-кальцевого обмена, используя сведения, представленные родителями травмированного пациента. При сборе анамнеза акцент делался, с одной стороны, на ответы на вопросы, связанные с рационом питания ребёнка, с другой, – оценивали и анализировали ответы, которые могли бы свидетельствовать о состоянии соединительной ткани ребёнка (ломкость ногтей и волос, цвет эмали зубов и наличие кариеса, рахитические деформации первых лет жизни), а также на физическую активность и антропометрические данные. Процентное соотношение по опрашиваемым позициям позволило с определённой степенью достоверности высказаться об исходных параметрах обмена кальция и его скрытом дефиците [4].

Известно, что оценка минерального обмена без анализа функционального состояния почек не позволит достоверно оценить патогенез возможных отклонений, именно поэтому оценка суммарной функции почек у больных оказалась обязательной составляющей исследования. Для оценки осморегулирующей функции почек в остром периоде травмы (3-10 сутки) и в динамике (23-30 сутки) проводилась проба Зимницкого. Также оценивали скорость клубочковой фильтрации (КФ) по клиренсу эндогенного креатинина (КЭК). Канальцевую реабсорбцию (КР) вычисляли по формуле $КР = (КФ - V) / КФ \times 100$.

Параллельно для диагностики нарушения суммарной функции почек, а именно клубочковой фильтрации, функции ренальных канальцев. использовали тест-набор для определения цистатина С человека и липокалина-2 в сыворотке крови иммуноферментным методом. Исследование проводили при поступлении и на четвёртой неделе постельного режима.

Определяли содержание электролитов в крови и их суточную экскрецию с мочой. Калий и натрий плазмы крови и в моче определяли методом плазменной фотометрии, ионы хлора – фотометрически, неорганический фосфор, кальций и магний – фотометрически с молибдатом аммония наборами «ABBOT» на биохимическом анализаторе «ARCHITECT» красителем и ксилидиловым синим, соответственно.

Исследование маркера костной резорбции (оксипролин – ОП) провели однократно у 15 детей контрольной группы, а у 62 больных группы сравнения в начале лечения и спустя 4 недели постельного режима. Исследование проведено из суточного диуреза с использованием фотоэлектрического концентрационного колориметра КФК-2МП.

Сведения об авторах:

ГОЛОВКИН Сергей Иванович, доктор мед. наук, профессор, кафедра детских хирургических болезней, ГБОУ ВПО КемГМА Минздрава России, г. Кемерово, Россия. E-mail: sorin.serg@mail.ru

УТКИН Владимир Александрович, доктор мед. наук, профессор, кафедра управления в технических и биомедицинских системах, Пятигорский филиал Северо-Кавказского федерального университета, г. Пятигорск, Россия. E-mail: vladuk@mail.ru

КРАСАВИН Григорий Николаевич, врач высшей категории, ортопед-травматолог, МБУЗ ДГКБ № 5, г. Кемерово, Россия. E-mail: grig966@yandex.ru

ЖУРАВЛЁВА Ирина Анатольевна, врач высшей категории, зав. клинико-диагностической лабораторией, МБУЗ ДГКБ № 5, г. Кемерово, Россия. E-mail: mdkbБ-kdl@mail.ru

ВАЩЕНКОВА Татьяна Андреевна, врач высшей категории, врач-лаборант, клинико-диагностическая лаборатория, МБУЗ ДГКБ № 5, г. Кемерово, Россия. E-mail: mdkbБ-kdlim@mail.ru

Пациентов включали в исследование только с их согласия и информированного согласия родителей (законных представителей) в соответствии с принципами Хельсинкской декларации Всемирной ассоциации врачей «Этические принципы проведения научных и медицинских исследований с участием человека» с поправками 2000 года и в соответствии со статьями 19, 20, 22 ФЗ от 21.11.2011 № 323 «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации».

Статистическая обработка материала выполнена на ПЭВМ IBM PC класса Pentium в среде Windows XP. Элементарные сопоставления показателей положения и рассеяния выборочных данных реализованы с применением статистических приложений табличного процессора Excel лицензионного пакета Office 2003. Непараметрические сравнения по критериям Вилкоксона и «знаков» выполнены с привлечением медико-статистического пакета AtteStat [5], lic. Microsoft Part No. 001-001-0021RU.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Наиболее часто переломы позвоночника возникали у детей, которые вели достаточно пассивный образ жизни, много времени проводили за компьютером, не вели регулярный физически активный образ жизни, не занимались в спортивных секциях. По антропометрическим данным 49 пациентов из 82 травмированных (59,7 %) были нормостенического телосложения, 19 (23,2 %) – гиперстенического типа, а 14 детей (17,1 %) имели избыточную массу тела (на 10 % больше возрастной нормы).

Однообразное питание с дефицитом кальция в продуктах питания были у 67,7 % детей, а те или иные симптомы патологии соединительной ткани в виде избыточного сечения волос, ломкости ногтей, изменений эмали зубов, кариеса были отмечены у 19,3-41,9 % травмированных. Суммарная оценка клинических данных показала, что 93,5 % травмированных имели скрытый дефицит кальция и наличие остеопении.

По-видимому, это один из неблагоприятных патогенетических факторов, которым в определённой степени можно объяснить легкость, с которой порой возникает компрессия позвонков даже при минимальной травмирующей силе.

В остром периоде травмы у 9 из 82 больных (10,9 %) определялась кратковременная микрогематурия (2-3 эритроцита в п. зр), которая была у пациентов при разных локализациях перелома, от верхнего до нижнего – грудного. В острый период травмы установлено снижение минутного диуреза (М = 0,54 мл/мин), КФ составила 1,19 мл/с/м^2, КР – 98,7 %. .При отсутствии общих гемодинамических сдвигов от кровопотери, шока, нарушений системы гемостаза снижение КЭК, по-видимому, следует связать с кратковременным спазмом в результате нервно-рефлекторного и гуморального влияния на сосуды почки.

К окончанию второй недели с момента травмы КЭК был равен 1,24 мл/с/м^2. Таким образом, в течение двух недель отмечалась стабильность в работе почек, что подтверждалось показателями КЭК. Однако на 23-30 сутки КЭК достоверно снижался и составил 0,82 мл/с/м^2, на пятой неделе КЭК сохранял тенденцию к снижению – 0,78 мл/с/м^2, КР – 97 %. Таким образом, критический период, начиная с которого функциональное состояние почек ухудшалось, приходился на окончание третьей и начало четвёртой недели строгого постельного режима.

Исследования показали, что в основе нарушения функции почек в остром периоде травмы лежат сосудисто-циркуляторные расстройства, которые подтверждаются исследованием КФ. В то же время, снижение КЭК, начиная с четвёртой недели, усугубляется другими факторами, связанными с гиподинамией. Подтвердить достоверность высказанной гипотезы позволили результаты дальнейшего параллельного исследования маркёров почечной функции цистатина С и липокалина-2, оксипролина и электролитов.

Известно [6, 7], что цистатин С относят к ранним маркёрам нарушения КФ. При анализе полученных данных (табл. 1) придавали значение не абсолютным значениям цистатина С и липокалина-2, а динамике этих показателей. Значения липокалина-2 не зависят от фильтрационной функции почек. Липокалин-2 – биомаркёр, соединение, секретируемое, в том числе, и канальцевым эпителием, нарастание значений свидетельствует о нарушениях функции проксимального отдела нефрона. Становится очевидным, что увеличение синтеза липокалина-2 в клетках проксимальных канальцев будет свидетельствовать об их дисфункции и ишемии почечной ткани [8-10]. Таким образом, интегральная оценка проведенных исследований подтвердила факт снижения фильтрационной функции почек в динамике, а по оценке значений липокалина-2 – дисфункцию проксимального отдела нефрона.

Information about authors:

GOLOVKIN Sergey Ivanovich, doctor of medical sciences, professor, chair of children's surgical diseases, Kemerovo State Medical Academy, Kemerovo, Russia. E-mail: sorin.serg@mail.ru

UTKIN Vladimir Aleksandrovich, doctor of medical sciences, professor, chair of management in technical and biomedical systems, Pyatigorsk Branch of Northern Caucasus Federal University, Pyatigorsk, Russia. E-mail: vladuk@mail.ru

KRASAVIN Grigory Nikolaevich, doctor of higher category, orthopedist-traumatologist, Children City Clinical Hospital N 5, Kemerovo, Russia. E-mail: grig966@yandex.ru

ZHURAVLYOVA Irina Anatolyevna, doctor of higher category, head of kliniko-diagnostic laboratory, Children City Clinical Hospital N 5, Kemerovo, Russia. E-mail: mdkbb-kdl@mail.ru

VASHCHENKOVA Tatyana Andreevna, doctor of higher category, laboratory doctor, kliniko-diagnostic laboratory, Children City Clinical Hospital N 5, Kemerovo, Russia. E-mail: mdkbb-kdlim@mail.ru

Таблица 1
Исследование маркёров почечной функции и костной резорбции

Статистический анализ	Цистатин	Липокалин-2	Оксипролин
Среднее (M ± m):			
- на 3-10 сутки	524,15 ± 37,15	66,86 ± 7,36	8,37 ± 1,05
- на 23-30 сутки	622,08 ± 68,97	109,89 ± 13,96	5,03 ± 0,39
Критерий Стьюдента	не значим	p < 0,005	p < 0,001
Отличие дисперсий по Фишеру	p < 0,02	p < 0,01	p < 0,01
Критерий знаков	не значим	p < 0,01	p < 0,001
Критерий Вилкоксона	не значим	p < 0,01	p < 0,001

Необходимо отметить, что патологическая динамика в функциональном состоянии почек клинически никак себя не проявляет. В связи с этим, на первый план выступает задача адекватной оценки риска нарушения функции почек, в особенности с учётом проведенных исследований биомаркёров. Полученные данные могут иметь прогностическое значение в оценке (хотя и косвенно) адаптивных возможностей организма ребёнка при вынужденной гиподинамии.

