

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства
имени В.Н. Городкова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

*35-летию со дня основания
института посвящается*

**Актуальные вопросы акушерства,
гинекологии, неонатологии
и педиатрии**
Сборник научных трудов

Иваново 2015

УДК 618+616-053.2

ББК 51.1, 43+57.3

ПОД РЕДАКЦИЕЙ:

Доктора медицинских наук, доцента

А.И. Малышкиной,

Доктора медицинских наук, профессора

С.Б. Назарова

Актуальные вопросы акушерства, гинекологии, неонатологии и педиатрии: Сб. науч. Тр., посв. 35-летию со дня основания института/ под ред. А.И. Малышкиной, С.Б. Назарова. – «Издательство МИК», 2015. – 180 с.

ISBN 978-5-89222-151-1

Материалы сборника включают статьи, отражающие основные достижения научно-исследовательской работы в институте и других учреждений по вопросам акушерства и гинекологии, педиатрии и неонатологии, детской неврологии, общественного здоровья и здравоохранения.

Издание предназначено научным работникам, практическим врачам акушерам-гинекологами, педиатрам, неонатологам, детским неврологам, организаторам здравоохранения.

ISBN 978-5-89222-151-1

© ФГБУ «Ив НИИ М и Д
им. В.Н. Городкова
Минздрава России, 2015

СОДЕРЖАНИЕ

Малышкина А.И., Назаров С.Б., Песикин О.Н., Матвеева Е.А. РОЛЬ ФЕДЕРАЛЬНОГО ЦЕНТРА «ИВАНОВСКИЙ НИИ МАТЕРИНСТВА И ДЕТСТВА ИМЕНИ В.Н. ГОРОДКОВА» В ОХРАНЕ ЗДОРОВЬЯ МАТЕРИ И РЕБЕНКА	9
--	----------

АКУШЕРСТВО

Васильева Т.П., Малышкина А.И., Кухтей Ю.А., Куксенко В.М., Познанская А.В., Песикин О.Н., Тихонов М.Ю., Лицова А.О. Малышкина А.И., Назаров С.Б., Песикин О.Н., Матвеева Е.А. СИСТЕМА МЕДИКО-СОЦИАЛЬНО-ПРАВОВОГО ИНФОРМИРОВАНИЯ БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН, ФОРМИРОВАНИЯ ПРИВЕРЖЕННОСТИ ПЕРИНАТАЛЬНОЙ ПРОФИЛАКТИКЕ И УДОВЛЕТВОРЕННОСТИ ЕЕ КАЧЕСТВОМ	14
--	-----------

Козырина А.А., Назарова А.О., Малышкина А.И., Назаров С.Б. ВЗАИМОСВЯЗЬ ПОКАЗАТЕЛЕЙ БИОЭЛЕКТРИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ МАТКИ И ПРОДУКЦИИ КАТЕХОЛАМИНОВ У ЖЕНЩИН ПРИ УГРОЖАЮЩИХ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДАХ	18
---	-----------

Фетисова И.Н., Малышкина А.И., Назаров С.Б., Назарова А.О., Жолобов Ю.Н., Ратникова С.Ю., Фетисов Н.С. ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ, АССОЦИИРОВАННЫХ С РИСКОМ РАЗВИТИЯ ТРОМБОФИЛИИ И АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ, У ЖЕНЩИН С НЕОСЛОЖНЕННЫМ ТЕЧЕНИЕМ БЕРЕМЕННОСТИ В ПОПУЛЯЦИИ ИВАНОВСКОЙ ОБЛАСТИ	22
--	-----------

Таланова И.Е., Борзова Н.Ю. УЧАСТИЕ ХЕМОКИНОВ В РАЗВИТИИ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДОВ	27
---	-----------

Панова И.А., Рокотянская Е.А., Смирнова Е.В., Малышкина Д.А. ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ РАННЕЙ И ПОЗДНЕЙ ПРЕЭКЛАМПСИИ	32
Вахромеев А.П., Сарыева О.П., Парейшвили В.В., Перетятко Л.П. ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ, РОДОВ И МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ В ПОСЛЕДАХ ЖЕНЩИН С НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ ДИСПЛАЗИЕЙ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ (КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)	37
Милеева П.Л., Бойко Е.Л., Сотникова Н.Ю., Воронин Д.Н. ВОЗМОЖНАЯ РОЛЬ IL-10 В РАЗВИТИИ ПЛАЦЕНТАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ И ФОРМИРОВАНИИ ЗАДЕРЖКИ РОСТА ПЛОДА	42
Майсина А.И., Смирнова Е.В., Кулида Л.В. ПЛАЦЕНТАРНЫЕ ФАКТОРЫ ЗАДЕРЖКИ РОСТА ПЛОДА ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ, ОСЛОЖНЕННОЙ ПРЕЭКЛАМПСИЕЙ	45
Парейшвили В.В., Радюшкина Е.А. РОЛЬ ПРЕПАРАТОВ МАГНИЯ В КОРРЕКЦИИ ТРОМБОФИЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ ГЕМОСТАЗА ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ, НАСТУПИВШЕЙ ПОСЛЕ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ	49
Фролова М. В., Кудряшова А. В., Сотникова Н. Ю. ОСОБЕННОСТИ ДИФФЕРЕНЦИРОВКИ В-ЛИМФОЦИТОВ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ, ОСЛОЖНЕННОЙ ЗАДЕРЖКОЙ РОСТА ПЛОДА	54
Клычева М.М., Назаров С.Б., Попова И.Г., Кузьменко Г.Н., Ситникова О.Г. ЗАВИСИМОСТЬ ЭФФЕКТОВ ДОНАТОРА ОКСИДА АЗОТА ОТ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ NO-СИНТАЗЫ У НЕБЕРЕМЕННЫХ И БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН IN VITRO	59
Лопатин Д.А., Перетятко Л.П., Фетисова И.Н. НЕКОТОРЫЕ ЭТИОЛОГИЧЕСКИЕ И ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ НЕРАЗВИВАЮЩЕЙСЯ БЕРЕМЕННОСТИ (ФРАГМЕНТ ЛИТЕРАТУРНОГО ОБЗОРА)	62

ГИНЕКОЛОГИЯ

- Бойко Е.Л.**
ПЯТНАДЦАТИЛЕТНИЙ ОПЫТ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ
ОЗОНОТЕРАПИИ В АКУШЕРСКО-ГИНЕКОЛОГИЧЕСКОЙ
ПРАКТИКЕ68
- Красильникова А.К., Малышкина А.И., Сотникова Н.Ю., Анциферова Ю.С.**
ИЗМЕНЕНИЕ СЫВОРОТОЧНОГО СОДЕРЖАНИЯ RAGE
ПРИ НАРУЖНОМ ГЕНИТАЛЬНОМ ЭНДОМЕТРИОЗЕ73
- Батрак Н.В., Малышкина А.И., Сотникова Н.Ю.**
ПРИВЫЧНОЕ НЕВЫНАШИВАНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ:
ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ,
ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ78
- Иваненкова Н.И., Борзова Н.Ю., Николаенкова А.Ю.**
ВОЗМОЖНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ТРАНСКРАНИАЛЬНОЙ
ЭЛЕКТРОСТИМУЛЯЦИИ В ТЕРАПИИ УГРОЖАЮЩЕГО
ПРИВЫЧНОГО ВЫКИДЫША83
- Брагина Д.В., Малышкина А.И., Сотникова Н.Ю.,
Богатова И.К., Воронин Д.Н.**
ОСОБЕННОСТИ МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ
ЭНДОМЕТРИЯ У ЖЕНЩИН С НАРУЖНЫМ ГЕНИТАЛЬНЫМ
ЭНДОМЕТРИОЗОМ I-II СТ. ПЕРЕД ПРОВЕДЕНИЕМ
ПРОГРАММЫ ЭКО87
- Фомина М.М., Богатова И.К., Кошкина О.В., Соловьева Т.А.**
ОСОБЕННОСТИ УЛЬТРАЗВУКОВОЙ КАРТИНЫ ОРГАНОВ
РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ ДЕВОЧЕК-ПОДРОСТКОВ 16 ЛЕТ,
РОЖДЕННЫХ НЕДОНОШЕННЫМИ89
- Боровкова Л.В., Челнокова Е.В.**
НИЗКОЧАСТОТНАЯ ЭЛЕКТРОМАГНИТНАЯ ТЕРАПИЯ
В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ХЛАМИДИЙНОЙ ИНФЕКЦИИ
В ПРЕДГРАВИДАРНОМ ПЕРИОДЕ93

**Мотовилова Т.М., Замыслова В.П., Боровкова Л.В., Качалина Т.С.,
Гречканев Г.О., Зиновьев А.Н., Сумина Т.В., Горшунова Л.Г.,
Пересада Т.В., Гаревская Ю.А., Пономарева И.В., Лукьянова Н.М.,
Ефремова А.С., Чурикова М.С., Нефедов С.Г., Стройкова К.И., Миронова К.Н.**
ВЕДУЩИЕ ИНФЕКЦИОННЫЕ ФАКТОРЫ ХРОНИЧЕСКОГО
ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ПРОЦЕССА В ЭНДОМЕТРИИ
У ПАЦИЕНТОК НИЖЕГОРОДСКОЙ ОБЛАСТИ96

Тюнина А.В., Гречканев Г.О., Мотовилова Т.М., Бойченко Т.А.
ПРОФИЛАКТИКА ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ
МЕДИЦИНСКОГО АБОРТА У БОЛЬНЫХ БАКТЕРИАЛЬНЫМ
ВАГИНОЗОМ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ОЗОНОТЕРАПИИ102

Зубавина К.В., Назаров С.Б., Тихомирова О.А.
ВОЗРАСТНАЯ ДИНАМИКА ОТДЕЛЬНЫХ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ
ПОКАЗАТЕЛЕЙ У ЖЕНЩИН МОЛОДОГО РЕПРОДУКТИВНОГО
ВОЗРАСТА107

Ситникова О.Г., Назаров С.Б., Клычева М.М., Алексеева О.В., Агафонов А.В.
ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ НАНОРАЗМЕРНОГО ДИОКСИДА КРЕМНИЯ
И КРЕМНЕЗЕМСОДЕРЖАЩИХ КОМПОЗИТОВ НА РАЗВИТИЕ
ОКСИДАНТНОГО СТРЕССА И АНТИОКСИДАНТНУЮ
АКТИВНОСТЬ IN VITRO109

**Ярмолинская М.И., Цыпурдеева А.А., Байлюк Е.Н., Молотков А.С.,
Цицкарава Д.З., Орехова Е.К.**
РАЦИОНАЛЬНЫЙ ВЫБОР ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЙ
ГОРМОНАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ И РЕПРОДУКТИВНЫЕ
ИСХОДЫ У БОЛЬНЫХ ЭНДОМЕТРИОЗОМ114

НЕОНАТОЛОГИЯ И ПЕДИАТРИЯ

Харламова Н.В., Чаша Т.В., Кузьменко Г.Н., Горожанина Т.З.
СИСТЕМА НАБЛЮДЕНИЯ ЗА ДЕТЬМИ
С ПОСТГИПОКСИЧЕСКИМИ НАРУШЕНИЯМИ
СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ
НА ПЕРВОМ ГОДУ ЖИЗНИ119

Ананьева М. А., Чаша Т. В., Шилова Н. А., Попова И.Г., Кузьменко Г. Н. АНАЛИЗ ПРОГНОСТИЧЕСКОЙ ЗНАЧИМОСТИ АНТИМИКРОБНОГО ПЕПТИДА КАТЕЛИЦИДИНА LL 37 У ГЛУБОКОНЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ С ВРОЖДЕННОЙ ПНЕВМОНИЕЙ	124
Гаджимурадова Н.Д., Пыхтина Л.А., Филькина О.М. ХАРАКТЕРИСТИКА ПЕРИНАТАЛЬНЫХ ПОРАЖЕНИЙ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ ГИПОКСИЧЕСКОГО ГЕНЕЗА У НОВОРОЖДЕННЫХ, РОДИВШИХСЯ ПОСЛЕ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОГО ОПЛОДОТВОРЕНИЯ	129
Попова И.Г., Назаров С.Б., Ситникова О.Г., Кузьменко Г.Н., Клычева М.М. ЭНДОТЕЛИАЛЬНАЯ ФУНКЦИЯ У НОВОРОЖДЕННЫХ ОТ МАТЕРЕЙ С ПРЕЭКЛАМПСИЕЙ	135
Харламова Н.В., Чаша Т.В., Кузьменко Г.Н., Попова И.Г. ПОКАЗАТЕЛИ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ЭНДОТЕЛИЯ У НОВОРОЖДЕННЫХ В КРИТИЧЕСКОМ СОСТОЯНИИ	139
Проценко Е.В., Перегятко Л.П. СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ГОЛОВНОГО МОЗГА НОВОРОЖДЕННЫХ С ПОСТВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ ГИДРОЦЕФАЛИЕЙ	144
Мальшева М.В., Кулида Л.В. ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ МИОКАРДА У НОВОРОЖДЕННЫХ, ПЕРЕНЕСШИХ ПЕРИНАТАЛЬНУЮ ГИПОКСИЮ	148
Жукова Т.П., Седова Н.Б., Зайцева Е.С., Ратникова С.Ю. НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ ЛЕЧЕНИЯ ДЕТЕЙ, БОЛЬНЫХ ФЕНИЛКЕТОНУРИЕЙ	152
Филькина О.М., Пыхтина Л.А., Кочерова О.Ю., Воробьева Е.А. МЕДИКО-ПСИХОЛОГИЧЕСКАЯ ПРОФИЛАКТИКА ОСТРЫХ РЕСПИРАТОРНЫХ ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ У ЧАСТО БОЛЕЮЩИХ ДЕТЕЙ	156

Воробьева Е.А., Гордеева Н.В., Филькина О.М., Долотова Н.В., Кузьменко Г.Н., Ситникова О.Г. КОМПЛЕКСНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА НАРУШЕНИЙ ЗДОРОВЬЯ У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА СО СПАСТИЧЕСКИМИ ФОРМАМИ ДЕТСКОГО ЦЕРЕБРАЛЬНОГО ПАРАЛИЧА	161
Долотова Н.В., Филькина О.М., Кузьменко Г.Н., Ситникова О.Г. ПОКАЗАТЕЛИ ГИПОФИЗАРНО-НАДПОЧЕЧНИКОВОЙ СИСТЕМЫ И ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ДЕТЕЙ-ИНВАЛИДОВ РАННЕГО ВОЗРАСТА ВСЕДСТВИЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ	167
Кочерова О.Ю., Филькина О.М., Антышева Е.Н., Шанина Т.Г. ОСОБЕННОСТИ СОСТОЯНИЯ ЗДОРОВЬЯ ДЕТЕЙ, ВОСПИТЫВАЮЩИХСЯ В ЗАМЕЩАЮЩИХ СЕМЬЯХ	173
Самсонова Т.В., Земляникин К.О. ЗНАЧЕНИЕ КОМПЬЮТЕРНОЙ СТАБИЛОМЕТРИИ ДЛЯ ИССЛЕДОВАНИЯ ФУНКЦИИ РАВНОВЕСИЯ У ДЕТЕЙ	177
Мальшикина А.И., Бойко Е.Л. КОМБИНИРОВАННЫЕ ТОПИЧЕСКИЕ ИНТЕРФЕРОНЫ В АКУШЕРСТВЕ И ГИНЕКОЛОГИИ	180

**РОЛЬ ФЕДЕРАЛЬНОГО ЦЕНТРА «ИВАНОВСКИЙ НИИ МАТЕРИНСТВА
И ДЕТСТВА ИМЕНИ В.Н. ГОРОДКОВА»
В ОХРАНЕ ЗДОРОВЬЯ МАТЕРИ И РЕБЕНКА**

**Малышкина А.И., Назаров С.Б., Песикин О.Н., Матвеева Е.А.
*ФГБУ «Ив НИИ М и Д им. В.Н. Городкова» Минздрава России***

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В.Н. Городкова» Министерства здравоохранения Российской Федерации является крупным научным и лечебно-диагностическим центром. Деятельность института направлена на оказание высококвалифицированной консультативно-диагностической и лечебно-реабилитационной помощи семьям с нарушением репродуктивной функции и детям с перинатальной патологией. В составе института функционирует стационар клиники на 590 коек, в состав которого входят: гинекологическая клиника, акушерская клиника с отделением реанимации и интенсивной терапии для недоношенных и маловесных детей, педиатрическая клиника в составе отделения патологии новорожденных и недоношенных детей, отделения медицинской реабилитации детей с нарушениями функций центральной нервной системы. Кроме того, в состав института входят амбулаторные подразделения: отделение вспомогательных репродуктивных технологий в составе центра здоровья семьи, женская консультация, медико-генетическая консультация, клинко-диагностический центр, а также лабораторные подразделения. В настоящее время в институте работает 29 докторов и 93 кандидата наук, из них 9 профессоров и 4 доцента, 12 специалистам института присвоено почетное звание «Заслуженный врач Российской Федерации», 26 сотрудников награждены нагрудным знаком «Отличник здравоохранения».

Клиника института является основной базой проведения научных исследований, направленных на решение актуальных вопросов акушерства, гинекологии, перинатологии и педиатрии, трансляции новых достижений медицинской науки в практику здравоохранения с целью улучшения репродуктивного здоровья супружеских пар, снижения материнской и младенческой смертности, профилактики неврологической инвалидности у детей раннего возраста. Институт включен Федеральной службой по надзору в сфере здравоохранения в перечень медицинских организаций, проводящих клинические испытания лекарственных средств и медицинских изделий.

Уникальность Ивановского НИИ материнства и детства обусловлена успешным совмещением на протяжении многих лет функций федерального учреждения, курирующего Центральный федеральный округ, и регионального перинатального центра.

Институт обеспечивает организацию регионализации перинатальной помощи, заключающейся в концентрации беременных, рожениц, родильниц и новорожденных высокой степени риска в акушерских стационарах, выделенных для оказания помощи данному контингенту пациентов. Реализация этой задачи требует научного подхода и подготовки кадров высшей квалификации.

С выходом приказов Министерства здравоохранения Российской Федерации и РАМН №201/51 от 04.06.2001г. «О закреплении федеральных округов за НИИ акушерско-педиатрического профиля» и №435/104 от 13.12.2001г. «О внесении дополнений в приказ Министерства здравоохранения Российской Федерации и РАМН №201/51 от 04.06.2001г.» на территории России сформировались организационно-функционально-территориальные системнокомплексы, состоящие из федеральных НИИ – кураторов и служб родовспоможения территорий, закрепленных за этим учреждением. Ивановский НИИ материнства и детства осуществляет курацию Центрального федерального округа (ЦФО). Разработанная в институте организационно-функциональная модель регионализации перинатальной помощи состоит из шести медико-организационных блоков:

1. Плановый отбор и обеспечение госпитализации беременных в акушерский стационар соответствующего уровня,
2. Плановая транспортировка беременной женщины из акушерского стационара в стационар соответствующего уровня,
3. Экстренная транспортировка беременной в акушерский стационар 3 уровня,
4. Оказание экстренной помощи по месту нахождения женщины или новорожденного,
5. Транспортировка новорожденных в учреждение 2-го или 3-го уровня.

Плановый отбор беременных высокого риска осуществляется на специализированном амбулаторном приеме на базе института, на выездных консультативных приемах в курируемых территориях и с помощью разработанной в институте автоматизированной программы «Мониторинг беременных и женщин, завершивших беременность».

В 2009 г. в клинике создан межтерриториальный акушерский дистанционный консультативный центр (АДКЦ). В работе АДКЦ принимают участие ведущие анестезиологи-реаниматологи и акушеры-гинекологи, владеющие полным объемом хирургических вмешательств. Центр оснащен укомплектованным реанимобилем, на котором осуществляется транспортировка беременных в акушерскую клинику института. С территориями ЦФО обеспечена круглосуточная телефонная связь, по которой специалисты оказывают круглосуточную консультативную помощь. При необходимости и наличии со стороны территорий технической возможности используется телемедицина (связь по системе «Skype»).

С 2003 года в институте функционирует реанимационно-консультативный центр (РКЦ), который осуществляет дистанционное консультирование новорожденных, выездную реанимационно-консультативную помощь и транспортировку новорожденных из районов Ивановской области и близлежащих областей ЦФО в отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных.

Институт является учреждением родовспоможения третьего уровня не только для Ивановской области, но и для соседних территорий Центрального федерального округа (Костромская, Владимирская области). Через клинические подразделения проходит около четырнадцати тысяч больных в год, при этом доля иногородних больных достигает 40%.

Акушерская клиника института рассчитана на 240 коек. В ее отделениях оказывается специализированная и высокотехнологичная медицинская помощь беременным и роженицам с тяжелой акушерской и экстрагенитальной патологией. В отделениях патологии применяются современные технологии профилактики и лечения угрозы невынашивания беременности, истмико-цервикальной недостаточности, плацентарной недостаточности, гестоза, синдрома задержки развития плода; проводится ведение женщин с резус-конфликтной беременностью и беременностью, наступившей в результате экстракорпорального оплодотворения. В родовых блоках акушерской клиники, оснащенных современным оборудованием, оказывается весь спектр акушерской помощи, сочетающей в себе традиции классического акушерства с новейшими перинатальными технологиями. Ежегодно в акушерской клинике принимается более 3,5 тысяч родов, доля преждевременных родов достигает 20%.

В институте функционирует отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных, в том числе родившихся с очень низкой (ОНМТ) и экстремально низкой массой тела (ЭНМТ), рассчитанное на 21 койку. В работу отделения широко внедрены современные технологии респираторной поддержки – неинвазивная искусственная вентиляция легких (ИВЛ), триггерная ИВЛ, высокочастотная ИВЛ, заместительная терапия сурфактантом и др. В отделении оказывают высокотехнологичную медицинскую помощь тяжело больным и недоношенным новорожденным, родившимся в институте, а также транспортированным из других ЛПУ г. Иванова, Ивановской области и соседних территорий ЦФО.

Результатом регионализации перинатальной помощи явилось снижение с 2011 по 2014 гг. частоты экстренной транспортировки новорожденных (в 2,3 раза с 35,5% в 2011г. до 15,6% в 2014г.), неонатальной смертности (с 4,2 в 2011г. до 3,8 в 2014г.). Преждевременные роды в клинике института в 2014 году составляют 75% от всех преждевременных родов в Ивановской области.

Для преемственности оказания медицинской помощи недоношенным детям и новорожденным, прошедшим лечение в отделении реанимации и интенсивной терапии, в институте

организовано катамнестическое наблюдение за состоянием их здоровья. После выписки из стационара сведения об этих детях передаются в кабинет катамнеза, где осуществляется динамическое наблюдение за состоянием их здоровья по достижении возраста 3 лет с привлечением специалистов консультативно-диагностического центра института (педиатр, невролог, офтальмолог, иммунолог, оториноларинголог, генетик) и выполнением необходимых диагностических обследований. По показаниям эти дети госпитализируются в отделение медицинской реабилитации детей с нарушением функций центральной нервной системы, рассчитанного на 45 коек. Работа отделения направлена на восстановление нарушенных психоневрологических функций у детей раннего возраста с применением дифференцированных программ восстановительной терапии с использованием современных медицинских технологий. Этапная комплексная реабилитация недоношенных детей, в том числе с ОНМТ и ЭНМТ приводит к снижению у них частоты тяжелых нарушений нервно-психического и физического развития, предотвращает формирование инвалидности. По данным кабинета катамнеза инвалидность среди детей с ОНМТ и ЭНМТ при рождении за 5 лет снизилась в 2 раза. Так среди детей, родившихся в 2009 году к году инвалидность установлена у 26,5% детей, в 2012 году – у 16,2%, в 2013 году – у 12,3%.

Важную роль Ивановский НИИ материнства и детства играет в подготовке высококвалифицированных врачебных и научных кадров. В последние годы в институте активно развивается образовательная деятельность. Институт осуществляет обучение по программам ординатуры (по специальностям акушерство и гинекология, неонатология, педиатрия, аллергология и иммунология, патологическая анатомия, социальная гигиена и организация здравоохранения) и аспирантуры (по специальностям акушерство и гинекология, педиатрия, общественное здоровье и здравоохранение, патологическая анатомия, клиническая иммунология, аллергология), а также по программам дополнительного профессионального образования.

В 2011 году на базе института открыт республиканский симуляционный тренинговый центр для повышения квалификации врачей акушеров-гинекологов, неонатологов, анестезиологов-реаниматологов, работающих в медицинских организациях акушерско-гинекологического профиля. В центре проводятся тематическое усовершенствование по следующим программам: «Клиническое акушерство (практический курс с использованием симуляционных платформ и тренажеров родов)», «Интенсивная терапия в неонатологии – практические навыки и умения», «Анестезиология и реаниматология и интенсивная терапия в акушерском и гинекологическом стационарах». Занятия на курсах предусматривают повышение квалификации врачей за счет расширения теоретических знаний и приобретения новых практических навыков с использованием современных тренажеров и манекенов, высокотехнологичных методик преподавания. В 2013 году на базе симуляционно-тренингового цен-

тра создана кафедра акушерства и гинекологии, неонатологии, анестезиологии и реаниматологии. За период с 2011 по сентябрь 2015 года прошли обучение 1189 врачей из 50 регионов Российской Федерации. Целевые договоры на обучение специалистов на базе симуляционно-тренингового центра заключены с органами управления здравоохранением 37 субъектов Российской Федерации. Процесс преподавания в симуляционно-тренинговом центре осуществляется при активном участии сотрудников научных подразделений.

Таким образом, Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В.Н. Городкова осуществляет организацию и координацию регионализации перинатальной помощи в ЦФО, что в совокупности с реализацией научно-образовательной деятельности способствует снижению материнской и младенческой смертности.

АКУШЕРСТВО

СИСТЕМА МЕДИКО-СОЦИАЛЬНО-ПРАВОВОГО ИНФОРМИРОВАНИЯ БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН, ФОРМИРОВАНИЯ ПРИВЕРЖЕННОСТИ ПЕРИНАТАЛЬНОЙ ПРОФИЛАКТИКЕ И УДОВЛЕТВОРЕННОСТИ ЕЕ КАЧЕСТВОМ

Васильева Т.П., Малышкина А.И., Кухтей Ю.А., Куксенко В.М.,

Познанская А.В., Песикин О.Н., Тихонов М.Ю., Лицова А.О.

ФГБУ «Ив НИИ МиД. им. В.Н. Городкова» Минздрава России

Среди реализуемых в настоящее время мер по улучшению демографической политики можно особо отметить меры по усилению медицинской активности семей в решении демографических вопросов. Важными факторами в этом плане являются медицинская информированность по вопросам перинатальной профилактики, приверженность перинатальной профилактике и удовлетворенность ее качеством. Медицинская информированность – это потенциал знаний и умений по охране собственного здоровья и окружающих, который формируется под влиянием комплекса мероприятий по гигиеническому воспитанию и обучению. Выделены такие компоненты медицинской информированности как: правовая – это информированность о своих правах и обязанностях, как пациента, в структуре которой выделены 13 параметров соответственно правам пациента; организационная – информированность о порядке получения медицинских услуг; диагностическая – это информированность о признаках заболеваний и методах диагностики, применяемых в отношении него; лечебная – это информированность о методах лечения осложнений беременности, обострений экстрагенитальной патологии, острых респираторно-вирусных инфекций; профилактическая – это информированность о профилактике заболеваний и их обострений, в том числе инфекционных (острых респираторных инфекций и гриппа); санологическая – это информированность о принципах здорового образа жизни, в том числе о методах оздоровления, умениях по определению тревожных симптомов; принципах рационального питания, принципах личной гигиены, правилах создания благоприятного для здоровья микроклимата в квартире и гигиенических нормах; социальная информированность – это информированность о формах и мерах социальной поддержки охраны здоровья; сервисная информированность – это информированность об услугах, которые можно получить в территории для обеспечения участия в перинатальной профилактике [1,2]. Приверженность беременных перинатальной профилактике – это сформированная положительная мотивация к участию в профилактике акушерской и

перинатальной патологии и участия в ее осуществлении. Удовлетворенность беременных медицинскими услугами по профилактике перинатальной и акушерской патологии – это сформированное мнение беременной как потребителя о данной медицинской услуге. В соответствии с предложенной классификацией [3, 4] удовлетворенность потребителей медицинскими услуг разделяется на градации (отрицательное мнение с подачей жалобы – 0 баллов, отрицательное мнение с желанием подать жалобу – 1 балл, положительное среднее мнение – 2 балла, положительное мнение с желанием выразить благодарность – 3 балла, положительное мнение с выражением благодарности – 4 балла) по компонентам (удовлетворенность вовлечением в охрану собственного здоровья, результатом оказанной медицинской услуги, организацией оказания медицинской услуги, соблюдением прав пациента).

Медицинская информированность, по данным социологических исследований, проведенных в разных субъектах РФ (в 2008-2010 гг.), характеризовалась наличием высокого уровня в 28,8%, низкого и среднего – 71,2%, особенно за счет *специальной организационной информированности* по вопросам прав беременной и семьи, *специальной диагностической информированности* о течении беременности, ранних симптомах осложнений (52,8%), о факторах риска перинатальной и материнской смертности (в 63,4%), *специальной профилактической информированности* (65,5%) о факторах образа жизни, о необходимом сроке первой явки, об умениях по перинатальной профилактике и самоконтролю собственного здоровья и *специальной правовой информированности* о правах беременной, семьи (61,5%). Отмечено снижение *приверженности беременных* перинатальной профилактике (76,0%) за счет отсутствия постоянного самоконтроля, приоритетности здоровья, постоянства самоотказа от поведенческих факторов риска и саморазвития. *Удовлетворенность беременных* качеством медицинских услуг по профилактике акушерской и перинатальной патологии составила 64,5%, то есть коэффициент социальной эффективности находился на среднем уровне.

Для повышения медицинской информированности, приверженности беременных перинатальной профилактике и удовлетворенности качеством перинатальных услуг предложена и внедрена с 2008 года в условиях Ивановской области *система медико-социально-правового популяционного информирования беременных, реализующая принцип актуальности*, то есть приоритетного предоставления гигиенической информации соответственно особенностям, связанным с беременностью, родами и послеродовым периодом, уходом за ребенком, *принципа научности*, то есть предоставление научно обоснованной информации, соответствующей современному состоянию и последним достижениям медицины, доказательной медицине, *принципа доступности*, то есть обеспечение возможности получения гигиенической информации в равной степени и в оптимальном для усвоения объеме и содержании всеми женщинами и их семьями данной территории, *принципа положительной мотивации*, то есть

формирование у семьи и беременной женщины желания достижения максимального успеха в охране своего здоровья и здоровья ребенка, *принципа единства теоретического и практического обучения*, то есть достижение одновременно необходимого объема знаний и умений по перинатальной профилактике, *принципа индивидуального подхода*, то есть возможность индивидуального консультирования женщины по вопросам охраны ее здоровья во время беременности и здоровья ее ребенка, исходя из имеющихся факторов риска в данной семье и *принципа системности*, то есть предоставление информации в виде целостной системы, в которой обеспечивается четкая координация разных организаций и служб, причем не только системы здравоохранения, но и сферы социальной защиты, фонда социального страхования, пенсионного фонда, законодательной и исполнительной власти, общественных организаций. Организационная структура системы включает учреждения здравоохранения, учреждения социальной защиты, Региональное отделение Пенсионного фонда России, Региональное отделение Фонда социального страхования по Ивановской области, Комитет по социальной политике и труду Законодательного собрания, общественные организации, в том числе областную общественную организацию «Общественный комитет защиты детства, семьи и нравственности», областную общественную организацию медицинских сестер и средних медицинских работников, рабочую группу (координационный Совет), которая создана при Департаменте здравоохранения Ивановской области и мониторинговый центр удовлетворенности беременных качеством оказанных перинатальных услуг в учреждении, заменяющем областной перинатальный центр. Информационный блок системы медико-социально-правового информирования беременных женщин основан на внедрении нового носителя информации – «Диспансерная книжка беременной» (патент МЗ РФ на полезную модель № 89804 от 10 января 2008г., Государственный реестр полезных моделей Российской Федерации, Федеральная служба по интеллектуальной собственности). Принципиальной новизной данной информационной системы по сравнению с ранее предложенными и используемыми в других территориях является: во-первых, постоянное оперативное обновление информации по всем блокам за счет ежеквартального переиздания съемных страниц «Диспансерной книжки беременной», во-вторых, нахождение книжки с сохранением ее целостности на руках у женщины во время всей беременности, что дает возможность постоянного использования женщиной находящейся в «Диспансерной книжке беременной» информации и получения льгот на приобретение товаров и услуг, предоставляемых при предъявлении книжки, в-третьих, постоянное получение обратной информации от женщин, завершающих беременность, через специальный вкладыш социального блока «Диспансерной книжки беременной», в котором каждая женщина имеет возможность отразить свою удовлетворенность оказанной медицинской и социальной

помощью, выразить благодарность или указать причины снижения удовлетворенности, внести предложения по их улучшению и который изымается врачом акушером-гинекологом при снятии женщины с учета после родов и передается в Департамент здравоохранения и через вкладыш «Лист самоконтроля за состоянием здоровья», который внесен в медицинский блок карты, от женщины к врачу акушеру-гинекологу. Использование этого информационного носителя обеспечивает обмен организационных структур системы с беременной женщиной 19-тью видами информации. Функциональный блок системы основан на алгоритме взаимодействия всех организационных структур по улучшению характеристик беременных женщин. По итогам многолетнего использования данной системы выявлено достижение медико-социальной эффективности за счет повышения информированности, приверженности и удовлетворенности беременных перинатальной профилактикой, а также качества перинатальных услуг.

Список литературы:

1. Куксенко В.М., Трофимов В.В., Песикин О.Н., Халецкий И.Г., Чумаков А.С., Васильев М.Д., Тихонов М.Ю. Влияние поведенческого, инновационного и информационного потенциала беременных, межличностных отношений врача и беременной женщины на качество профилактики стоматологического фактора риска осложненного течения беременности // *Проблемы управления здравоохранением*. – 2012.-№5. – С.49-55.
2. Песикин О.Н., Тихонов М.Ю., Куксенко В.М., Васильева Т.П., Ратманов М.Ю. Комплексная характеристика беременных женщин и ее роль в улучшении качества перинатальных услуг // *Практическая медицина*. – 2013 – №7(76). – С.193-197.
3. Тихонов М.Ю., Куксенко В.М., Песикин О.Н., Ратманов М.А., Васильев М.Д., Качковский Д.Л. Потребительский ресурс качества медицинских услуг и пути его улучшения // *Вестник Ивановской медицинской академии*. – 2013. – т.18. – №3. – С.5-10.
4. Чумаков А.С. Потребительский ресурс качества медицинских услуг // *Монография*. – М., 2009. – 343 с.

ВЗАИМОСВЯЗЬ ПОКАЗАТЕЛЕЙ БИОЭЛЕКТРИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ МАТКИ И ПРОДУКЦИИ КАТЕХОЛАМИНОВ У ЖЕНЩИН ПРИ УГРОЖАЮЩИХ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДАХ

Козырина А.А., Назарова А.О., Малышкина А.И., Назаров С.Б.

ФГБУ «Ив НИИ М и Д им. В.Н.Городкова» Минздрава России

Актуальность данных исследований определяется высокой частотой преждевременных родов, составляющей 5-13% родов в экономически развитых странах, а также высокой частотой заболеваемости и смертности новорожденных, появившихся на свет в сроке 22-37 недель гестации [3]. Недостаточность знаний о патогенезе преждевременных родов приводит в значительной степени к эмпирическому и неэффективному лечению [4]. Вместе с тем, нередко токолитическая терапия при этом осложнении беременности бывает запоздалой, и пациентки поступают с прогрессирующей родовой деятельностью. Проблема объясняется во многом различиями в этиологии угрожающих преждевременных родов. При этом характер функционирования симпато-адреналовой системы универсален в развитии угрозы прерывания беременности любой этиологии. Адренореактивность – универсальное средство реагирования организма в процессах воспаления, заживления тканей, стресса, апоптоза, межклеточных сигналах и взаимодействиях, функционировании иммунной и окислительной систем [2]. Имеются данные о влиянии функционального состояния вегетативной нервной системы на сократительную деятельность матки, но в литературе недостаточно сведений об изменении концентрации катехоламинов в плазме крови беременных женщин и адренореактивности организма при наличии угрозы прерывания беременности. В то же время на сегодняшний день можно четко проследить параметры сократительной активности матки, главного звена в патогенезе развивающихся преждевременных родов. Наиболее достоверно об этом можно судить по регистрируемым биоэлектрическим сигналам миометрия с помощью метода электрогистерографии.

Цель работы: изучение показателей биоэлектрической активности матки и продукции катехоламинов, а также взаимосвязи этих параметров у женщин с физиологически протекающей беременностью и беременностью, осложненной угрозой преждевременных родов в сроки гестации 24-34 недели.