Первоначальное предположение о роли гиподинамии и гипокинезии как о неблагоприятных факторах, влияющих на целостную систему адаптации, нашло своё подтверждение в ходе исследования ОП (табл. 1). Исходный уровень в суточном количестве мочи в контрольной группе оказался 8,11 мг/сут и не отличался от исходного значения пациентов с переломами при поступлении, т.е. на момент начала лечения.

С учетом, что половина всего количества коллагена находится в костях, где его метаболизм происходит быстрее, логично предположить, что увеличение свободного ОП будет свидетельствовать о нарушении динамического равновесия между деструкцией и биосинтезом коллагена в сторону относительного превалирования процессов его деградации и, в целом, о снижении скорости биологического оборота данного белка.

При анализе количества экскретируемого ОП на этапе лечения оказалось не увеличение выведения, а его уменьшение. Таким образом, ожидаемого повышения уровня свободного ОП, который бы свидетельствовал о прогрессировании остеопении, не происходит. В то же время установлено, что клинические симптомы потери кальция, а именно сильные боли в пяточных костях при вертикализации пациентов, к концу четвертой недели были у большинства больных – 77 из 82 (93,9 %).

Уменьшение ОП в динамике можно объяснить следующим. ОП – один из основных показателей обмена коллагена в организме. Коллаген же, в свою очередь, выполняет множество функций, одной из которых является морфогенетическая, обеспечивающаяся посредством фибробластов и гаммааминогликанов, недостаточная активность которых и будет выражаться в снижении концентрации свободного ОП. Таким образом, по уровню ОП можно косвенно судить о содержании коллагена и состоянии метаболизма соединительной ткани. В случаях почечных дисфункций происходит нарушение динамического равновесия между продукцией и распадом коллагена и общий уровень ОП снижается, позиционируя себя как маркёр морфологических ренальных нарушений.

Второй фактор, объясняющий снижение ОП – это объективное снижение функции почек, а именно КФ в динамике. Можно предположить, что процессы превалирования деградации коллагена происходят циклически и зависят от многих факторов. Процессы стимуляции биосинтеза коллагена и превалирование процессов деструкции происходят циклически и по времени длительно. Возможно, это один из факторов продолжительного периода консолидации перелома, полноценного и окончательного восстановления структуры и формы компримированного позвонка.

Содержание электролитов в крови (табл. 2) оставалось в целом стабильным, но уровень Са в остром периоде снизился от 2,4 ммоль/л до 2,29 ммоль/л к концу третьей недели. Аналогичная, хоть и не подтвержденная статистически, тенденция отмечена и по фосфору, где от исходного значения 1,64 ммоль/л к третьей-четвертой неделе с момента травмы наблюдалось уже 1,53 ммоль/л.

Отклонения в электролитном обмене находились в прямой зависимости от длительности постельного режима. Так клиренс фосфатов (C_P) при поступлении был равным 0,124 мл/с/м^2, канальцевая реабсорбция фосфатов ($КР_P$) составила 92,7 %, к концу третьей недели C_P оставался неизменным – 0,126 мл/с/м^2, $КР_P$ – 89,9 %. Иная тенденция отмечалась со стороны выделения кальция (C_{Ca}). Исходный клиренс кальция C_{Ca} – 0,0045 мл/с/м^2, фильтрационный кальций E_{Ca} – 0,0388 ммоль/100 мл, к окончанию третьей недели, соответственно, C_{Ca} – 0,0186 мл/с/м^2 (p = 0,0121), фильтрационный кальций E_{Ca} – 0,067 ммоль/100 мл (p = 0,0112). Исследования, проведенные выборочно, на пятой неделе травмы и постельного режима, подтверждали продолжающуюся тенденцию потери кальция и значительные колебания фосфор-кальцевого коэффициента в моче – снижение до 4,5 при исходном 18,7.

Данные сравнительного анализа содержания электролитов в моче представлены в таблице 3. Экскреция электролитов с мочой оказалась подвержена зна-

Таблица 2
Данные сравнительного анализа содержания электролитов в крови

Электролиты крови (ммоль/л)	Na	K	Cl	Ca	P	Mg
На 3-10 сутки (n = 82)	131 ± 1,46	4,4 ± 0,09	101,7 ± 5,7	2,4 ± 0,01	1,64 ± 0,04	0,9 ± 0,09
На 23-30 сутки (n = 62)	130 ± 1,21	4,36 ± 0,1	107,9 ± 8,1	2,29 ± 0,01	1,53 ± 0,09	0,99 ± 0,08
Отличие по Стьюденту	Не значимо	Не значимо	Не значимо	t = 7,778, p < 0,001	Не значимо	Не значимо

Таблица 2
Данные сравнительного анализа содержания электролитов в крови

Электролиты в моче (ммоль/л)	Na	K	Cl	Ca	P	Mg
На 3-10 сутки (n = 76)	72,2 ± 9,9	26,2 ± 8,6	179,4 ± 24,6	1,21 ± 0,18	22,6 ± 3,6	0,97 ± 0,01
На 23-30 сутки (n = 54)	40,2 ± 7,7	58,4 ± 4,9	186,2 ± 18,2	3,29 ± 0,28	14,9 ± 3,5	1,05 ± 0,02
Отличие по Стьюденту	t = 2,551, p < 0,05	t = 3,253, p < 0,01	Не значимо	t = 6,248, p < 0,001	Не значимо	t = 3,578, p < 0,001

чительным колебаниям по сравнению с исходным уровнем, выходящим по отдельным ингридиентам за пределы нормы, как в остром периоде, так и в динамике: гипонатриурия, гиперкалиурия, гипермагниурия. Отклонения в электролитном обмене также находились в прямой зависимости от длительности постельного режима. Подтверждением служило повышение кальциуреза, клиренса и фильтрационного кальция в динамике. Отсутствие существенных колебаний ионов в плазме крови, наряду с результатами других исследований, позволяют связать отклонения в электролитном обмене с первичными, а именно приобретенными функциональными нарушениями почек.

Таким образом, исследования электролитного обмена, наряду с клинико-лабораторными исследованиями, свидетельствуют о нарушении гомеостатической функции почек. Кроме того, длительное ограничение двигательной активности приводит к развитию деминерализации костей, не являются исключением при этом и позвонки позвоночного столба. Прогрессирование процессов остеопении приводит у ряда детей к развитию симптомов остеопороза, что подтверждается повышенным выделением кальция и магния с мочой и клинически болями в пяточных костях при вертикализации к окончанию четвёртой, началу пятой недели строгого постельного режима.

Проведенные исследования свидетельствуют о том, что повышенный кальциурез и магниурез связан с нарушением кальциевого и магниевого гомеостаза и, в значительной степени, с дисфункцией проксимальных канальцев, о чём свидетельствуют исследования липокалин-2, гипермагниурия, снижение реабсорбции фосфатов. В то же время, не исключаем развитие и других патогенетических факторов. Так, продолжительная гиперкальциурия может ещё более усугубить фильтрационную функцию почек и, как следствие, способствовать ещё большему снижению скорости КФ [11].

По сути, в ходе продолжительной гиподинамии и гипокинезии формируется порочный круг, в котором находятся во взаимосвязи и во взаимодействии, с одной стороны, продолжительный постельный режим с ограничением двигательной активности, а с другой – функциональные почечные нарушения. Несмотря на, казалось бы, адекватное лечение, у детей пргрессирует остеопения, появляются симптомы остеопороза, развитие которого в дальнейшем, у взрослых, является разрушительным в психологическом и социальном аспекте [12].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основе интегральной оценки данных изучения динамики электролитов минерального обмена, маркёра костной резорбции и суммарной функции почек уточнены особенности некоторых функциональных систем у пациентов в момент острого периода травмы позвоночника и в течение времени относительной стабилизации.

Нарушение фильтрационной функции почек происходит к концу третьей и четвёртой недели строгого постельного режима. Изменения клиренса эндогенного креатинина, динамика концентраций цистатина С, липокалина-2, нарастающий кальциурез и магниурез, а также выделение оксипролина мочи, суммарно отражают не только состояние костного метаболизма, но и роль почек при этих сложных процессах.

При этом не исключается, что в отдельных случаях длительное сохранение этих нарушений может привести к структурно-функциональным изменениям почек, а именно, изменениям нефрона по типу травматического интерстициального нефрита. Выявленные изменения нарушений костного метаболизма, функции почек протекают, по сути, бессимптомно на фоне клинического благополучия, Однако длительно существующие функциональные нарушения не обязательно коррелируют с безопасными и незначимыми последствиями.

Проведенные исследования обнаружили серьёзные риски, сопровождающие пациента в период наблюдения, от момента травмы до окончания стационарного периода лечения. Исследования показали, что планировать программу лечения больного с компрессионным переломом позвонков следует с учётом анамнеза и особенностей «остеопенического» фона пациента. По-видимому, требуется оптимизировать сроки строгого постельного режима, сократить период гиподинамии до трёх недель, вертикализировать детей в начале четвёртой недели в индивидуально подобранном корсете, не прекращая интенсивных занятий ЛФК.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Елистратов, С.М. Компрессионные переломы позвоночника у детей /Елистратов С.М., Тяжелков А.П. //Ортоп., травматол. – 1986. – № 10. – С. 14-17.
2. Метальников, А.И. Реабилитация детей с компрессионными переломами тел позвонков на фоне остеопенического синдрома: автореф. дис. ... канд. мед. наук /А.И. Метельников. – Барнаул, 2008. – 22 с.

3. Зеленский, И.А. Показатели минеральной плотности костной ткани (МПК) у жителей Екатеринбурга и Свердловской области: автореф. дис. ... канд. мед. наук /И.А. Зеленский. – М., 2007. – 21 с.
4. Коровина, Н.А. Профилактика остеопении у детей и подростков с риском развития остеопороза /Н.А Коровина, Т.Н. Творогова //Леч. врач. – 2006. – № 6/7. – С. 1-10.
5. Гайдышев, И.П. Анализ и обработка данных: Спец. справ. /Гайдышев И.П. – СПб., 2001. – 752 с.
6. Комарова, О.В. Цистатин С как маркёр почечных функций у детей с ХБПРДО /Комарова О.В., Цыгик А.Н., Кучеренко А.Г. //Нефрол. и диализ. – 2010. – Т. 12, № 4. – С. 271-274.
7. Hall, A. Structural basis for the biological specificity of cystatin C /Hall A. //J. of Biol. Chem. – 1995. – V. 270. – P. 5115-5121.
8. Mishra, J. Identification of neutrophil gelatinase-associated Lipocalin as a novel urinary early biomarker for ischemic renal injury /Mishra J. //Clin. J. Am. Soc. Nephrol. – 2003. – V. 14. – P. 2534-2543.
9. Schmidt-Ott, K.M. Neutrophil gelatinaseassociated lipocalin-mediated iron traffic in kidney epithelia /Schmidt-Ott K.M., Mori K., Kalandadze A. //Curr. Opin. Nephrol. Hypertens. – 2006. – V. 15. – P. 442-449.
10. Bennett, M. Urine NGAL predicts severity of acute kidney injury after cardiac surgery: a prospective study /Bennett M., Dent C.L., Ma Q. //Clin. J. Am. Soc. Nephrol. – 2008. – N 3. – P. 665-673.
11. Эндокринология: пер. с англ. /под ред. Н. Лавина. – М., 1999. – 404 с.
12. Gold, D.T. The clinical of vertebral fracture: quality of life women with osteoporosis /Gold D.T. //Bone. – 1996. – V. 18, Issue N 3. – P. 185-189.

REFERENCES:

1. Elistratov S.M., Tjazhelkov A.P. Vertebral compression fractures in children. Ortopedija, travmatologija. 1986; 10: 14-17 (In Russian).
2. Metal'nikov A.I. Rehabilitation of children with compression fractures of the vertebral bodies on the background of osteopenic syndrome: avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Barnaul, 2008; 22 (In Russian).
3. Zelenskij I.A. Indicators of bone mineral density (BMD) in residents of Ekaterinburg and Sverdlovsk region: avtoref. dis. ... kand. med. nauk. Moskva, 2007; 21 (In Russian).
4. Korovina N.A., Tvorogova T.N. Prevention of osteopenia in children and adolescents at risk of developing osteoporosis. Lechashhij vrach. 2006; 6/7: 1-10 (In Russian).
5. Gajdyshev I.P. Analysis and data processing: Special'nyj spravochnik. Sankt-Peterburg, 2001; 752 (In Russian).
6. Komarova O.V., Cygik A.N., Kucherenko A.G. Cystatin C as a marker of renal function in children with HBPRDO. Nefrologija i dializ. 2010; 12(4): 271-274 (In Russian).
7. Hall A. Structural basis for the biological specificity of cystatin C. J. of Biol. Chem. 1995; 270: 5115-5121.
8. Mishra J. Identification of neutrophil gelatinase-associated Lipocalin as a novel urinary early biomarker for ischemic renal injury. Clin. J. Am. Soc. Nephrol. 2003; 14: 2534-2543.
9. Schmidt-Ott K.M., Mori K., Kalandadze A. Neutrophil gelatinaseassociated lipocalin-mediated iron traffic in kidney epithelia. Curr. Opin. Nephrol. Hypertens. 2006; 15: 442-449.
10. Bennett M., Dent C.L., Ma Q. Urine NGAL predicts severity of acute kidney injury after cardiac surgery: a prospective study. Clin. J. Am. Soc. Nephrol. 2008; 3: 665-673.
11. Endocrinology: per. s angl. /pod red. N. Lavina. Moskva, 1999; 404 (In Russian).
12. Gold D.T. The clinical of vertebral fracture: quality of life women with osteoporosis. Bone. 1996; 18(3): 185-189.

❊ ❊ ❊

Сурина М.Н., Артымук Н.В., Зеленина Е.М.
Кемеровская государственная медицинская академия,
Департамент охраны здоровья населения Кемеровской области,
г. Кемерово

ОСНОВНЫЕ ПРОБЛЕМЫ ОКАЗАНИЯ ПОМОЩИ ПРИ АКУШЕРСКИХ КРОВОТЕЧЕНИЯХ В КЕМЕРОВСКОЙ ОБЛАСТИ

На протяжении многих лет оценка состояния службы родовспоможения проводилась традиционно путем анализа материнской смертности. Но в последнее время анализ случаев тяжелой материнской заболеваемости или «near miss» («почти потерянные» или «едва не погибшие») показал дополнительные преимущества по сравнению с изучением материнской летальности.

Цель исследования – выявить основные социально-гигиенические и клинические особенности женщин с массивными кровотечениями и проблемы оказания им специализированной медицинской помощи в Кемеровской области.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ историй родов пациенток с массивной кровопотерей в Кемеровской области. Методом сплошной выборки проанализированы 188 историй родов пациенток, родоразрешенных в Кемеровской области, за период 2010-2011 гг.

Результаты. Больше половины «едва не погибших» женщин, страдали экстрагенитальными (56,4 %) и гинекологическими (47,9 %) заболеваниями, в анамнезе было в среднем по 2 аборта, 25 % пациенток были с избыточной массой тела и 16,9 % случаев – с ожирением, треть женщин имели никотиновую зависимость. Беременность у этих пациенток осложнилась угрозой прерывания беременности, анемией, низкой плацентацией. Установлена высокая частота применения при беременности спазмолитических (33,5 %) и токолитических (15,4 %) препаратов. Основной проблемой оказания медицинской помощи пациенткам, родоразрешенным путем операции кесарева сечения, была неверная тактика инфузионно-трансфузионной терапии (50 %); при родоразрешении пациенток через естественные родовые пути – несоблюдение этапности оказания помощи (44,4 %), а также неверная тактика утеротонической терапии при лечении гипотонического кровотечения.

Заключение. Основной проблемой оказания специализированной акушерско-гинекологической помощи пациенткам с акушерскими кровотечениями в Кемеровской области было несоблюдение региональных клинических протоколов (63,3 %). В 48,4 % случаев выявлена неверная тактика инфузионно-трансфузионной терапии, в 22,8 % – несвоевременность оперативного лечения, в 29,2 % – неадекватность оценки объема кровопотери, в 20,7 % – нарушение этапности оказания помощи.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: near miss; акушерские кровотечения; проблемы оказания помощи.

Surina M.N., Artymuk N.V., Zelenina E.M.
Kemerovo State Medical Academy,
Department of Health in the Kemerovo region, Kemerovo

THE MAIN PROBLEMS IN OBSTETRIC CARE FOR OBSTETRIC HEMORRHAGE IN KEMEROVO REGION

For many years, assessment of obstetrics service traditionally performed by analysis of maternal mortality. But recently, the analysis of cases of severe acute maternal morbidity or «near miss» cases («almost lost» or «almost dead») showed additional advantages compared with the study of maternal mortality.
The purpose of the study was to identify the main socio-hygienic and clinical characteristics of women with massive bleeding, and problems with providing them a specialized medical care in the Kemerovo region.
Materials and methods. Retrospective analysis of patient's cases with massive hemorrhage was conducted in the Kemerovo region. 188 delivery cases were analyzed for the period 2010 to 2011 by continuous sampling method.
Results. More than half of near miss women suffered from extragenital (56,4 %), and gynecological diseases (47,9 %), had 2 abortions in average, a quarter of patients were overweight (25 %) and obese (16,9 %), a third of women had nicotine dependence. Pregnancy was complicated by threatened abortion, anemia and low placentation. Pharmacotherapy in these patients during the pregnancy: a large number of spasmolytic (33,5 %) and tocolytic (15,4 %) drugs. The main problem of medical care to patients, who were delivered by cesarean section, was the wrong tactic of infusion-transfusion therapy (50 %); among patients who were delivered vaginally – the failure of stage-by-stage approach in assistance (44,4 %), as well as the wrong tactic of uterotonic therapy in managing hypotonic hemorrhage.