Материалы и методы исследования

Обследовано 114 беременных женщин, поступивших в женскую консультацию и акушерскую клинику ФГБУ «Ив НИИ МиД им. В.Н. Городкова» Минздрава России, из них 67 с клиническими признаками угрожающих преждевременных родов в сроки гестации 24-34 недели (основная группа), 67 женщин с физиологическим течением беременности (контрольная

группа). Формирование клинических групп проводилось по характеру течения беременности на момент обследования и по исходам беременности в виде преждевременных или своевременных родов у женщин основной группы. У всех женщин контрольной группы роды были своевременными. Критериями включения являлись молодой репродуктивный возраст, отсутствие острых или хронических соматических и гинекологических заболеваний, наследственной и приобретенной патологии системы гемостаза, исключение приема антиагрегантов, антикоагулянтов, токолитических и вегетотропных препаратов, а также одноплодная беременность при отсутствии патологии маточно-плодово-плацентарного комплекса. Диагностика угрожающих преждевременных родов, классифицируемых по МКБ X как O47.0 «Ложные схватки до 37 полных недель беременности», проводилась по наличию абдоминального болевого синдрома и структурных изменений шейки матки.

Концентрацию адреналина и норадреналина определяли в плазме крови методом ИФА (наборы фирмы IBL «CatCombi ELISA») на автоматическом ридере «EL 808», США. Полученный результат выражали в нг/мл.

Определение количественной характеристики агрегационного процесса осуществляли с помощью измерения скорости агрегации, длительности агрегации по величине падения оптической плотности плазмы, богатой тромбоцитами в спектрофотометре. Результат выражали в %. Индекс адренореактивности рассчитывали по соотношению агрегации тромбоцитов *in vitro*, индуцированной адреналином и АДФ.

Кроме общеклинического и биохимического обследования, всем женщинам проводилась наружная многоканальная электрогистрография при плановом посещении женской консультации или при поступлении в стационар до начала сохраняющей терапии угрожающих преждевременных родов. Исследование проводилось на компьютерном многофункциональном комплексе «Нейрон-Спектр-1» ООО "НейроСофт" (г. Иваново) с 8-ю каналами ЭГГ. Время регистрации составляло 10 минут с последующей математической обработкой (амплитудный, частотный и спектральный анализы) сигнала и динамическим картированием. Были прослежены в динамике средние значения всех показателей электрогистерограммы у беременных обеих групп.

Статистическую обработку данных проводили с помощью стандартного пакета статистических программ statistica 10,0. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Показатели индекса адренореактивности в исследуемых группах женщин не имели достоверных отличий, но имели видимую тенденцию к снижению при возникновении угрозы прерывания беременности, особенно реализующейся в преждевременные роды.

Установлено, что концентрация адреналина в крови пациенток при угрожающих преждевременных родах была достоверно ниже по сравнению с контрольной группой и составила 45,60 [41,10; 58,20] нг/мл, в сыворотке крови женщин с физиологическим течением беременности его концентрация составила 55,80 [46,20; 69,20] нг/мл ($p=0,002$). Концентрация норадреналина в сыворотке крови женщин основной группы оказалась также достоверно сниженной и составила 112,80 [60,40; 158,20] нг/мл при концентрации норадреналина у женщин с физиологической беременностью 234,8 [170,2; 385,6] нг/мл ($p=0,000$). В подгруппах беременных женщин с угрожающими преждевременными родами концентрация адреналина и норадреналина в крови не различалась в зависимости от исхода беременности (преждевременные или своевременные роды).

Наиболее показательными характеристиками электрогистерограмм (ЭГГ) у женщин контрольной и основной групп оказались отношения амплитудных и спектральных показателей в диапазонах низких (0,5-1 Гц) и высоких (1,5-2 Гц) частот (таблица).

Таблица

Отношение показателей амплитудного и спектрального анализа ЭГГ в диапазонах низких (0,5-1 Гц) и высоких (1,5-2 Гц) частот у беременных женщин с физиологически протекающей беременностью и угрожающими преждевременными родами

Признак	Контрольная группа	Основная группа	Исходы беременности в основной группе	
			Своевременные роды	Преждевременные роды
Отношение максимальной амплитуды спектра	2,98 [2,31; 3,44]	2,82 [2,17; 3,36]	2,83 [2,20; 3,31]	2,78 [2,10; 3,50]
Отношение максимальной площади спектра	8,97 [5,06; 11,68]	7,03 [4,73; 11,21]	6,57 [4,91; 11,01]	7,88 [3,64; 12,90]
Отношение средней амплитуды спектра	3,30 [2,72; 3,72]	3,21 [2,61; 3,76]	3,23 [2,65; 3,63]	3,08 [2,50; 4,11]
Отношение средней площади спектра	9,56 [6,74; 13,03]	8,39 [5,95; 12,61]	7,78 [6,07; 12,50]	8,93 [4,91; 17,20]
Отношение полной амплитуды спектра	2,90 [2,40; 3,34]	2,83 [2,29; 3,37]	2,89 [2,37; 3,34]	2,76 [2,19; 3,59]
Отношение полной площади спектра	8,77 [6,12; 11,79]	7,52 [5,29; 11,79]	7,16 [5,53; 11,58]	8,22 [4,41; 15,08]
Отношение максимальной амплитуды	6,74 [4,42; 10,52]	4,84 [3,34; 6,58]	4,70 [3,54; 7,20]	5,00 [3,21; 6,33]
р		0,001		
Отношение средней амплитуды	6,18 [4,28; 9,33]	5,05 [3,05; 6,36]	4,71 [3,58; 6,60]	5,09 [2,93; 6,27]
р		0,002		

Примечание: р – достоверное отличие от показателей контрольной группы

На основании корреляционного анализа основных показателей ЭГГ беременных женщин с физиологически протекающей беременностью получена прямая достоверная корреляционная связь между индексом адренореактивности тромбоцитов и отношением максимальной и средней площади спектра, отношением полной амплитуды и полной площади спектра ЭГГ, а также отношением максимальной и средней амплитуды ЭГГ. С концентрацией адреналина в плазме крови указанные параметры имели отрицательную корреляционную связь, с концентрацией норадреналина – положительную.

В основной группе женщин достоверная корреляционная зависимость индекса адренореактивности найдена только с отношением средней амплитуды ЭГГ ($r=-0,25$; $p=0,05$), причем связь имеет отрицательную направленность. А между концентрацией адреналина и отношением полной площади спектра ЭГГ была обнаружена достоверная положительная связь ($r=0,27$; $p=0,03$), достоверной связи между концентрацией норадреналина и основными характеристиками ЭГГ получено не было.

В группе женщин с угрожающими преждевременными родами, беременность которых закончилась преждевременными родами, была прослежена следующая достоверная положительная корреляционная зависимость: индекс адренореактивности имел положительную связь с отношением средней площади спектра ЭГГ ($r=0,39$; $p=0,05$) и полной площади спектра ЭГГ ($r=0,40$; $p=0,04$). Концентрация адреналина имела положительную взаимосвязь с отношением максимальной площади спектра ЭГГ ($r=0,37$; $p=0,04$), и отношением средней площади спектра ($r=0,44$; $p=0,014$). Между концентрацией адреналина и отношением средней амплитуды ЭГГ также выявлена достоверная корреляционная зависимость ($r=0,44$; $p=0,014$). Взаимосвязь между показателями ЭГГ и концентрацией норадреналина в данной группе, как и у женщин с физиологически протекающей беременностью, найдено не было.

Таким образом, при угрожающих преждевременных родах отмечается достоверное снижение адренореактивности организма, прослеживаемое по индексу адренореактивности тромбоцитов плазмы, а также снижению концентрации основных медиаторов симпатической нервной системы адреналина и норадреналина. Считается, что тело матки имеет преимущественно симпатическую иннервацию. Большую роль в развитии ряда акушерских осложнений, в том числе и при угрозе прерывания беременности, играет нарушение адренергического механизма [1]. Прослеживается тенденция к снижению отношения средней, максимальной и полной площади спектра ЭГГ, а также достоверное снижение отношения максимальной и средней амплитуды ЭГГ при анализе диапазонов низких и высоких частот, что свидетельствует о нарастании средней мощности спектра ЭГГ при угрожающих преждевременных родах. Выявленная положительная корреляционная связь между показателями адренореактивности организма и основными характеристиками ЭГГ подтверждает патогенетическую роль

симпато-адреналовой системы в реализации угрожающих преждевременных родов как универсального механизма. Положительная корреляционная связь концентрации адреналина с показателями ЭГГ и отрицательная связь норадреналина с показателями ЭГГ свидетельствует о разнонаправленной, но важной роли изменений концентрации этих катехоламинов в биоэлектрической, а следовательно сократительной активности матки при угрожающих и начавшихся преждевременных родах.

Список литературы:

1. Оценка адренореактивности эритроцитов, основанная на способности адреналина повышать скорость агглютинации эритроцитов / В.И. Циркин, М.А. Громова, Д.А. Колчина и др. // *Фундаментальные исследования*. – 2008. – № 7. – С. 59.
2. *Changes in transcriptional output of human peripheral blood mononuclear cells following resistance exercise* / L.A. Carlson, S.W. Tighe, R.W. Kenefick et al. // *Eur J Appl Physiol*. – 2011. – Vol. 111(12). – P. 2919-2929.
3. *Epidemiology and causes of preterm birth*. / RL Goldenberg, JF Culhane, JD Iams, R Romero. // *Lancet*. – 2008. – Vol. 371. – P. 75–84.
4. *Gravett, MG Global report on preterm birth and stillbirth: discovery science*. / MG Gravett, CE Rubens, TM Nunes. // *BMC Pregnancy and Childbirth*. – 2010. – Vol.10 (Suppl 1): S2. doi: 10.1186/1471-2393-10-S1-S2.

ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ, АССОЦИИРОВАННЫХ С РИСКОМ РАЗВИТИЯ ТРОМБОФИЛИИ И АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ, У ЖЕНЩИН С НЕОСЛОЖНЕННЫМ ТЕЧЕНИЕМ БЕРЕМЕННОСТИ В ПОПУЛЯЦИИ ИВАНОВСКОЙ ОБЛАСТИ

Фетисова И.Н., Малышкина А.И., Назаров С.Б., Назарова А.О., Жолобов Ю.Н., Ратникова С.Ю., Фетисов Н.С.

ФГБУ «Ив НИИ Мид им. В.Н. Городкова» Минздрава России

Настоящее сообщение посвящено исследованию полиморфизма генов, ассоциированных с риском развития тромбофилии и артериальной гипертензии (АГ), в популяции Ивановской области. В условиях акушерской клиники и лаборатории клинической биохимии и генетики Федерального государственного бюджетного учреждения «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В.Н. Городкова» Министерства здравоохранения Российской Федерации обследовано 73 женщины с неосложненным течением бе-

22

ременности. Все обследованные являлись жителями Ивановской области и были русскими по этнической принадлежности. Спектр изученных полиморфизмов представлен в таблице 1.

Таблица 1.

Полиморфизмы генов,
ассоциированные с риском развития артериальной гипертензии и тромбофилии

Ген	Локализация гена	Полиморфизм
<i>ADD1</i> (α -аддуктин)	4p16.3	G1378T
<i>AGT</i> (Ангиотензиноген)	1q42-q43	T704C
<i>AGT</i> (Ангиотензиноген)	1q42-q43	C521T
<i>AGTR1</i> (Рецептор ангиотензина II тип 1)	3q21-q25	A1166C
<i>AGTR2</i> (Рецептор ангиотензина II тип 2)	Xq23	G1675A
<i>CYP11B2</i> (Альдостеронсинтаза)	8q21	-344T/C
<i>GNB3</i> (бета 3 субъединица G-белка) – гуанин-связывающий белок	12p13.31	C825T
<i>NOS3</i> (Эндотелиальная синтаза оксида азота)	7q36 NOS3	-786T/C
<i>NOS3</i> (Эндотелиальная синтаза оксида азота)	7q36 NOS3	894 G/T
<i>F2</i> (протромбин, фактор II свертывания крови)	11p11.2	G20210A
<i>F5</i> (фактор V свертывания крови)	1q23	G1691F
<i>F7</i> (фактор VII свертывания крови)	13q34	G10976A
<i>F13A1</i> (фактор XIII свертывания крови)	F13A1	G/T
<i>FGB</i> (фибриноген, фактор I свертывания крови)	4q31.3	-455G/A
<i>PAI-1</i> (серпин 1, антагонист тканевого активатора плазминогена)	7q22.1	-675 5G/4G
<i>ITGA2-α2</i> (α 2 интегрин, тромбоцитарный рецептор к коллагену)	5q11.2	C807T
<i>ITGB3-β</i> (β интегрин, тромбоцитарный рецептор фибриногена)	17q21.32	T1565C

Выделение тотальной геномной ДНК из 100 мкл цельной венозной крови проводили сорбентным методом с использованием набора «Проба-ГС-Генетика» («ДНК-технология», Россия). Однонуклеотидные полиморфизмы методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени с использованием наборов «Кардиогенетика. Тромбофилия» и «Кардиогенетика. Гипертония» («ДНК-технология», Россия). Статистический анализ проводили с помощью программы StatSoft STATISTICA 6.0.

Средний возраст обследованных женщин составил – $27,5 \pm 0,5$ лет. Большинство из них были служащими (79,4%), находились в зарегистрированном браке (95%), имели высшее образование (70,6%). Все беременные считали бытовые условия своей семьи удовлетворительными, средний месячный доход на одного члена семьи был выше прожиточного минимума у 90 % женщин.

Все беременные состояли на учете в женской консультации с ранних сроков гестации. При оценке репродуктивной функции обследованных женщин выявлено, что первородящих было 70,5%, повторнородящих – 29,5%. Среди гинекологических заболеваний встречались воспалительные заболевания органов малого таза у 20 % женщин, неопухолевые заболевания шейки матки – у 55%. Оперативное лечение по поводу кистозных образований яичников проводилось у 10 % пациенток. У всех женщин беременность протекала без осложнений и завершилась своевременными физиологическими родами с рождением здоровых детей.

Артериальная гипертензия и тромбофилические осложнения беременности в настоящее время являются одной из наиболее распространенных форм патологии у беременных; они существенно увеличивают риск таких акушерских осложнений беременности как преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, плацентарная недостаточность, синдром задержки развития плода, преэклампсия и эклампсия.

Точные причины и механизмы развития тромбофилических и гипертензивных осложнений беременности и связанной с ними акушерской патологии окончательно не установлены [1-5]. В их возникновении предполагается участие приобретенных факторов сердечно-сосудистого риска во взаимосвязи с мультифакторными генетическими дефектами системы гемостаза, фолатного цикла, ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, оксида азота, которые реализуются за счет дисфункции эндотелия [1-5].

Изучение ассоциации различных полиморфных вариантов генов с осложненным течением беременности требует наличия сведений о генных и генотипических частотах по локусам, участие которых предполагается в развитии определенной патологии.

Результаты проведенного нами исследования особенностей распределения частот аллельных вариантов и генотипов по генам, ассоциированным с риском развития тромбофилии и артериальной гипертензии, у женщин с неосложненным течением беременности в Ивановской популяции представлены в таблице 2.

Таблица 2.

Частоты аллелей и генотипов по генам, ассоциированным с риском развития артериальной гипертензии и тромбофилии, у женщин с неосложненным течением беременности в популяции Ивановской области

Полиморфизмы, ассоциированные с риском развития тромбофилии	Генные и генотипические частоты	Полиморфизмы, ассоциированные с риском развития АГ	Генные и генотипические частоты
<i>F2</i> G A G/G G/A A/A	N=73 98,63 (%) 1,37 (%) 71 (97,3%) 2 (2,7%) 0	<i>ADD1</i> G T G/G G/T T/T	N=63 81,75 (%) 18,25 (%) 44 (69,8%) 15 (23,8%) 4 (6,3%)
<i>F5</i> G A G/G G/A A/A	N=73 95,89 (%) 4,11 (%) 68 (93,2%) 4 (5,5%) 1 (1,4%)	<i>AGT 704</i> T C T/T T/C C/C	N=72 54,86 (%) 45,14 (%) 22 (30,6%) 35 (48,6%) 15 (20,8%)
<i>F7</i> G A G/G G/A A/A	N=72 90,28 (%) 9,72 (%) 60 (83,3%) 10 (13,9%) 1 (2,8%)	<i>AGT 521</i> C T C/C C/T T/T	N=73 87,67 (%) 12,33 (%) 58 (79,5%) 12 (16,4%) 3 (4,1%)
<i>F13A1</i> G T G/G G/T T/T	N=73 61,64 (%) 38,36 (%) 31 (42,5%) 28 (38,4%) 14 (19,2%)	<i>AGTR1</i> A C A/A A/C C/C	N=50 76,0 (%) 24,0 (%) 31 (62,0%) 14 (28,0%) 5 (10,0%)
<i>FGB</i> G A G/G	N=51 71,57 (%) 28,43 (%) 28 (54,9%)	<i>AGTR2</i> G A G/G	N=44 59,09 (%) 40,91 (%) 20 (45,5%)

G/A	17 (33,3%)	G/A	12 (27,3%)
A/A	6 (11,8%)	A/A	12 (27,3%)
<i>PAI-1</i>	N=70	<i>CYP11B2</i>	N=64
5G	45,71 (%)	C	44,53 (%)
4G	54,29 (%)	T	55,47 (%)
5G/5G	20 (28,6%)	C/C	20 (31,3%)
5G/4G	24 (34,3%)	C/T	17 (26,6%)
4G/4G	26 (37,1%)	T/T	27 (42,2%)
<i>ITGA2-α2</i>	N=29	<i>GNB3</i>	N=69
C	56,9 (%)	C	74,64 (%)
T	43,1 (%)	T	25,36 (%)
C/C	12 (41,4%)	C/C	41 (59,4%)
C/T	9 (31,0%)	C/T	21 (30,4%)
T/T	8 (27,6%)	T/T	7 (10,1%)
<i>ITGB3-β</i>	N=72	<i>NOS3 -786</i>	N=73
T	84,03 (%)	T	60,27 (%)
C	15,97 (%)	C	39,73 (%)
T/T	51 (70,8%)	T/T	30 (41,1%)
T/C	19 (26,4%)	T/C	28 (38,4%)
C/C	2 (2,8%)	C/C	15 (20,5%)
		<i>NOS3 894</i>	N=68
		G	75,0 (%)
		T	25,0 (%)
		G/G	40 (58,8%)
		G/T	22 (32,4%)
		T/T	6 (8,8%)

Результаты настоящего исследования сопоставимы с генными и генотипическими частотами, которые были получены рядом ученых у этнических русских в разных популяциях Российской Федерации [1,3]. Обращает внимание редкая встречаемость среди здорового населения Ивановской области мутантных аллельных вариантов генов II и V факторов свертывания крови. Наряду с этим, некоторые низкофункциональные полиморфизмы по изученным локусам широко представлены в генофонде популяции. В связи с этим, необходимо подчеркнуть тот факт, что значение разных полиморфизмов в развитии тромбофилических и ги-

пертензивных осложнений беременности неоднозначно, кроме того фенотипический эффект зависит не только от наличия у индивидуума отдельно взятого аллеля, но, главным образом, от присутствия в генотипе определенной комбинации различных полиморфизмов и их взаимодействия между собой.

Список литературы:

1. Ворожищева А.Ю. Генетические факторы развития преэклампсии в популяциях различного этнического происхождения Автореферат диссертации на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, Томск, 2014.

2. Долгушина В.Ф., Чулков В.С., Вереина Н.К., Сеницын С.П. Акушерские осложнения при различных формах артериальной гипертензии у беременных *Акушерство и гинекология*, 2013, №10, стр. 33-39.

3. Чулков В.С., Вереина Н.К., Сеницын С.П., Долгушина В.Ф. Клинико-анамнестические и молекулярно-генетические факторы при различных формах артериальной гипертензии и их взаимосвязь с течением и исходами беременности. *Вестник российской академии медицинских наук*, 2013, №11, стр. 22-25.

4. Фетисова И.Н., Панова И.А., Малышкина А.И., Рокотьянская Е.А., Ратникова С.Ю., Смирнова Е.В., Фетисов Н.С., Назарова А.О. Генетические аспекты преэклампсии. *Современные проблемы науки и образования*. 2014, №6, URL: www.science-education.ru/120-15739.

5. Фетисова И.Н., Малышкина А.И., Панова И.А., Рокотьянская Е.А., Назарова А.О., Ратникова С.Ю., Смирнова Е.В., Фетисов Н.С., Гордеева А.В. Генетические аспекты преэклампсии. *Медицинская генетика*, 2015, № 4, с.31.

УЧАСТИЕ ХЕМОКИНОВ В РАЗВИТИИ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДОВ

Таланова И.Е., Борзова Н.Ю.

ФГБУ «Ив НИИ МиД им. В.Н. Городкова» Минздрава России,

ГОУ ВПО ИвГМА Минздрава России

Проблема охраны здоровья матери и ребенка рассматривается как важная составляющая часть здравоохранения, имеющая первостепенное значение для формирования здорового поколения людей с самого раннего периода их жизни. Преждевременные роды являются одним из самых важных аспектов этой проблемы, которая может быть обусловлена хромосомными аномалиями, генными мутациями и наследственной предрасположенностью к заболеванию. В настоящее время достаточно хорошо изучены гормональные и инфекционные причины

преждевременных родов, придается большое значение иммунным нарушениям в организме женщины при невынашивании беременности. Однако остаются недостаточно раскрыты иммунные механизмы в патогенезе преждевременных родов, в частности роль хемокинов, как на системном, так и на локальном уровнях. Хемокины – это цитокины, которые принимают активное участие в развязывании родовой деятельности. Созревание шейки матки предшествует физиологическому развязыванию родовой деятельности. Хемокины (IL-8, RANTES) участвуют в ремоделировании соединительной ткани шейки матки перед родами. IL-8 вызывает миграцию нейтрофилов к шейке матки и стимулирует их к продукции коллагеназы нейтрофилов (MMP-8), что может также разрушать матрикс шейки матки и подготавливать её к родам [1,2,3,]. Таким образом, изучение этих иммунных механизмов будет способствовать расширению представления о патогенезе преждевременных родов, позволит разработать новые методы их прогнозирования и даст возможность своевременно предотвратить данную патологию.

Целью работы было установить особенности содержания IL-8 и RANTES на системном и локальном уровнях у женщин с угрожающими преждевременными родами.

Под наблюдением находились 81 беременная женщина в сроке гестации 32-36 недель, 65 из которых составили основную группу и 16 женщин – контрольную группу. Основная группа, представленная беременными с клиникой угрозы прерывания в сроке гестации 32-36 недель, ретроспективно была разделена на 2 подгруппы: I подгруппа – пациентки, беременность которых закончилась своевременными родами (n=47), II подгруппа – пациентки, беременность которых закончилась преждевременными родами (n=18). Диагноз ставился на основании жалоб обследуемых, данных клинического обследования (влагалищного исследования) и данных ультразвукового исследования. В исследование не включались беременные с тяжелой экстрагенитальной патологией и с тяжелыми формами гестоза.

Материалом для исследования служила периферическая кровь из локтевой вены, образцы децидуальной оболочки и образцы амниотической жидкости. Содержание хемокинов в сыворотке крови, амниотической жидкости и тканевых экстрактах децидуальной оболочки плаценты оценивали методом ИФА.

В сыворотке периферической крови методом ИФА определялись IgG и IgM антитела к HSV, CMV, Chlamydia trachomatis, Mycoplasma hominis, Ureaplasma urealyticum, Toxoplasma gondii. Трактовка результатов осуществлялась в соответствии с рекомендациями фирмы-производителя тест-систем («Вектор-Бест», Россия).

При анализе клинических данных было отмечено, что в возрасте до 20 лет достоверно чаще встречались пациентки основной группы по сравнению с контрольной группой – 14,5% и 0,0% (p<0,001), преимущественно за счет беременных II подгруппы (27,6%, p<0,001 по срав-

нению с контролем). В основной группе чаще встречались одинокие беременные по сравнению с контрольной группой – 37,9% и 11,8% соответственно ($p < 0,05$). Особенно много таких женщин было во II подгруппе – 37,9%, по сравнению с группой контроля – 11,8% ($p < 0,02$). При анализе социального положения выявлено, что безработные пациентки в основной группе встречались достоверно чаще, чем в контрольной группе – 34,5% и 11,7% соответственно ($p < 0,01$), особенно много женщин этой категории было во II подгруппе, беременность которых завершилась преждевременными родами (38,0%, $p < 0,02$ по сравнению с контрольной группой). При изучении гинекологической заболеваемости, обращал на себя внимание отягощенный гинекологический анамнез у беременных основной группы. Только у 18,1% больных не было в прошлом гинекологических заболеваний. Воспалительные процессы гениталий в основной группе были практически у каждой второй пациентки (45,8%), в контрольной группе – у 26,5% ($p < 0,05$). Частота воспалительных заболеваний половых органов у женщин II подгруппы основной группы составила 62,1% ($p < 0,01$ по сравнению с группой контроля, $p < 0,05$ по сравнению с I подгруппой). Среди воспалительных заболеваний гениталий наиболее часто у беременных II подгруппы встречались сальпингоофориты. Также обращает на себя внимание высокая частота кольпитов в основной группе у 32 (38,6%, $p < 0,02$ по сравнению с контролем), во II подгруппе 41,4% ($p < 0,05$ по сравнению с контролем). Искусственное прерывание беременности до 12 недель достоверно чаще производилось у 31,3% пациенток основной группы, а у женщин группы контроля – 14,7% ($p < 0,05$), особенно много таких женщин было во II подгруппе (37,9%, $p < 0,05$ по сравнению с контрольной группой). Анализируя течение беременности установлено, что перенесенные острые инфекционные заболевания (ОРВИ, грипп, ангина) во втором и третьем триместре предшествовали развитию угрозы прерывания у 22,9% беременных основной группы. Угроза прерывания во втором триместре у беременных основной группы возникала достоверно чаще по сравнению с пациентками группы контроля – 45,8% и 17,6% соответственно ($p < 0,01$). В основной группе достоверно чаще встречалась хроническая внутриутробная гипоксия плода ($p < 0,01$ по сравнению с контролем), у каждой второй пациентки II подгруппы была выявлена фетоплацентарная недостаточность ($p < 0,001$ по сравнению с группой контроля) В группе контроля у каждой пятой женщины роды протекали без осложнений (20,6%), тогда как в основной группе только у 13,3% ($p > 0,05$). Наиболее частым осложнением родового процесса явилось досрочное и раннее излитие околоплодных вод, которое имело место у 47,0% рожениц в основной группе и у 20,6% контрольной ($p < 0,01$). Во второй подгруппе женщин, беременность которых закончилась преждевременными родами, данное осложнение родов встречалось наиболее часто – 55,2% ($p < 0,01$, по сравнению с группой контроля). Аномалии родовой деятельности составили 31,3% в основной группе и 14,7% в контрольной ($p < 0,05$), при этом у женщин

с неосложненным течением беременности дискоординации родовой деятельности не было. При сравнении I и II подгрупп основной группы установлено, что у пациенток, чья беременность закончилась преждевременными родами, чаще встречались аномалии родовой деятельности- 22,2% и 48,3% соответственно ($p<0,05$). При оценке состояния родившегося ребенка достоверно чаще рождались больные дети в основной группе по сравнению с группой контроля – 49(59,0%) и 13 (38,2%) соответственно ($p<0,05$). Во II подгруппе женщин, беременность которых закончилась преждевременными родами, больные новорожденные встречались в 3 раза чаще, чем в группе контроля и составили 93,1% ($p<0,001$). Основной патологией среди новорожденных были перинатальные поражения ЦНС средней и тяжелой степени.

При анализе частоты урогенитальной инфекции было установлено, что для беременных с угрозой прерывания в третьем триместре наиболее характерно было наличие IgM антител к HSV I,II в сыворотке крови ($p<0,01$ по сравнению с контрольной группой), выявление ДНК Chlamydia trachomatis и ДНК Ureaplasma urealyticum в мазках из цервикального канала ($p<0,05$ по сравнению с контролем). Также важно отметить, что у женщин с угрожающими преждевременными родами достоверно чаще по сравнению с группой пациенток с физиологическим течением беременности, определялось сочетание HSV I,II и хламидийной инфекции ($p<0,05$ по сравнению с контролем).

При анализе содержания RANTES в сыворотке крови нами было установлено, что у женщин основной группы, а также I и II подгрупп, его концентрация была достоверно выше по сравнению с показателями в контрольной группе ($p<0,01$, $p<0,01$, $p<0,02$ соответственно). Исследуя содержание IL-8 было отмечено, что у пациенток II подгруппы уровень этого хемокина был достоверно ниже, по сравнению с пациентками контрольной группы. Содержание IL-8 у пациенток с досрочно прервавшейся беременностью было достоверно ниже по сравнению с женщинами I подгруппы ($p<0,001$, в обоих случаях).

При анализе содержания хемокинов в децидуальной оболочке достоверных различий выявлено не было. Однако была выявлена тенденция к повышению уровня RANTES у женщин основной группы и II подгруппы по сравнению с обследуемыми контрольной группы. При оценке уровня IL-8 отмечена тенденция к снижению содержания в тканевых экстрактах у женщин основной группы, I и II подгрупп по сравнению с показателями контрольной группой.

При оценке содержания хемокинов в околоплодных водах было установлено, что у беременных основной группы уровень RANTES имел тенденцию к снижению по сравнению с таковым у беременных контрольной группы. Уровень IL-8, напротив, у беременных основной группы, I и II подгруппы был выше, чем у пациенток контрольной группы, но достовер-

ных различий в уровне хемокина выявлено не было. Однако при сравнении системной и локальной продукции IL-8 обращает на себя внимание, что и у женщин с основной группы, и у женщин контрольной группы содержание IL-8 в тканевых экстрактах и в амниотической жидкости превышало таковое в сыворотке крови. Полученные нами результаты свидетельствуют, что содержание IL-8 в периферической крови у пациенток, беременность которых закончилась преждевременными родами, был достоверно ниже, по сравнению с пациентками контрольной группы. Также отмечено, что на локальном уровне содержание IL-8 у всех обследуемых пациенток было выше, чем на системном уровне. Это согласуется с литературными данными, что в конце беременности синтез хемокинов на локальном уровне возрастает, определяя процессы созревания шейки матки, разрыва плодных оболочек, стимуляции родовой деятельности [4,5].

Анализ полученных данных показал, что у женщин, имевших на момент обследования клинические признаки угрозы преждевременных родов, в периферической крови концентрация RANTES была выше, чем при неосложненной беременности. Однако в плацентарных экстрактах женщин группы с угрозой прерывания уровень RANTES был значительно ниже, чем в контрольной группе. Однако при изучении системной и локальной продукции RANTES было выявлено, что и у женщин с угрозой прерывания, и у женщин с неосложненным течением беременности сывороточное содержание RANTES превышало таковое в тканевых экстрактах. Таким образом, в конце гестационного процесса большую значимость приобретает системная выработка RANTES, однако чрезмерная его продукция ассоциирована с развитием клинических признаков угрозы преждевременных родов. В то же время низкое содержание RANTES в плаценте женщин, беременность которых осложнилась угрозой прерывания, может свидетельствовать о нарушении физиологического процесса экспансии активированных клонов лимфоцитов в ткани плаценты в конце гестации при данной акушерской патологии.

Суммируя вышесказанное, можно сказать, что IL-8 и RANTES играют непосредственную роль в развитии угрозы прерывания беременности. Было установлено, что у беременных с угрозой прерывания уровень IL-8 на локальном уровне увеличивается, а на системном снижается, тогда как продукция RANTES на системном уровне возрастает по сравнению с локальным уровнем. Полученные данные могут быть использованы в качестве прогностических критериев преждевременных родов.

Список литературы:

1. Иммунологическая загадка беременности. Под ред. Сотниковой Н.Ю. Издательство МИК, Иваново, 2005, 121-128.

2. Макаров О.В., Ковальчук Л.В., Ганковская Л.В. и др., Невынашивание беременности, инфекция, врожденный иммунитет. *Гэотар – Медиа*, Москва, 2007, 42 – 100.
3. Сидельникова В.М., Антонов А.Г. Преждевременные роды. Недоношенный ребенок. *Гэотар – Медиа*, Москва 2006, 92 – 108.
4. Holsi R.M., Mattshy-Baltzer I., Wennerholm U. Interleukin-6 and Interleukin-8 in cervical fluid of Swedish women in preterm labor relationship to microbial invasion of amniotic fluid, intraamniotic inflammation, and preterm delivery. *Acta Obstetr. Gynecol. Scand.* 2005, 84, 6, 516.
5. Garsia-Velasco J.A., Arici A. Chemokines and human reproduction. *Fertility and sterility.* 1999, 71, 6, 983-993.

ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ РАННЕЙ И ПОЗДНЕЙ ПРЕЭКЛАМПСИИ

Панова И.А., Рокотянская Е.А., Смирнова Е.В., Малышкина Д.А.

ФГБУ «Ив НИИ МцД им. В.Н. Городкова» Минздрава России

Преэклампсия возникает в 2-8% беременностей и сохраняет за собой ведущее место среди причин материнской и перинатальной заболеваемости и смертности [1,3,8]. По современным представлениям, преэклампсия – это осложнение беременности, обусловленное несоответствием возможностей адаптивных систем организма матери и потребностей развивающегося плода. Реализуется это несоответствие через различную степень выраженности перфузионно-диффузионной недостаточности плаценты [7]. Несмотря на постоянное внимание к проблеме преэклампсии во всем мире, до настоящего времени вопросы ее этиологии и патогенеза остаются спорными. В последнее время расширились представления о различной природе преэклампсии в зависимости от срока ее манифестации [5]. Преэклампсия может развиваться до 34 недель (раннее начало) и после 34 недель (позднее начало), во время родов или в послеродовом периоде. По последним научным данным ранняя и поздняя преэклампсия имеют различный патогенез и клинические проявления, что представляется крайне важным для выбора тактики ведения и лечения беременных женщин с этим грозным осложнением гестации [2]. Так, зарубежные авторы считают, что ранняя преэклампсия (плацентарного происхождения) обычно протекает на фоне первичной плацентарной недостаточности и осложняется задержкой роста плода; а поздняя (материнской этиологии) ассоциируется с экстрагенитальными заболеваниями матери – нарушением жирового обмена, хронической артериальной гипертензией, патологией почек и редко сопровождается выраженным внутриутробным страданием плода [6,9].

Целью нашего исследования явилось уточнение медико-биологических факторов риска развития ранней и поздней преэклампсии у беременных женщин.

Материал и методы

Проведён клинико-экспертный анализ историй родов 155 женщин с преэклампсией (код по МКБ-Х О14), родивших на базе ФГБУ «Ив НИИ МиД имени В.Н. Городкова» Минздрава РФ, которые, в зависимости от срока манифестации осложнения, были поделены на две группы. Первую группу составили 104 беременных с ранней преэклампсией (возникшей до 34 недель гестации); вторую – 51 пациентка с поздней преэклампсией (возникшей после 34 недель гестации). Контрольную группу составили 50 женщин с неосложненным течением беременности. Для достижения указанной цели нами использовалась выкопировка данных из медицинской документации (индивидуальные карты беременной и родильницы ф.№111/у и истории родов ф.№096/у). Математические методы включали статистический анализ, осуществляемый в пакете прикладных лицензионных программ «MicrosoftOffice 2007», «Excel 2007»; методы клинической эпидемиологии (расчет значений относительного риска – ОР, доверительного интервала – ДИ при уровне значимости 95%) с применением системы «OpenEpi». Достоверность различий между показателями оценивалась с использованием критериев Стьюдента и Фишера (уровень значимости $p < 0,05$ считался достоверным).

Результаты

В результате проведенного анализа выявлено, что средний возраст пациенток с преэклампсией был достоверно выше, чем в группе контроля ($27,4 \pm 0,6$ лет) и составил в первой группе $29,5 \pm 0,6$ лет, во второй – $29,2 \pm 0,8$ лет ($p = 0,001$ в обоих случаях). Социальная характеристика сравниваемых групп представлена в таблице 1. В социальном статусе обращало на себя внимание низкий процент женщин с высшим образованием в группе с ранней преэклампсией (25%) по сравнению с группой контроля (54,0%, $p = 0,001$). Также в группе с ранней преэклампсией среди вредных привычек отмечена более высокая частота табакокурения – 7,7% по сравнению с контрольной (2%, $p = 0,001$). Основная масса женщин всех групп являлись служащими, находились в зарегистрированном браке и были взяты под диспансерное наблюдение по беременности до 12 недель гестации ($p > 0,05$ во всех случаях).