KEY WORDS: near miss; obstetric hemorrhage; main problems of obstetric care.

Материнская смертность – это один из самых интегрированных показателей репродуктивного здоровья населения. Считается, что анализ региональных особенностей материнской смертности позволяет найти резервы для ее снижения [1]. На протяжении многих лет оценка состояния службы родовспоможения проводилась традиционно путем анализа материнской смертности [2]. Но в последнее время анализ случаев «near miss» («почти потерянные» или «едва не погибшие») показал дополнительные преимущества по сравнению с изучением материнской летальности [3]. «Near miss» – это пациентки с органной дисфункцией, требующие интенсивной терапии и перевода в реанимационное отделение и которые погибли бы при отсутствии оказания соответствующего лечения [4]. Материнские случаи «едва не погибших» женщин также определяются как случаи женщин, близких к смерти из-за осложнений, возникших во время беременности, родов или в течение 42 дней после родов, но выживших [5]. В практике пациентки считаются «near miss», когда они выжили после угрожающего жизни состояния (полиорганной дисфункции или недостаточности) [6].

Акушерские кровотечения продолжают оставаться ведущей причиной материнской заболеваемости и смертности, 140-160 тыс. женщин умирают ежегодно. Установлено, что каждые 4 минуты от послеродового кровотечения умирает одна женщина. Акушерские кровотечения являются единственной и наиболее значимой причиной материнской смертности во всем мире, составляя 30 % всех материнских потерь [7]. В исследовании Taly A. (2004) за 6-месячный период в 2001 году по изучению причин состояний «near miss» (n = 100) и материнской смертности (n = 16) было выявлено, что первичными акушерскими факторами материнской смертности явились кровотечения (43,7 %), гипертензия (18,8 %), а также экстрагенитальные заболевания матери (25,1 %). Наиболее частыми причинами состояний, приводящих к состоянию near-miss, были: кровотечение (60 %), тяжелая гипертензия (34 %) и сепсис (4 %) [1].

В развитых странах материнская смертность является редким явлением. Учитывая низкий уровень материнской смертности, для оценки материнского риска и качества акушерской помощи должны быть использованы другие маркеры. Одним из таких маркеров является поступление пациента в отделение интенсивной терапии. В исследовании Helen L. и соавт. (2012) за 5-летний период проанализированы 308 историй пациенток. Выявлено, что большинство пациенток поступили в реанимационное отделение в связи с акушерским кровотечением (30,9 %), гипертоническими расстройствами (16,2 %), инфекцией (14,2 %) и заболеваниями сердца (9,3 %) [8]. Donati и соавт. (2012) опубликовали исследование, в которое были включены 1259 случаев «near miss»; 70 % женщин потребовали лечение в палате интенсивной терапии после оперативного родоразрешения путем кесарева сечения. Основными причинами состояния «near miss» были акушерские кровотечения/ДВС-синдром (40 %) и гипертензивные состояния (29 %) [9].

Согласно данным литературы, большинство исследований за последние годы в отношении случаев «near miss» показывают, что основной причиной дан-

Корреспонденцию адресовать:
СУРИНА Мария Николаевна,
650029, г. Кемерово, ул. Ворошилова, 22а,
ГБОУ ВПО КемГМА Минздрава России.
Тел. 8 (3842) 39-22-15; +7-905-960-10-01.
E-mail: masha_surina@mail.ru

ного состояния в первую очередь является акушерское кровотечение [10]. При анализе материнской смертности за 10-летний период (1998-2007 гг.) в Кемеровской области выявлено, что акушерские кровотечения находятся на третьем месте в структуре материнских потерь и их доля составляет 15,9 % [11].

Цель исследования – выявить основные социально-гигиенические и клинические особенности женщин с массивными кровотечениями и проблемы оказания им специализированной медицинской помощи в Кемеровской области.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен ретроспективный анализ 188 историй родов пациенток с массивной кровопотерей в Кемеровской области за 2010-2011 гг. Методом сплошной выборки проведен анализ историй родов пациенток, у которых кровопотеря после родов через естественные родовые пути, а также оперативных родов путем операции кесарева сечения, составила 1000 мл и более. Критерием включения явилась массивная кровопотеря во время беременности, в родах и после родов. Количество историй родов пациенток, родоразрешенных путем операции кесарева сечения, составило 152, через естественные родовые пути – 36. Общая кровопотеря у данной группы пациенток после всех проведенных оперативных вмешательств, составила в среднем 1678,14 ± 911,98 мл. Средняя кровопотеря после оперативных родов и всех дальнейших оперативных вмешательств составила (Me) 1655,59 ± 947,08 мл; средняя кровопотеря у пациенток, которым проводились повторные оперативные вмешательства, составила 3300 мл с интерквартильным размахом 1900 – 4000 мл. Кровопотеря после естественных родов составила 1773,33 ± 738,24 мл.

Статистический анализ данных проводился с использованием пакета прикладных программ Microsoft Office Excel 2003 (лицензионное соглашение 74017-640-0000106-57177) и StatSoft Statistica 6.1 (лицензионное соглашение BXXR006D092218FAN11). Количественные данные представлены центральными тенденциями и рассеянием: среднее значение (M), стандартное отклонение (s) признаков, имеющих приближенно нормальное распределение, медиана (Me) и интерквартильный размах (25-й и 75-й процентили) в случае распределения, отличного от нормального.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В таблице 1 представлена социально-гигиеническая и клиническая характеристика женщин с массивными акушерскими кровотечениями.

Таблица 1
Социально-гигиенические и клинические особенности «едва не погибших» женщин с массивными акушерскими кровотечениями

Показатель	Группа (n = 188)	Интерквартильный размах, Доверительный интервал (ДИ)
Средний возраст	28 лет	25-33 (25-75 квартили)
Брак:		
- зарегистрирован	68,3 %	95% ДИ 61,2-74,7
- не зарегистрирован	25,6 %	95% ДИ 19,7-32,4
- одинокая	6,1 %	95% ДИ 6,5-10,6
Образование:		
- среднее	65,8 %	95% ДИ 57,7-72,9
- высшее	32,8 %	95% ДИ 25,8-40,9
Репродуктивный возраст:		
- юный	5,3 %	95% ДИ 2,9-9,5
- активный	76,1 %	95% ДИ 69,5-81,6
- поздний	18,6 %	95% ДИ 13,7-24,8
Средний возраст начала половой жизни	18 лет	16-19 (25-27 квартили)
Не пользовались методами контрацепции	27,1 %	95% ДИ 21,2-33,9
Избыточная масса тела	25 %	95% ДИ 19,1-31,9
Ожирение, из них:	16,9 %	95% ДИ 12,0-23,2
- I степени	65,5 %	95% ДИ 47,4-80,1
- II степени	27,6 %	95% ДИ14,7-45,7
- III степени	6,9 %	95% ДИ 1,9-21,9
Инфекции	6,0 %	95% ДИ 3,6-10,8
Гепатит В	1,0 %	95% ДИ 0,5-4,0
Гепатит С	3,2 %	95% ДИ 1,4-6,7
Гепатит В,С	0,5 %	95% ДИ 0,09-2,9
ВИЧ	0,5 %	95% ДИ 0,09-2,9
Наркомания	7,5	95% ДИ 2,9-17,8
Табакокурение	32,1	95% ДИ 21,1-45,5
Туберкулез	1,9	95% ДИ 0,3-9,9
Экстрагенитальные заболевания	56,4 %	95% ДИ 49,2-63,3
Гинекологические заболевания	47,9 %	95% ДИ40,8-54,9
Миома тела матки	25,0 %	95% ДИ 15,5-37,7
Рубец на матке	21,3 %	95% ДИ 16,1-27,6
Медицинские аборты в анамнезе	45,2	95% ДИ 38,3-52,4
Выкидыши в анамнезе	15,4 %	95% ДИ10,9-21,3
Прерывание беременности в позднем сроке	0,5 %	95% ДИ 0,1-2,9
Акушерское кровотечение в анамнезе	3,7 %	95% ДИ 1,8-7,5
Антенатальная гибель плода	6,0 %	95% ДИ 3,6-10,8

Средний возраст пациенток составил 28 лет. Большинство пациенток были городскими жительницами – 87,8 %. Более половины пациенток были ак-

Сведения об авторах:

СУРИНА Мария Николаевна, аспирант, кафедра акушерства и гинекологии № 2, ГБОУ ВПО КемГМА Минздрава России, г. Кемерово, Россия. E-mail: masha_surina@mail.ru

АРТЫМУК Наталья Владимировна, доктор мед. наук, профессор, зав. кафедрой акушерства и гинекологии №2, ГБОУ ВПО КемГМА Минздрава России, г. Кемерово, Россия. E-mail: artymuk@gmail.com

ЗЕЛЕНИНА Елена Михайловна, канд. мед. наук, зам. начальника, Департамент охраны здоровья населения Кемеровской области, г. Кемерово, Россия. E-mail: zelenina@kuzdrav.ru

тивного репродуктивного возраста. 32,1 % женщин имели иные факторы, влияющие на состояние здоровья, такие как наркомания (7,5 %), треть пациенток страдали никотиновой зависимостью. Среди экстрагенитальных заболеваний преобладали заболевания сердечно-сосудистой системы (29,2 %), глаз (15,9 %) и мочевыделительной системы (15,9 %).

Средний возраст начала половой жизни у пациенток составил 18 лет. Барьерные методы контрацепции применяли всего четыре женщины, внутриматочную контрацепцию использовали две пациентки, комбинированные оральные контрацептивы – 3,7 %. Гинекологический анамнез у данной группы пациенток был отягощен медицинскими абортами, в среднем 2 аборта (25-й квартиль – 1, 75-й квартиль – 3). Гинекологическими заболеваниями страдали практически половина пациенток. Среди гинекологических заболеваний преобладали опухолевые (61,5 %) и воспалительные (32,6 %) заболевания. Среди воспалительных заболеваний чаще регистрировались хронический сальпингит и оофорит (65,5 %). Среди опухолевых процессов преобладала миома матки (62,5 %). У одной пациентки был диагностирован рак шейки матки.

Таблица 2
Особенности течения беременности и фармакотерапии во время беременности «едва не погибших» пациенток с массивными акушерскими кровотечениями (в %)

Особенности течения беременности	Группа (n = 188)	Доверительный интервал [95% ДИ]
Угроза прерывания беременности	34,5	28,1-41,62
Гестационная анемия	31,3	25,1-38,3
Преэклампсия	8,5	5,3-13,3
Низкая плацентация	27,1	21,2-33,9
Предлежание плаценты	10,1	6,5-15,2
Многоводие	3,7	1,8-7,4
Многоплодная беременность	4,2	2,1-8,1
Высокий паритет (родов более 5)	2,6	1,1-6,0
Применение токолитиков	15,4	10,9-21,2
Применение спазмолитиков	33,5	27,1-40,5
Применение дезагрегантов	15,4	10,9-21,2
Применение гестагенов	14,3	10,0-20,0
Применение сульфата магния	9,0	6,0-14,6
Применение других лекарственных средств	63,8	56,7-70,3
Не принимали лекарственные препараты	21,2	16,0-27,6

Во время настоящей беременности в женской консультации наблюдались 92 % пациенток. Только у 19,6 % женщин беременность протекала без осложнений. Беременность в результате ЭКО была у двух пациенток. В таблице 2 представлены осложнения беременности, особенности фармакотерапии во время беременности у пациенток с массивной кровопотерей.

Наиболее часто беременность осложнялась гестационной анемией, угрозой прерывания беременности, а также низкой плацентацией и предлежанием плаценты. 78,8 % женщин получали в течение беременности различные лекарственные препараты: более трети женщин – спазмолитические препараты, зарегистрирована высокая частота назначения дезагрегантов, гестагенов и сульфата магния.

Особенности фармакотерапии при беременности и в родах имеют существенное влияние на риск послеродовых кровотечений. Применение спазмолитических, токолитических препаратов, а также медикаментов без доказанной эффективности, без показаний к назначению, как во время беременности, так и в родах, увеличивают риск развития послеродовых кровотечений [12]. По данным Бэйтмана Б.Т. и соавт. (2012) также установлено, что рутинное назначение сернокислой магнезии у пациенток с преэклампсией и эклампсией вызывает побочный эффект, влияющий на способность сокращения матки в послеродовом периоде; это также может влиять на установленную взаимосвязь между гипертензией во время беременности и массивным послеродовым кровотечением, вызванным атонией [13].

В основном у пациенток данной группы роды были в срок – у 71,5 %, преждевременные – у 25,5 % женщин, запоздалые – у 5 пациенток. Роды осложнялись дородовым излитием околоплодных вод (20,7 %), аномалиями родовой деятельности (18,3 %).

Среди 152 пациенток, родоразрешенных путем операции кесарева сечения, в плановом порядке были госпитализированы 16,5 %, экстренно – 83,5 %. Основным показанием к операции кесарева сечения была преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты – у 42,8 %. Медиана кровопотери до прибытия в стационар составила в среднем 300 мл (200 – 350 мл). Медиана времени от поступления в стационар с кровотечением до начала операции составила 30 минут (22,5 – 57,5 мин), медиана времени от начала кровотечения до операции – 40 минут с интерквартильным размахом 20 – 120 минут. Наличие рубца на матке явилось показанием к операции у 24,3 % женщин. Продолжительность первого периода родов до операции (Me) была небольшая и составила в среднем 8 часов с интерквартильным размахом от 5 до 12 часов. Среди осложнений в родах чаще регистрировались дородовое излитие околоплодных вод – 18,4 %, слабость родовой дея-

Information about authors:

SURINA Maria Nikolaevna, postgraduate student, department of gynaecology and obstetrics N 2, Kemerovo State Medical Academy, Kemerovo, Russia. E-mail: masha_surina@mail.ru

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

ZELENINA Elena Michailovna, candidate of medical sciences, deputy head, Kemerovo Region Health Care Department, Kemerovo, Russia. E-mail: zelenina@kuzdrav.ru

тельности – 9,8 %, дискоординация родовой деятельности – 3,2 %, клинический узкий таз – 7,2 %, антенатальная гибель плода – 6,6 %, хориоамнионит наблюдался в трех случаях.

Операция кесарева сечения проводилась под ЭТН в 65,8 % случаев, ДЭА использовалась в 34,2 %. В среднем продолжительность операции кесарева сечения составила 60 минут (Me) с интерквартильным размахом 40 – 90 мин. Осложнения во время операции были у 26,3 % рожениц, среди которых 25 % – гипотоническое кровотечение, в 1 случае имел место гистопатический разрыв нижнего сегмента матки с переходом на шейку матки с формированием забрюшинной гематомы. Травма сосудистых пучков была диагностирована у 7 пациенток. Медиана объема кровопотери во время кесарева сечения составила 1100 мл (1000 – 1500 мл).

Утеротоническая терапия во время операции проведена согласно региональным протоколам 67,8 % женщин [14]. Расширение объема операции проводилось у 24,3 % женщин, в том числе субтотальная гистерэктомия – у 14 пациенток, тотальная гистерэктомия – у 15, лигирование маточных сосудов – в 3 случаях, перевязка внутренней подвздошной артерии – у 4 пациенток, у одной пациентки была проведена сальпингоовариоэктомия.

Кровопотеря после расширения объема операции (Me) составила 1200 мл с интерквартильным размахом 1000 – 1725 мл. Медиана введенного физиологического раствора составила 750 мл (550 – 1375 мл), раствора рингера – 800 мл (500 – 1000 мл), СЗП составила 830 мл (532,5 – 1415 мл), эритроцитарной массы – 547,5 мл (492,5 – 1037 мл). Послеоперационный период в 9,9 % случаев осложнился гипотоническим кровотечением. Кровопотеря составила (Me) 500 мл (300 – 800 мл).

Релапаротомия проводилась у 9,2 % женщин, во время которой в трех случаях осуществлялись ревизия, дренирование, гемостаз; в 6 случаях проведена тотальная гистерэктомия, в 1 случае – перевязка подвздошных сосудов, опорожнение гематомы, ревизия, гемостаз, а также введение энзапроста в мышцу матки. При этом показаниями к релапаротомии послужили: в 4 случаях внутрибрюшное кровотечение, в 10 случаях – гипотоническое кровотечение, в 2 случаях – подапоневротическая гематома, в одном случае – несостоятельность рубца на матке. Объем кровопотери на операции (Me) составил 1100 мл с интерквартильным интервалом от 600 до 1800 мл (1300 мл; 1000 – 2900 мл).

У 4 пациенток была проведена третья релапаротомия, во время которой в 2 случаях проводилось лигирование маточных сосудов, у одной пациентки – аднексэктомия и удаление культи шейки матки.

Общая кровопотеря у пациенток, которые перенесли несколько вхождений в брюшную полость с целью достижения адекватного хирургического гемостаза, составила (Me) 3300 мл (1900 – 4000 мл).

ДВС-синдром развился у 7 женщин, матка Кувелера – у 4-х, ранение мочеточников и эмболия околоплодными водами – у одной пациентки.

После проведенного анализа выявлено, что региональные протоколы соблюдались только в 38,2 % случаях. Следует отметить, что в 50 % случаев у этих пациенток регистрировалась неверная тактика инфузионно-трансфузионной терапии.