Социальная характеристика сравниваемых групп

	Группы женщин (число наблюдений и %)		
	1 группа – ранняя ПЭ n =104	2 группа – поздняя ПЭ n =51	Контрольная группа n =50
Служащие	42 (40,4%)	26 (50,9%)	23 (46,0%)
Рабочие	27 (25,9%)	11 (21,6%)	9 (18,0%)
Учащиеся	5 (4,8%)	2 (4,0%)	7 (14,0%)
Неработающие	30 (28,9%)	12 (23,5%)	11 (22,0%)
В браке	69 (66,4%)	37 (72,6%)	34 (68,0%)
Вне брака	35 (33,6%)	14 (27,4%)	16 (32,0%)
Высшее образование	26(25,0%) ^x	20 (39,2%)	27 (54,0%)
Среднее образование	78(75,0%) ^x	31 (60,8%)	23 (46,0%)
Курение	8 (7,7%) ^x	1 (1,9%)	1 (2%)
Ранняя явка в ж/к	74 (71,2%)	35 (68,6%)	41 (82,0%)

x – коэффициент достоверности разности результатов по сравнению с контрольной группой
(^x p=0,001)

При анализе перенесенных заболеваний было выявлено, что у всех обследованных в анамнезе имели место инфекционные заболевания детского возраста (корь, краснуха, скарлатина, ветряная оспа), каждая женщина перенесла в своей жизни острую респираторно-вирусную инфекцию ($p > 0,05$ во всех случаях). В результате изучения семейного анамнеза отмечено, что наследственность, отягощенная по гипертонической болезни и сердечно-сосудистым заболеваниям, присутствовала во всех группах наблюдения: в контрольной группе в 12 % случаев, в первой группе – в 20,4% случаев, во второй – в 21,2% ($p > 0,05$). Гипертензивные расстройства при предыдущих беременностях у пациенток с преэклампсией отмечались чаще, чем в контрольной (2%): у 13,0% беременных с ранней преэклампсией (OR=7,7; 95% CI 1,3–19,1; $p=0,01$) и у 21,1% с поздней (OR=18,9; 95% CI 2,4– 80,3; $p=0,001$).

В структуре сопутствующей патологии у женщин, беременность которых осложнилась преэклампсией, чаще по сравнению с контрольной встречались нарушение жирового обмена и хронический пиелонефрит, они чаще страдали двумя и более экстрагенитальными заболеваниями. В группе с ранней преэклампсией нарушение жирового обмена отмечено в 19,3% случаев (OR=11,7; 95% CI 1,3 – 60,1; $p=0,001$), с поздней – в 19,6% (OR=12; 95% CI 1,4 – 80,5; $p=0,001$), в контрольной – в 2% случаев. Хронический пиелонефрит в первой группе встречался в 17,3% случаев (OR=5; 95% CI 1,1 – 22,6; $p=0,001$), во второй – в 17,7% (OR=5,1;

95% CI 1,1 – 25,2; $p=0,03$), в группе контроля – в 4%. Наличие двух и более экстрагенитальных заболеваний зафиксировано у 51,9% пациенток с ранней преэклампсией (OR=2,5; 95% CI 1,2 – 5,2; $p=0,04$), у 54,9% – с поздней (OR=2,8; 95% CI 1,3 – 6,4; $p=0,04$) и у 30% беременных контрольной группы.

Изучение гинекологического и акушерского анамнеза пациенток показало, что у женщин с ранней преэклампсией чаще, чем в контрольной группе, встречались погибшие беременности, перинатальные потери (4% и 0% соответственно в обоих случаях, $p=0,04$). Преждевременные роды в анамнезе данной категории пациенток были зафиксированы чаще – в 14,4% случаев (OR=8,3; 95% CI 1,1 – 64,4; $p=0,02$), чем в контрольной группе (2,0%) и чем в группе с поздней преэклампсией (4,0% случаев, $p>0,05$ относительно контроля). Женщины с паритетом двое и более родов чаще встречались в группах с преэклампсией, чем в контрольной (18%): 35% случаев в первой группе (OR=17,6; 95% CI 4,1 – 66,3; $p=0,001$) и 24% во второй (OR=15,5; 95% CI 3,4 – 70,9; $p=0,01$). Воспалительные заболевания органов малого таза (в том числе, хронический эндометрит) в анамнезе в 50% случаев отмечены у пациенток с ранней преэклампсией (OR=4,2; 95% CI 1,4 – 12,9; $p=0,001$), что значительно превышает частоту данного заболевания в группе контроля (8,0%) и в группе с поздней преэклампсией (19,6%; $p=0,001$ в обоих случаях). Факторы риска развития ранней и поздней преэклампсии представлены в таблице 2.

Таблица 2.

Факторы риска развития ранней и поздней преэклампсии

Фактор риска	1 группа – ранняя преэклампсия n=104		2 группа – поздняя преэклампсия n=51	
	Относительный риск (OR) (95% CI)	Критерий Фишера	Относительный риск (OR) (95% CI)	Критерий Фишера
Преэклампсия в анамнезе	7,7 (1,3 – 19,1)	$p=0,01$	18,9 (2,4- 80,3)	$p=0,001$
Преждевременные роды в анамнезе	8,3 (1,1-64,4)	$p=0,02$	-	-
2 и более родов в анамнезе	17,6 (4,1-66,3)	$p=0,001$	15,5 (3,4-70,9)	$p=0,01$
Хронический эндометрит в анамнезе	4,2 (1,4-12,9)	$p=0,001$	-	-
ИМТ более 30 кг/м ²	11,7 (1,3-60,1)	$p=0,001$	12 (1,4-80,5)	$p=0,001$
Хр. пиелонефрит	5 (1,1-22,6)	$p=0,001$	5,1 (1,1-25,2)	$p=0,03$
2 и более ЭГЗ	2,5 (1,2-5,2)	$p=0,04$	2,8 (1,3-6,4)	$p=0,04$

Обсуждение

Сочетание сниженного плацентарного кровотока и определенных конституциональных особенностей матери, генетических, поведенческих и экологических факторов может при-

вести к развитию преэклампсии. Раннее выявление пациенток с повышенным риском развития преэклампсии – одна из наиболее важных задач современного акушерства. В результате проведенного исследования выявлено, что наряду с общеизвестными факторами риска преэклампсии (паритет – двое и более родов в анамнезе, гипертензивные расстройства при предыдущих беременностях, увеличенный индекс массы тела), на развитие как ранней, так и поздней преэклампсии влияют: хронический пиелонефрит, наличие двух и более экстрагенитальных заболеваний в анамнезе. По данным последних исследований факторы риска ранней и поздней преэклампсии различны [4]. На развитие ранней преэклампсии влияет семейный анамнез (риск повышается в 2,9 раза); на манифестацию поздней оказывают влияние сахарный диабет (3,56 раза), многоплодие (2,93 раза), повышенное артериальное давление при постановке на учет (1,38 раза), увеличенный индекс массы тела (2,47 раза), возраст матери больше 40 лет (1,96 раза), кардиоваскулярные расстройства (3,84 раза). Известно, что поздняя преэклампсия связана с конституциональными особенностями матери, а ранняя – с дефектами трофобласта, которые напрямую зависят от функционального состояния эндометрия. Только предикторами ранней преэклампсии по нашим данным являются хронический эндометрит (OR=8,3; 95% CI 1,1 – 64,4; p=0,02) и преждевременные роды в анамнезе (OR=8,3; 95% CI 1,1 – 64,4; p=0,02), что способствует неполноценной инвазии трофобласта и подтверждает гипотезу о различном патогенезе преэклампсии в зависимости от срока манифестации и согласуется с современными научными взглядами по этой проблеме.

Полиорганный характер осложнений, обусловленных развитием преэклампсии, свидетельствует о том, что ее воздействие на организм женщины не ограничивается рамками гестационного процесса. Поэтому разделение двух клинических фенотипов преэклампсии будет способствовать более четкой акушерской тактике и улучшению акушерских и перинатальных исходов, что позволит обеспечить пристальное наблюдение за данной группой беременных, уточнить диагноз, оказать своевременную помощь, провести необходимые профилактические мероприятия и упростить набор необходимых исследований.

Список литературы

1. *Мировая статистика здравоохранения 2012*. – ВОЗ, 2013. – С. 34–37, 63–85, 109–120.
2. *Ходжаева, З.С. Ранняя и поздняя преэклампсия: парадигмы патобиологии и клиническая практика* / З.С. Ходжаева, А.М. Холин, Е.М. Вихляева // *Акушерство и гинекология*. – 2013. – № 10. – С.4-11.
3. *Duley, L. The global impact of pre-eclampsia and eclampsia.Semin* / L. Duley // *Perinatol.* – 2009. – № 33(3). – P. 7-130.

4. Oudejans, C.B. *Placental gene expression and preeclampsia* / C.B. Oudejans, M. van Dijk // *Placenta*. – 2008. – Vol. 29 (A). – P. 78-82.
5. Roberts, J.M. *If we know so much about preeclampsia. Why haven't we cured the disease?* / J.M. Roberts, M.J. Bell J. // *Reprod. Immunol.* – 2013. – Vol. 99 (1-2). – P. 1-9.
6. Sohlberg, S. *Maternal body mass index, height, and risks of preeclampsia* / S. Sohlberg, O. Stephansson, S. Cnattingius // *Am J. Hypertens.* – 2012. – Vol. 25 (1). – P. 5-120.
7. Sun, Y. *Maternal and perinatal prognosis of pregnancy with chronic hypertension and analysis of associated factors* / Y. Sun, Y.L. Yang, H.X. Yang // *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi.* – 2007. – Vol. 42, № 7. – P. 434–437.
8. Trogstad, L. *Pre-eclampsia: Risk factors and causal models* / L. Trogstad, P. Magnus, C. Stoltenberg // *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* – 2011. – №25(3). – P. 42-329.
9. *Uterine artery blood flow volume in pregnant women with an abnormal pulsatility index of the uterine arteries delivering normal or intrauterine growth restricted newborns* / E. Ferrazzi et al. // *Placenta*. – 2011. – Vol. 32(7). – P. 92 – 487.

**ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ, РОДОВ И МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ
ИЗМЕНЕНИЯ В ПОСЛЕДАХ ЖЕНЩИН С НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ
ДИСПЛАЗИЕЙ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ
(КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)**

Вахромеев А.П., Сарыева О.П., Парейшвили В.В., Перетятко Л.П.

ФГБУ «Ив НИИ МиД им. В.Н. Городкова» Минздрава России

Недифференцированная дисплазия соединительной ткани (нДСТ) представляет собой разнородную группу заболеваний, которые, в свою очередь, могут приводить к различным хроническим болезням. Клинико-морфологические проявления нДСТ необычайно разнообразны. Они могут включать скелетные изменения: непропорционально длинные конечности, арахнодактилию, деформации грудной клетки, сколиозы позвоночника, плоскостопие, патологию развития зубов, прикуса, патологию суставов, расширение вен. Кроме того, нДСТ приводит к бронхолегочным, кардиоваскулярным и офтальмологическим патологиям, поражению сердечно-сосудистой системы, нарушениям функции желудочно-кишечных органов. Полиорганность, полисистемность поражения, реализация ДСТ преимущественно по женской линии, высокая распространённость данного синдрома в популяции обуславливают особую актуальность проблемы дисплазии соединительной ткани в акушерстве [1,2,3,4,5,6,7,8].

Целью исследования явилось изучение особенностей течения беременности, родов и морфологии плацент у женщин с нДСТ.

Материалы и методы

Основную группу исследования составили 60 женщин при беременности 22-40 недель с нДСТ. Критериями отбора беременных в эту группу послужили внешние и висцеральные фенотипические маркёры (4-9) дисплазии соединительной ткани, а именно: сколиотическая болезнь (78,33%), кифосколиоз (50,0%), плоскостопие (40,0%), гипермобильность суставов (35,0%), деформация грудной клетки (15,0%), аномалии полости рта (45,0%), арковидное нёбо (26,6%), привычные вывихи и подвывихи (35,0%), миопия (60,0%), астигматизм (33,3%), пролапс митрального клапана (26,7%), нарушение ритма сердца (45,0%), вегето-сосудистая дистония (80,0%), варикозная болезнь (65,0%), деформации и аномалии желчного пузыря (83,3%). Критерии исключения: дифференцированная форма дисплазии соединительной ткани, индуцированная беременность, многоплодная беременность, урогенитальные инфекции, тяжёлая экстрагенитальная патология. Контрольную группу составили 30 соматически здоровых беременных с физиологическим течением беременности. Основная и контрольная группы были сопоставимы по возрасту и социальным характеристикам. Использованы общеклинические и лабораторные методы исследования.

Функциональное состояние плацентарной системы оценивали с помощью ультразвукового прибора Prosound £ 10 Aloka (Япония). Для изучения маточно-плацентарной, плодово-плацентарной и внутриплацентарной гемодинамики регистрировали скорость кровотока в маточных артериях, спиральных артериях, артериях пуповины, её терминальных ветвях. Допплеровские кривые скоростей кровотока позволяли вычислить средние значения показателей в спектре артериальных сосудов – пульсационный индекс (ПИ), индекс резистентности (ИР) и систоло-диастолическое отношение (СДО). С помощью кардиотокографа Sonicaid Team Care Oxford определяли реактивность сердечно-сосудистой системы плода. Морфологически исследовано 30 последов.

Полученные данные обрабатывали методом вариационной статистики с помощью программ Statistica 6,0, StatSoft.

Результаты и обсуждение

У женщин с нДСТ значительно чаще, чем в контрольной группе, отмечалось осложнённое течение беременности. Так, ранний гестоз встречался лишь у пациенток основной группы (19 человек – 31,7%) ($p < 0,001$). Угрожающее прерывание беременности в ранние сроки имело место как в основной (51,7%), так и в контрольной группах (6,67%), однако достоверно чаще

диагностировалось у пациенток основной группы ($p < 0,001$). Течение II триместра осложнилось угрозой самопроизвольного позднего выкидыша в 30,0% случаев ($p < 0,001$) и угрожающими преждевременными родами с экстремально низкой массой тела в 28,3% случаев ($p < 0,001$). Угрожающие преждевременные роды в III триместре были отмечены у 27 (45,0%) женщин основной и 1 (3,33%) контрольной групп ($p < 0,001$). Дородовое излитие околоплодных вод во II и III триместрах имело место у 23 (38,3%) пациенток основной группы ($p < 0,001$). Преэклампсия была выявлена у 13 (21,7%) беременных с нДСТ. Компенсированная плацентарная недостаточность (ПН) имела место у 28 (46,66%) пациенток основной группы, в контроле ПН не было. Результаты УЗИ выявили отставание данных фетометрии от разработанных нормативных значений у 7 (11,66%) беременных основной группы. Допплерометрическое исследование гемодинамики в системе мать-плацента-плод в сроки 22–27 и 33–36 недель беременности отражало повышение систоло-диастолического отношения в маточных артериях у пациенток основной группы по сравнению с контролем. Средний оценочный балл сердечной деятельности плодов (шкала W.Fisher) был достоверно ниже в основной группе, составляя $8,024 \pm 0,28$, тогда как в группе контроля – $8,95 \pm 0,3$ ($p < 0,001$). Преждевременные роды завершили беременность у 31 женщины (51,67%) основной группы и 1 пациентки (3,33%) группы контроля ($p < 0,001$). Своевременные роды произошли у 29 (48,33%) и 29 (96,67%) контрольной.

Масса плацент основной группы составила $357 \pm 86,69$ г, параметр достоверно меньше при сопоставлении с контрольным ($485,37 \pm 115,74$ г; $p = 0,01$). Треть плацент основной группы гипоплазирована, из них 20% последов с гипоплазией 1 степени и уменьшением массы от 10 до 19%, по сравнению с нормой. В 15% плацент уменьшение массы составило от 20 до 29%, следовательно, в таких органах диагностирована гипоплазия 2 степени. Среди плацент контрольной группы только одна имела сниженные весовые параметры. Плаценты основной группы имеют достоверно меньшую площадь материнской поверхности ($230,3 \pm 37,82$ см²) по отношению к параметру контрольной группы ($291,75 \pm 34,63$ см²; $p = 0,01$).

Макроскопическое исследование плацент, полученных от женщин с нДСТ позволило выявить увеличение в 4 раза (40% по сравнению с 10% в контроле) аномальных форм, таких как неправильно-многоугольная, с фестончатыми краями и дополнительными дольками. Количество плацент окруженных ободком или валиком в исследуемых группах практически не отличалось, поскольку составило 60% в основной и 50% в контрольной группах ($p > 0,05$).

Физиологическими вариантами прикрепления пупочного канатика считаются центральное и парацентральное. Однако в большей части последов (60%) пациенток с нДСТ пупочный канатик имел патологическое прикрепление, в том числе парамаргинальное в 50% и краевое в 10%. В контрольной группе доминировало правильное прикрепление пупочного канатика

(90%) и только в одном случае пуповина имела парамаргинальное прикрепление. Во всех последах основной группы пуповины имели разнообразную патологию в виде варикозного расширения вен (80%), перекрутов (70%), отека вартонова студня (40%) и ложных узлов (10%). Отек вартонова студня и ложные узлы не встретились в пупочных канатиках контрольной группы. Вместе с тем в единичных пуповинах выявлены незначительная извитость сосудов и варикозное расширение пупочной вены. Сопоставление параметров длины пупочного канатика в исследуемых группах, составивших $58,9 \pm 1,6$ см и $60,5 \pm 2,4$ см, как и количества сосудов, оказалось статистически незначимым ($p > 0,05$).

Внеплацентарные оболочки последов от женщин с нДСТ в 60% обычного цвета, тонкие и полупрозрачные. Очаговый и диффузный склероз внеплацентарных оболочек составил 20%, как и отек с мелкоочаговыми кровоизлияниями (20%). У последов контрольной группы плацентарные и внеплацентарные оболочки имели типичную физиологическую окраску, прозрачность и толщину.

Плодная часть плацент основной и контрольной групп визуализировалась как гладкая, блестящая, белесоватая. Отличались последы только типом кровоснабжения. В плацентах основной группы типы кровоснабжения переменны. Так 50% органов тип кровоснабжения промежуточный, в 35% – рассыпной и в 15% – магистральный. Последний тип васкуляризации характеризуется неравномерным распределением сосудов, отсутствием анастомозов между ними и гиповаскуляризацией краевых зон. Все последы контрольной группы имели промежуточный и рассыпной типы кровоснабжения.

При гистологическом исследовании в плацентах, полученных от женщин с нДСТ, диагностирована разнообразная патология плодовых и материнских структур. Из всех вариантов нарушений созревания ворсинчатого хориона в плацентах преобладало нарушение созревания ворсинчатого хориона по типу промежуточных незрелых ворсин, составившее 20%. Только в последах от женщин нДСТ выявлено восходящее бактериальное воспаление с формированием хориоамнионита, субхориального интервиллелита и сосудисто-стромального фуникулита. В 40% плацент в исходе воспаления различной локализации сформировались поствоспалительная гиповаскуляризация промежуточных, терминальных ворсин и склероз стромы ворсин. В базальной децидуальной оболочке плацент основной группы чаще встречалось иммунное воспаление, проявляющееся фибриноидным некрозом и лимфоцитарной инфильтрацией.

Частота острых и хронических нарушений маточно-плацентарного, как и расстройств плацентарно-плодового кровообращения в исследуемых группах не имела статистически значимых различий. Адаптивные и компенсаторные процессы в виде полнокровия капилля-

ров терминальных ворсин и формирования синцитиальных почек сопоставимы в плацентах исследуемых групп.

Таким образом, установлено негативное влияние нДСТ на течение беременности и родов, проявляющееся такими осложнениями как угроза невынашивания и недонашивания, плацентарная недостаточность, преждевременный разрыв плодных оболочек; преждевременные роды. Плацентарная недостаточность подтверждена снижением органомерических параметров плацент, аномалиями формообразования, патологией пуповины, нарушением созревания ворсинчатого хориона, восходящей инфекцией, поствоспалительной гиповаскуляризацией промежуточных и терминальных ворсин с последующим склерозом их стромы.

Список литературы:

1. *Беременность и роды у женщин с дисплазией соединительной ткани и железодефицитной анемией / Н.В. Керимкулова [и др.] // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2014. – т.13, №5.. – С. 11-21.*
2. *Гурбанова С.Р. Роль недифференцированной дисплазии соединительной ткани в патогенезе истмико-цервикальной недостаточности // Мать и дитя: матер. IX Всероссийского научного форума. – М., 2007. – С. 60-61.*
3. *Керимкулова Н.В., Никифорова Н.В. Особенности течения беременности и родов у женщин, страдающих недифференцированной дисплазией соединительной ткани // Вестник Ивановской медицинской академии. – 2011. – № 16. – С. 40-41.*
4. *Кесова М. И. Беременность и недифференцированная дисплазия соединительной ткани: патогенез, клиника, диагностика: автореф. дис.... докт. мед. наук. – М., 2012. – 45 с.*
5. *Комиссарова Л.М., Карачаева А.Н., Кесова М.И. Течение беременности и родов при дисплазии соединительной ткани // Акушерство и гинекология. – 2012. – № 3. – С. 4-8.*
6. *Липман А.Д., Ищенко А.И., Козина О.В. Течение беременности и родов у женщин с недифференцированной дисплазией соединительной ткани // АГ-инфо. – 2008. – № 1. – С. 35-38.*
7. *Мартынов А.И. Беременность у женщин с недифференцированной дисплазией соединительной ткани; акушерские и перинатальные аспекты: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2011. – 24 с.*
8. *Особенности течения беременности у женщин с недифференцированной дисплазией соединительной ткани / А.В. Клеменов [и др.] // Проблемы репродукции. – 2005. – № 3. – С. 85-88.*

ВОЗМОЖНАЯ РОЛЬ IL-10 В РАЗВИТИИ ПЛАЦЕНТАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ И ФОРМИРОВАНИИ ЗАДЕРЖКИ РОСТА ПЛОДА

Милеева П.Л., Бойко Е.Л., Сотникова Н.Ю., Воронин Д.Н.

ФГБУ «Ив НИИ МиД им .В.Н.Городкова» Минздрава России

Задержка внутриутробного роста (ЗРП) плода является одним из частых осложнений беременности, которое приводит к неблагоприятным перинатальным исходам. Частота ЗРП колеблется в пределах 4,5–39%, а в структуре перинатальной заболеваемости ей принадлежит ведущее место [10]. В среднем каждый десятый младенец рождается преждевременно и/или с ЗРП. Смертность новорожденных в этой группе в 8–10 раз выше, чем среди новорожденных с нормальными показателями физического развития [1]. Последствия длительного внутриутробного страдания плода при ЗРП обуславливают в постнатальном периоде нарушение адаптации, снижение сопротивляемости организма, приводящее к отклонению физического, соматического и нервнопсихического развития [2,5]. В настоящее время доказано влияние ЗРП на развитие гормонально-метаболических, сосудистых нарушений у взрослых: артериальной гипертензии, сахарного диабета II типа, ожирения. Все это определяет социальное значение проблемы [6,8,11,12]. В настоящее время нет единой теории, объясняющей этиологию и патогенез ПН и ЗРП. Известно, что развитие беременности и формирование фето-плацентарного комплекса контролируются реакциями материнской иммунной системы на всем протяжении гестационного процесса [9]. В последнее время в работах ряда авторов появляются данные, позволяющие предположить, что в основе нарушений функции фето-плацентарной системы при ЗРП лежат изменения механизмов иммунорегуляции гестационного процесса [7]. Исследованиями различных авторов было показано, что при ЗРП в периферической крови матери и в децидуальной оболочке плаценты нарушается соотношение клеточных популяций лимфоцитов, изменяется характер экспрессии ряда активационных и адгезионных молекул, усиливается продукция иммуноглобулинов и аутоантител, снижается содержание лимфоцитов, экспрессирующих молекулы Fas, изменяется функциональная активность фагоцитарных клеток, нарушается синтез и продукция цитокинов [4,7]. Уже давно изучается роль цитокинов в процессах имплантации бластоцисты в ранние сроки беременности, процессы цитокиновой регуляции роста трофобласта, ангиогенеза в плаценте [7]. Учитывая выше сказанное, большинство исследователей считает одной из основных причин формирования ПН и как следствие, развитие ЗРП являются изменения в иммунной системе, обусловленные изменением функциональной активности цитокинов, в том числе провоспалительного цитокина интерлейкина-10 (IL-10) [4]. Основными функциями IL-10 является формирование и активация клеток с регуляторной активностью, супрессия клеток с цитолитиче-

ской активностью и противовоспалительный эффект [3]. Ране проводились работы по изучению цитокинового профиля в децидуальной оболочке плаценты женщин с ЗРП [4]. В результате данного исследования выявлено достоверное снижение содержания IL-10 в группе ЗРП по сравнению контрольной группой [4]. В настоящий момент имеющиеся в литературе данные о характере и продукции цитокинов в периферической крови и децидуальной оболочке плаценты при ЗРП не позволяют сделать однозначных выводов о формировании того или иного типа иммунного ответа [4].

Целью нашей работы была оценка внутриклеточной продукции IL-10 макрофагами децидуальной оболочки плаценты.

Методом проточной цитофлюорометрии оценивалась внутриклеточная продукция IL-10 макрофагами децидуальной оболочки плаценты и методом статистического анализа с использованием MicrosoftExcel из комплекта MicrosoftOffice производилась оценка достоверности.

Для выполнения поставленной цели в условиях акушерской клиники нами было обследовано 110 беременных репродуктивного возраста в сроке 26-39 недель гестации. В основную клиническую группу вошли 60 женщин, беременность которых осложнилась ЗРП. Контрольную группу составили 50 женщин с нормально протекающей на момент обследования пролонгированной беременностью. В каждой группе были выделены 2 подгруппы: женщины с оперативным родоразрешением (n=43 и n=26 соответственно) и родоразрешением через естественные родовые пути (n=17 и n=24 соответственно). В группе с ЗРП показанием к оперативному родоразрешению было наличие декомпенсированной плацентарной недостаточности. В группе контроля показанием к оперативному родоразрешению, в доношенные сроки, было наличие рубца на матке после операции кесарево сечения. При оценке внутриклеточной продукции IL-10 моноцитами периферической крови между клиническими группами нами не было выявлено достоверных различий, однако на уровне плаценты у женщин с задержкой роста плода продукция данного цитокина макрофагами децидуальной оболочкой была достоверно ниже, чем в группе контроля ($p=0,001$). В группе женщин с задержкой роста плода беременность чаще заканчивалась преждевременными родами, по сравнению с группой контроля ($p=0,001$). У женщин с задержкой роста плода и преждевременными родами внутриклеточная продукция IL-10 децидуальными макрофагами была достоверно ниже, чем в группе женщин с задержкой роста плода, у которых роды закончились своевременно ($p=0,001$). При формировании подгрупп, по степеням тяжести задержки роста плода (I подгруппа – задержка роста плода I степени; II подгруппа – задержка роста плода II-III степени), также отмечалось достоверное снижение продукции IL-10 макрофагами децидуальной оболочкой в обеих подгруппах, по сравнению с контрольной ($p=0,01$, $p=0,001$ соответственно).

При этом отмечалось более выраженное снижение продукции IL-10 в подгруппе с задержкой роста плода II-III степени, по сравнению с задержкой роста плода I степени, но достоверной разницы между клиническими подгруппами выявлено не было. Таким образом, нами было установлено, что снижение внутриклеточной продукции IL-10 макрофагами децидуальной оболочки плаценты не зависимо от степени тяжести ЗРП ассоциировано с декомпенсацией плацентарной недостаточности, что было показанием к досрочному родоразрешению путем операции кесарево сечения. При сравнении подгрупп в группе контроля у женщин с показанием к оперативному родоразрешению также наблюдалось снижение внутриклеточной продукции IL-10 макрофагами на локальном уровне ($p=0,036$), что, возможно, свидетельствует о наличии не диагностированной, компенсированной плацентарной недостаточности. Снижение продукции IL-10 плацентарными макрофагами, ассоциировано с воспалительным процессом и может быть важным звеном в патогенезе развития плацентарной недостаточности и как следствие развития ЗРП.

Список литературы:

1. Бикметова Е.С., *Задержка роста плода: молекулярно-генетические особенности, факторы риска, прогнозирование. Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, Кемерово – 2014.*
2. Демидов В.Н., Розенфельд Б.Е. *Гипотрофия плода и возможности ее ультразвуковой диагностики (обзор литературы). Проблемы репродукции 1998; 4: 11-16.*
3. Ковальчук Л.В., Ганковская Л.В, Мешкова Р.Я. *Клиническая иммунология и аллергология с основами общей иммунологии. Издательская группа "ГЭОТАР-Медиа", 2012. – 642с.*
4. Кудряшова А.В., Сотникова Н.Ю., Посисеева Л.В. и др. *Роль иммунной системы в формировании задержки внутриутробного развития плода. Иваново 2009. – 240с.*
5. Макаров И.О., Юдина Е.В., Боровкова Е.И. *Задержка роста плода. Врачебная тактика: Учебн. пособие. – М.: МЕДпресс-информ, 2014; – 56 с.*
6. Савельева Г. М., Кулаков В. И., Стрижаков А. Н. *Акушерство. Москва: Медицина, 2000. – 816с.*
7. Сотникова Н.Ю., Анциферова Ю.С., Кудряшова А.В. и др. *Иммунологическая загадка беременности. – Иваново: Издательство МИК, 2005. – 272с.*
8. Стрижаков А.Н., Игнатко. И.В., Тимохина Е.В. и др. *Синдром задержки роста плода Москва. Издательская группа "ГЭОТАР-Медиа", 2013. – 120с.*
9. Ширшев С.В. *Механизмы иммуноэндокринного контроля процессов репродукции. В 2-х т. Т.2.-Екатеринбург: УрО РАН, 2002. – 557с.*

10. N. K. Grote, J. A. Bridge, A. R. Gavin et al. *A Meta-analysis of Depression During Pregnancy and the Risk of Preterm Birth, Low Birth Weight, and Intrauterine Growth Restriction*. *Arch. Gen. Psychiatry*. – 2010. – Vol. 67, N 10. – P. 1012–1024.

11. Turan S., Miller J., Baschat A.A. *Integrated testing and management in fetal growth restriction*. *SeminPerinatol*. – 2008. – Vol. 32 – №3 – P. 194-200.

12. Ursula F. Harkness, MD, MPH, Giancarlo Mari, MD. *Diagnosis and management of intrauterine growth restriction*. *Clin Perinatol* 31 (2004) 743 – 764.

ПЛАЦЕНТАРНЫЕ ФАКТОРЫ ЗАДЕРЖКИ РОСТА ПЛОДА ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ, ОСЛОЖНЕННОЙ ПРЕЭКЛАМПСИЕЙ

Майсина А.И., Смирнова Е.В., Кулида Л.В.

ФГБУ «Ив НИИ Мид им. В.Н. Городкова» Минздрава России

Несмотря на успехи современной медицины, в настоящее время большой удельный вес в структуре причин перинатальной заболеваемости и смертности занимает задержка роста плода (ЗРП). По данным ВОЗ число новорожденных с задержкой внутриутробного роста колеблется от 31,1% в Центральной Азии до 6,5% в развитых странах Европы [3]. В России по данным различных авторов частота данного осложнения беременности составляет от 3% до 24% среди доношенных и от 18% до 46% среди недоношенных новорожденных. Частота неонатальной заболеваемости при ЗРП в 2-8 раз, а перинатальной смертности в 5-10 раз превышают соответствующие показатели среди детей, родившихся с массой тела, соответствующей сроку гестации [5]. Среди многочисленных факторов ЗРП ведущее место занимают осложнения беременности, которые вызывают патологические изменения в элементах функциональной системы «мать-плацента-плод». Различные факторы риска оказывают неравнозначное повреждающее действие на фетоплацентарную систему [1,6]. Выделяют 3 степени риска нарушений состояния плода. Высокая степень риска отмечается у беременных с преэклампсией (ПЭ) на фоне сердечно-сосудистой (гипертоническая болезнь, пороки сердца) и эндокринной (сахарный диабет, гипер- и гиподисфункция щитовидной железы и надпочечников) патологии, заболеваний почек с гипертензивным синдромом, при иммуноконфликтной и переношенной беременности. Средняя степень риска имеется у женщин с генитальным инфантилизмом I-II степени, преэклампсией средней тяжести, многоплодием и с абортами. Группу низкого риска составляют беременные моложе 17 лет и первородящие старше 30 лет, а также беременные с умеренным многоплодием [2]. Как показывают исследования, эти же факторы риска характерны и для преэклампсии [4]. Безусловно, все указанные выше ослож-

нения беременности сопровождаются развитием патоморфологических изменений в плаценте, занимающей центральное место в системе жизнеобеспечения плода.

Исходя из этого, целью исследования явилось определение плацентарных факторов ЗРП при беременности, осложненной преэклампсией.

Для достижения поставленной цели проанализированы особенности структурной перестройки в 41 плаценте, полученной от женщин при беременности в сроке 33 недели и 3 дня, осложненной ПЭ и синдромом ЗРП. Группу контроля составили плаценты от 20 женщин при беременности, осложненной ПЭ без признаков ЗРП. Средний срок гестации в данной группе – 35 недель и 9 дней. Женщины сравниваемых групп были сопоставимы по возрасту, социальному статусу и такой соматической патологии, как хронический пиелонефрит, ожирение, нейроциркуляторная дистония и анемия.

В ходе проведенного анализа выявлены следующие особенности. При беременности, осложненной преэклампсией, задержка роста плода диагностирована в 67,2% случаев, причем в 66% выявлен асимметричный, а в 34% – симметричный типы ЗРП. В исследуемой группе доминировали (68,8%) вторая и третья степени ЗРП. Средняя масса новорожденных исследуемой группы составила 1552 г, длина тела – 40 см. Антропометрические параметры всех новорожденных группы контроля соответствовали сроку гестации.

В исследуемой группе, как и в группе контроля, преобладали плаценты округлой и овальной форм с центральным и парацентральным прикреплением пуповины. Достоверно чаще в группе с ЗРП диагностировалось краевое прикрепление пупочного канатика, что следует рассматривать как отсроченную патологию имплантационного этапа развития плаценты. В исследуемой группе определялась гипоплазия вартонова студня ($p=0,005$) и резкая извитость ($p=0,002$) пуповины. По наличию ложных узлов и варикозному расширению пуповинной вены в плацентах сравниваемых групп не выявлено достоверных различий. Структурно ложные узлы пуповины плацент основной группы были представлены гиперплазией вартонова студня и извитым ходом пуповинных сосудов. В подобных образованиях пуповины группы контроля определялась лишь гиперплазия структур вартонова студня.

Органометрические параметры (масса, линейные размеры и площадь материнской поверхности) плацент основной группы были достоверно ниже аналогичных показателей гестационной нормы, что явилось основанием для диагностики в 85,4% ($p=0,001$) случаев гипоплазии данного провизорного органа. Причем гипоплазия плацент III ст. диагностирована только в группе с ЗРП и составили 74,3%. Среди гипоплазированных плацент группы контроля в большем проценте случаев (66,7%) диагностирована гипоплазия I ст.

Из патоморфологических изменений в плацентах исследуемой группы обнаружены нарушения материнско-плодового кровотока и воспаление. Следует подчеркнуть, что по частоте

острых нарушений материнского кровотока (ПОНРП, острые геморрагические инфаркты, апоплексия) в плацентах сравниваемых групп не выявлено достоверных различий. А такие хронические нарушения материнского и плодового кровотока, как хронические геморрагические и ишемические инфаркты, достоверно чаще определялись в плацентах основной группы. Следует отметить, что в плацентах основной группы, в отличие от группы контроля, геморрагические инфаркты локализовались в центральных и парацентральных отделах и их суммарная площадь превышала 22%, что свидетельствует о патогенетической значимости данных нарушений материнского кровотока. Доминирующей локализацией геморрагических инфарктов группе контроля были краевые отделы плаценты.

Одной из основных причин нарушений материнского и плодового кровообращения являются структурные изменения в сосудах стволовых и промежуточных ворсин. Так сужение просвета артерий стволовых ворсин второго и третьего порядков приводит к уменьшению притока крови в капиллярное русло и анемизации терминальных отделов ворсинчатого дерева. В ответ на ишемию формируется компенсаторная гиперплазия резервных капилляров и дилатация вен стволовых ворсин, достоверно чаще диагностируемая в плацентах основной группы (43,9%, $p=0,005$).

Топография воспаления в плацентах сравниваемых групп свидетельствует о гематогенном пути инфицирования. По частоте встречаемости базального и париетального децидуита не выявлено достоверных различий среди плацент сравниваемых групп. Но в отличие от группы контроля воспаление в плацентах от женщин с ЗРП, помимо базальной пластинки и децидуального компонента плодных оболочек, локализовалось в строме промежуточных и терминальных ворсин. Гистологический анализ воспалительных изменений в структурах плаценты позволил детализировать этиологию воспаления. Так трансформация ядер цито-, синцитиотрофобласта, децидуальных клеток и амниоцитов, проявляющаяся множественными инвагинатами нуклеолеммы, увеличением объема ядер, появлением вирус обусловленных внутриядерных базофильных включений, лимфоцитарной инфильтрацией в сочетании с мелкоочаговым фибриноидным некрозом базальной пластинки свидетельствуют о вирусной инфекции из группы герпетических, которая диагностирована в 33% случаев в плацентах основной и в 22% – в группе контроля. Вакуолизация цитоплазмы децидуальных, цитотрофобластических клеток базальной пластинки и плодных оболочек, пикноз ядер с последующим цито-, кариорексисом и лизисом с формированием фокусов коагуляционного некроза и перифокальной макрофагально-лимфоцитарной инфильтрацией являются основным морфологическим признаком уреаплазменной инфекции, диагностированной в 24% случаев в основной группы и в 12% – в группе контроля. Частота вирусно-бактериального воспаления достоверно не отличалась от соответствующего показателя в группе сравнения. Пролифератив-

ный характер диагностированного воспаления свидетельствует об инфицировании на ранних этапах фетогенеза. Как следствие пролиферативного воспаления следует рассматривать поствоспалительную гиповаскуляризацию промежуточных и терминальных ворсин, которая определялась как в основной, так и в группе контроля.