Согласно данным литературы, анализ смертей от кровотечений при беременности и во время родов свидетельствует, что фактически в каждом таком случае неблагоприятный исход определяет сочетанное влияние объективных и субъективных факторов. Объективные факторы включают фоновые экстрагенитальные заболевания, осложнение беременности и родов предлежанием плаценты, преждевременной отслойкой плаценты, placentaaccrete, задержкой последа и его частей, гестозом, анемическим синдромом и др. К субъективным факторам относятся: недооценка объективных факторов и их роли как провокаторов кровотечения и плохой переносимости кровопотери, недооценка кровопотери и ситуации в целом, неправильная и запоздалая помощь во всех направлениях. Это неверный выбор метода родоразрешения, несвоевременность и неверный выбор методов остановки маточного кровотечения, ошибки трансфузионно-инфузионной тактики, ошибки профилактики и лечения коагулопатии и др. [15].

Пациентки, родоразрешенные через естественные родовые пути (n = 36), в 83,3 % случаях были первородящими, рубец на матке имели 8,3 % женщин. Роды у данной группы пациенток осложнились дородовым излитием околоплодных вод (30,6 %), слабостью родовой деятельности (8,3 %), дискоординацией родовой деятельности (2,7 %), хориоамнионитом (5,5 %). Антенатальная гибель плода была зарегистрирована у двух пациенток. Продолжительность родов (Me) составила 8,1 часов с интерквартильным размахом от 7,5 до 8,7. Однако четверть пациенток получили в родах лечение окситоцином 25 %, тогда как диагноз слабости родовой деятельности был установлен только у 8,3 % женщин; в первом периоде родов назначались препараты с недоказанной эффективностью и безопасностью (гинипрал, энзапрост, рибоксин) у 8,4 %, спазмолитические препараты – у 19,4 %. Обезболивание родов проводилось путем наложения ДПА у 16,7 %, ПВА – у 13,9 %; промедол применяли в 5,6 % случаев, реланиум – в 8,3 %. Практически все роды через естественные родовые пути осложнились ранним гипотоническим кровотечением (97,2 %).

Известно, что структура причин материнской смертности на 33 % состоит из управляемых факторов. Доминируют кровотечения, сепсис и гестоз. Гипотонические кровотечения всегда поддаются терапии, но без коррекции гемостаза справиться с массивными кровотечениями крайне трудно. Традиционные мероприятия по остановке кровотечения остаются незыблемыми, но они должны дополняться современными методами [16].

Среди традиционных существующих методов профилактики и остановки кровотечения у данной группы пациенток наружный массаж применялся у 58,3 %, бимануальная компрессия матки – у 11,1 %, массаж

матки на кулаке – у 8,3 % женщин. Ручное отделение и выделение последа было проведено в 13,9 % случаев, инструментальная и ручная ревизия полости матки – в 91,7 %.

Всем пациенткам проводилась утеротоническая терапия с целью остановки гипотонического кровотечения. Внутримышечно окситоцин вводился в 52,8 % случаев, внутривенно – в 86,1 %, метилэргометрин – в 47,2 %, энзапрост внутривенно – в 19,4 %, мизопростол ректально – в 11,1 % случаев.

В среднем длительность (Me) утеротонической терапии до принятия решения о хирургическом гемостазе составила 45 минут (21,3 – 60 мин). Экстренная лапаротомия с целью достижения хирургического гемостаза была проведена в 44,4 % случаев. Длительность операции составила 120 минут (100 – 157,5 мин). У 8,3 % женщин операция осложнилась гипотоническим кровотечением, у 2,8 % – травмой сосудистых пучков.

Во время оперативного вмешательства с целью хирургического гемостаза в 3 случаях было проведено лигирование сосудов, в 8 (22 %) – тотальная гистерэктомия, в 1 (2,7 %) – наложение гемостатического шва по Б-Линчу, в 1 случае – аднексэктомия, в 1 случае – субтотальная гистерэктомия была проведена.

Введение утеротоников во время операции согласно региональному протоколу зарегистрировано у 30,6 % женщин. Следует отметить, что у каждой пятой пациентки энзапрост вводился внутривенно.

Медиана объема кровопотери во время операции составила 1300 мл (1000 – 1500 мл). Расширение объема операции проводилось у 2 женщин. Средняя общая кровопотеря после родов (Me) составила 1500 мл (1200 – 2025 мл). С целью восполнения ОЦК и коррекции анемии в среднем (Me) объем СЗП составил 510 мл (442,5 – 680 мл), эритроцитарной массы – 496 мл (490 – 506 мл).

После проведения анализа историй родов пациенток, родоразрешенных через естественные родовые пути, протокола оказания помощи при кровотечении следует отметить, что только в 8,3 % случаев соблюдался региональный протокол.

В таблице 3 представлены основные проблемы оказания помощи пациенткам, родоразрешенным на территории Кемеровской области за период 2010-2011 гг.

Таким образом, наибольшее количество массивных кровотечений в Кемеровской области происходит при оперативном родоразрешении. Почти в половине случаев причиной массивной кровопотери при беременности является преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, а непосредственно при операции – наличие рубца на матке. Основная причина кровотечения при родах через естественные родовые пути – гипотония матки. Главной проблемой оказания специализированной акушерско-гинекологической помощи этим пациенткам в Кемеровской области было несоблюдение клинических протоколов (63,3 %); при операции кесарева сечения – неверная тактика инфузионно-трансфузионной терапии (50 %), что, вероятно, во многом было обусловлено недооценкой объема кровопотери при массивных кровотечениях, а также дефектами организации помощи (отсутствие запасов препаратов крови, современных установок для подготовки СЗП и т.д.) При родоразрешении пациенток через естественные родовые пути основной проблемой было несоблюдение этапности оказания помощи (44,4 %), а также неверная тактика утеротонической терапии при лечении гипотонического кровотечения, применение недостаточных доз утеротонических препаратов, нарушение режимов и пути введения.

Таблица 3
Основные проблемы оказания помощи «едва не погибшим» пациенткам с массивным кровотечением в Кемеровской области, % [95% ДИ]

Проблема	Роды через естественные родовые пути (n = 152)	Кесарево сечение (n = 36)	Все пациентки (n = 188)
Несоблюдение региональных протоколов	61,8 [53,9-69,1]	91,7 [78,1-97,1]	63,3 [56,2-69,8]
Неверная оценка объема кровопотери	28,3 [21,7-35,9]	33,3 [20,1-49,6]	29,2 [23,2-36,1]
Запоздалое оперативное вмешательство	21,1 [15,3-28,2]	27,7 [15,8-43,9]	22,8 [17,4-29,3]
Неверная тактика ИТТ	50,0 [42,1-57,8]	41,6 [27,1-57,8]	48,4 [41,3-55,5]
Нарушение этапности оказания помощи	15,1 [10,3-21,6]	44,4 [29,5-60,4]	20,7 [15,5-27,1]

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, женщины с массивными акушерскими кровотечениями характеризовались отягощенным соматическим и акушерско-гинекологическим анамнезом, имели множество иных неблагоприятных факторов, влиявших на состояние здоровья. Беременность у этих женщин часто осложнялась гестационной анемией, угрозой прерывания беременности, а также низкой плацентацией и предлежанием плаценты, большинство пациенток получали агрессивную медикаментозную терапию во время беременности и в процессе родов (спазмолитические препараты, дезагреганты, гестагены, сульфат магния и окситоцин). Основной причиной массивной кровопотери при беременности является преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, при операции кесарева сечения – наличие рубца на матке, при родах через естественные родовые пути – гипотония матки.

Основной проблемой оказания специализированной акушерско-гинекологической помощи этим пациенткам в Кемеровской области было несоблюдение клинических протоколов (63,3 %). В 48,4 % случаев выявлена неверная тактика инфузионно-трансфузионной терапии, в 22,8 % – несвоевременность оперативного лечения, в 29,2 % – неадекватность оценки объема кровопотери, в 20,7 % – несоблюдение этап-