Поствоспалительная гиповаскуляризация промежуточных и терминальных ворсин в сочетании с повышенными отложениями фибрина в зонах некроза эпителия и стромы ворсин явились одной из основных причин недоразвития процессов компенсации в плацентах как основной, так и группы контроля. Крайне скудно в плацентах основной группы были представлены такие компенсаторные процессы, как гиперплазия терминальных ворсин (12,2%, $p=0,05$), капилляров терминальных ворсин (24,4%). Ни в одной из плацент основной группы не выявлена гиперплазия синцитио-капиллярных мембран, являющихся одной из важнейших структурных основ обменных процессов в функциональной системе «мать-плацента-плод». В большей степени в плацентах основной группы были представлены адаптационные процессы в виде полнокровия промежуточных и терминальных ворсин.

При сопоставлении патоморфологических изменений в плаценте со степенью выраженности процессов адаптации и компенсации в плацентах исследуемой группы была диагностирована хроническая субкомпенсированная плацентарная недостаточность (87,9%, $p=0,005$), в одном случае – компенсированная и в трех – острая плацентарная недостаточность.

Таким образом, гипоплазия плацент с дефицитом массы более 20%, сочетание краевого прикрепления пуповины с гипоплазией вартонова студня, хронические нарушения материнского и плодового кровотока с центральной локализацией геморрагических инфарктов и площадью поражения более 20%, пролиферативный виллузит промежуточных и терминальных ворсин с поствоспалительной гиповаскуляризацией и недоразвитием компенсаторных процессов составляют структурную основу хронической субкомпенсированной недостаточности и являются основными плацентарными факторами развития задержки роста плода при беременности, осложненной преэклампсией.

Список литературы:

1. Василенко Л.В., Степанов С.А., Василенко Т.Л. Преждевременные роды, морфология последа и задержка развития плода // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2007. – № 3 (17). – С. 103-105.
2. Ковалёв Е.В., Занько Ю.В., Яроцкая Н.Н. Оценка показателей перекисного окисления липидов, антиоксидантной системы крови и состояния эндотелия у пациентов при формировании задержки роста плода // Вестник ВГМУ. – 2014. – Т. 13, № 5. – С. 74-80.

3. Котцева А.В., Виноградов А.Ф. Формирование задержки внутриутробного развития детей, ассоциированной с недифференцированной дисплазией соединительной ткани // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. – 2012. – № 2. – С. 84-90.

4. Магомедова Ш.М. Современные аспекты этиологии и патогенеза плацентарной недостаточности и преэклампсии (обзор) // *Вестник ДГМА*. – 2013. – № 4 (9). – С. 60-64.

5. Полянчикова О.Л. Частота и структура факторов риска задержки развития плода у беременных женщин в современных условиях // *Дальневосточный медицинский журнал*. – 2009. – № 2. – С. 54-57.

6. Состояние фетоплацентарного комплекса у беременных с гестозом / В. П. Кузнецов [и др.] // *Доктор.Ру*. – 2013. – № 7 (85). – С. 66-70.

РОЛЬ ПРЕПАРАТОВ МАГНИЯ В КОРРЕКЦИИ ТРОМБОФИЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ ГЕМОСТАЗА ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ, НАСТУПИВШЕЙ ПОСЛЕ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ

Парейшвили В.В., Радюшкина Е.А.

ФГБУ «Ив НИИ МцД им. В.Н.Городкова» Минздрава России,

ГБОУ ВПО «ИвГМА» Минздрава России

Длительная гормональная подготовка пациенток к оплодотворению путем вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), гормональная терапия, применяемая для стимуляции суперовуляции и поддержки желтого тела на ранних сроках беременности являются триггерами для возникновения тромбофилических состояний по типу хронической формы ДВС-синдрома [1]. Тромбофилические нарушения гемостаза приводят к развитию таких акушерских осложнений, как невынашивание беременности, плацентарная недостаточность, преэклампсия, гипотрофия плода. Для лечения указанных состояний успешно можно применять магний [2,3,4,5].

Цель исследования: изучить влияние Магне В6 форте на параметры системы гемостаза у беременных с тромбофилическими нарушениями при гестации, наступившей после ВРТ.

Материалы и методы

В исследование было включено 133 беременных в сроке гестации 2-41 неделя. 53 женщины, беременность у которых наступила с помощью индукции овуляции хлортианизена кломифена цитратом в связи с ановуляторным бесплодием, составили I группу, во II группу вошли 50 женщин, беременность у которых достигли с помощью ЭКО и переноса эмбриона.

Контрольную группу составили 30 практически здоровых женщин с ненарушенной репродуктивной функцией. Критериями отбора пациенток в клинические группы послужили : возраст женщин 31-40 лет; наличие в анамнезе бесплодия, обусловленного склерополикистозом яичников (СПКЯ) по критериям The Rotterdam ESHRE/ASRM – Sponsored PCOS Consensus Workshop Group 2004; фертильность мужа; беременность, наступившая в результате применения вспомогательных репродуктивных технологий – ЭКО, индукции овуляции. Критериями исключения пациенток из клинических групп послужило бесплодие, обусловленное другими факторами, а именно: различными формами эндометриоза; трубно-перитонеальным, цервикальным, анатомическим, мужским бесплодием; спаечным процессом придатков матки. Критериями включения женщин в контрольную группу явились: нормальное течение настоящей одноплодной беременности, наличие регулярного менструального цикла, отсутствие гинекологических заболеваний, самопроизвольных выкидышей, преждевременных родов.

В комплекс диагностических мероприятий было включено общеклиническое обследование соответственно стандартам оказания медицинской помощи с учетом основной патологии. Всем беременным подсчитывалось количество тромбоцитов в венозной крови, определялась их агрегационная активность (в качестве индуктора агрегации использовали аденозиндифосфат, ристомицин, коллагеном), ретракция сгустка, время свертывания, активное частичное тромбопластиновое время, протромбиновый индекс, концентрация фибриногена, фибринолитическая активность крови. Для оценки функционального состояния системы мать-плацента-плод использовалось гормональное и ультразвуковое исследование, доплерометрия маточных артерий. Динамическая оценка плазменной концентрации магния проводилась по триместрам беременности.

При угрозе прерывания беременности, плацентарной недостаточности, тромбофилических нарушениях гемостаза пациентки I и II групп в составе комплексной терапии в 12–15, 24–27, 32–35 недель получали Магне В6 форте по 1 таблетке 3 раза в сутки 14 дней.

При статистической обработке материала использован пакет прикладных программ Statistica 6.0 for Windows. Для каждого изучавшегося количественного параметра рассчитывались : средняя арифметическая (M), ошибка средней арифметической (m), среднее квадратическое отклонение (s). Сравнение качественных переменных проводилось T- критерием Стьюдента. Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез принимали $p \leq 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение

Показатели тромбоцитарного звена гемостаза у беременных представлены в таблице 1.

Как свидетельствует таблица 1, сниженные показатели содержания тромбоцитов имели место у пациенток со СПКЯ, начиная с I триместра беременности и прогрессивно уменьша-

лись по мере развития гестации. Тромбоцитопения была более выражена у пациенток 1 группы по сравнению со второй, что свидетельствовало о повышенном потреблении кровяных пластинок у этих женщин. Агрегация тромбоцитов, индуцированная ристомидином, коллагеном и аденозиндифосфатом у пациенток 1 группы превышала показатели беременных 2 и контрольной групп, подчеркивая функциональную активность тромбоцитов. Гиперагрегация тромбоцитов, индуцированная АДФ, позволяет судить о повышении первичной агрегации кровяных пластинок, которая является обратимой.

Таблица 1.

Показатели тромбоцитарного звена гемостаза у беременных женщин

Показатели	I триместр			II триместр			III триместр		
	Группы								
	1 n=53	2 n=50	Кон- троль ная n=30	1 n=53	2 n=50	Кон- троль ная n=30	1 n=53	2 n=50	Кон- троль ная n=30
Число тром- боцитов в ве- нозной крови, 10^9 /л	209,0 $\pm 2,85^*$ **	230,0** * $\pm 1,1$	250,0 \pm 1,4	194,5* * $\pm 2,7$	215,2** * $\pm 1,8$	250,0 \pm 2,6	187,0* * $\pm 3,3$	202,0** * $\pm 2,3$	248,01 $\pm 1,4$
Агрегация тромбоцитов с аденозин- дифосфатом (АДФ), %	110,0* * $\pm 1,2$	105,3** * $\pm 2,3$	98,5 \pm 1,2	113,0* * $\pm 1,2$	110,3** * $\pm 3,5$	99,12 \pm 1,2	138,1* * $\pm 2,2$	115,3** * $\pm 2,1$	100,3 \pm 2,0
Агрегация тромбоцитов с ристомиди- ном, %	79,3* ** $\pm 1,2$	77,2*** $\pm 2,1$	70,5 \pm 0,7	80,0* ** $\pm 2,7$	74,3*** $\pm 1,2$	72,3 \pm 0,8	85,0* ** $\pm 1,2$	78,2*** $\pm 2,1$	75,0 \pm 4,0
Агрегация тромбоцитов с коллагеном, %	71,2* ** $\pm 4,0$	69,2*** $\pm 0,8$	67,2 \pm 1,2	73,0* ** $\pm 1,2$	70,8*** $\pm 2,4$	68,3 \pm 0,1	80,3* ** $\pm 7,42$	74,2*** $\pm 3,5$	70,1 \pm 5,5
Ретракция сгустка, %	45,7* ** $\pm 2,3$	43,4*** $\pm 1,2$	40,9 \pm 0,1	47,2* ** $\pm 1,1$	45,3*** $\pm 2,4$	42,3 \pm 0,1	46,5* ** $\pm 1,5$	44,5*** $\pm 1,2$	43,6 \pm 1,1

* – коэффициент достоверности разности результатов 1 и 2 групп ($p < 0,01$; $p < 0,001$);

** – коэффициент достоверности разности результатов 1 и контрольной групп ($p < 0,001$);

*** – коэффициент достоверности разности результатов 2 и контрольной групп ($p < 0,01$; $p < 0,001$).

Гиперагрегацию тромбоцитов с ристомидином можно трактовать как показатель повреждения субэндотелия микрососудов (основной мембраны и микроволокон эластина).

Усиление агрегации кровяных пластинок с коллагеном характеризует фазу секреции, в процессе которой происходит высвобождение содержимого из альфа- и плотных гранул, что приводит к нарастанию количества активных тромбоцитов (феномен «снежного кома»). Рет-

ракция сгустка у женщин 1 группы была выше, чем у пациенток 2 и контрольной групп (разница статистически достоверна). Таким образом, нарушения сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза имели место у всех женщин со СПКЯ на протяжении всего срока гестации, при этом в большей степени проявлялись у пациенток 1 группы.

Используя метод корреляционного анализа, мы выяснили, что изменение содержания тромбоцитов и их агрегационной активности находятся в прямой положительной корреляции с нарушениями маточно-плацентарного кровообращения, подтверждая выраженность эндотелиальной дисфункции у женщин со СПКЯ, особенно при беременности, наступившей вследствие стимуляции овуляции кломифена цитратом, то есть в 1 группе беременных.

Концентрация магния в плазме венозной крови (ммоль/л) по триместрам беременности выглядела следующим образом: I триместр – I группа- 0,6; II группа – 0,66; контрольная – 1 (p1-2<0,001; p1-к<0,001; p2-к <0,001); II триместр – I группа -0,61; II группа – 0,68; контрольная – 1 (p1-2<0,001; p1-к<0,001; p2-к <0,001); III триместр – I группа – 0,56; II группа – 0,6; контрольная -1 (p1-2<0,001; p1-к<0,001; p2-к <0,001). На фоне использования препарата Магне В6 форте концентрация магния увеличивалась: I триместр – I группа – 0,7; II группа – 0,76; контрольная – 1 (p1-2<0,001; p1-к<0,001; p2-к <0,001); II триместр – I группа- 0,73; II группа- 0,79; контрольная – 1 (p1-2<0,001; p1-к<0,001; p2-к <0,001); III триместр – I группа – 0,7; II группа – 0,75; контрольная – 1 (p1-2<0,001; p1-к<0,001; p2-к <0,001), что вело к повышению числа тромбоцитов, уменьшению их агрегации, индуцированной ристомидином и коллагеном (табл. 2).

Таблица 2.

Показатели тромбоцитарного звена гемостаза у беременных женщин после лечения в разные триместры беременности.

Показатели	I триместр			II триместр			III триместр		
	Группы								
	1 n=53	2 n=50	Контр n=30	1 n=53	2 n=50	Контр n=30	1 n=53	2 n=50	Контр n=30
Число тромбоцитов в венозной крови, 10 ⁹ /л	215,35 ±2,7**	237,5* ** ±1,1	250,0± 1,4	205,3* ** ±1,7	230,5* ** ±2,7	250,0± 2,6	210,0* ** ±1,2	240,13 *** ±2,3	248,01 ±1,4
Агрегация тромбоцитов с ристомидином, %	76,3* ** ±1,2	72,3*** ±1,3	70,5±0 ,7	78,4* ** ±1,7	72,7 ±1,1	72,3±1 ,8	81,4* ** ±1,2	76,1 ±1,2	75,0± 4,0
Агрегация тромбоцитов с коллагеном, %	70,38* ** ±0,1	68,0*** ±0,8	67,2±1 ,2	72,5* ** ±1,2	69,5*** ±2,4	68,3±2 ,1	75,3* ** ±1,2	72,3*** ±1,5	70,1± 5,5

Ретракция сгустка, %	43,5* ±1,3	41,3 ±1,2	40,9±0 ,1	45,2** ±2,1	43,7*** ±1,0	42,3±0 ,1	45,3* ±1,5	43,2 ±1,2	43,6± 1,1
----------------------	---------------	--------------	--------------	----------------	-----------------	--------------	---------------	--------------	--------------

* – коэффициент достоверности разности результатов 1 и 2 групп ($p < 0,001$);

** – коэффициент достоверности разности результатов 1 и контрольной групп ($p < 0,001$);

*** – коэффициент достоверности разности результатов 2 и контрольной групп ($p < 0,05$; $p < 0,02$; $p < 0,01$; $p < 0,001$).

Проанализировав общую эффективность терапии, направленной на пролонгирование беременности и коррекцию нарушений гемостаза, мы выявили положительную динамику в акушерском статусе пациенток, а именно: отсутствие гипертонуса матки и явлений угрожающего прерывания беременности .

Заключение

У женщин, беременность которых наступила в результате вспомогательных репродуктивных технологий, велик риск осложнений, связанных с нарушениями свертываемости крови. В связи с тем, что у данной категории женщин имеет место дефицит магния, целесообразно использовать высокоусвояемые органические соли магния – цитрат магния (Магне В6 форте) с целью восполнения недостатка магния и лечения гестационных осложнений.

Список литературы:

1. Богачева, Н.А. Роль показателей системы гемостаза и ангиогенных факторов в прогнозировании осложнений беременности после экстракорпорального оплодотворения / Н.А.Богачева//Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2013.-Т.12, №6.-С.30-35.
2. Дадак, К. Дефицит магния в акушерстве и гинекологии / К. Дадак // Акушерство, гинекология и репродукция.-2013; №2.- С.6–14.
3. Макацария, А.Д., Бицадзе, В.О., Хизроева, Д.Х., Джобав, Э.М. Распространенность дефицита магния у беременных женщин// Вопросы акушерства, гинекологии и перинатологии.- 2012; 11(5).- С.25–35.
4. Новые подходы к коррекции тромбофилических нарушений гемостаза во время беременности. Роль магния. Эффективность терапии и сочетанные эффекты / Э.М. Джобав, И.Ю. Ильина, А.А. Чикишева, Г.Ю. Судакова, С.Ж. Данелян, Ю.Э. Доброхотова // Гинекология.- 2012.- Т.14, №5.- С.55–58.
5. Шмаков, Р.Г. Применение магния в акушерстве / Р.Г. Шмаков // Лечащий врач. – 2010. – №11. – С.15-20.

ОСОБЕННОСТИ ДИФФЕРЕНЦИРОВКИ В-ЛИМФОЦИТОВ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ, ОСЛОЖНЕННОЙ ЗАДЕРЖКОЙ РОСТА ПЛОДА

Фролова М. В., Кудряшова А. В., Сотникова Н. Ю.

ФГБУ «Ив НИИ М и Д им. В.Н. Городкова» Минздрава России

В настоящее время в структуре акушерской патологии задержка роста плода (ЗРП) регистрируется в 3-23% случаев [3, 4, 5]. ЗРП занимает одно из лидирующих положений в структуре перинатальной заболеваемости и смертности. У детей, внутриутробно имевших ЗРП, значительно снижены адаптационные резервы, что приводит к развитию перинатальных проблем новорожденных, таких как, асфиксия в родах, аспирация околоплодными водами, нарушение мозгового кровообращения и другие. ЗРП обуславливает развитие хронических форм патологий и инвалидности у детей. Внутриутробная задержка роста плода впоследствии обуславливает уровень здоровья и качество жизни взрослого человека. Вопросы этиологии и патогенеза задержки роста плода многочисленны и до конца не изучены. Особая роль в формировании данной патологии принадлежит иммуноопосредованным механизмам. Литературные данные свидетельствуют о наличии изменений антителозависимых реакций при ЗРП [6,10]. По данным литературы у женщин, впоследствии имевших ЗРП, уже в I триместре беременности повышен уровень антител классов М и G, а во второй половине беременности при ЗРП в периферической крови отмечаются аутоантитела М и G классов к нативной ДНК плода, кардиолипину, досфатидилэтаноламину и β 2-гликопротеину [1,2]. Однако процесс дифференцировки В-лимфоцитов от этапов зрелых клеток до формирования плазматических клеток и клеток памяти при беременности, осложненной задержкой роста плода, не изучался.

В связи с этим нами была поставлена цель: изучить особенности дифференцировки и функциональной активности периферических В-лимфоцитов у женщин, беременность которых осложнилась задержкой роста плода (ЗРП).

Материалы и методы

Было обследовано 62 беременные женщины, в сроке гестации 32–36 недель. Основную группу составили 42 женщины, имевшие ЗРП. В группу контроля вошли доноры без ЗРП – 20 человек. Исследование проводилось методом многоцветной проточной цитофлуориметрии на приборе FACSCanto («BectonDickinson», США) с использованием моноклональных антител фирмы eBioscience (США). В периферической венозной крови в общей фракции лимфоцитов определяли содержание CD19+ и CD20+ В-клеток. В популяции CD20+ В-лимфоцитов исследовали уровень В1 (CD20+CD5+) и В2 (CD20+CD5–) клеток, оценивали содержание IgM (CD20+IgM+) и IgG (CD20+IgG+) позитивных клеток, CD20+CD5+IgM+

(B1), CD20+CD5-IgM+ (B2) и CD20+CD5+IgG+ (B1), CD20+CD5-IgG+ (B2) клеток. В популяции CD19+ лимфоцитов оценивали содержание зрелых В-клеток (CD19+IgD+), общего пула В-клеток памяти CD27+IgD±, а также отдельных фракций CD27+IgD+, CD27+IgD-, CD27-IgD- клеток памяти; оценивали количество плазматических клеток CD19+CD20-CD38+.

Результаты исследования

Результаты исследования различных пулов CD19+ и CD20+ и особенности фенотипа В-лимфоцитов периферической крови при ЗПП приведены в таблице 1.

Анализ полученных данных не выявил значительных изменений в содержании CD19+ и CD20+ В-клеток в общей популяции лимфоцитов в сравниваемых группах, но отмечалась тенденция к росту данных показателей в группе женщин с ЗПП. Отмеченное нами достоверное повышение содержания В1 (CD20+CD5+) и снижение уровня В2 (CD20+CD5-) в популяции CD20+ В-клеток в группе женщин с ЗПП позволяет предположить, что тенденция к увеличению относительного содержания В-лимфоцитов с фенотипом CD20+, скорее всего, определялась ростом популяции В1-клеток.

Таблица 1.

Характеристика фенотипа CD19+ и CD20+ периферических В-лимфоцитов у беременных женщин в сроке 32–36 недель в зависимости от наличия ЗПП

Показатель, %	Беременные без ЗПП (контрольная группа)	Беременные с ЗПП (основная группа)
В общей популяции лимфоцитов		
CD20+	7,64±0,81	8,65±0,73
CD19+	6,84±0,95	6,64±0,64
В популяции CD20+ В-лимфоцитов		
CD5- (B2)	88,34±0,81	84,25±1,57(p=0,038)
CD5+ (B1)	11,70±0,81	15,75±1,76(p=0,040)
IgM+	21,72±3,69	42,30±5,65 (p=0,004)
CD5-IgM+ (B2),	18,89±1,35	37,20±5,32 (p=0,003)
CD5+IgM+ (B1),	4,39±0,83	4,35±0,58
IgG+	3,65±0,71	8,21±1,60 (p=0,015)
CD5-IgG+ (B2)	2,93±0,79	7,21±1,38 (p=0,012)
CD5+IgG+ (B1)	1,35±0,34	1,00±0,42
В популяции CD19+ В-лимфоцитов		
CD20-CD38+	0,50±0,07	1,06±0,25 (p=0,044)

IgD+	79,64±1,99	85,67±1,51
CD27+IgD±	20,86±1,83	28,24±1,66 (p=0,005)
CD27+IgD+,	11,44±0,88	16,79±1,10(p=0,0004)
CD27+IgD-	10,58±1,24	11,45±1,07
CD27-IgD-	9,89±1,32	7,83±0,78

p – статистическая достоверность различий женщин с ЗРП по сравнению с показателями женщин без ЗРП.

Как известно, ранний антиген независимый процесс формирования В-лимфоцитов происходит в красном костном мозге и заканчивается выходом в периферический кровотоки незрелой В-клетки, несущей на своей поверхности иммуноглобулиновые рецепторы класса М. Дальнейшее созревание В-лимфоцитов происходит в лимфатических узлах, селезенке и других периферических лимфоидных органах [7,8]. Попавшие с током крови на периферию В-клетки называются ранними переходными (Т0) В-клетками. Важнейшим событием дальнейшей дифференцировки В-клеток является начало экспрессии иммуноглобулиновых рецепторов класса D (IgD±), что обуславливает переход В-лимфоцитов из стадии транзиторных клеток Т0 в Т1 [7,8]. Для дальнейшего созревания В-клетки проходят этап позитивной селекции, в результате которой аутореактивные клоны подвергаются апоптозу. Процессы созревания В-клеток Т1→Т2 и дальнейшая дифференцировка до фолликулярных В-лимфоцитов сопровождается процессом активной поверхностной экспрессии IgD (IgD+++ [8,9]. Такие В-клетки, прошедшие созревание до фолликулярных В-лимфоцитов, играют ведущую роль в антитело зависимом иммунном ответе.

Анализируя уровень зрелых В-лимфоцитов (IgD+), в популяции CD19+ клеток, мы выявили тенденцию к росту данного пула в периферической крови женщин с ЗРП, что может косвенно свидетельствовать об усилении иммуногенеза при данной патологии.

В дальнейшем, в периферических лимфоидных органах, в результате взаимодействия В-клетки с антигеном происходит переключение изотипов иммуноглобулинов с IgM на синтез антител других классов: IgG, IgA, IgE и созревание их аффинности [7,8,9]. Оценивая уровень периферических В-лимфоцитов, прошедших и не прошедших процесс переключения, мы установили, что в группе женщин с ЗРП был отмечен выраженный рост общего количества IgM+ В-лимфоцитов, в основном в популяции В2 клеток (CD5-). При оценке особенностей экспрессии иммуноглобулиновых рецепторов класса IgG, прослеживались аналогичные изменения, наблюдавшиеся в крови женщин основной группы преимущественно за счет роста

IgG+CD5 – (B2) клеток. Все это позволяет говорить, об усилении активации В2-зависимого звена иммунитета на системном уровне при ЗРП.

Дальнейшее иммунное созревание В-клеток во вторичных лимфоидных органах идет в двух возможных направлениях: по пути образования плазматических клеток (антителопродукторов), либо формирования пула клеток памяти [7, 8]. Популяция В-клеток памяти неоднородна, и состоит, как минимум, из трех различных пулов. Для идентификации различных видов В-клеток памяти предлагается использовать классификацию, основанную на экспрессии IgD и CD27 молекул [12,8]. CD27+ клетки памяти подразделяют на IgD+, так называемые, «непереключенные» (Non-switched) и IgD– – «переключенные» (Switched) клетки памяти. Кроме того, выделяют фракцию «дважды негативных» (Double Negative) В-клеток памяти (CD27–IgD–), функция которых в настоящее время остается мало изученной [12]. Существенное различие двух CD27+ пулов В-клеток памяти определяется поверхностной экспрессией IgD [12, 11]. Клетки памяти, прошедшие переключение изотипов иммуноглобулинов теряют поверхностные рецепторы класса IgD, но приобретают способность экспрессировать IgG и IgA. «Непереключенные» В клетки памяти продолжают экспрессировать IgD рецепторы в сочетании с поверхностными IgM [12,8].

По нашим данным при ЗРП происходит активация гуморального звена иммунитета, о чем свидетельствует повышение уровня плазматических клеток (CD19+CD20–CD38+) в периферической крови. Кроме того, в группе женщин с ЗРП нами был отмечен достоверный рост уровня В-клеток памяти с фенотипом CD27+IgD± по сравнению с таковым при неосложненной беременности, в основном за счет роста пула «непереключенных» CD27+IgD+ В-лимфоцитов. Уровни «переключенных» CD27+IgD– и «дважды негативных» (CD27–IgD–) В-лимфоцитов памяти соответствовали таковым в группе женщин без ЗРП.

Заключение

Результаты проведенных исследований свидетельствуют об изменении характера дифференцировки В-лимфоцитов в периферической крови матери при ЗРП. Несмотря на то, что общий уровень В-клеток при ЗРП существенно не менялся, по-видимому, происходило перераспределение популяционного состава и функционирования В-лимфоцитов. На основании проведенных исследований можно сделать вывод об усилении при ЗРП дифференцировки В-лимфоцитов до конечных этапов плазматических клеток и клеток памяти. Следует отметить, что функциональная активность максимально проявлялась в популяции В2-лимфоцитов. Суммируя полученные данные можно заключить, что при беременности, осложненной ЗРП, наблюдается активация гуморального звена иммунитета.

Эти изменения могут вносить свой вклад в патогенез ЗРП, обуславливая формирование патологического иммунного ответа.

Список литературы:

1. Антитела к фосфолипидам и β_2 -гликопротеину – I при невынашивании беременности и задержке внутриутробного развития плода / Сухих Г.Т. [и др.] // *Материалы 36 конгресса Международного общества по изучению патофизиологии беременности организации гестоза: Тезисы докладов.* – 2004. – С. 238 – 239.
2. Аутоантитела к нативной ДНК при синдроме задержки развития плода / Мерзлякова А. А. [и др.] // *Материалы IV Российского форума «Мать и Дитя»: Тезисы докладов.* – 2002. – С. 401 – 402.
3. Бычкова А.Б., Радзинский В.Е. Интранатальное состояние плода с задержкой внутриутробного развития // *Трудный пациент.* – 2006. – №2. – С. 1-5.
4. Игнатко И.В., Давыдов А.И., Рыбин М.В. Принципы терапии плацентарной недостаточности и синдрома задержки роста плода // *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.* – 2006. – Т.5, № 6. – С. 68– 74.
5. Ранние гемодинамические изменения у плода при синдроме задержки развития / Н. В. Башмакова [и др.] // *Российский вестник акушера-гинеколога.* – 2006. – № 5. – С. 12 – 15.
6. Сотникова Н. Ю., Кудряшова А. В. Механизмы регуляции гуморальных иммунных реакций при синдроме задержки развития плода // *Акушерство и гинекология.* – 2008. – № 1. – С. 23 – 26.
7. B-lymphocyte tolerance and effector function in immunity and autoimmunity / W. N., Khan [et al.] // *Immunol Res.* – 2013. – Vol. 57. – P. 335 – 353.
8. Heterogeneity in the differentiation and function of memory B cells / Taylor J. J. [et al.] // *Trends Immunol.* – 2012. – Vol. 33 (12). – P. 590 – 597.
9. LeBien T. W., Tedder T. F. B lymphocytes: how they develop and function // *Blood.* – 2008. – Vol. 112 (5). – P. 1570–1580.
10. Nguyen T. G., Ward C. M., Morris J. M. To B or not to B cells-mediate a healthy start to life // *Clin Exp Immunol.* – 2013. – № 171 (2). – P. 124 – 134.
11. Premature B-cell senescence as a consequence of chronic immune activation / Palma P. [et al.] // *Hum Vaccin Immunother.* – 2014. – Vol. 10 (7). – P. 2083 – 2088.
12. Sanz I., Wei C., Lee F. E. Phenotypic and functional heterogeneity of human memory B cells // *Semin. Immunol.* – 2008. – № 20 (1). – P. 67 – 82.

**ЗАВИСИМОСТЬ ЭФФЕКТОВ ДОНАТОРА ОКСИДА АЗОТА
ОТ ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ NO-СИНТАЗЫ У НЕБЕРЕМЕННЫХ
И БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН IN VITRO**

Клычева М.М., Назаров С.Б., Попова И.Г., Кузьменко Г.Н., Ситникова О.Г.

ФГБУ «Ив НИИ М и Д им. В.Н. Городкова» Минздрава России

Эндогенный оксид азота (NO) является одним из основных сосудорасширяющих факторов, регулирующих деятельность сердечно-сосудистой системы [4]. Оксид азота является быстрым межклеточным посредником, который обеспечивает эффективный сосудистый механизм регулирования для поддержки гомеостаза и предотвращения тромбоза. [2]. Особенности биосинтеза и метаболизма оксида азота в организме беременной женщины – актуальная проблема медицины. В последние годы большое внимание уделяется системе оксида азота в патогенезе различных акушерских осложнений. Оптимальный уровень синтеза NO способствует физиологическому течению беременности [8].

Оксид азота образуется в результате окисления аминокислоты аргинина с одновременным синтезом другой аминокислоты цитруллина под влиянием фермента NO-синтазы [7]. Способность оксида азота выступать в роли физиологического регулятора обусловлена экспрессией и активностью различных форм NO-синтазы. Оксид азота, продуцируемый при участии эндотелиальной NO-синтазы (eNOS), является физиологически значимым вазодилататором, ингибитором агрегации и адгезии тромбоцитов [3]. Вопрос применения донаторов оксида азота при беременности остается спорным. В нашем исследовании источником оксида азота служит соединение SIN-1, генерирующее его с постоянной скоростью. Донатор оксида азота SIN-1, попадая в кровь, активируется (SIN-1A), и от него отщепляется NO-группа, воздействующая на процесс активации растворимой гуанилатциклазы. Целью нашего исследования явилась оценка взаимосвязи эффектов донатора оксида азота SIN-1 в плазме крови и активности эндотелиальной NO-синтазы (eNOS) у небеременных и беременных женщин in vitro.

Материалы и методы

Работа выполнена в лаборатории клинической биохимии и генетики ФГБУ «Ив НИИ М и Д им. В.Н. Городкова» Минздрава России. Обследовано 20 практически здоровых небеременных и 50 женщин с физиологически протекающей беременностью в срок гестации 38-40 недель в возрасте от 22 до 32 лет. В качестве донатора оксида азота использовали 3-Morpholinosydnonimine hydrochloride (SIN-1, Acros Organics). Особенности агрегационной активности тромбоцитов при введении SIN-1 определяли с помощью агрегометра Solar AP 2110 (Беларусь). Богатую тромбоцитами плазму (PRP) вносили по 430 мкл в 2 кюветы для агрегометра. В кювету № 1 добавляли 20 мкл физиологического раствора, а в кювету № 2 –

20 мкл раствора SIN-1 (10 μ M) и легко встряхивали несколько раз, затем инкубировали в термостате при температуре 37° С в течение 1 часа. Через час в обе кюветы добавляли адреналин (1 мкг/мл) и проводили запись агрегатограммы в течение 10 минут. Влияние SIN-1 на свертывание плазмы крови исследовали на анализаторе гемостаза ТЭГ 5000 (Haemoscope Corporation, USA). В две кюветы для тромбоэластографа вносили по 320 мкл богатой тромбоцитами плазмы. В кювету № 1 добавляли 10 мкл физиологического раствора, а в кювету № 2 – 10 мкл раствора SIN-1 (0,8 мг/мл). После легкого перемешивания экспериментальные образцы инкубировали в течение одного часа в термостате при температуре 37° С в темноте. Через час в обе кюветы вносили по 20 мкл 0,2 М раствора хлорида кальция (CaCl₂) для рекальцификации и проводили запись тромбоэластограммы. Методом иммунно-ферментного анализа проводили определение eNOS в плазме крови набором фирмы «R&D Systems» (США). Для ИФА использовался автоматический ридер EL-808 (BIO-TEK INSTRUMENTS INC, USA). Статистический анализ результатов исследования проводили с использованием программы Statistica 6.0. Достоверность полученных результатов оценивали с помощью непараметрического критерия Манна-Уитни, корреляционный анализ проведен методом Спирмана. Данные представлены в виде медианы, а также 25-го и 75-го перцентилей [Me (25-75%)]. Достоверным считали уровень значимости $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение

Конститутивные изоформы NO-синтазы имеют преимущественно физиологическое значение, поскольку количество образуемого NO относительно невелико [6]. Установлено, что у небеременных женщин содержание eNOS в плазме крови составляет 3,65 нг/мл [3,34–3,75 нг/мл], а у беременных – 2,44 нг/мл [1,90–3,20 нг/мл] ($p=0,000$). Более низкая концентрация eNOS в крови беременных женщин возможно связана со снижением содержания аргинина перед родами, что может иметь отношение к индукции родовой деятельности [5]. В ранее проведенных исследованиях мы определили эффекты донатора оксида азота SIN-1 на агрегационную активность тромбоцитов и на показатели тромбоэластограммы [1]. Интересным явился анализ зависимости эффектов донатора оксида азота SIN-1 на активность тромбоцитов и свертывание плазмы крови от концентрации eNOS в плазме крови (таблица).

Таблица.

Функциональная взаимосвязь показателей у беременных и небеременных женщин при воздействии оксида азота

Показатели		r	p
Небеременные женщины (n=20)			
1. Относительное понижение степени агрегации тромбоцитов с адреналином при добавлении Sin-1, %		0,51	0,021

e-NOS, нг/мл	2. Относительное понижение R при добавлении Sin-1, %	- 0,46	0,043
	3. Относительное понижение TMRTG при добавлении Sin-1, %	- 0,60	0,005
	Беременные женщины (n=50)		
	1. Относительное повышение Angle при добавлении Sin-1, %	- 0,29	0,044
	2. Относительное понижение MA при добавлении Sin-1, %	- 0,55	0,000
	3. Относительное понижение G при добавлении Sin-1, %	- 0,52	0,000

У небеременных женщин выявлена статистически значимая положительная корреляция между содержанием eNOS в крови и относительным снижением степени агрегации тромбоцитов с адреналином при добавлении SIN-1. У данных женщин наблюдается также отрицательная связь между концентрацией фермента eNOS и относительным уменьшением показателей тромбоэластограммы: времени начальной активации тромбинообразования R и времени максимальной скорости образования сгустка – TMRTG после инкубации с SIN-1. Указанные взаимосвязи при беременности не выявляются, но проявляются другие взаимозависимости. Так, у беременных женщин определены отрицательные корреляции между концентрацией eNOS в крови и показателями ТЭГ после инкубации с донатором оксида азота: относительным понижением максимальной амплитуды MA, относительным повышением угла Angle и относительным понижением прочности образовавшегося сгустка G. Таким образом, у небеременных женщин при более высоком исходном уровне eNOS снижение агрегации тромбоцитов под действием SIN-1 выражено сильнее. У беременных женщин на фоне низкой концентрации eNOS в крови донатор оксида азота SIN-1 снижает способность тромбоцитов к образованию прочного сгустка. Возможно, назначение донаторов оксида азота у беременных женщин должно зависеть от исходного уровня eNOS.

Таким образом, влияние SIN-1 на функциональную активность тромбоцитов взаимосвязано с исходной концентрацией eNOS в крови. Донатор оксида азота SIN-1 изменяет функциональные характеристики тромбоцитов у небеременных и беременных женщин. Имеются существенные различия влияния SIN-1 на функциональную активность тромбоцитов у небеременных и беременных женщин.

Список литературы:

1. Особенности действия донатора оксида азота Sin-1 на состояние гемостаза при физиологической беременности *in vitro* / М.М. Клычева [и др.] // Вестник Уральской медицинской академической науки. – 2014. – № 3 (49). – С. 103-104.
 2. Кузник Б.И. Клеточные и молекулярные механизмы регуляции системы гемостаза в норме и патологии: монография. – Чита: Экспресс-издательство, 2010. – 832 с.
 3. Метельская В.А, Гуманова Н.Г. Оксид азота: роль в регуляции биологических функций, методы определения в крови человека // Лабораторная медицина. – 2005. – № 5. – С. 19-24.
 4. Титов В.Н. Оксид азота в реакции эндотелийзависимой вазодилатации. Основы единения эндотелия и гладкомышечных клеток в паракринной регуляции метаболизма // Клиническая лабораторная диагностика. – 2007. – № 2. – С. 23-39.
 5. Хлыбова С.В., Циркин В.И., Дворянский С.А. Содержание свободного L -аргинина в крови у женщин с плацентарной недостаточностью // Журнал акушерства и женских болезней. – 2006. – Т. LV. – Вып. 2. – С. 20-24.
 6. Forstermann U., Sessa W. C. Nitric oxide synthases: regulation and function // Eur. Heart J. – 2012. – Vol. 33. – P. 829–837.
 7. Murad F. Shattuck Lecture. Nitric oxide and cyclic GMP in cell signaling and drug development // N. Engl. J. Med. – 2006. – Vol. 355. – P. 2003–2011.
- Maternal and fetal serum nitric oxide (NO) concentrations in normal pregnancy, pre-eclampsia and eclampsia / A.H. Shaamash [et al.] // Int. J. Gynecol. Obstet. – 2000. – Vol. 68. – № 3. – P. 207-214.*

НЕКОТОРЫЕ ЭТИОЛОГИЧЕСКИЕ И ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ НЕРАЗВИВАЮЩЕЙСЯ БЕРЕМЕННОСТИ (ФРАГМЕНТ ЛИТЕРАТУРНОГО ОБЗОРА)

Лопатин Д.А., Перетятко Л.П., Фетисова И.Н.

ФГБУ «Ив НИИ МиД им. В. Н. Городкова» Минздрава России

Актуальная проблема невынашивания беременности имеет важное социальное значение, особенно в перинатальной медицине [3]. Среди клинически диагностированных беременностей частота невынашивания беременности достигает 25%, при этом на долю патологии в I триместре приходится от 50 до 80% репродуктивных потерь. Среди потерь беременности в ранние сроки 45-88,6% приходится на неразвивающуюся беременность [8].

Неразвивающаяся, замершая беременность или несостоявшийся выкидыш согласно МКБ-Х О02.1, представляет собой совокупность клинических и морфологических изменений, приводящих к внутриутробной гибели эмбриона, сопровождается нарушениями сократительной деятельности матки и изменениями в системе гомеостаза. Этиология неразвивающейся беременности чрезвычайно разнообразна. Считают [6], что причинами замершей беременности являются социально-средовые, генетические, эндокринные факторы, пороки развития репродуктивных органов, экстрагенитальные и инфекционные заболевания, патология иммунной системы [1].

Морфологические изменения при неразвивающейся беременности включают редукцию эмбриохориального кровообращения в сочетании с дистрофическими и некробиотическими изменениями ворсин хориона, нарушениями маточного и плацентарного кровообращения, которые сочетаются с некробиотическими изменениями децидуальной ткани и перифокальной экссудативной лейкоцитарно-лимфоцитарной реакцией со стороны эндометрия. Особенности инфекционных факторов при неразвивающейся беременности являются сочетание урогенитальной инфекции и течение воспаления в субклинической форме. Персистенция в эндометрии вирусов и условно-патогенных микроорганизмов активизирует иммунопатологические процессы, повышает синтез провоспалительных цитокинов (IL-1 β , ИФН- γ , ФНО- α , ИЛ-6) [13], препятствующих созданию в преимплантационный период локальной иммуносупрессии необходимой для формирования защитного барьера и профилактики выкидыша [4].

Клиническими и лабораторными методами в неразвивающейся беременности выделяют несколько вариантов, а именно два типа анэмбрионии и замершую беременность. При первом варианте анэмбрионии, согласно результатам УЗИ, зародыш не визуализируется в зародышевом мешке, при этом размеры матки и плодного яйца отстают от срока беременности. Пустые зародышевые мешки представляют собой разновидность аномального продукта зачатия, они не содержат в хориальной или амниотической полости зародыша или его остатков.

Анэмбриония второго типа характеризуется увеличением плодного яйца и матки соответствующим сроками гестации. Однако вместо целостного эмбриона в матке визуализируются части эмбриона в виде фрагментов костной системы, чаще позвоночного столба, либо эхо – включения, свидетельствующие об изменении желточного мешка или амниотической ножки. Кроме этого, при втором типе анэмбрионии не визуализируется даже в виде закладки ворсинчатый хорион, который при физиологической беременности определяется с 8 недели гестации.

Замершей беременности свойственны не только остановка на определенном этапе развития эмбриона, но и отсутствие динамика со стороны матки. Для клинических морфологов при замершей беременности, чрезвычайно важно получить основную информацию из окру-

жающих зародышевый мешок различных по структуре ворсин. Особенности структуры ворсин позволяют уточнить время антенатального повреждения.

Крупные ворсины с мезенхимальной гиалинизированной стромой, выявляемые в пустых мешках, подтверждают остановку развития беременности до периода васкулогенеза. Эмбриологами, при пустых зародышевых мешках, в 70-74% диагностирована грубая хромосомная патология. По мнению В.П. Кулаженко (1991), доминирование среди ворсинчатого хориона ворсин с гидропической дистрофии и псевдокистозной трансформации стромы, особенно в аваскулярных или гиповаскулярных формах, позволяет диагностировать триплоидию. А. Szulman (1991) подчеркивает, что характер изменения стромы ворсин зависит в большей степени от времени гестационного повреждения. В случаях гибели эмбриона до формирования плацентарно-эмбрионального кровотока, подтверждаемого отсутствием в сосудах ворсин эритробластов, в строме преобладает отек и гиалиноз. В тех случаях, когда эмбрион гибнет после 4 недели беременности, строма ворсин фиброзируется. При персистенции ядерных эритроцитов коллапс капилляров, сопровождающийся постепенной десквамацией эндотелия, может быть обнаружен спустя 8 недель после гибели эмбриона. Конденсация хроматина и пикноз ядер эритробластов выявляются только после 10-11 недели.

Зародышевые мешки с гипоплазией эмбриобластов в сосудах выделяют в группу бластопатий. Для аномальных зародышей свойственны ранние нарушения эмбриогенеза в виде гипоплазии амниотической полости, локализации зародыша вне амниона, аплазия аллантаической ножки и пороки развития внутренних органов у эмбриона, обусловленные в 82,6% случаев патологией хромосом. Аномалии развития амниотической полости и аллантаической ножки при бластопатиях встречаются в 50% случаев. Гистологически в ворсинчатом хорионе выявляется преобладание эмбриональных ворсин с гипоплазией капилляров и эпителия, в котором нарушена топография расположения ядер синцитиотрофобласта. Базальные мембраны эпителия ворсин формируют инвагинаты, направленные в строму, находящейся в состоянии мукоидной или гидропической трансформации.

Исследование замершей беременности сопряжено с трудностями диагностики конкретных форм хромосомной патологии, основанной на морфологических изменениях в ворсинах. Более надежными критериями являются анэмбриония, явная дискоординация внезародышевых (провизорных) структур у эмбрионов. Диагностическое значение имеют признаки ранней незрелости ворсин в виде отсутствия или задержки васкуляризации стромы, особенно опорных ветвей. Перечисленные морфологические проявления относятся к диагностическим формообразующим признакам, поскольку отражают дефекты в генетической программе формирования на ранних этапах структурных компонентов последов. Такие структурные изменения, как гидропическая дистрофия или склероз стромы ворсин являются вторичными, они связа-

ны с гибелью или рассасыванием эмбриона и длительной персистенцией структур плаценты от нескольких недель до 1-1,5 месяцев при замершей беременности.

Структурный и генетический анализ морфологического субстрата ранних аборт при экспульсии до 4 недели внутриутробного развития [5], свидетельствует о присутствии в морфологическом субстрате пустых зародышевых мешков, заполненных светлой студневидной жидкостью. При более поздней экспульсии зародышевые мешки представлены одной гипоплазированной или двумя сообщающимися между собой амниотическими полостями, или желточным мешком.

Генетическое исследование пустых зародышевых мешков подтвердило следующую хромосомную патологию: в 52% – аутомсомные трисомии, в 22% – тетраплоидии, в 14,8% – триплоидии, в 19% – моносомии X и в 7% – другие нарушения. К наиболее частой генетической аномалии, приводящей к спонтанным абортам, относят трисомию [3]. В гистологическом материале при трисомии находят эмбрион с множественными пороками развития, либо диагностируют анэмбрионию. Хорионическая полость при трисомии маленькая и пустая, трофобласт гипоплазирован, сосуды в аваскуляризованных и отечных ворсинах редуцированы. Для трисомии типично появление в строме ворсин так называемых «цитотрофобластических гигантских клеток». Количество структурно измененных ворсин хориона при трисомии D достигает 50%.

Триплоидия диагностируется в более поздние сроки беременности и проявляется пузырьным заносом. Ворсины хориона при триплоидии отечные, гиповаскуляризованные с микроскопическими лакунами или, наоборот, с повышенной клеточностью стромы. Со стороны трофобласта встречаются гипо-, апластические, пролиферативные изменения и их сочетания [1]. При указанной хромосомной патологии выявляют гнездные включения трофобласта в строму ворсин, что создает картину изолированных эпителиальных скоплений на поперечных срезах ворсин [2].

Тетраплоидии свойственен пустой плодный пузырь и увеличение в объеме гиповаскуляризованных ворсин, в строме которых встречаются кистозные лакуны. Для моносомии X характерна аплазия эмбриона с остатками пупочного тяжа, либо его гипертрофия за счет выраженного отека [5]. Ворсины хориона при моносомии X содержат фиброзированные сосуды, в интервиллезном пространстве диагностируются межворсинчатые тромбы, в плодных оболочках гемосидерин [7].

Остановку роста и развития эмбриона могут вызвать тромботические осложнения, обусловленные генетическими дефектами системы свертывания крови у беременной [12]. Наиболее распространенными среди них являются: мутация фактора V Лейден, мутация протромбина G202110A [11], мутация метилтетрагидрофалатредуктазы, полиморфизм гена-

активатора плазминогена, полиморфизм тромбоцитарных рецепторов [10]. В семьях с анэмбрионией увеличена частота встречаемости аллеля MTHFR 1298C наряду с гетерозиготным носительством аллеля 66G в гене MTRR обоими супругами. Выявляется тенденция к увеличению частоты встречаемости низкофункциональных аллелей в генах фолатного цикла у супругов с ОАГА, что может свидетельствовать о неблагоприятной роли полиморфизмов MTHFR 677T, MTHFR 1298C и MTRR 66G при нарушении репродукции в супружеской паре. Негативное влияние на эмбриогенез аллелей MTHFR 677T и MTRR 66G оказывают нарушения расхождения гомологов в гаметогенезе родителей, а также процессов деления и дифференцировки клеток плода. Причиной аномалий деления и дифференцировки клеток являются нарушения метилирования ДНК и тератогенное влияние гомоцистеина при его гиперпродукции [9].

Таким образом, при неразвивающейся беременности частично изучены вопросы этиологии, накоплен определенный опыт УЗИ – диагностики, установлена связь с хромосомной патологией. Вместе с тем в доступной литературе весьма скудны и противоречивы сведения о морфологических изменениях в структурах плаценты и эндометрия при неразвивающейся беременности, вызванной хромосомной патологией, что требует дальнейшего изучения морфологических изменений в эндометрии и формирующемся ворсинчатом хорионе при неразвивающейся беременности.

Список литературы:

1. Вавилова Т.В., Костючек Д.Ф., Гайковая Л.Б., Рустанович Ю.Г. Изменение иммунного статуса у женщин с непрогрессирующей беременностью // *Медицинская иммунология* 2011. Т.13, №4-5. С.420.
2. Глуховец Б.И., Глуховец Н.Г. Патология последа // СПб. 2002. 448 с.
3. Демченко Н.С., Третьякова Т.Б., Башмакова Н.В., Шабунина-Басок Н.Р., Каюкова А.Е. Морфологические и цитогенетические аспекты неразвивающейся беременности // *Проблемы репродукции*. 2014. Т. 20, № 6. С. 76-82.
4. Перетятко Л.П., Фетисова И.Н., Голубева А.Л., Кузнецов Р.А., Рачкова О.В., Дюжев Ж.А., Липин М.А. Морфологические изменения эндометрия и ворсин хориона при неразвивающейся беременности // *Морфологические ведомости*. 2009. № 1-2. С. 140-142.
5. Радзинский В.Е., Димитрова В.И., Майскова И.Ю. Неразвивающаяся беременность // М., 2009. 200 с.
6. Салов И.А., Хворостухина Н.Ф., Романовская А.В. Этиологические факторы потери беременности в I триместре // *Вестник РУДН. Серия Медицина*. 2009. № 7. С. 41-47.

7. Сидорова И.С., Шешукова Н.А. *Неразвивающаяся беременность // Гинекология. 2006. Т. 8, № 3. С. 4-7.*
8. Степанян Л.В., Синчихин С.П., Мамиев О.Б. *Неразвивающаяся беременность: этиология, патогенез // Астраханский медицинский журнал. 2011. Т. 6, № 3. С. 48-51.*
9. Фетисова И.Н., Перетятко Л.П., Дюжнев Ж.А., Липин М.А., Голубева А.Л., Проценко Е.В. *Полиморфизм генов фолатного цикла в семьях с привычным невынашиванием беременности, пороками развития плода и анэмбрионией // Вестник РУДН. 2009. № 6. С.11-18.*
10. Фролов А.Л., Кулаевский В.А., Канева Ф.М., Гильманов А.Ж. *Генетические факторы тромбофилии и состояние системы гемостаза у женщин, перенесших неразвивающуюся беременность // Российский вестник акушера-гинеколога. 2014. Т.14, №4. С.24-28.*
11. Carp HJA, Shoenfeld Y. *Recurrent spontaneous abortions in antiphospholipid syndrome: natural killer cells – an additional mechanism in a multi factorial process // Rheumatology. 2007. Vol. 46, № 10. P. 1517-1525.*
12. Fang Y, Kong B, Yang Q, Ma D, Qu X *The p53-HDM2 gene-gene polymorphism interaction is associated with the development of missed abortion // Hum Reprod. 2011. V. 26(5). P.1252-1258. 2011.*
13. Zhang X, Li J, Gu Y, Zhao Y, Wang Z. *A pilot study on environmental and behavioral factors related to missed abortion // Environ Health Prev Med. 2011. V.16(4). P.273-278. 2011*

ГИНЕКОЛОГИЯ

ПЯТНАДЦАТИЛЕТНИЙ ОПЫТ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ОЗОНОТЕРАПИИ В АКУШЕРСКО-ГИНЕКОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Бойко Е.Л.

ФГБУ «Ив НИИ М и Д им. В.Н. Городкова» Минздрава России

Увеличение частоты смешанных инфекций на фоне сниженного иммунитета, повышение роли вирусов в возникновении воспалительных заболеваний обуславливает особый интерес к поиску новых резервов для повышения эффективности профилактики и лечения женщин, мужчин и новорожденных. Проблема усугубляется ухудшением экологической обстановки, увеличением степени аллергизации населения. Так, аллергические реакции на антибактериальную терапию отмечаются у 12% пациентов, при повторных курсах – возрастают до 47%. Поэтому поиск новых методов профилактики и лечения, не имеющих аллергизирующих последствий, а зачастую и уменьшающих их, оказывается наиболее обоснованным для сохранения репродуктивного здоровья [8].

Остроту проблемы в значительной мере могут снизить современные немедикаментозные методы лечения, к которым относятся гемаферез, лазеротерапия, гипербарическая оксигенация, ультрафиолетовое облучение крови. Все большее значение в последние годы приобретает родственная им озонотерапия. Обладая бактерицидным, противовоспалительным, противовирусным свойствами, озон является не фармакологическим препаратом, а экологически чистым физико-химическим фактором. Технически несложная, экономичная и эффективная озонотерапия, она давно имеет распространение в мире [4, 10, 11].

Для получения озонированных растворов нами используется установка озонотерапевтическая с деструктором озона УОТА-60-01-«Медозон» по ТУ 9444-001-11441871-97 (ООО фирма «МЕДОЗОН», Москва), регистрационное удостоверение № ФСР 2011/11135. Срок действия не ограничен. Методом барботажа озонкислородная газовая смесь пропускается через флакон емкостью 400 мл со стерильным 0,9% раствором натрия хлорида или с дистиллированной водой в течение определенного времени (5–15 мин) для получения необходимой концентрации озона в растворе. Озонированный физиологический раствор в течение первых 20 минут после приготовления вводится внутривенно капельно в локтевую вену со скоростью 8-10 мл/мин. Процедуры проводим в первой половине дня, после разъяснительной беседы с пациентом, с его согласия, у женщин в I фазу менструального цикла. Отличительная особенность данной установки – плавная регулировка концентрации озона в озон-

кислородной смеси в диапазоне от 0 до 100 мг/л. Метрологическая база установки позволяет точно измерять концентрацию озона не только в газовой смеси, но и в водных растворах, в частности, в физиологическом растворе. Подобной метрологической базой не обладает ни одна из выпускаемых в России медицинская озонаторная установка. Озонатор отличается малыми габаритами, управление установкой и измерение параметров производится с помощью микропроцессора. Результаты измерений выводятся на жидкокристаллический экран: концентрация озона в газе и жидкости – в цифровом виде, а скорость потока газовой смеси – графически [6].

Кесарево сечение в настоящее время является наиболее распространенной родоразрешающей операцией. Широкое внедрение в акушерскую практику абдоминального родоразрешения повысило риск развития гнойно-воспалительных осложнений в послеродовом периоде. Для профилактики гнойно-воспалительных осложнений после абдоминального родоразрешения курс озонотерапии мы проводим родильницам с отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом, имеющих хронические экстрагенитальные заболевания, носительство вирусной инфекции, с бактериальным вагинозом, а также с наличием аллергии к различным лекарственным препаратам, в том числе антибиотикам. Курс озонпрофилактики, состоящий из 5 процедур, мы проводим через день внутривенно капельно. Первое введение озонированного физиологического раствора осуществляется в момент проведения операции, остальные 4 введения – 1 раз в сутки под контролем системы гемостаза. Концентрация озона в растворе – 2-2,5 мг/л, объем – 200 мл [6].

При начальных проявлениях хронической плацентарной недостаточности, когда сохранены компенсаторные возможности фетоплацентарного комплекса, дополнительно к медикаментозному лечению включаем курс озонотерапии: внутривенные капельные введения озонированного физиологического раствора (концентрация озона в растворе – 0,4 мг/л, объем – 200 мл) через день, на курс 5 процедур [5].

Профилактику и лечение беременных из групп риска по внутриутробному инфицированию плода начинаем проводить во втором триместре беременности. Наряду с этиотропной и местной коррекцией используем озонотерапию по следующей методике: внутривенные капельные инфузии озонированного физиологического раствора по 200 мл через день в количестве 5 процедур (концентрация озона в растворе – 0,4 мг/л). Применение озона в комплексном лечении беременных с хроническими очагами экстрагенитальной инфекции позволяет сократить использование антиоксидантов и иммунокорректоров.

Для профилактики гнойно-воспалительных осложнений после самопроизвольного прерывания беременности в I триместре используем озонотерапию у женщин с невынашиванием беременности в анамнезе, имеющих хронические генитальные и экстрагенитальные заболе-

вания, персистирующую вирусную и бактериальную инфекции. В раннем послеабортном периоде проводим внутривенные капельные инфузии озонированного физиологического раствора по 200 мл через день с концентрацией озона 2,5 мг/л, на курс 5 процедур. Включение озонотерапии в комплексное лечение женщин после самопроизвольного аборта, способствует снижению как ранних, так и отдаленных воспалительных осложнений самопроизвольного аборта, более раннему восстановлению нормальной функции яичников (к 3-ему менструальному циклу), приводит к благоприятному течению последующей беременности, снижается частота спонтанных абортов и перинатальной патологии, увеличивается число родившихся здоровых детей [7].

Нами установлено положительное влияние медицинского озона на клиническое течение, исходы сочетанных воспалительных заболеваний матки и придатков, tuboовариальных абсцессов у женщин, возникших на фоне внутриматочной контрацепции. В комплексном лечении озонотерапия проводилась внутривенной капельной инфузией физиологического раствора по 200 мл через день с концентрацией медицинского озона в растворе от 1,5–2 мг/л при первом введении до 3,5 мг/л на 4–5-ой процедуре. Последующее снижение концентрации озона на 0,5 мг/л проводили при каждом вливании. Курс лечения заканчивали начальной концентрацией озона в растворе. Количество инфузий – до 12 на курс [3].

Использование озонотерапии дала хорошие результаты при лечении женщин с сопутствующим поражением слизистых половой сферы дрожжевым грибком рода *Candida*. Ежедневное или применение через день таким женщинам внутривлагалищного орошения полости озонированным физиологическим раствором с концентрацией медицинского озона 8-9 мг/мл с последующим использованием тампонов с маслом «Озонид» приводило к полному исчезновению субъективных жалоб после 4–5 таких процедур. После курса озонотерапии по данным микроиммуноферментного анализа грибковая инфекция сохранялась у 3,5% больных [8].

Отдельно была выделена группа женщин с эрозивными процессами слизистой шейки матки хламидийной и микоплазменной этиологии, долго не заживающими, часто рецидивирующими. Использование тампонов с озонированным маслом при ежедневном применении или через день №8 позволило сократить сроки лечения этой нозологии и добиться хороших результатов. Было отмечено, что у 68% женщин после такого курса озонотерапии произошло полное заживление эрозии, причем, при наблюдении этих женщин через 1-2 месяца рецидива не отмечалось в 87% случаев. В случаях новых рецидивов эрозивного процесса шейки матки, отсутствии полного заживления при местном лечении маслом «Озонид», женщинам проводилась криодеструкция шейки матки жидким азотом с последующим применением тампонов с «Озонид», в результате чего удалось достичь уменьшения сроков заживления и отхождения

струпа после криодеструкции. Сочетание медикаментозного лечения и озонотерапии позволило достичь практически полной элиминации у женщин возбудителей сочетанной инфекции в 76,0% наблюдений, тогда как при применении только традиционной медикаментозной терапии благоприятный эффект был достигнут только в 48,0% наблюдений ($p < 0,001$) [8].

Положительный эффект мы получили при лечении женщин с верифицированным диагнозом бактериальный вагиноз. Ежедневное влагалищное орошение озонированным физиологическим раствором приводило к полному исчезновению субъективных жалоб после 5 подобных процедур. Результаты сравнительного анализа данных бактериологического исследования до и после лечения показали, что комплексное лечение с использованием озона, по сравнению с традиционным лечением, эффективнее подавляло рост условно-патогенных микроорганизмов. Так после обработок озоном пейзаж влагалищного мазка менялся, на 1–2 порядка уменьшалось количество факультативно-анаэробных грамположительных бактерий (стрептококков, коринебактерий; $p < 0,01$). Аналогичные изменения происходили и со стороны грамотрицательной флоры ($p < 0,01$). Факультативные анаэробы вытеснялись микроаэрофильными бактериями, в мазке преобладали молочнокислые бактерии (107–108), что характерно для нормоценоза [1].

Нами широко используется озонотерапия в комплексной реабилитации супружеских пар с невынашиванием беременности ранних сроков, что обеспечивает восстановление у женщин и мужчин репродуктивного здоровья, приводит к снижению частоты возникновения угрозы прерывания у женщин в течение последующей беременности и, как следствие, к снижению частоты привычного невынашивания беременности, перинатальной патологии. В комплексной прегравидарной подготовке женщин и мужчин мы используем системное введение по следующим методикам. Внутривенная капельная инфузия физиологического раствора с концентрацией медицинского озона в растворе 2,5–3,5 мг/л. Малая аутогемотерапия с концентрацией озона в озонкислородной смеси 30 мг/л. Системное введение сочеталось с местным применением озона, при котором вагинальные инстиляции сочетались с обработкой промежности у женщин и уретры у мужчин озонированным физиологическим раствором с концентрацией озона 9–10 мкг/мл. Курс системной и локальной терапии состоит из 5 процедур, проводимых через день. Дополнительно, мужчинам было рекомендовано использование масла «Озонид» в течении 10 ежедневных процедур. Применение сочетанной противовоспалительной терапии с использованием метода озонотерапии способствует более быстрому и полному восстановлению функционального состояния эндометрия у небеременных женщин с привычными ранними выкидышами и хроническими воспалительными заболеваниями гениталий, не имеющих клинических проявлений [2].

Комплексное использование медицинского озона оказалось эффективным, и у мужчин с хроническим простатитом в отношении наиболее значимых урогенитальных инфекций, таких как хламидийная и герпетическая инфекции. Выяснилось, что улучшение показателей спермограммы (снижения вязкости эякулята, количества лейкоцитов и морфологически измененных форм, исчезновение феномена агглютинации сперматозоидов и повышение количества лецитиновых зерен в поле зрения) чаще наблюдалось после комплексной озонотерапии по сравнению с традиционным лечением. Однако, медицинский озон не восстанавливал сниженную подвижность сперматозоидов [9].

Таким образом, включение медицинского озона в программу комплексного оздоровления женщин и мужчин в парах с невынашиванием беременности в анамнезе способствовало более полному восстановлению репродуктивного здоровья, улучшению течения и исхода последующей беременности.

Список литературы:

1. Бойко Е.Л., Кулида Л.В. Опыт применения медицинского озона в лечении бактериального вагиноза у женщин с привычным невынашиванием беременности в анамнезе // *Медицинский альманах*. – Нижний Новгород. 2013. №4(27). С.150-151.
2. Бойко Е.Л., Посисеева Л.В., Малышкина А.И. Реабилитация супружеских пар с невынашиванием беременности ранних сроков в анамнезе // *Журнал «Медицинский совет» №9, 2014. Научно-практический совет для врачей Акушерство и гинекология, издательство «Ремедиум»*. С.17-21.
3. Джиджихия Л.К. Использование озонотерапии в комплексном лечении воспалительных заболеваний гениталий, возникших на фоне внутриматочной контрацепции: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Иваново, 2000. 18с.
4. Качалина Т.С., Гречканев Г. О. *Озоновые технологии в акушерстве и гинекологии*. Нижний Новгород, 2007. 292с.
5. Клементе Анумайта Х.М., Мурашко А.В., Пак С.В., и др. Влияние озонотерапии и гипербаротерапии на гормонопродуцирующую функцию фетоплацентарного комплекса, состояние свертывающей системы крови и морфологию плаценты у больных с хронической плацентарной недостаточностью // *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2010. Т.10. № 2. С.35-38.
6. Серов В.Н., Федорова Т.А., Качалина Т.С., и др. *Информационное письмо «Применение медицинского озона в акушерстве, гинекологии и неонатологии»*. Москва. 2013. 35с.

7. Полюбина Е.В. *Применение озонотерапии в комплексе ранней реабилитации женщин с невынашиванием беременности ранних сроков: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Иваново, 2004. 22с.*

8. Посисеева Л.В., Бойко Е.Л., Малышкина А.И., Сотникова Н.Ю., Перетятко Л.П., Фетисова И. *Реабилитация репродуктивного здоровья супружеских пар с невынашиванием беременности //Монография. 2008. 254с.*

9. Посисеева Л.В., Бойко Е.Л., Малышкина А.И., Шевелева А.А., Суриков И.В. *Репродуктивное здоровье мужчин и пути его улучшения // Курортные ведомости. 2009. №6(57). С.13-17.*

10. Cakir R. *Clarifying oxidative stress and antioxidant potentials assays //Abstracts of II International Medical Ozone Federation Congress and III Mexican Ozonotherapy Association Congress, 2011. P.59.*

11. Re, L. *Ozone therapy and clinical trials, status and perspectives [Text] / L.Re, G.Martinez-Sánchez //Abstracts of II International Medical Ozone Federation Congress and III Mexican Ozonotherapy Association Congress, Kankun. 2011. P.74.*

ИЗМЕНЕНИЕ СЫВОРОТОЧНОГО СОДЕРЖАНИЯ RAGE ПРИ НАРУЖНОМ ГЕНИТАЛЬНОМ ЭНДОМЕТРИОЗЕ

Красильникова А.К., Малышкина А.И., Сотникова Н.Ю., Анциферова Ю.С.

ФГБУ «Ив НИИ МцД им. В.Н. Городкова» Минздрава России

Введение. Эндометриоз – одно из наиболее распространенных гинекологических заболеваний женщин репродуктивного возраста [3]. Согласно последним данным, эндометриозом во всем мире страдает около 5–10% женщин репродуктивного возраста и не имеет тенденции к его снижению [1,6], причем у 30%–50% всех женщин с эндометриозом диагностируется бесплодие [7]. Так, хорошо известно, что бесплодие, ассоциированное с эндометриозом, трудно поддается лечению, и даже применение вспомогательных репродуктивных технологий, в том числе и ЭКО, у пациенток с эндометриозом имеет крайне низкую эффективность. Глубокие знания патогенеза того или иного заболевания, в частности эндометриоза и связанного с ним бесплодия – это залог грамотного лечения данного контингента женщин в преодолении проблем репродукции и возможности контроля, и прогноза за эффективностью лечения. Однако механизмы, определяющие нарушение репродуктивной функции у пациенток с эндометриозом, до конца не установлены.

В настоящее время широкое распространение получила гипотеза о том, что в основе патогенеза эндометриоза лежит локальное воспаление, основным клеточным субстратом которо-

го являются перитонеальные макрофаги. Показано, что при эндометриозе в перитонеальной полости резко повышается содержание макрофагов, усиливается продукция ими огромного количества провоспалительных цитокинов и факторов роста, что приводит к развитию локального воспаления и созданию условий, благоприятных для имплантации и роста эктопического эндометрия [5] У пациенток с эндометриозом, по данным литературы, есть признаки не только локального, но и субклинического системного воспаления. К этим признакам относят повышенное содержание в сыворотке крови пациенток с эндометриозом таких маркеров воспаления, как ЦРБ, а также уровня CD14+ моноцитов и провоспалительных цитокинов TNF-alpha, MCP-1, IL-6 и IL-8. [2, 4]

Однако механизмы, участвующие в реализации воспалительного процесса на системном уровне при эндометриозе, до конца не установлены. В доступной нам литературе мы встретили лишь единичные работы, посвященные изучению этой проблемы.

Хорошо известно, что основополагающую роль в регуляции активности клеток врожденного иммунитета играют сигнальные рецепторы фагоцитов класса PRR или паттерн-распознающие рецепторы. В последние годы наши представления о функционировании PRR существенно расширились. Ранее к PRR относили сигнальные рецепторы фагоцитов, такие как TLR и NLR, активация которых проходит при их взаимодействии со специфическими лигандами из класса PAMP (патоген-ассоциированные молекулярные паттерны), которые имеют экзогенное инфекционное происхождение. В последние годы к числу PRR молекул стали относить и рецепторы, участвующие в проведении в фагоциты активирующего сигнала под действием лигандов неинфекционной природы, имеющих эндогенное происхождение. Эти лиганды получили название алармины, или DAMP молекулы (ассоциированные с повреждением молекулярные паттерны) Одним из таких рецепторов является RAGE (рецептор для конечных продуктов гликозилирования). [4]

Изначально RAGE был описан как рецептор, распознающий конечные продукты гликозилирования протеинов – AGE, которые образуются в результате связывания альдегидного мотива глюкозы с амино-группами протеинов. Затем было установлено, что RAGE экспрессируется многими типами фагоцитарных клеток и вовлекается в распознавание ими DAMP молекул, высвобождающихся при стрессе или хроническом воспалении. К специфическим лигандам RAGE относятся члены семейства S100/кальгранулинов, HMGB-1 молекулы, а также амилоидный β -пептид и амилоид А. Основным результатом взаимодействия RAGE с его специфическим лигандом – активация ядерного фактора- κ B (NF- κ B), в результате чего в фагоцитах индуцируется трансактивация генов важнейших провоспалительных факторов, таких как COX-2 (циклооксигеназа-2), TNF α , IL-1 и IL-6. [4] Эти свойства RAGE определяют его важную роль в развитии воспалительных реакций, опосредованных фагоцитарными клетками.

Ранее было установлено, что в ткани эндометриоидных очагов повышена экспрессия мРНК и протеина RAGE, что позволяет предположить возможное участие RAGE в регуляции локального воспаления при эндометриозе. Однако литературные данные о вовлечении RAGE в регуляции системных воспалительных реакций отсутствуют.

В связи с этим, *целью нашего исследования было* установить особенности сывороточного содержания RAGE и синтеза его моноцитами у женщин с эндометриозом в зависимости от стадии распространенности заболевания и состояния репродуктивной функции пациенток для уточнения молекулярных механизмов регуляции воспаления при эндометриозе и связанном с ним бесплодии.

Материалы и методы исследования

Нами было проведено обследование 80 женщин с наружным генитальным эндометриозом, поступивших на оперативное лечение по поводу болевого синдрома или бесплодия в гинекологическую клинику ФГБУ «Ив НИИ МиД им. В.Н. Городкова» Минздрава России. Контрольную группу составили 16 здоровых фертильных женщин, обратившихся на прием к гинекологу по поводу планирования беременности. Обследованные женщины находились в возрастных пределах 22–35 лет.

У 63 пациенток при проведении лапароскопии был диагностирован наружный генитальный эндометриоз I–II стадии, у 17 – эндометриоз III–IV стадии по классификации ASF. Всем пациенткам была произведена деструкция очагов. Бесплодие было выявлено у 67 обследованных пациенток, у 13 женщин – не отмечали нарушений фертильности. Нами был прослежен отдаленный эффект лапароскопии на восстановление фертильности у 26 женщин основной группы. Было установлено, что в течение первого года после операции у 5 из 26 женщин впоследствии наступила беременность, закончившаяся своевременными родами, а у остальных женщин этой подгруппы восстановления фертильности не произошло. 12 пациенток основной группы после лапароскопии участвовали в программе экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) и наступление беременности после ЭКО было отмечено у 6 из них.

Материалом для исследования служила периферическая венозная кровь. Методы исследования включали определение содержания RAGE в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа, Анализ проводился в соответствии с протоколом фирмы-производителя. Предел чувствительности тест-системы составлял 1,23 пг/мл. Выделение чистой популяции моноцитов методом магнитной сепарации с последующим определением уровня экспрессии мРНК RAGE в пуле моноцитов методом ПЦР в режиме реального времени. Результаты представлены как нормализованное количество копий в образце $\times 10^3$ /мкл для всех изученных генов.

Статистическую обработку данных проводили с расчетом среднего арифметического и ошибки среднего арифметического. Все ряды были проверены на нормальность распределения, используя критерий Колмогорова–Смирнова. Достоверность различий между изучаемыми группами определяли по непараметрическому критерию Mann–Whitney.

Результаты

Нами было установлено, что в целом при эндометриозе экспрессия мРНК RAGE моноцитами была значительно выше, чем в контрольной группе ($0,44 \pm 0,17$ и $6,89 \pm 1,45$, соответственно, $p=0,004$). При этом мы не выявили зависимости между уровнем синтеза моноцитами RAGE и степенью распространенности эндометриоза. Как при эндометриозе I-II стадии, так и при III-IV стадии уровень экспрессии мРНК RAGE был сопоставим и превышал аналогичный параметр в контрольной группе. ($7,07 \pm 1,53$ и $5,27 \pm 3,72$ соответственно, $p=0,762$)

Содержание RAGE в сыворотке крови пациенток в общей группе с эндометриозом также значительно превышало показатели контрольной группы. ($1102,73 \pm 188,98$ и $2670,20 \pm 385,09$ соответственно, $p=0,036$). Но при этом нами была выявлена четкая зависимость сывороточной концентрации RAGE от стадии заболевания – у пациенток с III-IV стадией эндометриоза уровень RAGE в сыворотке был максимальным и превышал аналогичные значения как у здоровых женщин, так и у пациенток с I-II стадией эндометриоза. ($5859,93 \pm 1250,56$ и $1102,73 \pm 188,98$, $p=0,004$; $2345,82 \pm 383,29$, $p=0,016$)

Таким образом, при эндометриозе повышено содержание RAGE в сыворотке, и это повышение прямо коррелирует со степенью распространенности заболевания. Прямой взаимосвязи между экспрессией синтезом RAGE моноцитами и стадией эндометриоза нами не выявлено, но полученные результаты позволяют говорить о стабильно высоком уровне синтеза RAGE моноцитами как при «малых», так и при распространенных формах эндометриоза. По-видимому, выявленное нами высокое сывороточное содержание RAGE при эндометриозе обусловлено усилением щеддинга RAGE с клеточной мембраны моноцитов, интенсивно синтезирующих эту молекулу. Высокий уровень синтеза и экспрессии RAGE при эндометриозе может быть одной из причин развития системной воспалительной реакции и вести к созданию условий, благоприятных для клеточного роста и пролиферации. Все это позволяет говорить о возможном участии RAGE в патогенетических механизмах развития эндометриоза.