ности оказания помощи. Основной проблемой оказания медицинской помощи пациенткам, родоразрешенным путем операции кесарева сечения, была неверная тактика инфузионно-трансфузионной терапии; при родоразрешении пациенток через естественные родовые пути — несоблюдение этапности оказания помощи, а также неверная тактика утеротонической терапии при лечении гипотонического кровотечения. В целом анализ случаев тяжелой материнской заболеваемости («near miss») дает ценную информацию о проблемах оказания акушерской помощи, что может позволить создать более детальные протоколы по профилактике развития акушерских кровотечений, а также методах их остановки.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Taly, Anju Maternal Intensive Care and Near miss Mortality in Obstetrics /Anju Taly, Shashi Gupta, Neeta Jain //J. Obstet. Gynec. Ind. – 2004. – V. 54, N 5. – P. 478-482.
2. Severe acute maternal morbidity: a pilot study of a definition for a near-miss /Mantel G.D., Buchmonn E., Rees H. et al. //Br. J. Obstet. Gynec. – 1998. – V. 105. – P. 985-990.
3. Can enquiries into severe acute maternal morbidity act as a surrogate for maternal death enquiries? /Pattinson R.C., Buchmann E., Mantel G. et al. //BJOG. – 2003. – V. 110. – P. 889-893.
4. Maternal near-miss towards a standard tool for monitoring quality of maternal health care /Say L., Souza J.P., Pattinson R.C. and WHO working group on Maternal Mortality and Morbidity classifications //Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaec. – 2009. – V. 23(3). – P. 287-296.
5. Obstetric near-miss and maternal mortality in maternity university hospital, Damascus, Syria: a retrospective study /Almerie Y., Almerie M.Q., Matar H.E. et al. //BMC Pregnancy Childbirth. – 2010. – V. 10. – P. 65.
6. A simple chest drain gone wrong: a near miss! /Ricky Frazer, Crawford Deane, Ramsey Sabit //BMJ Case Reports. – 2011. – doi:10.1136/bcr.12.2010.3563.
7. World Health Organization: Maternal Mortality in 2000: Estimates Developed by WHO, UNICEF, and UNFPA. – Geneva, World Health Organization, 2004.
8. A fifteen-year retrospective review of obstetric patients requiring critical care /H.L. Barrett, R. Devin, S. Clarke et al. //Obstet. Med. – 2012. – V. 5. – P. 166-170.
9. Obstetric near-miss cases among women admitted to intensive care units in Italy /S. Donati, S. Senatore, A. Ronconi and Regional Maternal Mortality Working Group //Acta Obstet. Gynec. Scand. – 2012. – V. 91(4). – P. 452-457.
10. Near-miss maternal mortality: cardiac dysfunction as the principal cause of obstetric intensive care unit admissions /Small M.J., James A.H., Kershaw T. et al. //Obstet. Gynec. – 2012. – V. 119(2). – P 250-255.
11. Зеленина, Е.М. Анализ материнской смертности в Кемеровской области за десятилетний период /Зеленина Е.М., Тришкин А.Г., Артымук Н.В. //Мать и Дитя в Кузбассе. – 2008. – № 2(33). – С. 3-5.
12. Drotaverine hydrochloride for augmentation of labor /Singh K.C., Jain P., Goel N., Saxena A. //Int. J. Gynaec. Obstet. – 2004. – V. 84(1). – P. 17-22.
13. The epidemiology of postpartum hemorrhage in a large, nationwide sample of deliveries /B.T. Bateman, M.F. Berman, L.E. Riley, L.R. Leffert //Anesth. Analg. – 2010. – V. 110. – P. 1368-1373.
14. Лечебно-диагностические и организационные мероприятия при акушерских кровотечениях: клинич. протоколы /Артымук Н.В., Григорук Н.П., Григорьев Е.В. и др. //Мать и Дитя в Кузбассе. – 2013. – Спецвыпуск № 1. – С. 68-78.
15. Репина, М.А. Материнская смертность при акушерских кровотечениях и проблемы маточного гемостаза /Репина М.А. //Журн. акуш. и жен. бол. – 2011. – № 3. – С. 18-23.
16. Серов, В.Н. Пути снижения акушерской патологии /В.Н. Серов //Акуш. и гинекол. – 2007. – № 5. – С. 8-12.

REFERENCES:

1. Maternal Intensive Care and Near miss Mortality in Obstetrics. AnjuTaly, Shashi Gupta, Neeta Jain. J. Obstet. Gynec. Ind. 2004; 54(5): 478-482.
2. Mantel G.D., Buchmonn E., Rees H. et al. Severe acute maternal morbidity: a pilot study of a definition for a near-miss. Br. J. Obstet.Gynec. 1998; 105: 985-990.
3. Pattinson R.C., Buchmann E., Mantel G., Schoon M., Rees H. Can enquiries into severe acute maternal morbidity act as a surrogate for maternal death enquiries? BJOG. 2003; 110: 889-893.
4. Say L., Souza J.P., Pattinson R.C. and WHO working group on Maternal Mortality and Morbidity classifications. Maternal near miss-towards a standard tool for monitoring quality of maternal health care. Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaec. 2009; 23(3): 287-296.
5. Almerie Y., Almerie M.Q., Matar H.E., Shahrour Y., Al Chamat A.A., Abdulsalam A. Obstetric near-miss and maternal mortality in maternity university hospital, Damascus, Syria: a retrospective study. BMC Pregn. Childbirth. 2010; 10: 65.
6. Ricky Frazer, Crawford Deane, Ramsey Sabit. A simple chest drain gone wrong: a near miss! BMJ Case Reports. 2011; doi:10.1136/bcr.12.2010.3563.
7. World Health Organization: Maternal Mortality in 2000: Estimates Developed by WHO, UNICEF, and UNFPA. Geneva, World Health Organization, 2004.
8. Helen L. Barrett, Ruth Devin, Sophie Clarke, Marloes Dekker Nitert, Robert Boots, Narelle Fagermo, Leonie K. Callaway, Karin Lust. A fifteen-year retrospective review of obstetric patients requiring critical care. Obstet. Med. 2012; 5: 166-170.
9. Donati S., Senatore S., Ronconi A. and Regional Maternal Mortality Working Group. Obstetric near-miss cases among women admitted to intensive care units in Italy. Acta Obstet.Gynec.Scand. 2012; 91(4): 452-457.
10. Small M.J., James A.H., Kershaw T., Thames B., Gunatilake R., Brown H. Near-miss maternal mortality: cardiac dysfunction as the principal cause of obstetric intensive care unit admissions. Obstet Gynec. 2012; 119(2): 250-255.
11. Zelenina E.M., Trishkin A.G., Artymuk N.V. Analysis of maternal mortality in the Kemerovo region during the decade. Mat' i Ditja v Kuzbasse. 2008; 2(33): 3-5 (In Russian).
12. Singh K.C., Jain P., Goel N., Saxena A. Drotaverine hydrochloride for augmentation of labor. Int. J. Gynaec. Obstet. 2004; 84(1): 17-22.
13. Bateman B.T., Berman M.F., Riley L.E., Leffert L.R. The epidemiology of postpartum hemorrhage in a large, nationwide sample of deliveries. Anesth. Analg. 2010; 110: 1368-1373.
14. Artymuk N.V., Grigoruk N.P., Grigor'ev E.V. i dr. Medical diagnostic and organizational arrangements for obstetric hemorrhage: Klinicheskie protokoly. Mat' i Ditja v Kuzbasse. 2013; Specvypusk 1: 68-78 (In Russian).
15. Repina M.A. Maternal mortality for obstetric hemorrhage and uterine problems hemostasis. Zhurnal akusherstva i zhenskih boleznej. 2011; 3: 18-23 (In Russian).
16. Serov V.N. Ways to reduce obstetric pathology. Akusherstvo i ginekologija. 2007; 5: 8-12 (In Russian).

❊ ❊ ❊

Багаутдинова Н.В., Диких Э.Р., Синевич О.Ю.
Омский государственный педагогический университет, г. Омск

О ЗДОРОВЬЕСБЕРЕЖЕНИИ В УСЛОВИЯХ ИНФОРМАТИЗАЦИИ ОБРАЗОВАНИЯ

В статье рассматриваются вопросы сохранения здоровья учащихся школ в условиях информационного общества, а также выявляются принципы построения здоровьесберегающего образовательного процесса современной школы.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: информационное общество; интернет; информатизация образования; качество образования; здоровьесбережение.

Bagautdinova N.V., Dikikh E.R., Sinevich O.Yu.
Omsk State Pedagogical University, Omsk

ABOUT THE HEALTH–SAVING IN THE CONDITIONS OF EDUCATION INFORMATIZATION

In the article questions of saving of pupils' health of schools in the conditions of information society are considered. Also the principles of creation of health saving educational process of modern school are revealed.

KEY WORDS: information society; internet; education informatization; quality of education; health-saving.

Происходящие социокультурные изменения обуславливают становление нового этапа развития общества. Ежегодно увеличиваются объемы информации, циркулирующей в социуме, стремительно развиваются информационные технологии, развиваются информационные услуги, все больше людей занято в области производства и обработки информации. Этот этап развития социума еще только осмысляется учеными: одни утверждают, что общество вступило в новую эру — эру информационного общества; другие же полагают, что процессы, происходящие в социуме, свидетельствуют о происходящей в обществе информатизации, при этом ничуть не приуменьшая роль информации для современного человека. Но в любом случае, можно утверждать, что информация становится наиболее важным ресурсом жизнеобеспечения общества, а способность удовлетворять информационные потребности — наиболее важной способностью человека современного общества.

Сильное влияние информационных технологий на современное общество приводит к изменению традиционных сфер коммуникаций. Интернет становится не только средством для безбарьерного общения людей разных городов, стран, культур, но и площадкой для организации образовательного процесса современной школы. Большинство образовательных технологий реализуются посредством сети Интернет.

Нами были выделены неоспоримые достоинства использования Интернета в образовательном процессе современной школы:

1. Комфортная и привычная для школьников среда. Внешний вид окна (интерфейс), способы коммуникации, организация и содержание контента изучены подростком и полностью понятны ему, что объясняется длительным опытом использования.
2. Широкие возможности совместной деятельности. Совместное планирование и наполнение учебного контента, собственных электронных образовательных ресурсов, сервисы Интернет дают школьникам возможность поделиться тем, чему они научились, и тем, что обнаружили интересного в сети, не только со своими одноклассниками и учителем, но и со всем миром.
3. Возможность организации непрерывного обучения. Возможность постоянного взаимодействия школьников и учителей в сети в удобное для них время обеспечивает непрерывность учебного процесса, появляется возможность более детальной организации работы индивидуально с каждым из учеников. Кроме этого, дискуссии, обсуждения, диалоги, начатые во время урока, могут быть продолжены в сети, что позволяет школьникам больше времени находиться в процессе обсуждения учебных вопросов, что обеспечивает более тщательное освоение материала и активную позицию ученика в процессе обучения. Информационная поддержка учебного курса в сети позволяет подросткам, пропустившим занятие, не выпадать из образовательного процесса, принимать участие в обсуждениях и выполнять задания из дома.
4. Широкие демонстрационные возможности. Обучение с использованием социальных сетей позволяет преодолеть технические трудности оснащения классов необходимым оборудованием для демонстрации наглядных материалов в электронном виде: файлом, ссылкой на скачивание файла из файлообменника, ссылкой для просмотра уже загруженного файла учитель беспрепятственно делится с учениками, а те, в свою очередь, имеют возможность ознакомится с содержанием файла в любое удобное время.

Безусловно, новое время диктует новые требования к организации образовательного процесса. Нель-

Корреспонденцию адресовать:
БАГАУТДИНОВА Наталья Валентиновна,
644099, г. Омск, Набережная Тухачевского, д. 14,
ФГБОУ ВПО ОмГПУ Минобрнауки России.
Тел.: +7-965-979-09-90.
E-mail: nv.bagautdinova@mail.ru

зя умалять достоинств современных образовательных технологий, базирующихся на информационном взаимодействии участников образовательного процесса, в том числе и опосредованном. Но при этом зачастую упускается из виду, что, кроме неоспоримых достоинств технологий, базирующихся на использовании сети Интернет, существуют вопросы сохранения здоровья участников этого процесса, формирование их культуры здоровья при внедрении информационных компьютерных технологий (ИКТ) в процесс обучения и воспитания.

Как свидетельствует официальная статистика [1], среди школьников к 1-й группе здоровья (практически здоровые) могут быть отнесены лишь 8,6-14,2 %, ко 2-й (группа риска) – 37,1-49 %, к 3-й (с функциональными нарушениями) – 40,4-48 %, к 4-й (с хронической патологией) – 0,3-22 %. За период обучения в школе число здоровых детей сокращается в четыре-пять раз, и только 6-8 % выпускников полной общеобразовательной школы могут считаться здоровыми, 50 % имеют морфофункциональную патологию, а 42 % – хронические заболевания.

Рассматривая состояние здоровья ребенка школьного возраста, необходимо учитывать специфику школьного обучения в условиях развития информационного общества и предусмотреть меры по преодолению многочисленных школьных факторов риска для здоровья детей, среди которых можно выделить:

- растущий объем учебной нагрузки и увеличение интенсивности обучения (увеличивающиеся информационные потоки, разнообразие средств и технологий информационного взаимодействия участников образовательного процесса);
- гиподинамию, влияние статистических поз и монотонию в связи с напряжением позвоночника за учебным столом и компьютером;
- недостаточную грамотность учителя в вопросах охраны и укрепления здоровья и массовую безграмотность родителей в вопросах сохранения здоровья детей;
- отсутствие в школах системной работы по формированию ценности здоровья и здорового образа жизни (в том числе по профилактике вредных привычек, по половому воспитанию и сексуальному просвещению, недостаточное или неправильное использование средств физического воспитания и спорта и т.п.);
- антропотехногенные факторы (электромагнитные поля компьютеров, транспортное утомление, шум и др.);
- слабую мотивацию школьников на здоровый образ жизни и отсутствие стратегии здоровья, основанной на социальной ценности здоровья и ответственности человека перед обществом за свое здоровье и общества перед человеком за его здоровье;
- несоблюдение элементарных физиологических и гигиенических требований к организации учебного процесса (отсутствие физкультминуток и физкультурных пауз во время уроков, особенно в старших классах).

По мнению Джанетт Колби и Миске Уитт [2], качественное образование включает следующие составляющие:

- учащихся, которые здоровы и получают хорошее питание, готовы участвовать в образовательном процессе и учиться при поддержке семьи и общества;
- образовательную среду – здоровую, безопасную, обеспечивающую защиту и восприимчивую к полу, обеспечивающую необходимыми ресурсами и благоприятными условиями;
- содержание, которое отражено в соответствующих учебных программах и материалах для овладения базовыми навыками, особенно в области грамотности, арифметики и навыков жизнеобеспечения в таких областях, как гендер, здоровье, питание, предотвращение заболеваний ВИЧ/СПИД, мирное сосуществование;
- процесс, посредством которого подготовленные учителя используют такие подходы в обучении, где на первом месте стоят интересы ребенка, занимаются в специально оборудованных аудиториях и школах и используют метод оценивания способностей ребенка, чтобы стимулировать обучение и свести к минимуму различия в объеме знаний;
- результаты, которые включают знание, умения и личную позицию и связаны с национальными задачами в области образования и позитивным участием в общественной жизни.

Принимая во внимание эти позиции, для обеспечения качества современного образования профессиональная деятельность учителя должна выстраиваться с учетом следующих принципов:

Сведения об авторах:

БАГАУТДИНОВА Наталья Валентиновна, канд. пед. наук, доцент, кафедра основ безопасности жизнедеятельности и методики обучения биологии, ФГБОУ ВПО ОмГПУ Минобрнауки России, г. Омск, Россия. E-mail: nv.bagautdinova@mail.ru

ДИКИХ Элина Радиковна, ассистент, кафедра педагогики, ФГБОУ ВПО ОмГПУ Минобрнауки России, г. Омск, Россия.

СИНЕВИЧ Ольга Юрьевна, канд. мед. наук, доцент, кафедра специальной психологии, ФГБОУ ВПО ОмГПУ Минобрнауки России, г. Омск, Россия. E-mail: sinevich.olga@mail.ru

Information about authors:

BAGAUTDINOVA Natalia Valentinovna, candidate of pedagogical sciences, docent, docent, department of bases of health and safety and technique of training of biology, Omsk State Pedagogical University, Omsk, Russia. E-mail: nv.bagautdinova@mail.ru

DIKIKH Elina Radikovna, assistante, department of pedagogic, Omsk State Pedagogical University, Omsk, Russia.

SINEVICH Olga Yurievna, candidate of medical sciences, docent, department of special psychology, Omsk State Pedagogical University, Omsk, Russia. E-mail: sinevich.olga@mail.ru

1. Принцип гуманизации образования, подразумевающий усиление внимания к личности каждого учащегося как высшей социальной ценности общества, установка на формирование гражданина с высокими интеллектуальными, моральными и физическими ценностями.
2. Принцип индивидуализации образовательного процесса, создание комфортных условий для полного проявления и развития способностей каждого учащегося.
3. Принцип демократизации, то есть создание предпосылок для развития активности, инициативы и творчества обучения учащихся и учителей, заинтересованное взаимодействие администрации и общественности в становлении и функционировании здоровьесберегающих образовательных технологий.
4. Принцип интегративности, включающий органическое единство всех структурных подразделений учебного заведения с целью обучения и воспитания учащихся в условиях, обеспечивающих им физическое, психическое и духовно-нравственное здоровье.
5. Принцип антропологичности, целостности человека, его психосоматическое, социокультурное, духовное и физическое единство.
6. Принцип рефлексивного подхода, побуждающего собственную активность и самостоятельность школьников, обеспечивающего субъектную позицию ученика в образовательном процессе школы.
7. Принцип совместной деятельности. Базируется на необходимости услышать мнение другого субъекта образовательного процесса, создании совместного продукта деятельности, осуществлении совместного проекта и т.д.
8. Принцип ситуативности диктует выбор методов, приемов, форм организации образовательного процесса в зависимости от ситуации.
9. Принцип интегративности. Его суть состоит в интеграции знаний в области изучаемого предмета и в области здоровьесбережения, физической культуры и культуры здоровья.

Таким образом, процесс дальнейшей информатизации цивилизации в целом и российского общества, в частности, неизбежен. Следует подстраиваться под новый виток развития, принимать во внимание тенденции развития общества и образования. Ребенок с детства будет ориентирован на обработку информационных потоков в той или иной степени, с возрастом эти потоки будут увеличиваться и, в соответствии с этим, меняться технологии работы с ними. Этот процесс является естественным и необходимым для развития человека в современном социуме. В этих условиях необходимо обращать особое внимание на вопросы сохранения здоровья ребенка, внимательно относиться к организации и развитию здоровьесберегающей среды современной школы.

ЛИТЕРАТУРА:

1. Вайнер, Э.Н. Лечебная физическая культура: учебник /Вайнер Э.Н. – М., 2009. – 424 с.
2. Определение понятия качества в образовании: Доклад ЮНИСЕФ /Колби Дж., Уитт М. и др. – Нью-Йорк, 2000.

REFERENCES:

1. Vajner Je.N. Therapeutic physical culture: uchebnik. Moskva, 2009; 424 (In Russian).
2. Kolbi Dzh., Uitt M. i dr. The definition of quality in education: Doklad JuNISEF. N'ju-Jork, 2000 (In Russian).

❊ ❊ ❊