В то же время особенности экспрессии RAGE при эндометриозе зависели также и о состояния репродуктивной функции пациенток. Так, в подгруппе женщин с бесплодием содержание RAGE в сыворотке было повышено как по сравнению с контрольными значениями, так и по сравнению с показателями пациенток с эндометриозом и ненарушенной фертильностью ($2848,15 \pm 417,30$ и $1102,73 \pm 188,98$, $p=0,019$; $920,37 \pm 157,19$, $p=0,041$).

Мы также провели ретроспективный анализ данных сывороточного содержания RAGE у инферильных женщин с эндометриозом в зависимости от успеха последующего лечения бесплодия. В наше исследование вошли женщины, которым проводили только хирургическое лечение (лапароскопическое удаление очагов эндометриоза), а также пациентки, участвовавшие после хирургического лечения в программе ЭКО. Нами было установлено, что наступление беременности как после хирургического лечения бесплодия у пациенток с эндометриозом, так и после ЭКО отмечалось в тех случаях, когда женщины изначально имели более низкое содержание RAGE в сыворотке ($1212,52 \pm 134,22$ и $4530,58 \pm 1351,30$ соответственно, $p=0,039$; $5172,67 \pm 958,28$ и $10329,19 \pm 1862,14$, $p=0,04$).

Таким образом, высокая продукция RAGE при эндометриозе ассоциирована с отсутствием наступления беременности у пациенток как после лапароскопии, так и после ЭКО. Ранее проведенные исследования показали, что в основе иммунных механизмов нарушений фертильности может лежать повышенная продукция таких провоспалительных цитокинов, как IL-1, IL-6, IL-8, TNF α и других, негативно влияющих на процесс созревания ооцитов, подвижность сперматозоидов, нарушающих транспортную функцию фаллопиевых труб. Усиление продукции этих провоспалительных цитокинов и отрицательный прогноз лечения бесплодия при эндометриозе могут быть связаны с усилением экспрессии RAGE фагоцитами крови под действием эндогенных стимулов, появляющихся в результате нарушения гомеостаза при эндометриозе.

Резюме: суммируя полученные нами результаты можно сделать заключение, что развитие эндометриоза и связанного с ним бесплодия ассоциированы с высоким уровнем напряженности системных воспалительных реакций, обусловленных активацией фагоцитов в результате ингейджмента сигнальных рецепторов RAGE. Сывороточное содержание RAGE позволяет судить о степени распространенности патологического процесса при эндометриозе, а также о состоянии репродуктивной функции пациенток с эндометриозом. Одним из возможных практических аспектов использования полученных нами данных, вероятно, может быть то, что уточнение особенностей функционирования PRR рецепторов фагоцитов при эндометриозе открывает новые подходы к поиску возможных путей медикаментозной коррекции иммунных нарушений у пациенток с эндометриозом и бесплодием, основанных на регуляции функции фагоцитов.

Список литературы:

1. *Эндометриоз: диагностика, лечение и реабилитация. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных / Л.В. Адамян [и др.]. – М., 2013. – 64 с.*
2. *Малышкина А.И., Красильникова А.К., Романова С.В. Особенности системных реакций врожденного иммунитета у женщин с бесплодием при «малых» формах наружного гени-*

тального эндометриоза // *Российский иммунологический журнал*. – 2012. – Т. 6(14), № 2(1). – С. 84-85.

3. *Acién P., Velasco I. Endometriosis: a disease that remains enigmatic // Obstetrics and Gynecology*. – 2013. – Vol. 17. – P. 12.

4. *Ghavami S., Rashedi I. S100A8/A9 at low concentration promotes tumor cell growth via RAGE ligation and MAP kinase-dependent pathway // Obstet Gynecol Clin N Am*. – 2012. – Vol. 1, № 4. – P. 13-25.

5. *Peritoneal endometriosis is an inflammatory disease / J.C. Lousse [et al.] // Obstet Gynecol Clin N Am*. – 2012. – Vol. 1, № 4. – P. 23-40.

6. *Macer M. L., Taylor H. S. Endometriosis and infertility. A review of the pathogenesis and treatment of endometriosis-associated infertility // Obstet Gynecol Clin N Am*. – 2012. – Vol. 39. – P. 535–549.

7. *In utero exposures and the incidence of endometriosis / S.A. Missmer [et al.] // Obstet Gynecol Clin N*. – 2004. – Vol. 82(6). – P. 1501-1508.

ПРИВЫЧНОЕ НЕВЫНАШИВАНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ: ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ, ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

Батрак Н.В., Малышкина А.И., Сотникова Н.Ю.

ФГБУ «Ив НИИ МцД им. В.Н. Городкова» Минздрава России

Одной из наиболее важных проблем в современной медицине, оказывающей отрицательное воздействие на репродуктивное здоровье женщины, обуславливающей высокие показатели перинатальной заболеваемости и смертности, является невынашивание беременности [3]. По данным многих авторов, частота данного осложнения, не имеющая тенденции к снижению на протяжении последних лет, составляет 10-25% от всех беременностей. Этиология невынашивания беременности разнообразна и зависит от многих факторов. В настоящее время исследователи пришли к выводу, что в большинстве случаев не существует единой причины, приводящей к симптомокомплексу привычных ранних потерь плода [1,2,4,5,6].

Материалы и методы. В условиях клиники ФГБУ «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В.Н. Городкова» Министерства здравоохранения Российской Федерации и женских консультаций г. Иваново клинически обследовано – 124, иммунологические тесты проведены у 80 женщин в I триместре гестации. Наблюдение за женщинами велось в течение всей беременности и послеродовом периоде, также оценивалось состояние новорожденного. Клинические методы исследования включали сбор анамнеза,

общий и гинекологический осмотр. Использовали общие лабораторные методы (общий анализ крови, общий анализ мочи, биохимический анализ крови, коагулограмма, определение группы крови и резус-фактора), ультразвуковое исследование плода и плаценты. Мембранную экспрессию рецепторов и внутриклеточный синтез цитокинов моноцитами определяли с помощью моноклональных антител (mAT) методом двухцветной проточной цитофлюориметрии на приборе FACScanto (Becton Dickinson, USA). В исследовании использовали следующие mAT: конъюгированные с FITC анти-CD14 антитела (Beckman Coulter, France), конъюгированные с PE анти-CD45 антитела (eBioscience, USA), анти-CD178 антитела (eBioscience, USA). Внутриклеточную продукцию цитокинов оценивали с помощью следующих mAT: конъюгированные с FITC анти-human-IL-10 антитела и конъюгированные с PE анти-human-TNF α антитела (eBioscience, USA). Анализ результатов проводили в программе «FACSDiva» (Becton Dickinson, USA). Содержание LIGHT, DcR3в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа на микропланшетном ридере MultiscanEX Labsystems (Finland) с использованием коммерческой тест-системы (Hycultbiotech, Netherlands). Анализ проводился в соответствии с протоколом фирмы-производителя. Определение уровня иммуноглобулинов классов IgA, IgM, IgG к Herpes simplex virus, Cytomegalovirus, Epstein-Barr virus, Toxoplasma gondii, Mycoplasma hominis, Ureaplasma urealyticum, Chlamydia trachomatis, Chlamydia pneumoniae, Mycoplasma pneumoniae в периферической крови производилось методом твердофазного иммуноферментного анализа на шариковых носителях с использованием коммерческих систем ЗАО «Вектор-Бест» (Новосибирск, Россия). Количественное определение волчаночного антикоагулянта, аутоантител к кардиолипину, фосфатидилсерину, β 2-гликопротеину I в сыворотке крови проводилось методом иммуноферментного анализа (Биохиммак, Orgentec) с использованием автоматического ридера «EL-808» (USA). Обработка данных проводилась по общепринятым методам вариационной статистики после проверки рядов данных на нормальность распределения. Результаты. Все беременные основной группы на момент обследования имели клинические признаки угрозы прерывания. При этом угрожающий выкидыш был диагностирован у 64,8% женщин, начавшийся выкидыш – у 35,2%. Отслойка плодного яйца по УЗИ определялась у 11,4% женщин. При оценке антропометрических показателей выявлено, что вес и индекс массы тела у женщин основной группы достоверно превышали данный показатель в контрольной группе, что нами было выявлено ранее. Окружность талии у женщин основной группы достоверно превысила данный показатель у женщин группы контроля и составила соответственно 83 см (78-90 см) и 77 см (70,5-81,5 см), $p=0,001$. При этом количество женщин окружность талии которых соответствовала 80 см и более достоверно большим было среди беременных с привычным невынашиванием (67,2% и 38,9%, $p=0,007$). Отношение окружности

тали к объему бедер у пациенток с привычным невынашиванием также превышало данный показатель у женщин с неосложненным течением беременности. Количество женщин у которых данный показатель соответствовал значению более 0,8 было большим в основной группе (78,7% и 47,2%, $p=0,002$). Толщина кожной складки на уровне пупка у женщин основной группы была достоверно больше и составила соответственно 3 см (2-3 см) и 2 см (2-2,75 см), $p=0,004$. При оценке лабораторных данных в ранние сроки гестации установлено статистически значимое повышение уровня глюкозы в венозной плазме натощак у женщин с привычным невынашиванием беременности ($4,97\pm 0,06$ и $4,05\pm 0,09$, $p<0,001$). При этом количество женщин уровень гликемии которых соответствовал 5,1 ммоль/л и более, но менее 7,0 ммоль/л было достоверно большим в основной группе женщин (42,2% и 2,8%, $p<0,001$). При анализе лабораторных показателей нами выявлены достоверно более высокие значения АСТ (31,5 Ед/л (24-40 Ед/л) и 23 Ед/л (21-25 Ед/л), $p<0,001$), протромбинового индекса (111% (100-126%) и 107,5% (101,5-109,5%), $p<0,001$) у женщин основной группы по сравнению с контрольной. Женщинам основной группы было проведено комплексное обследование, направленное на выявление причины угрозы прерывания беременности и включающее определение уровня 17-ОНР, серологических маркеров АФС, антител к фосфатидилсерину, антител к ХГЧ, ультразвуковое исследование. Нами выявлено, что гиперандрогенемия – у 36 (40,9%), аномалии развития матки – у 7 (7,9%), антифосфолипидный синдром – у 5 (5,7%). С целью определения инфекционного фактора как одной из причин угрозы прерывания и привычного невынашивания беременности проведено иммунологическое исследование методом твердофазного иммуноферментного анализа. Нами выявлено, что у женщин основной группы по сравнению с контрольной достоверно чаще определяются маркеры острого инфицирования (64,8% и 44,4%, $p=0,039$), IgA к *Mycoplasma hominis* (14,8% и 2,8%, $p=0,023$) и *Toxoplasma gondii* (4,8% и 0%, $p=0,028$). При этом у женщин с угрожающим выкидышем и привычным невынашиванием достоверно чаще по сравнению с контрольной группой выявляются маркеры острой бактериальной микст-инфекции (6,8% и 0%, $p=0,009$). В результате иммунологического обследования беременных исследуемых групп в сроке 5-12 недель гестации была проведена оценка мембранной экспрессии молекулы CD178 моноцитами периферической венозной крови. Медиана мембранной экспрессии CD178 моноцитами у женщин с угрожающим выкидышем ранних сроков и привычным невынашиванием в анамнезе была достоверно ниже, чем в группе контроля (33,1% (27,7-38%) и 61,25% (51,5-66,25%), $p<0,001$). Нами выявлены достоверно более низкие показатели относительного количества IL-10+ моноцитов у женщин основной группы по сравнению с параметрами контрольной группы (31,05% (26,9-37,6%) и 64,5% (60-69,8%), $p<0,001$). При оценке относительного количества TNF- α + моноцитов нами установлены достоверно более высокие значения данного показате-

ля в группе женщин с угрожающим выкидышем ранних сроков и привычным невынашиванием в анамнезе по сравнению с данными показателями в группе контроля (64,8% (59,1-72%) и 43,05% (35,65-54,45%), $p < 0,001$). В результате иммунологического обследования беременных исследуемых групп в сроке 5-12 недель гестации была проведена оценка содержания DcR3 в сыворотке крови. Учитывая предел чувствительности тест-системы 0,3 пг/мл, была установлена достоверно большая частота встречаемости положительных результатов данного показателя в контрольной группе женщин (16,9% и 41,4%, $p = 0,018$), при этом медиана изучаемого показателя имела тенденцию к повышению в контрольной группе женщин по сравнению с данным параметром основной группы (1,518 пг/мл (0,579-9,829 пг/мл) и 3,837 пг/мл (0,703-6,886 пг/мл), $p > 0,05$). Нами была проведена оценка содержания LIGHT в сыворотке крови. Учитывая предел чувствительности тест-системы 15 пг/мл, установлена тенденция к увеличению частоты встречаемости положительных результатов изучаемого показателя в контрольной группе женщин (6,8% и 17,2%, $p > 0,05$), при этом наблюдалась также тенденция к увеличению медианы данного показателя в контрольной группе по сравнению с основной группой (106,335 пг/мл (40,4-288,9 пг/мл) и 123,8 пг/мл (103,3-185,7 пг/мл), $p > 0,05$). При анализе течения настоящей беременности выявлено, что у женщин основной группы по сравнению с контрольной достоверно чаще был диагностирован угрожающий выкидыш как ранний, так и поздний (100% и 27%, $p < 0,001$) на достоверно более ранних сроках беременности (8 недель [6–10 недель] и 10 недель [7–12 недель], $p < 0,01$). Анемия достоверно чаще встречалась в основной группе женщин (28,4% и 16%, $p = 0,003$). Гестационный сахарный диабет достоверно чаще выявлялся у женщин с привычным невынашиванием по сравнению с контрольной группой женщин (8,1% и 1,5%, $p = 0,039$). ПОНРП по УЗИ достоверно чаще определялась в основной группе женщин (3,8% и 0%, $p = 0,017$). Угрожающие преждевременные роды наблюдались у 42,2% беременных основной группы и у 15,5% женщин в контрольной ($p < 0,001$). Преждевременный разрыв плодных оболочек произошел у 15,2% женщин основной и у 3% беременных контрольной группы ($p < 0,001$) в сроке гестации 35,5 недель (30,5–37,25 недель) и 40 недель (39–41 неделя) соответственно ($p = 0,001$). При анализе исходов настоящей беременности у женщин изучаемых групп выявлено, что неразвивающаяся беременность достоверно чаще определялась в основной группе женщин по сравнению с контрольной – 13,7% и 0,5% соответственно ($p < 0,001$). У 28 (13,3%) женщин основной группы беременность завершилась преждевременными родами, тогда как в контрольной только у 5 (2,5%) ($p < 0,001$), при этом достоверно чаще наблюдались преждевременные роды в сроке 34-37 недель (9% и 2%, $p = 0,004$). При анализе течения родов родоразрешение через естественные родовые пути наблюдалось у 60,7% женщин основной группы и у 71,5% женщин контрольной ($p > 0,05$). При оценке антропометрических показателей выявлено,

что у женщин основной группы медиана длины тела новорожденных при своевременных родах достоверно ниже данного показателя в контрольной группе (51 см (50–53 см) и 52 см (51–54 см), $p=0,002$). Оценка по шкале Апгар как на первой (8 баллов (7–8 баллов) и 8 баллов (8–8 баллов), $p<0,001$), так и на пятой минуте (9 баллов (8–9 баллов) и 9 баллов (9–9 баллов), $p<0,001$) после рождения была достоверно выше в группе контроля. При анализе структуры заболеваемости новорожденных выявлено, что у новорожденных основной группы достоверно чаще по сравнению с контрольной наблюдались синдром задержки развития плода (8,4% и 2,1%, $p=0,013$), признаки внутриутробной гипоксии (21,7% и 6,9%, $p<0,001$), респираторный дистресс-синдром (5,4% и 1,1%, $p=0,039$), ишемическое (12,7% и 4,8%, $p=0,013$), перинатальное поражение ЦНС (3,6% и 0%, $p=0,026$), внутрижелудочковые кровоизлияния (6% и 1,1%, $p=0,022$). В основной группе женщин достоверно чаще наблюдалась недоношенность новорожденных II степени (7,1% и 0,5%, $p<0,001$). Нами выявлено достоверно более длительное время пребывания детей и женщин основной группы по сравнению с контрольной в родильном доме (6 дней (5–7 дней) и 5 дней (4–6 дней), $p<0,001$). Заключение. Основной причиной привычного невынашивания беременности является урогенитальная инфекция. Неблагоприятные перинатальные исходы являются причиной различных гестационных осложнений у женщин с привычным невынашиванием беременности.

Список литературы:

1. Иммунологическая загадка беременности / Н.Ю.Сотникова, Ю.С.Анциферова, А.В.Кудряшова и др. – Иваново: Издательство МИК, 2005. – 276 с.
2. Малышкина, А.И. / Особенности реакций врожденного иммунитета у женщин с угрозой прерывания беременности на ранних сроках // А.И.Малышкина, А.И.Можсаева, Д.Н.Воронин // Российский иммунологический журнал. – 2010. – №4. – С. 407–408.
3. Причины невынашивания беременности / И.А.Аполюхина, М.Г.Шнейдерман, Т.А.Тетерина, Е.А.Горбунова // Гинекология. – 2013. – №15(5). – С. 60–65.
4. Cytokine microenvironments in human first trimester deciduas are dependent on trophoblast cells / U.VonRango, I.Classen-Linke, G.Raven et al. // Fertil. Steril. – 2003. – Vol. 79. – P. 1176–1186.
5. Fluhr, H. Interferon- and tumor necrosis factor-sensitize primarily resistant human endometrial stromal cells to Fas-mediated apoptosis / H.Fluhr // Journal of Cell Science. – 2007. – Vol. 120. – P. 4126–133.
6. Immune etiology of recurrent pregnancy loss and its diagnosis / Beaman K.D., E.Ntrivalas, T.M.Mallors et.al. // Am. J. Reprod. Immunol. – 2012. – Vol. 67(4). – P. 319–25.

ВОЗМОЖНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ТРАНСКРАНИАЛЬНОЙ ЭЛЕКТРОСТИМУЛЯЦИИ В ТЕРАПИИ УГРОЖАЮЩЕГО ПРИВЫЧНОГО ВЫКИДЫША

Иваненкова Н.И., Борзова Н.Ю., Николаенкова А.Ю.

ФГБУ «Ив НИИ МцД им. В.Н. Городкова» Минздрава России

В структуре невынашивания беременности привычный выкидыш составляет от 5 до 20% [1]. Отсутствие единого подхода в лечении беременных с угрожающим ранним привычным выкидышем, заставляет осуществлять поиск оптимальных методов терапии, которые позволят снизить лекарственную нагрузку на организм матери, более быстро купировать симптомы угрозы прерывания, пролонгировать желанную беременность и родить здорового ребенка. Одним из таких методов является транскраниальная электростимуляция (ТЭС-терапия). Ранее данный метод лечения применялся при угрожающих преждевременных родах и угрожающем спорадическом выкидыше[2,3].

Материал и методы. Было обследовано 116 беременных женщин в сроке гестации до 10 недель. Контрольную группу составили 34 женщины с неосложненной угрозой прерывания беременностью, основную группу – 82 женщины с угрожающим привычным выкидышем. В зависимости от проводимой терапии основная группа пациенток была подразделена на 2 подгруппы: I подгруппа (n=42) получала только стандартную сохраняющую терапию; II подгруппа (n=40) – стандартную сохраняющую терапию в комплексе с ТЭС-терапией. У всех пациенток основной группы отмечалось наличие в анамнезе подряд двух и более самопроизвольных прерываний беременностей до 12 недель.

Для оценки эффективности лечения использовалась анкета САН (самочувствие, активность, настроение), по которой оценивались подвижность, скорость и темп протекания функций (активность), сила, здоровье, утомление (самочувствие), а также эмоциональное состояние (настроение) пациенток (Доскин В.А. и соавт., 1973). Время прохождения теста составляло 5-10 минут. Анкета состоит из 30 пар противоположных характеристик, по которым исследуемых просят оценить свое состояние. К каждой категории (самочувствие, активность, настроение) относится по 10 пар характеристик. Женщины оценивали состояние по много-ступенчатой шкале, состоящей из индексов (3 2 1 0 1 2 3), расположенных между каждой парой противоположных характеристик. Заполненная анкета расшифровывается по цифровому коду оценочных баллов. Оценки, превышающие 6 баллов, считаются высокими и свидетельствуют о благоприятном состоянии исследуемого. Оценки ниже 4 баллов считаются низкими и свидетельствуют о неблагоприятном состоянии.

Для проведения ТЭС-терапии использовали аппарат «Трансаир-05» (регистрационное удостоверение № ФСР 2010/07062). Сеансы проводились ежедневно, общее число процедур составило от 8 до 10, продолжительность каждой 30 минут.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программы Microsoft Excel из комплекта Microsoft Office 2007. Достоверность различий сравниваемых показателей определялась по t-критерию Стьюдента. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$. Для оценки факторов риска рассчитывали относительный риск (ОР) с 95% доверительным интервалом (ДИ – 95%). Статистический анализ осуществлялся в пакете прикладной лицензионной программы «OpenEpi».

Результаты. По частоте выявления клинических признаков угрозы прерывания беременности достоверных различий между подгруппами основной группы выявлено не было. Тянущие боли внизу живота и/или боли в пояснично-крестцовой области наблюдались у 90,5% пациенток I подгруппы и 90,0% пациенток II подгруппы. Кровянистые выделения из половых путей – у 31,0% беременных I подгруппы и у 35,0% беременных II подгруппы. Сочетание вышеописанных симптомов наблюдалось у 21,4% женщин I подгруппы и 25,0% женщин II подгруппы. На фоне лечения в комплексе с ТЭС-терапией тянущие боли внизу живота и/или боли в пояснично-крестцовой области купировались в среднем через 2-3 ($2,33 \pm 0,08$) дня. В то время как в подгруппе с традиционным лечением аналогичные симптомы исчезли не раньше чем через 4-5 ($4,63 \pm 0,12$) дней ($p < 0,001$, между подгруппами). Кровянистые выделения из половых путей у пациенток II подгруппы прекратились через 2 ($2,0 \pm 0,11$) дня, у женщин в I подгруппе только через 3-4 ($3,88 \pm 0,12$) дня ($p < 0,001$, между подгруппами).

Угроза позднего выкидыша встречалась у пациенток I и II подгрупп по сравнению с группой контроля (59,5%, 32,4%, 0,0% соответственно, ($p < 0,001$ в обоих случаях), и у пациенток, получавших только традиционную терапию, по сравнению с беременными, получавших терапию с использованием ТЭС (59,5% против 32,4%; ОР 1,73; 95% ДИ 1,08-2,76; $p < 0,05$). Угроза преждевременных родов достоверно чаще по сравнению с контрольной группой встречалась у женщин исследуемых подгрупп основной группы (I подгруппа – 42,9%, II подгруппа – 33,3%, контрольная группа – 0,0%, $p < 0,001$ в обоих случаях), без достоверных различий между подгруппами.

Анемия при беременности была диагностирована у 23,5% женщин контрольной группы, у 33,3% женщин I подгруппы, у 32,5% беременных II подгруппы ($p > 0,05$).

Признаки плацентарной недостаточности (изменение структуры плаценты, ее утолщение или истончение, многоводие или маловодие, задержка роста плода при ультразвуковой фетометрии, нарушение гемодинамики по данным ультразвуковой доплерометрии) достоверно чаще диагностировались у беременных I подгруппы (54,3%) по сравнению с контролем

(23,5%, $p < 0,01$) и пациентками II подгруппы (53,3% против 30,6%; ОР 1,62; 95% ДИ 1,02-2,60; $p < 0,05$; $p < 0,05$).

При анализе анкет САН установлено, что до лечения балльные оценки самочувствия (С), активности (А) и настроения (Н) достоверно не различались в исследуемых подгруппах (I подгруппа: С – $4,07 \pm 0,29$, А – $3,72 \pm 0,29$, Н – $4,52 \pm 0,30$; II подгруппа: С – $4,58 \pm 0,22$, А – $3,88 \pm 0,18$, Н – $5,18 \pm 0,21$, $p > 0,05$ между всеми показателями в подгруппах). Низкие показатели активности (менее 4) были выявлены у 51,9% пациенток с традиционной сохраняющей терапией и 48,6% пациенток в подгруппе, где лечение было комплексным ($p > 0,05$ между I и II подгруппой), что косвенно указывает на наличие усталости у данной категории беременных. Однако, после комплексной сохраняющей терапии с использованием ТЭС наблюдались достоверно более высокие балльные оценки самочувствия и настроения по сравнению с подгруппой, где лечение было традиционным (I подгруппа – С – $4,61 \pm 0,25$, А – $4,09 \pm 0,22$, Н – $4,96 \pm 0,25$; II подгруппа – С – $5,32 \pm 0,17$, А – $4,54 \pm 0,18$, Н – $5,95 \pm 0,13$, $p < 0,05$ при сравнении показателей С и Н в подгруппах после лечения и между показателями С и Н во II подгруппе до и после лечения), тогда как у пациенток, получавших только общепринятую терапию, улучшения показателей самочувствия и настроения не было. Достоверного повышения активности после лечения в обеих подгруппах не отмечено.

При анализе исходов беременности установлено, что у всех женщин контрольной группы беременность завершилась своевременными родами. У женщин I и II подгрупп в 14,3% и 12,5% случаев соответственно беременность закончилась самопроизвольным прерыванием беременности до 12 недель ($p < 0,001$ по сравнению с контролем, без достоверных различий между подгруппами), в 4,8% и в 2,5% соответственно – произошел поздний выкидыш ($p > 0,05$ во всех случаях). Частота встречаемости преждевременных родов в I подгруппе составила 21,4%, что достоверно чаще по сравнению с контролем (0,0%, $p < 0,01$) и II подгруппой (21,4% против 5,0%; ОР 1,87; 95% ДИ 1,28-2,75; $p < 0,05$; $p < 0,05$); у женщин II подгруппы преждевременные роды произошли у двоих женщин ($p > 0,05$ по сравнению с контролем). Оперативное родоразрешение было у 17,6% пациенток контрольной группы, у 44,1% – I подгруппы ($p < 0,05$ по сравнению с контролем) и у 38,8% – II подгруппы ($p > 0,05$ по сравнению с контролем и между подгруппами). Хочется отметить, что в подгруппе, где проводилась только традиционная сохраняющая терапия оперативное родоразрешение в экстренном порядке достоверно чаще выполнялось по сравнению с подгруппой пациенток, которым проводилось комплексное лечение с применением ТЭС-терапии (26,5% против 5,9%; ОР 1,87; 95% ДИ 1,24-2,80; $p < 0,05$; $p < 0,05$) и достоверно чаще по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$). Частота встречаемости показаний к оперативному родоразрешению таких как: ПОНРП, аномалий родовой деятельности, не поддающиеся лечению, рубец на матке, тазовое

предлежание плода, клинически узкий таз, незрелость родовых путей, достоверно не отличалась в исследуемых группах ($p > 0,05$ во всех случаях). Однако, острая гипоксия плода достоверно чаще выявлялось в подгруппе с традиционной сохраняющей терапией, по сравнению с подгруппой пациенток, получавших комплексное лечение с применением ТЭС-терапии (11,8%, 0,0% соответственно, $p < 0,05$), без достоверных различий с контрольной группой ($p > 0,05$).

Новорожденные пациенток в I подгруппе имели достоверно более низкую среднюю массу тела при рождении по сравнению со II подгруппой и группой контроля (2976,18±123,78 г, 3408,53±71,50 г, 3479,12±56,29 г соответственно, $p < 0,01$ по сравнению с контрольной группой и между основными подгруппами) и более низкие средние ростовые показатели (49,62±0,87 см, 52,29±0,39 см и 52,29±0,29 см соответственно, $p < 0,01$ по сравнению с контрольной группой и между подгруппами).

При оценке состояния новорожденных выявлено, что дети без признаков асфиксии (с оценкой по шкале Апгар 8-10 баллов) достоверно чаще рождались в контрольной группе – 97,1% и во II подгруппе – 94,1%, по сравнению с новорожденными в I подгруппе – 47,1% ($p < 0,001$ в обоих случаях). В состоянии умеренной асфиксии (с оценкой по шкале Апгар 4-7 баллов) чаще рождались дети в I подгруппе по сравнению с контрольной группой ($p < 0,001$) и II подгруппой (47,1% против 5,9%; ОР 2,50; 95% ДИ 1,65-3,70; $p < 0,001$). В состоянии тяжелой асфиксии родилось 5,9% новорожденных I подгруппы, в контрольной группе и во II подгруппе таких детей не было. В подгруппе, где проводилась только традиционная сохраняющая терапия, 1 ребенок умер в раннем неонатальном периоде. Среднее количество дней пребывания новорожденного в стационаре из I подгруппы составило 5,81±0,25 дней, из II подгруппы – 5,59±0,18 дней, из контрольной группы – 5,35±0,13 дней, что достоверно не отличалось ($p > 0,05$). Новорожденные женщин из I подгруппы, достоверно реже после рождения выписывались домой (61,8%) по сравнению с новорожденными пациенток из контрольной группы (100,0%, $p < 0,001$), и новорожденными пациенток из II подгруппы (94,1%, $p < 0,001$). Хочется отметить, что дети из группы, где проводилась только традиционная сохраняющая терапия достоверно чаще переводились на другие этапы выхаживания по сравнению с детьми женщин из контрольной группы ($p < 0,01$), и детьми пациенток, которым проводилось комплексное лечение (35,3%, $p < 0,01$).

Резюмируя выше сказанное, можно сделать вывод, что при проведении только стандартной сохраняющей терапии, чаще наблюдается отягощенное течение беременности и родов. Тем самым увеличивает риск развития плацентарной недостаточности в 1,6 раза, развитие угрозы позднего выкидыша в 1,7 раза, завершение беременности преждевременными родами в 1,8 раза, проведение операции кесарево сечение в экстренном порядке в 1,8 раза, рождение

детей в состоянии умеренной асфиксии в 2,5 раза. Использование ТЭС-терапии в комплексном лечении угрожающего привычного выкидыша приводит к более быстрому купированию симптомов угрозы прерывания, улучшению психоэмоционального статуса беременной женщины и повышению качества жизни, к меньшему развитию осложнений беременности (снижению частоты невынашивания беременности, плацентарной недостаточности, ПОНРП), родов (уменьшению оперативного родоразрешения в экстренном порядке) и, как следствие, – улучшению перинатальных исходов.

Список литературы:

1. Айламазяна Э. К., Кулакова В. И., Радзинского В. Е., Савельевой Г. М.. *Акушерство: национальное руководство*. М. : ГЭОТАР-Медиа, 2014. 1200 с.

2. Борзова Н.Ю., Читава И.Г., Сотникова Н.Ю., Крошкина Н.В. *Иммунологическое обоснование применения транскраниальной электростимуляции в терапии угрозы преждевременных родов // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2010. Т. 9. № 5. С. 26–29.*

3. Попова С.С., Гогоу М.С., Алиева Н.В. *Сравнительный анализ возможностей транскраниальной электростимуляции и медикаментозной терапии в лечении угрозы прерывания беременности // Вестник российского университета дружбы народов. 2009. № 6. С. 310–316.*

ОСОБЕННОСТИ МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ЭНДОМЕТРИЯ У ЖЕНЩИН С НАРУЖНЫМ ГЕНИТАЛЬНЫМ ЭНДОМЕТРИОЗОМ I-II СТ ПЕРЕД ПРОВЕДЕНИЕМ ПРОГРАММЫ ЭКО

Богатова И.К., Малышкина А.И., Сотникова Н.Ю., Брагина Д.В., Воронин Д.Н

ФГБУ «Ив НИИ М и Д им. В.Н. Городкова» Минздрава России

Частота бесплодных браков в Российской Федерации составляет 15–17%, из них на женское бесплодие приходится 40–60%, а на наружный генитальный эндометриоз 20%. К современным эффективным методам лечения бесплодия относятся эндоскопические методы и вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ). При этом ВРТ являются завершающим этапом лечения бесплодия. Отсутствие готовности эндометрия, изменения его структуры у женщин с эндометриозом нарушают процесс nidации blastocysts, тем самым снижая эффективность лечения бесплодия методом ЭКО.

Целью нашего исследования было выявление морфофункциональных особенностей эндометрия у женщин, нуждающихся в проведении программы ЭКО, страдающих бесплодием, обусловленным эндометриозом I-II ст.

Материалы и методы

Проведено обследование 41 женщины в возрасте от 23 до 42 лет, готовящихся к лечению методами ВРТ. Возраст пациенток составил $34,5 \pm 0,6$ года. Всем пациенткам проведено комплексное клиничко-лабораторное и инструментальное обследование. В 19-22 день менструального цикла была сделана гистероскопия или пайпель-биопсия эндометрия с последующим гистологическим и иммунологическим исследованием эндометрия. Среди обследованных женщин 28 были с первичным бесплодием и 13 женщин имели в анамнезе беременности.

В зависимости от полученных результатов пациентки были разделены на четыре группы в соответствии с выявленной патологией эндометрия. Первую группу составили 7 пациенток (17,07%) с дефектом лютеиновой фазы (ДЛФ), во вторую группу вошли 4 пациентки (9,75%) с диагнозом локальной гиперплазии эндометрия, третья группа сформировалась из 14 пациенток (34,15%) с верифицированной железисто-кистозной гиперплазией эндометрия, пациентки с хроническим эндометритом составили четвертую группу - 17 женщин (41,46%).

Результаты

Нами было установлено, что у пациенток всех групп достоверно повышалось количество эндометриальных макрофагов с внутриклеточной продукцией IL-1 β и IFN γ ($p=0,020$ и $p=0,033$ соответственно) при одновременном снижении количества макрофагов с внутриклеточной продукцией IL-6 ($p=0,009$), по сравнению со здоровыми женщинами. Дифференцированный анализ данных в зависимости от типа бесплодия показал, что при вторичном бесплодии отмечалось достоверное увеличение количества макрофагов с внутриклеточной продукцией IL-1 β и IFN γ ($p=0,016$ и $p=0,046$ соответственно), по сравнению с группой контроля.

Известно, что продукция провоспалительных цитокинов является необходимым условием успешной имплантации, однако их чрезмерно высокая продукция IL-1 β и IFN γ может оказывать как прямое, так и опосредованное эмбриотоксическое действие. У женщин с первичным бесплодием, напротив, количество эндометриальных макрофагов, продуцирующих IL-6, было достоверно ниже ($p=0,008$). По литературным данным, низкая продукция IL-6 в эндометрии напрямую связана с привычным невынашиванием беременности.

Выводы. Таким образом, эндометрий у пациенток с бесплодием, вызванным наружным эндометриозом I-II ст., характеризуется множеством различных изменений, как в гистологической структуре, так и в рецептивности, обусловленной различным уровнем продукции провоспалительных цитокинов.

**ОСОБЕННОСТИ УЛЬТРАЗВУКОВОЙ КАРТИНЫ ОРГАНОВ
РЕПРОДУКТИВНОЙ СИСТЕМЫ ДЕВОЧЕК-ПОДРОСТКОВ 16 ЛЕТ,
РОЖДЕННЫХ НЕДОНОШЕННЫМИ**

Фомина М.М., Богатова И.К., Кошкина О.В., Соловьева Т.А.

ФГБУ «Ив НИИ МиД им. В.Н. Городкова» Минздрава России

В настоящее время наблюдается тенденция к увеличению частоты гинекологической патологии девочек-подростков [4]. Количество преждевременных родов не имеет тенденции к снижению [3,6]. Недоношенность в анамнезе может неблагоприятно сказываться на половом развитии и в будущем влиять на репродуктивную функцию. Известно, что недоношенные дети имеют более высокую заболеваемость по сравнению с доношенными [2]. Сохранение и улучшение здоровья детей и подростков – одна из приоритетных задач государства в области демографической политики [5]. В связи с этим необходимо делать акцент, в первую очередь, на профилактической работе и предупреждении развития хронических форм патологии и инвалидизации [4]. Существует необходимость прицельного определения репродуктивного потенциала девочек в возрасте 15–17 лет, находящихся на рубеже готовности к материнству, в частности – овариального резерва яичников [1].

Целью настоящей работы явилось выявление особенностей ультразвуковой картины органов репродуктивной системы девочек-подростков, рожденных недоношенными.

Материал и методы

Всего обследованы 180 девочек в возрасте 16 лет. Основная группа представлена 120 девочками-подростками, рожденными преждевременно в 27–36 недель гестационного периода. В соответствии со степенью недоношенности и незрелости, в основной группе выделена подгруппа обследованных, рожденных ранее 34 недель гестации, составившая 18 человек. В контрольную группу включены 60 подростков, родившихся в срок с нормальной массой тела при рождении. Обследование проводилось в I фазу менструального цикла (на 5–7 день). Выполнена выкопировка данных из медицинской документации (истории родов, амбулаторные карты); клиническое обследование: сбор анамнеза, гинекологический осмотр. Проведено трансабдоминальное ультразвуковое исследование половых органов с измерением объема яичников, количества антральных фолликулов в диаметре, среднего диаметра наибольшего фолликула с помощью аппарата УЗД «АЛОКА-3500» (Япония). Статистическая обработка полученных данных проводилась с помощью пакета компьютерных программ Statistic 6,0.

Результаты и их обсуждение

Преждевременные роды у матерей девочек основной группы произошли в разные сроки гестации, начиная с 27 недель. Преждевременные роды в 27 недель беременности также как

в 29 и 30 недель наблюдались у 1 (1%) женщины, в 31 и 32 недели – у 4 (3%), в 33 недели – у 7 (6%), в 34 недели у 6 (5%), в 35 недель у 22 (18%) матерей. В 36 недель гестации рождены 74 (62%) обследованных подростка, что достоверно чаще ($p < 0,001$).

Средний рост детей основной группы при рождении составил $45,07 \pm 2,52$ см, средний вес – $2379,80 \pm 382,57$ г.

Через естественные родовые пути родилось 98 (82%) девочек в основной и 54 (90%) в контрольной группе, что практически не различалось. Путем операции кесарева сечения – 22 (18%) обследованных в основной и 6 (10%) в контрольной группе. Тактика родоразрешения при преждевременных родах и доношенной беременности в проведенном исследовании не имела достоверных различий.

Девочки основной группы чаще предъявляли жалобы на состояние репродуктивной системы. Нарушение менструальной функции в виде «задержек» менструаций определено у 61 (51%) девочек, рожденных преждевременно; в контрольной группе опсоменорея наблюдалась лишь у 16 (27%) обследованных ($p < 0,01$). У 29 (24%) подростков основной группы менструальная функция не установилась, имела место первичная олигоменорея (МКБ-10: N91.3 – скудные или редкие менструации с начала их появления), в контрольной группе таких пациенток было 5 (8%), ($p < 0,01$). Следует отметить, что данная патология наблюдалась у 6 (33%) девочек, рожденных до 34 недель гестации ($p < 0,05$). Боли внизу живота в межменструальный период наблюдались у 16 (13%) девочек основной группы и 3 (5%) подростков контрольной группы ($p < 0,05$). Болезненные менструации (первичная и вторичная дисменорея) отмечены у 22 (18%) обследованных основной и у 18 (30%) девочек контрольной группы, что не имело достоверных различий. Отсутствие жалоб на состояние репродуктивной системы наблюдалось у 21 (35%) подростков, рожденных в срок, и только у 14 (12%) девочек, рожденных преждевременно ($p < 0,01$).

Средний возраст менархе в основной группе составил $12,8 \pm 1,6$ года, в контрольной – $12,8 \pm 1,1$ года, что достоверно не различалось. У 10 (8%) девочек, родившихся преждевременно, и лишь у 1 (2%) обследованной контрольной группы наблюдались обильные менструации (гиперменорея) ($p < 0,05$). Значимых отличий в средней длительности менструального кровотечения нами не получено.

Беременность в анамнезе наблюдалась у 1 (1%) девочки, рожденной преждевременно, завершена путем медикаментозного аборта в сроке 5–6 недель, без осложнений. У обследованных контрольной группы беременностей не отмечено.

При гинекологическом осмотре состояние наружных половых органов у пациенток обеих групп расценено как соответствующее полу и возрастным нормативам. Воспалительная болезнь матки выявлена у 2 (2%), воспалительная болезнь придатков матки – у 3 (3%) девочек

основной группы и у 3 (5%) и 3 (5%) подростков контрольной группы соответственно. Вагинит диагностирован у 24 (20%) основной и у 7 (12%) девочек контрольной группы ($p>0,05$).

По данным трансабдоминального ультразвукового исследования органов малого таза, 99 (83%) девочек основной группы имели нормальные размеры матки, у 19 (16%) подростков наблюдалась гипоплазия матки разной степени выраженности, у 2 (2%) – увеличенные размеры матки. В контрольной группе у 57 (95%) обследованных подростков размеры матки соответствовали возрастным нормативам, у 2 (3%) девочки имела место гипоплазия органа, у 1 (2%) подростка отмечена аномалия развития – полное удвоение матки. Следовательно, подростки, рожденные недоношенными, чаще имели размеры матки меньше возрастной нормы ($p<0,01$).

Средняя толщина эндометрия в основной группе составляла $4,70\pm 2,32$ мм, в контрольной группе – $5,08\pm 2,26$ мм. Гипопластический эндометрий (<3 мм) отмечен у 19 (16%) обследованных основной и у 7 (12%) подростков контрольной группы. Утолщение внутреннего слоя матки (>10 мм) наблюдалось у 5 (4%) девочек, рожденных недоношенными, и у 1 (2%) подростка контрольной группы.

Средние размеры правого яичника в основной группе соответствовали норме у 44 (37%) девочек, были больше нормы у 50 (41%), меньше – у 26 (22%) подростков. В контрольной группе средние размеры правого яичника не имели отклонений от возрастных нормативов у 24 (40%) обследованных, были больше нормы у 25 (42%), меньше – у 10 (17%) подростков. Средние размеры левого яичника в основной группе соответствовали норме у 49 (41%) девочек, были больше нормы у 45 (37%), меньше – у 26 (22%) подростков. В контрольной группе средние размеры левого яичника не имели отклонений от возрастных нормативов у 26 (43%) обследованных, были больше нормы у 22 (37%), меньше – у 12 (20%) подростков. Средние размеры правого и левого яичника в обеих группах достоверно не отличались.

Средний объем правого яичника в основной группе составил $9,06\pm 8,47$ мл, в контрольной – $8,26\pm 6,20$ мл. Объем правого яичника более 10 мл наблюдался у 31 (26%) девочки основной и у 13 (22%) обследованных контрольной группы. Средний объем левого яичника у девочек, рожденных недоношенными, – $8,33\pm 7,79$ мл, у подростков, рожденных в срок, – $8,00\pm 4,72$ мл. Объем левого яичника более 10 мл наблюдался у 25 (20%) девочек основной и у 16 (27%) обследованных контрольной группы. В подгруппе девочек, рожденных ранее 34 недель гестации, средний объем правого яичника составил $13,05\pm 11,46$ мл, левого – $13,05\pm 15,29$ мл, что достоверно больше, чем в контрольной группе ($p<0,05$).

Среднее количество антральных фолликулов в правом яичнике девочек основной группы было $8,12\pm 3,31$, в левом – $8,35\pm 3,16$. В контрольной группе: $7,72\pm 2,96$ и $7,55\pm 2,53$ фолликулов соответственно. Количество антральных фолликулов более 10 в срезе наблюдалось у 44

(37%) девочек, родившихся преждевременно, и у 13 (22%) подростков, рожденных в срок, что было чаще ($p < 0,05$). Средний диаметр наибольшего фолликула у обследованных основной группы составил $5,85 \pm 3,13$ мм, у девочек контрольной группы – $7,00 \pm 4,02$ мм ($p < 0,05$).

Таким образом, выявлено, что недоношенность – фактор, влияющий на состояние репродуктивной системы девочек 16 лет.

У всех подростков, рожденных преждевременно, чаще наблюдались нарушения менструального цикла по типу первичной и вторичной олигоменореи, гиперменореи; боли внизу живота в межменструальный период отмечены чаще. Отсутствие патологии репродуктивной системы чаще наблюдалось у подростков, рожденных своевременно.

У обследованных, рожденных преждевременно, гипоплазия матки и фолликулярная насыщенность (количество антральных фолликулов более 10 в срезе) наблюдались чаще; средний диаметр наибольшего фолликула был меньше. У девочек, рожденных недоношенными ранее 34 недель гестации, средний объем яичников был больше.

Таким образом, ультразвуковая картина органов репродуктивной системы девочек подростков 16 лет, рожденных недоношенными, имеет особенности. Необходимо разработать систему научно-обоснованных профилактических мероприятий, направленных на оптимизацию репродуктивного здоровья пациенток, родившихся преждевременно.

Список литературы:

1. Буралкина Н.А. Региональные особенности формирования репродуктивной системы девочек-подростков республики Мордовия: Автореферат дис. ...д-ра мед. наук. – Москва, 2013. – 48с.
2. Матковская Л.И. Особенности физического и полового развития девочек-подростков, родившихся недоношенными: Дис. ... канд. мед. наук. – Челябинск, 2006. – 128 с.
3. Основные показатели деятельности службы охраны здоровья матери и ребенка в Российской Федерации /Под ред. Г.Т. Сухих, Л.В. Адамян. – М., 2010. – 158 с.
4. Стандартные принципы обследования и лечения детей и подростков с гинекологическими заболеваниями и нарушениями полового развития (Настольная книга детского гинеколога)/Под ред. Е.В. Уваровой – М., 2008. – 176с.
5. Указ Президента Российской Федерации от 9 октября 2007 года №1351 «Об утверждении Концепции демографической политики Российской Федерации на период до 2025 года» (с изменениями и дополнениями).
6. Tanaka S., Stock S.J., Yamamoto Y., Kondejewski J., Olson DM. Understanding perinatal mortality. *Obstet. Gynaecol. Reprod. Med.* 2010; 20(11): 317-22.

**НИЗКОЧАСТОТНАЯ ЭЛЕКТРОМАГНИТНАЯ ТЕРАПИЯ
В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ХЛАМИДИЙНОЙ ИНФЕКЦИИ
В ПРЕДГРАВИДАРНОМ ПЕРИОДЕ**

Боровкова Л.В., Челнокова Е.В.

ГБОУ ВПО Нижегородская Государственная Медицинская Академия Минздрава России

Хламидийная инфекция, на сегодняшний день, является одной из самых распространенных бактериальных инфекций, передающихся половым путем (ИППП) во всем мире. Хламидийная инфекция у беременных является фактором риска возникновения угрозы прерывания беременности, неразвивающейся беременности, антенатальной гибели плода, преждевременных родов, развития хламидийной инфекции у новорожденных. Устойчивость хламидий к антибактериальной терапии является важной проблемой в современной акушерско-гинекологической практике [1,2].

Цель исследования: повысить эффективность лечения хламидийной инфекции за счет включения в комплексное лечение низкочастотной электромагнитной терапии в предгравидарном периоде и оценить особенности течения беременности.

Обследованы 111 женщин вне беременности в возрасте от 18 до 40 лет (средний возраст 27 ± 5 лет). 91 женщина была с хламидийной инфекцией, выявленной в процессе предгравидарной подготовки, и 20 женщин, у которых по результатам обследования инфекций, передающихся половым путем, не было обнаружено.

Все обследованные были разделены на 2 группы:

I группа (основная):

Ia группа – 41 женщина с хламидийной инфекцией эндоцервикса, получавшая только антибактериальную терапию (Азитромицин 1,0 г внутрь однократно);

Iб группа – 50 женщин с хламидийной инфекцией эндоцервикса, получавшие комплексное лечение: антибактериальную терапию и низкочастотную электромагнитную терапию.

II группа (контрольная) – 20 женщин, не имеющих инфекций, передающихся половым путем.

Женщинам Iб группы в дополнении к медикаментозному лечению проводилась низкочастотная электромагнитная терапия, курс которой составлял 4 сеанса, каждый из которых проводился 1 раз в 2 дня. Низкочастотную электромагнитную терапию проводили аппаратом «Биомедис» (Регистрационное удостоверение № ФСР 2008/03495 от 17.09.2013 ООО НПК «Биомедис» г. Москва).

Диагноз хламидийной инфекции устанавливался на основании положительного анализа полимеразной цепной реакции (ПЦР) соскобов эпителия цервикального канала. Контрольное обследование на хламидийную инфекцию методом ПЦР проводили через 1-1,5 мес после

окончания курса лечения. Во время беременности трехкратно проводилась фетометрия с доплеровским исследованием маточно-плацентарно-плодового кровотока. При подозрении на внутриутробную инфекцию (ВУИ) кровь новорожденных сразу после рождения направлялась на исследование на ИППП методом ПЦР.

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием пакета программ StatSoft Statistica 6,0. Результаты считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты исследования

В ходе проведенного исследования выяснили, что в Ia группе после лечения процент отрицательных результатов обследования на хламидийную инфекцию – 63% ($p=0,0001$), в Ib группе – 90% ($p=0,0001$), то есть в Ib группе после лечения процент отрицательных результатов достоверно выше, чем в Ia группе ($p=0,02$).

В Ia группе беременность наступила у 40 женщин, в Ib группе – у 46, во II группе – у 20 женщин.

В первом триместре беременности было проведено контрольное обследование пациенток на хламидийную инфекцию. Реактивация хламидийной инфекции во время беременности, была выявлена у 14 женщин в Ia группе, у 2 женщин в Ib группе ($p=0,002$).

По результатам УЗИ в 31-32 недели беременности в Ib группе нарушение маточно-плодово-плацентарного кровотока IA ст. было выявлено у 6% женщин, что на 18% меньше, чем в Ia группе ($p=0,02$). Количество женщин с задержкой внутриутробного развития плода в Ia и Ib группах было сопоставимо (2,5% и 4% соответственно) и достоверных различий не имело ($p=0,66$). Число женщин с многоводием и маловодием было несколько выше в Ia группе, чем в Ib группе (7,5% и 2% соответственно), но достоверных различий не имело ($p=0,2$).

В Ib группе частота угрозы прерывания и преждевременного излития вод составляла 14% и 9% соответственно, и была достоверно меньше (на 21% и 16%), чем в Ia группе ($p=0,03$, $p=0,04$).

Были проанализированы осложнения родов и послеродового периода в обеих группах.

Частота субинволюции матки в послеродовом периоде в Ib группе составляла 9% и была на 26% ниже, чем в Ia группе ($p=0,003$). Частота послеродового эндометрита в Ib группе составляла 2% и была на 21% ниже, чем в Ia группе ($p=0,003$).

Внутриутробная инфекция хламидийной этиологии в Ia группе была выявлена у 10% новорожденных, в Ib группе – у 2% ($p=0,5$).

Заключение

Таким образом, использование в комплексном лечении хламидийной инфекции низкочастотной электромагнитной терапии позволило увеличить количество излеченных женщин по сравнению с традиционными схемами лечения и снизить частоту реактивации хламидийной инфекции.

Процент отрицательных результатов метода ПЦР в группе, где применялся комплексный метод лечения хламидийной инфекции, достоверно выше (на 27%), чем в группе, где применялись традиционные схемы антибактериальной терапии, и составил 90%.

Включение в комплексное лечение хламидийной инфекции в предгравидарном периоде низкочастотной электромагнитной терапии позволило снизить частоту угрозы прерывания и преждевременного излития вод (на 20% и 16% соответственно), частоту нарушения маточно-плацентарно-плодового кровотока у беременных женщин на 18% и частоту послеродовых осложнений (субинволюции матки, послеродового эндометрита) на 26% и 21% соответственно, по сравнению со стандартными схемами лечения.

Комплексное лечение хламидийной инфекции в предгравидарном периоде позволило снизить частоту ВУИ хламидийной этиологии на 8% по сравнению со стандартными схемами лечения.

Список литературы:

1. Хрянин А.А., Стецюк О.У., Андреева И.В. Хламидийная инфекция в гинекологии и акушерстве: тактика ведения пациенток в соответствии с современными зарубежными и российскими рекомендациями // *Лечащий врач*. 2012. №3. С. 30-37.
2. Haggerty C., Gottlieb S., Taylor B. Risk of sequelae after *Chlamydia trachomatis* genital infection in women. *J. Infect. Dis.* 2010. Vol.201. №2. P.134-155.

**ВЕДУЩИЕ ИНФЕКЦИОННЫЕ ФАКТОРЫ ХРОНИЧЕСКОГО
ВОСПАЛИТЕЛЬНОГО ПРОЦЕССА В ЭНДОМЕТРИИ У ПАЦИЕНТОК
НИЖЕГОРОДСКОЙ ОБЛАСТИ**

**Мотовилова Т.М.¹, Замыслова В.П.¹, Боровкова Л.В.¹, Качалина Т.С.¹, Гречканев Г.О.¹,
Зиновьев А.Н.¹, Сумина Т.В.¹, Горшунова Л.Г.⁴, Пересада Т.В.⁴, Гаревская Ю.А.²,
Пономарева И.В.³, Лукьянова Н.М.³, Ефремова А.С.³, Чурикова М.С.², Нефедов С.Г.²,
Стройкова К.И.¹, Миронова К.Н.¹**

1 – ГБОУ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академия» МЗ РФ,

2 – ГБУЗ НО «Городская клиническая больница № 29», г. Н.Новгород

3 – ООО Клиника современных технологий «Садко», г. Н.Новгород

4 – ФГУП «НПО «Микроген» МЗ РФ, г. Н.Новгород

Введение. Хронический воспалительный процесс в эндометрии является одной из причин снижения фертильности и репродуктивных потерь [1-3,6,7,10,11]. Хронический эндометрит может стать исходом недолеченного острого воспаления матки как осложнения беременности, родов и внутриматочных вмешательств. Не исключена также возможность первичной хронизации патологического процесса у пациенток из группы риска с нарушением местной противоинфекционной защиты, когда имеет место активизация эндогенной флоры полового тракта и/или ряд повреждающих агентов внешней среды [1,3,4,6,9,12,13]. При определенных условиях возможна микробная контаминация полости матки: в процессе использования ВМК, в результате инвазивных внутриматочных вмешательств, а также при помощи сперматозоидов за счет адгезии на них различных микроорганизмов [1,4,6,8,13]. Согласно данным литературы, практически все микробы, населяющие влагалище, за исключением лакто- и бифидобактерий, при определенных условиях могут стать причиной воспалительного процесса половых органов. В большинстве случаев в качестве этиологических факторов рассматривают ассоциации микроорганизмов. Длительная персистенция инфекционных агентов приводит к стойким морфологическим изменениям в эндометрии и последующим функциональным нарушениям. Очевидно, что состав микробиоты половых путей оказывает непосредственное влияние на спектр возможных возбудителей эндометрита и может варьировать в зависимости от их чувствительности к антибактериальным препаратам, региональных особенностей экологической среды, состояния иммунного статуса женщин, сопутствующей патологии, характера используемой контрацепции, социальных и поведенческих аспектов.

В связи с этим грамотное всестороннее обследование пациенток с данной патологией, прежде всего с выявлением возможных этиологических факторов, будет являться залогом адекватного лечения.

Целью исследования стала сравнительная оценка микробных факторов нижнего этажа полового тракта и полости матки.

Материалы и методы исследования

Было обследовано 114 женщин в возрасте 23-42 лет (средний возраст $29 \pm 0,5$ лет) с хроническим эндометритом, проживающих в Нижнем Новгороде или Нижегородской области. Все пациентки со сходным социальным статусом находились в одинаковых климатогеографических условиях, в анамнезе имели внутриматочные вмешательства и репродуктивные нарушения (бесплодие, невынашивание беременности, неудачные попытки ЭКО и ПЭ). В 1-й фазе менструального цикла проводилась бактериоскопия мазка из цервикального канала и влагиалища на флору, фемофлор-скрин с качественным и количественным определением в режиме реального времени ДНК абсолютных патогенов, условно-патогенных микроорганизмов (аэробной и анаэробной групп) и нормофлоры половых путей, а также посев на микробиоценоз влагиалища. Кроме того, проводился забор эндометрия из полости матки (на 7-11 день менструального цикла) с помощью одноразового зонда урогенитального типа С «Пайпель» в строгих асептических условиях после тщательной 3-х кратной обработки влагиалища и шейки матки раствором антисептика для предотвращения возможной микробной контаминации. Полученный материал направлялся на морфологическое исследование с целью подтверждения диагноза (если диагноз не был установлен ранее), на бактериологический посев эндометрия с определением чувствительности к антибактериальным препаратам и для детекции методом ПЦР хламидий, гонококков, микоплазм, микобактерий туберкулеза, трихомонад, вируса герпеса и цитомегаловируса. В ряде случаев при наличии анамнестических указаний на перенесенные ИППП или при обнаружении их в генитальном тракте в ходе настоящего исследования в качестве второго метода для диагностики латентных специфических инфекций мы использовали ИФА сыворотки крови с определением соответствующих антител – иммуноглобулинов острой и хронической фазы.

Результаты и их обсуждение

В ходе проведенного микробиологического обследования были получены следующие результаты. Данные микроскопии мазков, окрашенных по Граму, на флору влагиалища и цервикального канала были малоинформативны в плане четкой детекции возможных этиологических факторов, однако позволяли выявить противопоказания для внутриматочного вмешательства в связи с высоким содержанием лейкоцитов в вагинальном мазке ($> 20-25$ в п/зр.). В 22,8% случаев имели место признаки баквагиноза (преобладание анаэробной микрофлоры – *Gardnerella vaginalis*, *Mobiluncus* при отсутствии *Lactobacillus*, наличие ключевых клеток $\geq 20\%$, Le до 18-20 в п/зр.). Результаты обследования на фемофлор-скрин чаще всего (в 71,9%) демонстрировали признаки вагинального дисбиоза, что проявлялось наличием клинически

значимых концентраций аэробных микробов, группы факультативных и облигатных анаэробов или грибов на фоне значимого снижения количества лактобацилл. При этом картина в 14,9% случаев соответствовала аэробному неспецифическому вагиниту, в 36,8% – бактериальному вагинозу, в 3,5% – вагинальному кандидозу. Нормоценоз влагалища установлен лишь в 44,8% наблюдений. Посевы эндометрия в нашем исследовании оказались положительными в 57,9% случаев у пациенток с морфологически подтвержденным хроническим эндометритом, что сопоставимо с результатами отечественных и зарубежных авторов [1,7,9]. Качественный состав микробов был представлен как аэробной, так и анаэробной бактериальной флорой, при этом микробные ассоциации из 2-3-х микроорганизмов в эндометрии отмечены у 88,6% женщин.

При сопоставлении качественных характеристик микрофлоры, выделенной из нижнего этажа полового тракта, и микрофлоры полости матки, выяснилось следующее (табл.1). Лидирующими микроорганизмами в эндометрии являлись *Staphylococcus spp.* 22,8%, *Enterococcus* 17,5%, *Escherichia coli* 16,7%. Реже встречались *Streptococcus spp.* 7%, *Actinomyces* 5,3%, *Klebsiella* 1,5%, *Clostridium* 1,5%, *Peptostreptococcus* 0,88%. Ряд условно-патогенных микробов достоверно преобладал в эндометрии по сравнению с влагалищем (энтерококки, кишечные палочки, стрептококки, актиномицеты). *Candida spp.* высевалась в 2,6% случаев, однако у нас имелись основания полагать, что в данной ситуации имела место контаминация вагинальной флорой. В 42,1% наблюдений мы отметили «стерильные» посевы эндометрия, причем в большинстве этих случаев (85,9%) такие неинформативные результаты были получены нами от женщин с длительностью заболевания более 3-х лет.

Что касается данных ПЦР-исследования, то в полости матки специфические микроорганизмы встречались достаточно редко (у 7% женщин) и были представлены вирусом герпеса (HSV 1,2 типа) – в 2,63 %, цитомегаловирусом (CMV) – в 1,75%, *Chlamydia trachomatis* в 1,75%, *Mycoplasma spp.* – в 0,88% наблюдений. Интересно, что ни в одном из этих случаев указанные абсолютные патогены не были выявлены во влагалище и цервикальном канале.

Среди 8 пациенток с наличием специфических возбудителей в эндометрии у 7 в анамнезе отмечены ИППП со стандартным лечением обоих половых партнеров и отрицательными результатами ПЦР (отделяемого из влагалища и цервикального канала) в последующем. Однако, наличие хронического воспаления свидетельствует о том, что организм по какой-то причине не способен ликвидировать антигенный стимул, и у таких пациенток наряду со снижением роли микробного фактора возрастает роль иммунных и аутоиммунных нарушений.

Таблица 1.

Сравнительная характеристика микроорганизмов полового тракта при хроническом эндометрите

Название микроорганизмов	Частота встречаемости в нижнем этаже полового тракта		Частота встречаемости в эндометрии	
	абсолют.	%	абсолют.	%
Staphylococcus spp.	27	23,7	26	22,8
Enterococcus	12	10,5	20	17,5*
Escherichia coli	11	9,65	19	16,7*
Streptococcus spp.	1	0,88	8	7*
Actinomyces spp.	1	0,88	6	5,3*
Candida spp.	4	3,5	3	2,6
Klebsiella spp.	3	2,6	2	1,5
Clostridium	1	0,88	2	1,5
Peptostreptococcus	4	3,5	1	0,88*
Egertella lenta	0	0	1	0,88
Enterobacter spp.	1	0,88	2	1,75
роста микрофлоры нет	25	21,9	48	42,1*
рост только Lactobacillus	3	2,6	6	5
HSV	0	0	3	2,63
CMV	0	0	2	1,75
Chlamydia trachomatis	0	0	2	1,75
Mycoplasma spp.	0	0	1	0,88
Neisseria gonorrhoeae	0	0	0	0
Mycobacterium tuberculosis	0	0	0	0
Trichomonas vaginalis	1	0,88	0	0

* – достоверные различия между группами

Как известно, по наличию продукции и концентрации IgG можно судить о выраженности воспалительного процесса [5], поэтому у этих больных мы также определяли методом ИФА содержание сывороточных антител к указанным инфекциям. Результаты данного обследования указывали на признаки вялотекущего иммунного процесса: IgM и IgA отсутствовали во всех случаях, концентрации IgG находились в области нижней границы нормы, что, видимо, способствовало дальнейшему течению и прогрессированию заболевания.

По данным морфологического исследования у пациенток со специфическим поражением эндометрия диагностирован гиперпластический вариант хронического эндометрита, тогда как ассоциации условно-патогенных микробов преобладали в случае гипопластического варианта.

В целом идентичность микрофлоры нижнего этажа полового тракта и эндометрия отмечена нами у 56,1% пациенток.

Выводы: Характер микрофлоры эндометрия зависит от вагинальной флоры, что объясняется наличием механизма переноса микроорганизмов из влагалища в полость матки с помощью сперматозоидов, посредством нитей ВМК или в процессе инвазивных процедур. При этом весьма вероятно влияние на состав вагинальной флоры неоднократного использования местных антисептиков, антибиотиков и препаратов с противовирусной активностью, ввиду чего частичная или полная эрадикация возбудителей в ряде случаев возможна лишь из влагалища и цервикального канала.

Получение «стерильных» посевов эндометрия вероятно обусловлено недостаточным количеством материала для исследования в случае гипо/дистрофической формы эндометрита или же нахождением микробов в толще воспаленной ткани (преимущественно базальном слое эндометрия), следствием чего являются трудности идентификации микроорганизмов; присутствием вирусной и/или хламидийной инфекции, а также длительным течением заболевания, сопровождающимся неоднократными курсами антибактериальной терапии и аутоиммунным воспалением.

Характер микрофлоры, персистирующей в эндометрии, может быть ассоциирован с морфологическим вариантом хронического эндометрита и тем самым определять объем терапевтических мероприятий.

В ряде случаев полученные нами результаты заставляют усомниться в допустимости экстраполяции результатов ПЦР образцов отделяемого цервикального канала и влагалища на весь половой тракт в целом, что, несомненно, потребует проведения дополнительных исследований в данном направлении.

Список литературы:

1. Гомболевская, Н.А. Состав микрофлоры эндометрия у женщин с хроническим эндометритом. / Н.А.Гомболевская, Л.А.Марченко, В.В. Муравьева //Матер. XXV междунар.конгресса «Новые технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний» 5-8 июня 2012 г. – С.80.

2. Котиков, А.Р. Патологическая анатомия и иммуногистохимический анализ эндометрия женщин с бесплодием неясного генеза и привычным невынашиванием

беременности при хроническом эндометрите: автореф .дисс....канд. мед. наук.
/А.Р.Котиков – Красноярск, 2007 – 20 с.

3. Краснопольский, В.И. Прегравидарная подготовка женщин с невынашиванием беременности и хроническим эндометритом. / Краснопольский В.И., Логутова Л.С., Зароченцева Н.В. и др. Учебное пособие, СПб. – 2014, – 31 с.

4. Радзинский, В.Е. Эффективная коррекция нарушений биоценоза влагалища вне и во время беременности: почему это важно и что нового?/ В.Е. Радзинский //Доктор.Ру.— 2010.Т.58. – № 7., Ч.1 – Гинекология. – С. 20–26.

5. Рыщук, С.В. Диагностика и установление излеченности половых пар по урогенитальному хламидиозу и микоплазмозу/ С.В.Рыщук, Т.С.Смирнова, А.Г. Бойцов и др. Методические рекомендации /под ред. Кубася В.Г. – СПб, 2006. –20 с.

6. Сухих, Г.Т. Хронический эндометрит: руководство / Г.Т. Сухих, А.В. Шуршалина– М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 64 с.

7. Тапильская Н.И. Хронический эндометрит – субклиническое воспалительное заболевание органов малого таза / Н.И.Тапильская, С.А. Карпеев, И.В. Кузнецова //Гинекология. – 2014.- №1 – С. 104-109.

8. Царькова М.А. Применение иммуномодуляторов в комплексной терапии Johnstone-MacAnanny E.B., Hartnett J., Engmann L.L. воспалительных заболеваний органов малого таза / М.А. Царькова //Consilium medicum: журнал доказательной медицины для практикующих врачей. 2011. – Том 13, N 6. – С. 49-54.

9. Cicinelli, E. Chronic endometritis: correlation among hysteroscopic, histologic, and bacteriologic findings in a prospective trial with 2190 consecutive office hysteroscopies / E.Cicinelli, D.De Ziegler, R.Nicoletti et al. //Fertil Steril. – 2008. – Т.89. – Vol.3. – P.677–84.

10. Johnstone-MacAnanny, E.B. Chronic endometritis is a frequent finding et al in women with recurrent implantation failure after in vitro fertilization/ E.B.Johnstone-MacAnanny, J.Hartnett, L.L. Engmann //Fertil Steril. – 2010. – Т. 93. – Vol.2. – P.437–41.

11. Kasius, J.C. The impact of chronic endometritis on reproductive outcome/ Kasius J.C., Fatemi H.M., Bourgain C. et al. // Fertil Steril. – 2011. – Т.96. – P.1451–1456.

12. Kitaya, K. Immunohistochemical and clinicopathological characterization of chronic endometritis / K.Kitaya, T.Yasuo //Am J Reprod Immunol. – 2011. – Vol.66. – P.410–415.

13. Swidsinski A. Presence of a polymicrobial endometrial biofilm in patients with bacterial vaginosis / Swidsinski A., Verstraelen H., Loening-Baucke V. et al. // PLoS One. – 2013. – Vol. 8 (1). – P. 1-8.

**ПРОФИЛАКТИКА ВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ
МЕДИЦИНСКОГО АБОРТА У БОЛЬНЫХ БАКТЕРИАЛЬНЫМ ВАГИНОЗОМ
С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ОЗОНОТЕРАПИИ**

Тюнина А.В. ¹, Гречканев Г.О. ², Мотовилова Т.М. ², Бойченко Т.А. ³

1 – ООО Мед Центр Здоровья, г. Сходня Московской обл.

2 – ГБОУ ВПО НижГМА МЗ РФ, г. Нижний Новгород

3 – ООО Медицинский центр «ДА ВИНЧИ», г. Ростов-на-Дону

Введение. Бактериальный вагиноз (БВ) в настоящее время является одной из наиболее распространенных патологий, с которыми сталкивается в своей практике акушер-гинеколог амбулаторного звена, частота его варьирует в широких пределах и во многом определяется особенностями обследуемой когорты населения [3]. Не являясь классическим воспалением (отсутствуют типичные его клинико-лабораторные признаки) и характеризуясь лишь дисбиозом влагалищного биотопа БВ тем не менее может способствовать грозным воспалительным осложнениям во время беременности, в послеродовом периоде, в случае выполнения инвазивных внутриматочных вмешательств [1].

Особую актуальность имеет эффективная терапия БВ при планируемом медицинском аборте в связи с массовым характером использования этого «метода планирования семьи» в нашей стране и мире [1,3]. Для повышения эффективности терапии БВ предлагаются различные методики [5,6]. Значительным потенциалом в этом отношении обладает озонотерапия, с успехом применяемая в лечении инфекционно-воспалительных процессов женской половой сферы [2,4].

Целью нашего исследования было оценить эффективность саногенного действия медицинского озона у пациенток с БВ, планирующих проведение медицинского аборта.

Было обследовано 60 пациенток с диагнозом: беременность 6-7 недель, БВ. Все они на первом этапе лечения получали интравагинально Далацин 2% крем в течение 7 дней (использовали схему лечения для беременных на случай отказа от медицинского аборта). 20 женщин (I группа) параллельно получали курс озонотерапии (перед нанесением крема им проводили вагинальные инсуффляции озono-кислородной смеси). 40 пациенток II группы озонотерапию не получали. На II этапе лечения проводили курс эубиотиков (вагинально).

Вагинальные инсуффляции озonoкислородной смеси, разработанные Нижегородской школой озонотерапевтов [2,4], включали в себя следующие этапы:

1) предварительная обработка влагалища дистиллированной водой для предотвращения высыхания его стенок потоком озonoкислородной смеси;

2) введение во влагалище зеркала Куско соответствующего номера со специальной насадкой и наконечником из поливинилхлорида, обеспечивающих циркуляцию озонкислородной смеси (рис. 1).

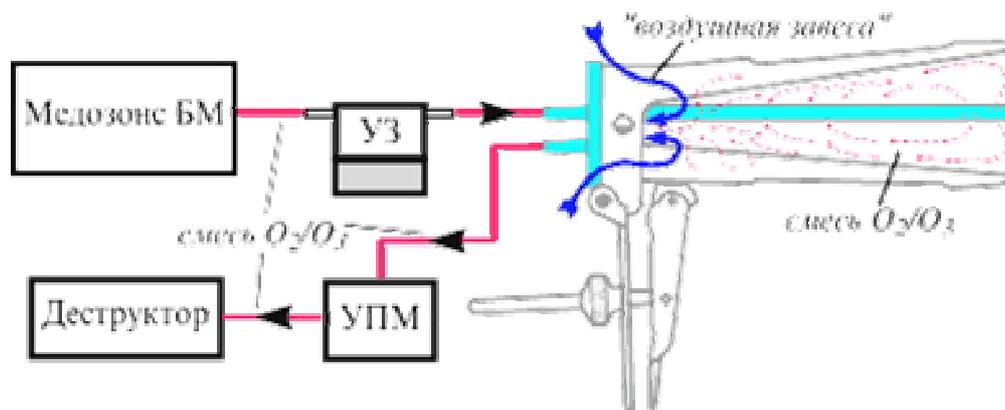


Рис. 1. Схема подключения устройства для вагинальной озонотерапии

В качестве озоногенераторной установки (озонатора) использовался серийный отечественный аппарат озонотерапии «Медозонс БМ» производства Арзамасского приборостроительного завода.

Подача озонкислородной смеси с концентрацией озона 5000 мкг/л во влагалище осуществлялась в течение 5 минут от озонатора через трубки из поливинилхлорида, отвод отработанной озонкислородной смеси происходил активно при помощи вакуумного насоса (на рисунке 1 – установка УПМ) в специальный деструктор (резервуар каталитического разложения озона). Курс состоял из 7 процедур, проводимых ежедневно.

Данный вид озонотерапии хорошо зарекомендовал себя в профилактике воспалительных осложнений полостных гинекологических операций [2,4].

Клиническую эффективность терапии оценивали на основании жалоб больных, результатов бактериоскопического исследования, также изучались следующие иммунологические параметры вагинального секрета: содержание трансферрина, секреторного IgA (sIgA), лизоцима. Иммунологические исследования проводили на оборудовании IMMULITE 1000 (Siemens Healthcare Diagnostics Inc, США) с использованием тест-систем Diagnostic Product Corporation, ЗАО «Вектор-Бест», eBioscience (Bender MedSystems).

Статистическую обработку материала проводили с помощью пакетов прикладных программ Statistica 6.0, Biostat, Microsoft Excel.

Результаты и их обсуждение. Нами было показано, что оба метода в одинаковой степени купируют клинические проявления БВ: жалобы на ощущение жжения, дискомфорт во влагалище, обильные выделения с «рыбным» запахом, диспареунию.

Микроскопическое исследование влагалищного мазка и бактериологического исследование вагинальной микрофлоры показали, что в I и во II группах больных признаки бактериального вагиноза по окончании лечения не были выявлено ни в одном случае, однако в I группе у 100% женщин отмечался нормоценоз, во II группе нормоценоз был зафиксирован у 80% больных, а у 20% – промежуточный тип биоценоза (рис. 2).

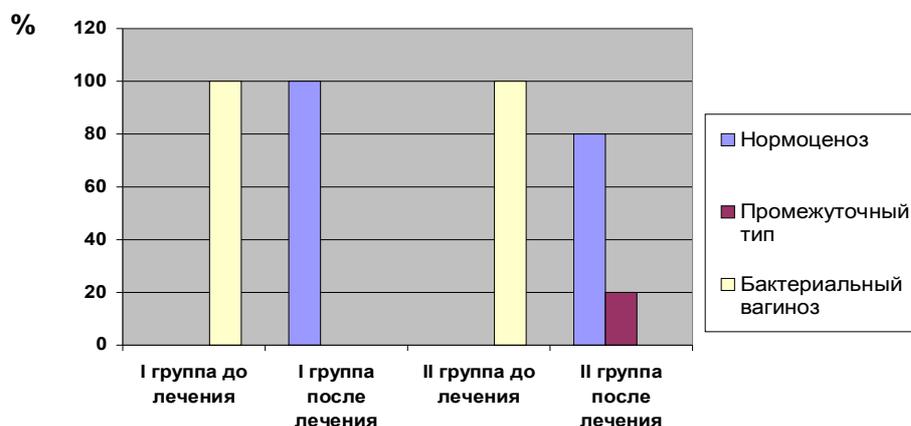


Рис.2. Влияние медикаментозного лечения и озонотерапии (I группа), и только медикаментозного лечения (II группа) на микробиоценоз влагалища у больных бактериальным вагинозом

Одним из факторов, определяющих биохимический состав вагинального секрета при БВ, считают трансферрин [3].

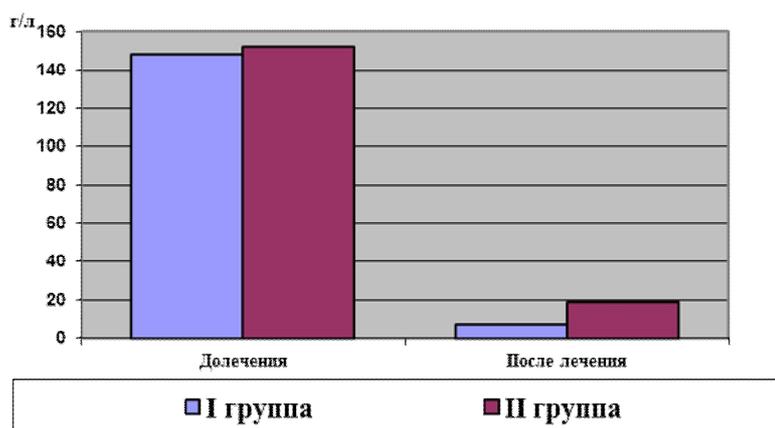


Рис.3. Влияние медикаментозного лечения и озонотерапии (I группа), и только медикаментозного лечения (II группа) на уровень трансферрина у больных бактериальным вагинозом

По нашим данным, уровень трансферрина составил в I группе $148,3 \pm 12,7$ г/л, во II группе $152,0 \pm 9,4$ г/л (рис. 2), что характерно для данной патологии и объясняется повышенной десквамацией вагинального эпителия [1, 3]. В процессе терапии мы выяснили, что при однонаправленной динамике изменений (снижение данного показателя имело место в обеих группах)

степень его была большей при условии использования озонотерапии. Так, в I группе трансферрин уменьшился до $7,3 \pm 0,2$ г/л, т.е. в 20,3 раза, тогда как во II группе он достиг уровня $18,6 \pm 1,2$ г/л ($p < 0,05$ в обоих случаях). Таким образом, снижение показателя произошло только в 8,2 раза, а сам он оказался выше, чем в I группе в 2,5 раза.

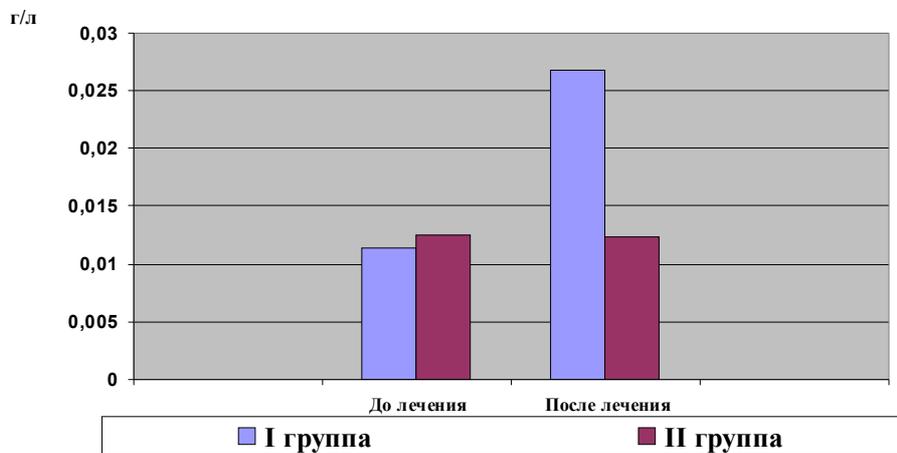


Рис. 4. Влияние медикаментозного лечения и озонотерапии (I группа), и только медикаментозного лечения (II группа) на уровень sIg A в секрете влагалища пациенток с бактериальным вагинозом

Показательными были различия динамике sIgA, одного из важнейших факторов местной иммунной защиты, в вагинальном секрете на фоне двух видов терапии. В процессе лечения в I группе больных наблюдался достоверный рост sIgA с $0,014 \pm 0,003$ г/л до $0,026 \pm 0,007$ г/л (рис. 4), увеличение показателя составило 85,7% ($p < 0,05$), во II группе данный показатель не увеличился. Таким образом, во II группе sIgA оказался в 2,2 раза ниже по сравнению с I группой (рис. 5). Озонотерапия также способствовала росту содержания лизоцима с $15,2 \pm 0,6$ мкг/л до $40,0 \pm 1,5$ мкг/л, или в 2,7 раза ($p < 0,05$), во II группе изменения данного показателя достоверными не были.

Таким образом, нами установлено, что под влиянием сочетания медикаментозного лечения и озонотерапии в виде вагинальных инфузий озонкислородной смеси наблюдается не только клиническое выздоровление, но в вагинальном секрете нормализуется микробиоценоз, усиливается местная иммунная защита. Данные наблюдения соотносятся с литературными источниками [2, 6].

С этим мы связываем и различную частоту осложнений медицинского аборта в виде острого послеабортного эндометрита. В I группе данного осложнения не встретилось ни разу, во II группе в 3 случаях (7,5%) имел место острый эндометрит после медицинского аборта.

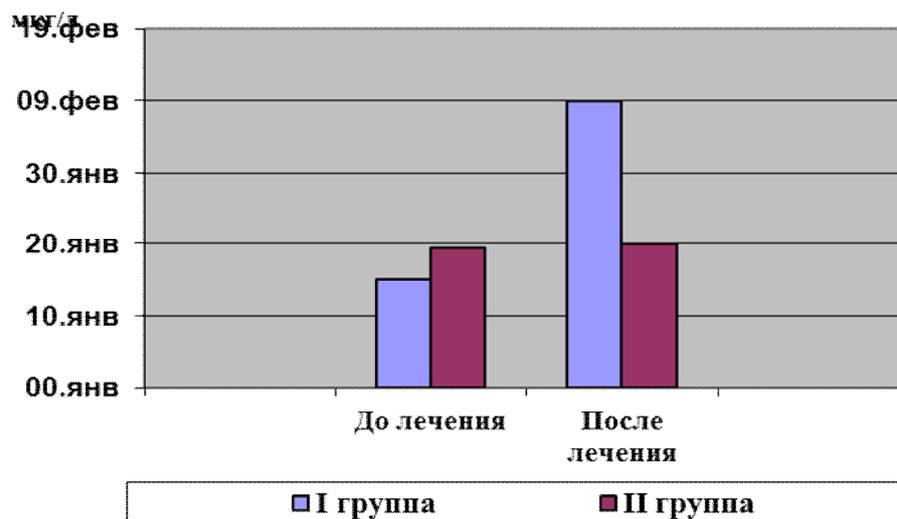


Рис.5. Влияние медикаментозного лечения и озонотерапии (I группа), и только медикаментозного лечения (II группа) на уровень sIg A в секрете влагалища пациенток с бактериальным вагинозом

Заключение

Озонотерапия улучшает результаты лечения бактериального вагиноза и способствует снижению частоты воспалительных осложнений медицинского аборта за счет улучшения микробиоценоза влагалища и местного иммунитета.

Список литературы:

1. Дворянский, С.А. Бактериальный вагиноз (клинико-микробиологическая характеристика и новые подходы к терапии) / С.А. Дворянский, О.А. Осацкая, Н.В. Яговкина, М.А. Юдина. – Киров, 2014. – 142с.
2. Качалина, Т.С. Озоновые технологии в акушерстве и гинекологии / Т.С. Качалина, Г.О. Гречканев – Нижний Новгород, 2007. – 292с.
3. Кира, Е.Ф. Бактериальный вагиноз / Е.Ф. Кира – М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2012. – 472с.
4. Серов, В.Н. Медицинская технология «Применение медицинского озона в акушерстве, гинекологии и неонатологии» / В.Н. Серов, Т.А. Федорова, Е.А. Чернуха и др. // Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. – 2010. – №3. – С.47-55.
5. Юдина, М.А. Сравнительный анализ эффективности различных методов лечения бактериального вагиноза / М.А. Юдина, Г.О.Гречканев, Ю.А.Гаревская // Медицинский альманах – 2014. – №2. – С.81–84.

6. Юдина, М.А. Методы коррекции местного иммунитета у больных бактериальным вагинозом / М.А. Юдина, Г.О.Гречканев, Р.Чандра-Д`Мелло // *Российский вестник акушера-гинеколога* – 2013., Т. 13. – № 6. – С. 74-77.

ВОЗРАСТНАЯ ДИНАМИКА ОТДЕЛЬНЫХ ФИЗИОЛОГИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ У ЖЕНЩИН МОЛОДОГО РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА

Зубавина К.В.², Назаров С.Б.¹, Тихомирова О.А.²

1 – ФГБУ «Ив НИИ МиД. им. В.Н. Городкова» Минздрава России,

2 – ГБОУ ВПО ИвГМА Минздрава России

Одним из подходов в интегративной оценке функционального состояния организма является определение биологического возраста, который представляет собой совокупность обменных, структурных, функциональных, регуляторных особенностей и приспособительных возможностей организма и, по своей сути является показателем состояния здоровья организма [2].

В России традиционно наиболее широко применяется углубленная «киевская» методика определения биологического возраста, которая представляет собой типичную линейную регрессионную модель биологического возраста и включает следующий набор 13-ти показателей: систолическое, диастолическое, пульсовое артериальное давление, скорость распространения пульсовой волны по сосудам эластического и мышечного типа, жизненная емкость легких, время задержки дыхания на вдохе и выдохе, аккомодация хрусталика, слуховой порог, статическая балансировка на одной ноге, масса тела, самооценка здоровья, символично-цифровой тест Векслера [1]. Данная методика нашла широкое применение в клинической геронтологии, что делает ее перспективной, но вместе с тем, до настоящего времени остается малоизученной возможность ее применения в молодом возрасте.

Цель: дать оценку возможности применения методики определения биологического возраста, у здоровых женщин активного репродуктивного возраста и с нарушенной репродуктивной функцией.

Материалы и методы

Проанализирована возрастная динамика у женщин молодого репродуктивного возраста: в исследование включены 70 практически здоровых небеременных женщин. Пациенты были разделены на две группы в зависимости от календарного возраста: 1-я группа (n=50) 20-24 года; 2-я группа (n=20) – 30-34 года.

Статистическая обработка данных осуществлялась методами непараметрического анализа. Результаты представлены в виде медиан, 25 и 75 квартилем. Достоверность различий оценивали по U-критерию Манна-Уитни при $p < 0.05$.

Результаты и их обсуждение

При определении биологического возраста у женщин молодого репродуктивного возраста с увеличением календарного возраста основные изменения касались следующих показателей: имелась тенденция увеличения времени проведения пульсовой волны как по сосудам эластического (СРПВэ) так и мышечного (СРПВм) типов: в группе 20-24 года эти показатели составили – СРПВэ 5,8 м/с, СРПВм – 6,71 м/с; в группе 30-34 года – СРПВэ 6,27 м/с, СРПВм – 6,85 м/с, что достоверно выше ($p < 0,05$). Также отмечается снижение показателей дыхательной функции. В группе 20-24 года средний показатель ЖЕЛ составил 3680 мл, в группе от 30 до 34 лет – 3580 мл, что ниже, чем в первой группе ($p < 0,05$). При анализе показателей задержки дыхания на вдохе и выдохе выявлено, что с возрастом имелась тенденция к их снижению, но в незначительной мере: в возрастной группе 20-24 года средние показатели на вдохе составили 49 с, в группе 30-34 года 48,5 с; на выдохе 35 с и 33 с соответственно группам ($p > 0,05$). Показатели аккомодации, слухового порога и массы тела повышаются с увеличением календарного возраста. Средние показатели аккомодации в группе 20-24 года составляют 110 мм, в группе 30-34 – 120 мм ($p < 0,003$). Слуховой порог у женщин от 20 до 24 лет в среднем равняется 20 Дб; в группе 30-34 года – 25 Дб ($p < 0,000$). Масса тела составила в среднем 58 кг у женщин в 20-24 года; 62,7 кг у женщин более старшего возраста ($p > 0,05$). При анализе показателя статической балансировки, выявлено, что в среднем у женщин 20-24 лет составляет 44,5 с; в группе 30-34 года – 30 с, что достоверно ниже по сравнению с первой группой ($p < 0,001$). Биологический возраст составил в группе 20-24 года в среднем 21,9 года; в группе 30-34 года – 31,3 года, что статистически достоверно ($p < 0,000$).

Таким образом, у женщин молодого репродуктивного возраста, состояние биологического возраста в основном определяется функциональным состоянием сердечно-сосудистой и дыхательной систем; ухудшается состояние зрительного, слухового и вестибулярного анализаторов. Результаты нашего исследования показали соответствие биологического и календарного возраста в группе здоровых женщин 30-34 лет и достоверное расхождение показателей в возрасте 20-24 года (таблица). Полученные нами данные обосновывают необходимость составления новой регрессионной модели для женщин молодого репродуктивного возраста.

Соотношение календарного и биологического возраста
у женщин молодого репродуктивного возраста

Возрастная группа	Календарный возраст	Расчетный биологический возраст
20-24 года	21,9±0,24	24,1±0,52
p		0,001
30-34 года	31,4±0,33	30,2±0,95
p		0,241

Список литературы:

1. *Определение биологического возраста человека методом В.П. Войтенко: [учебное пособие для самостоятельной работы студентов медиков и психологов] / под ред. Маркиной Л. Д. – Владивосток, 2001. – 29 с.*
2. *Войтенко В. П. Биологический возраст. Биология старения / В.П. Войтенко. – Л.: Наука, 1982. – С. 102 – 105.*

**ОЦЕНКА ВЛИЯНИЯ НАНОРАЗМЕРНОГО ДИОКСИДА КРЕМНИЯ
И КРЕМНЕЗЕМСОДЕРЖАЩИХ КОМПОЗИТОВ НА РАЗВИТИЕ
ОКСИДАНТНОГО СТРЕССА И АНТИОКСИДАНТНУЮ АКТИВНОСТЬ IN VITRO**

Ситникова О.Г.¹, Назаров С.Б.¹, Клычева М.М.¹, Алексеева О.В.², Агафонов А.В.²

1 – ФГБУ «Ив НИИ им. В.Н. Городкова» Минздрава России

2 – Институт химии растворов им. Г. А. Крестова РАН

Одной из актуальных задач современной биологии и медицины является разработка теоретических основ создания новых материалов, используемых в качестве антиоксидантов.

Известно, что в процессе метаболизма в организме человека активная генерация активных форм кислорода (АФК), образование свободных радикалов, гидроперекисей липидов приводят к развитию окислительного стресса. При этом, избыточное количество высоко активных радикалов, способны уменьшать активность большинства ферментных систем, а при взаимодействии с белками (SH-группами цистеина, OH-группами тирозиновых остатков) и ненасыщенными жирными кислотами, входящими в состав мембран клеток и субклеточных структур, повреждать их [3], что может являться одним из патогенетических механизмов ряда патологических процессов, в том числе репродуктивной системы [7,9]. Регулятором уров-

ня АФК, свободных радикалов в организме является антиоксидантная система, включающая эндогенные ферментативные и неферментативные антиоксиданты [4]. В этом случае роль антиоксидантов заключается в обезвреживании токсичных продуктов, образовавшихся при оксидантном стрессе в течение патологического процесса.

В настоящее время все чаще обсуждается вопрос о способности наночастиц диоксида кремния (SiO_2) индуцировать развитие окислительного стресса и оказывать влияние на антиоксидантную активность. Показано, что наночастицы диоксида кремния оказывают цитотоксическое действие, путем увеличения концентрации активных форм кислорода (АФК), индуцируют апоптоз в эпителиальных клетках кожи и легких человека [5, 8].

В современной литературе имеются некоторые сведения о наличии про- и антиоксидантного эффекта диоксида кремния. В.А. Стежка с соавт. (2009), исследовавшие влияние наночастиц аморфного высокодисперсного кремнезема в эксперименте на систему крови крыс-самцов, выявили, что при интратрахеальном введении этого вещества нарушается прооксидантно-антиоксидантное равновесие в легких, печени, эритроцитах и плазме крови [3].

Другие исследователи подтвердили развитие оксидантного стресса под влиянием наноразмерного диоксида кремния в бронхиальных эпителиальных клетках человека [5, 9]. Некоторые авторы также выявили индукцию оксидантного стресса в эпителиальных клетках *in vitro* и *in vivo*, при этом констатировали, что наноразмерный диоксида кремния не стимулирует некоторые антиоксидантные ферменты, такие как глутатионпероксидаза и глутатионредуктаза [10].

В настоящее время большой интерес представляют гибридные материалы, полученные путем синтеза высокотехнологичных наноструктурных полимер-неорганических композитов. Это связано с тем, что свойства нанокompозитов отличаются от объемных свойств составляющих их фаз и определяются свойствами образуемых ими структур и межфазным взаимодействием на границе полимерной матрицы с наполнителем [1].

Целью настоящей работы явилось исследование влияния наноразмерного диоксида кремния и кремнеземсодержащих композитов на развитие оксидантного стресса и антиоксидантную активность сыворотки крови *in vitro* методом хемилюминесцентного анализа.

Материалы и методы исследования

Синтез наноразмерного диоксида кремния и его гибрида с полиэтиленгликолем осуществлялся золь-гель методом [6] в Ивановском институте химии растворов им. Г.А. Крестова РАН. Содержание частиц в полученной суспензии рассчитывалась путем математических преобразований по результатам динамического рассеивания и составило 2×10^{10} частиц/мл для наноразмерного диоксида кремния и его модификации тиольными группами на поверхности, 18×10^{10} частиц/мл для его гибрида с ПЭГ. Во избежание агрегации синтезированных

частиц в работе использовалась суспензия. Также для исследования были получены первичные агрегаты полимерных молекул в растворах 17% полистирола (ПС) в о-ксилоле, содержащие бентонит в концентрации 3% мас. и кремнезем (0,5; 1,0 и 5,0 мас. %). Агрегаты формировались в слое раствора, нанесенного на инертную подложку, в условиях изотермического испарения растворителя и превращения раствора в полимерную пленку.

Исследования проводились на «сливной» сыворотке крови, взятой от 10 пациенток, поступивших в акушерскую или гинекологическую клинику ФГБУ «Ив НИИ МиД им. В.Н. Городкова» Минздрава России. К 1 мл «сливной» сыворотки крови добавляли суспензии 3-х видов: а) наноразмерного диоксида кремния, б) наноразмерного диоксида кремния и его гибрида с полиэтиленгликолем; в) нанокомпозит диоксида кремния с ковалентно связанными тиольными группами на поверхности в количестве 25, 50 и 100 мкл, г) образцы композиционной пленки размером $1,0 \text{ см}^2$ и массой 5 мг с определенной концентрацией кремнезема (0,5; 1,0 и 5,0 мас. %) инкубировали при 4°C в течение 1 часа.

Контролем служила «сливная» сыворотка без добавления нанопрепарата. Все образцы, включая и контрольный опыт, инкубировали в течение одного часа при температуре 40°C с целью ограничения влияния микробиологических факторов. Определение интенсивности свободнорадикального (перекисного) окисления липидов (ПОЛ) проводили методом железоиндуцированной хемилюминесценции (ХЛ) на биохемилюминометре БХЛ-07 (Россия) в течение 40 секунд – это время наибольшей информации об его интенсивности. ХЛ оценивали по следующим показателям: а) значение максимальной интенсивности свечения за все время опыта (I_{max}), размерность выражалась в мВ; б) светосумму свечения, то есть площадь под кривой после достижения максимума (S), размерность – мВ x сек; в) тангенс угла наклона кривой ХЛ ($\text{tg}\alpha$), характеризующий максимальную крутизну спада кривой, размерность – мВ/сек, так как выбранные параметры являются наиболее информативными для оценки ХЛ. Так, показатели I_{max} и S дают представление о потенциальной способности биологического объекта к свободнорадикальному окислению липидов, антиоксидантный потенциал коррелирует с параметром – $\text{tg}\alpha$, так повышение $\text{tg}\alpha$ свидетельствует о повышении антиоксидантной активности. Статистическую обработку данных проводили с помощью стандартного пакета статистических программ SDS с использованием критерия Wilcoxon. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Материалы и методы исследования

Использование индуцированной хемилюминесценции в качестве метода исследования активности процессов ПОЛ и антиоксидантного потенциала обусловлено тем, что ХЛ относится к прямым методам изучения реакций свободных радикалов. Развитие хемилюминесцен-

ции при железоиндуцированной ХЛ определяется реакциями активных форм кислорода и свободных радикалов.

Результаты исследований показали, что при добавлении суспензии наноразмерного диоксида кремния в количестве 25 мкл к экспериментальной системе достоверных изменений в показателях кривой ХЛ, отражающих интенсивность процессов свободнорадикального (перекисного) окисления липидов и антиоксидантную активность не выявлено. В то же время отмечено, что при внесении в систему 50 и 100 мкл суспензии диоксида кремния происходило увеличение показателей быстрой вспышки I_{\max} и светосуммы свечения S , соответственно на 11 % и 12 %, $p=0,005$ по сравнению с контролем, что указывало на высокую концентрацию образующихся АФК и свободных радикалов (R-, OH-, RO-, RO₂-, O₂-) в исследуемых образцах. Интересно отметить, что в образцах с суспензией наноразмерного диоксида кремния в количестве 100 мкл, повышались все параметры кинетической кривой ХЛ, в том числе и показатель, отражающий антиоксидантную активность, о чем свидетельствовало повышение угла спада кинетической кривой (tg) на 18 %, $p= 0,008$ по сравнению со «сливной» сывороткой крови.

По нашему мнению, выявленный окислительный эффект наноразмерного диоксида кремния и его гибрида с ПЭГ можно объяснить размером и природой частиц в суспензиях. Согласно литературным данным, выявлен цитотоксический эффект аморфного диоксида кремния на примере клеток гепатомы человека, который зависел от размера частиц и повышался с уменьшением их диаметра [11].

Исследование диоксида кремния с тиольными группами на поверхности показало увеличение параметров кинетической кривой ХЛ– I_{\max} , S при добавлении 100 мкл суспензии ($p<0,05$), что свидетельствует о проокислительном эффекте. Внесение в систему 25 и 50 мкл суспензии данного эффекта не вызывало. Изменение параметров кинетической кривой ХЛ, отражающей антиоксидантный потенциал проб (tga) под влиянием всех исследуемых концентраций, не отмечен. По-нашему мнению, введение в систему определенных количеств суспензии наноразмерного диоксида кремния с тиольными группами на поверхности приводит к увеличению числа активных центров, способных эффективно захватывать и инактивировать свободные радикалы, что приводит к повышению антиоксидантной активности.

Изучение кинетики кривых ХЛ с аналогичными показателями для контрольной сыворотки крови отмечаются также для систем, содержащих наноконпозиты с концентрацией кремнезема 1,0 и 5,0 мас.% ($p<0,05$). В «сливной» сыворотке крови в присутствии кремнеземсодержащих композитов с концентрацией кремнезема 1,0 и 5,0 мас.% выявлено достоверное повышение показателя спада хемилюминесцентной кривой (tga) ($p<0,05$), что позволяет отметить повышение антиоксидантного потенциала в исследуемых пробах. Изменения показате-

лей ХЛ в «сливной» сыворотке крови и после воздействия на нее исходной полистирольной пленки (концентрация кремнезема 0%) не выявлено, что свидетельствует о нейтральном эффекте полистирола в составе композита на процессы СРО и АОА, что указывалось в ранее проведенных исследованиях гибридных композитов на основе полистирола [2].

Выводы. Установлено, что наноразмерный диоксид кремния и его гибрид с ПЭГ, композит с тиольными группами, в определенных концентрациях, оказывают влияние на развитие оксидантного стресса. Антиоксидантный эффект при этом достигается при внесении в систему 100 мкл наноразмерного диоксида кремния или 25 мкл гибридного диоксида кремния с ПЭГ.

Полимерные композиционные пленки размером 1,0 см² и массой 5 мг с концентрацией кремнезема (1,0 и 5,0 мас. %) на основе 17 мас. % полистирола обладают способностью как активировать так и подавлять процессы перекисного окисления липидов сыворотки крови.

Работа поддержана грантом РФФИ № 12-03-97528-р-центр-а.

Список литературы:

1 *Исследование сорбционных характеристик полимерных минерал-наполненных композитов для медицины / Ю.А. Игнатьева [и др.] // Научно-технический вестник информационных технологий, механики и оптики. – 2014. – № 5 (93). – С. 52-56*

2. *Исследование свободнорадикальных процессов и антиоксидантной активности гибридных композитов на основе полистирола in vitro / О.Г. Ситникова [и др.] // Вестник новых медицинских технологий. – 2014. – Т.21, № 4. – С. 129-133.*

3. *Влияние наночастиц аморфного кремнезема на систему крови и прооксидантно-антиоксидантное равновесие тканей крыс / В.А. Стежжа [и др.] // Биотехнология. – 2009. – Т. 2, № 2. – С. 86-97.*

4. *Терехина Н.А., Петрович Ю.А. Свободнорадикальное окисление и антиоксидантная система. – Пермь, 2005. – 69 с.*

5. *Nanotoxicity of pure silica mediated through oxidant generation rather than glutathione depletion in human lung epithelial cells / M.J. Akhtar [et al.] // Toxicology. – 2010. – Vol. 276. – № 2. – P. 95 – 102.*

6. *Dorcheh A.S., Abbasi M.H. Silica aerogel; synthesis, properties and characterization // J. Mater. Proc. Technol. – 2008. – Vol. 199. – № 1. – P. 10 – 26.*

7. *Fujii J., Iuchi Y., Futoshi O. Fundamental roles of reactive oxygen species and protective mechanisms in the female reproductive system // Reprod Biol. Endocrinol. – 2005. – № 3. –P. 43-53.*

8. *The promotion of human malignant melanoma growth by mesoporous silica nanoparticles through decreased reactive oxygen species* / X. Huang [et al.] // *Biomaterials*. – 2010. – Vol. 31. – № 24. – P. 6142-6153.

9. *Failure of the expression of phospholipid hydroperoxide glutathione peroxidase in the spermatozoa of human infertile males* / H. Imai [et al.] // *Biol. Reprod.* – 2001. – Vol. 6. – № 2. – P. 674 – 683.

10. *Size-dependent cytotoxicity of amorphous silica nanoparticles in human hepatoma HepG2 cells* / Li Y. [et al.] // *Toxicol. In Vitro.* – 2011. – № 7. – P. 1343 – 1352.

11. *Rosenholm J.M., Lindén M. Towards establishing structure-activity relationship for mesoporous silica in drug delivery applications* // *J. Control Release.* – 2008. – Vol. 128. – P. 157 – 164.

РАЦИОНАЛЬНЫЙ ВЫБОР ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЙ ГОРМОНАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ И РЕПРОДУКТИВНЫЕ ИСХОДЫ У БОЛЬНЫХ ЭНДОМЕТРИОЗОМ

Ярмолинская М.И., Цыпурдеева А.А., Байлюк Е.Н.,

Молотков А.С., Цицкарава Д.З., Орехова Е.К.

ФГБНУ «НИИ АГиР им. Д.О. Отта», отделение оперативной гинекологии,

Центр диагностики и лечения эндометриоза

В статье представлена оценка влияния послеоперационной терапии агонистами Гн-РГ у инфертильных пациенток репродуктивного возраста с диагнозом «наружный генитальный эндометриоз» (НГЭ) на показатели фертильности, частоту и характер рецидивов заболевания, клинические проявления НГЭ.

Ключевые слова: наружный генитальный эндометриоз, бесплодие, невынашивание беременности, агонисты Гн-РГ, second-look лапароскопия, рецидивы заболевания.

Проблема восстановления фертильности, наряду с предотвращением рецидивов у больных наружным генитальным эндометриозом (НГЭ), является значимой и сложной задачей. Стремительное развитие технологий хирургического лечения НГЭ, как и появления новых фармакологических средств для адъювантной (послеоперационной) гормональной терапии, не позволяют обеспечить глобальное улучшение показателей фертильности [4,5]. Более того, отсутствие единых стандартов при выборе гормональной терапии после хирургического лечения в амбулаторной акушерско-гинекологической практике приводит к снижению показателей фертильности в связи с несвоевременным назначением неэффективной терапии [1]. В настоящее время существует широкий спектр гормональных препаратов, включающий аго-

нисты гонадотропин-релизинг гормона (аГн-РГ), антагонисты Гн-РГ, комбинированные контрацептивы, прогестагены и пр. Однако, отказ от назначения послеоперационной терапии приводит не только к рецидивам заболевания, но и к снижению шансов на реализацию репродуктивной функции. Таким образом, оценка влияния гормональной терапии на показатели фертильности при комбинированном лечении больных НГЭ, а также их эффективность в качестве противорецидивного лечения, являются важной задачей.

Целью исследования явилось изучение влияния аГн-РГ на показатели фертильности и клинические проявления заболевания у больных НГЭ с бесплодием.

Задачи исследования:

1. Провести ретроспективный сравнительный анализ показателей фертильности (оценить частоту наступления беременности, невынашивания, родов, а также многоплодной и эктопических беременностей) в зависимости от применения послеоперационной гормоно-модулирующей терапии в естественном цикле и в циклах ЭКО у пациенток с НГЭ, страдающих бесплодием.

2. Изучить клиническую эффективность противорецидивной гормональной послеоперационной терапии аГн-РГ у инфертильных пациенток с НГЭ;

3. Оценить значение индекса фертильности (EFI) у больных НГЭ с бесплодием для индивидуального прогноза при выборе супрессивной («антигонадотропной») послеоперационной гормональной терапии.

Нами были обследованы 164 пациентки с НГЭ, страдающие бесплодием. Средний возраст пациенток – 30,63±4,21 лет. Период наблюдения составил 2 года. *Критериями включения являлись:* репродуктивный возраст, бесплодие, диагноз НГЭ, установленный на основании лапароскопии и подтвержденный гистологическим исследованием. *К критериям исключения относились:* предоперационная терапия гормональными препаратами (КОК, агонисты Гн-РГ, диеногест и т.д.), трубный фактор бесплодия, перенесенные урогенитальные инфекции, мужской фактор бесплодия.

Основными клиническими проявлениями у инфертильных пациенток с НГЭ явились: дисменорея (83%), болевой синдром (74%), диспареуния (63%). Интенсивность болевого синдрома оценивалась в баллах от 1 до 10 по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) перед оперативным лечением, а также через 3 и 6 месяцев после хирургического этапа лечения. Всем больным была выполнена лапароскопия, согласно бальной оценке по классификации R-AFS, пациентки были разделены на 2 группы: 1-НГЭ I-IIст., 2-НГЭ III-IVст. Расчет индекса фертильности у больных эндометриозом (EFI – Endometriyosis Fertility Index, Adamson, 2010) для прогноза наступления беременности в сроки от 0 до 36 мес. проводился на основании ре-

зультатов интраоперационной оценки НГЭ в соответствии с классификацией R-AFS с учетом анамнестических данных [3].

В качестве послеоперационной (противорецидивной) терапии применялись аГн-РГ (инъекции трипторелина ацетата 3,75мг 1 раз в 28 дней) в течение 6 месяцев. Контрольную группу составили пациентки, у которых послеоперационная гормональная терапия не назначалась. Анализ частоты рецидивов НГЭ проводился в сроки от 0 до 12 месяцев после окончания гормономодулирующей терапии. У 62 (37,8%) больных в связи с рецидивом НГЭ была выполнена повторная (second look) лапароскопия. При этом показаниями для повторной лапароскопии явились: рецидив эндометриoidных кист яичников (26,4%), болевой синдром (7,6%), ретроцервикальный эндометриоз (3,8%). По динамике показателей балльной оценки R-AFS после повторной лапароскопии оценивалась эффективность противорецидивной терапии. У больных с глубоким инфильтративным эндометриозом в качестве показателя эффективности послеоперационной терапии было принято считать наличие/отсутствие эндометриoidных инфильтратов при повторной лапароскопии.

Таблица 1.

Характеристика обследованных больных

Характеристики		Пациентки, получавшие аГнРГ (N=109)	Контрольная группа (без гормональной терапии) (N=55)	p
Средний возраст (лет)		29,5±4,7	28,9±5,12	p>0.05
Длительность бесплодия (годы)	первичное	5,7±1,3	3,4±2,1	p>0.05
	вторичное	2,9±0,9	4,1±2,5	p>0.05
Тип бесплодия				
– первичное		90 (82,6%)	39 (70,5%)	
– вторичное		19 (17,4%)	17 (30,5%)	
Кисты яичников n(%)		84(77%)	37(67,3%)	p>0.05
Средний диаметр кист яичников (см)		4,2±1,4	3,4±1,2	
Средний балл R-AFS.		44,4±4,6	28,8±5,4	p<0.05
НГЭ I-II (R-AFS) n (%)		15(13,7%)	9(16,4%)	
НГЭ III-IV (R-AFS) n (%)		94(86,3%)	46(83,6%)	
Инфильтративный эндометриоз n (%)		56(51,4%)	9(16,4%)	

Болевой синдром перед операцией n(%)	71(65,1%)	37(67,3%)	
Средний балл ВАШ	6,36±2,14	4,25±1,12	p>0.05
N=164 (100%)	n=109	n=55	

Согласно полученным данным, частота наступления беременности в естественном цикле после терапии аГн-РГ (трипторелин 3.75 мг; 17,7%) сопоставима с таковой у пациенток, не получавших послеоперационную гормонотерапию (14,6%), что не противоречит результатам исследований, опубликованных в 2014г (ESHRE). Однако частота невынашивания беременности среди пациенток без послеоперационной терапии оказалась в два раза выше, чем в группе больных, получавших терапию агонистами Гн-РГ (12,8% и 6,7% соответственно). Полученные нами результаты находят подтверждение в работах других авторов [6].

Сравнительный анализ результатов эффективности комбинированного лечения (хирургического лечения в сочетании с послеоперационной гормонотерапией) был проведен у 62 (37,8%) пациенток при повторной «Second look» лапароскопии. Общий балл R-AFS при повторной лапароскопии составил 43,76±2,18 и в 1,5 раза превышал общий балл, рассчитанный при первичной лапароскопии. Полное отсутствие макроскопических проявлений НГЭ при проведении повторных лапароскопий отмечено у 25 (15,2%) больных. При этом у 12 (7,3%) из числа пациенток с безрецидивным течением НГЭ проводилась адъювантная гормональная терапия агонистами Гн-РГ.

У пациенток, получающих агонисты Гн-РГ после хирургического лечения НГЭ, при выполнении повторной лапароскопии рецидива инфильтративного эндометриоза и/или образования эндометриоидного инфильтрата de novo (вновь) отмечено не было. При оценке выраженности болевого синдрома отмечено уменьшение частоты возникновения боли в 2 раза, а также уменьшение интенсивности боли в 3 раза через 6 месяцев после курса терапии аГн-РГ (трипторелином 3.75 мг). В контрольной группе отмечено двукратное увеличение частоты болевого синдрома через 6 месяцев после операции. Определено, что индекс фертильности был сопоставим в исследуемых группах пациенток. Среднее значение индекса фертильности у больных НГЭ составило 7,04±0,18 и соответствовало прогнозируемой частоте наступления беременности 32% в течение 12 месяцев и достоверно не превышало частоту наступления беременности у обследованных пациенток 28,8%.

Выводы

Использование аГн-РГ после оперативного лечения НГЭ позволяет достоверно снизить частоту невынашивания беременности, а также частоту и тяжесть рецидивов НГЭ. Примене-

ние аГнРГ приводит к достоверному уменьшению частоты и интенсивности болевого синдрома. При решении вопроса о выборе «длинного протокола ЭКО» с использованием аГн-РГ или применения аналогов Гн-РГ с последующим планированием беременности в естественном цикле, в качестве одного из прогностических факторов возможно рассматривать индекс фертильности (EFI). Однако данный вопрос требует дополнительного изучения и установки числовых коридоров для выбора наиболее эффективной схемы терапии.

Список литературы:

1. Ярмолинская, М.И. Опыт применения диеногеста в комбинированном лечении генитального эндометриоза / Ярмолинская М.И., Беженарь В.Ф. // Фарматека – 2013. – №3(256). – С. 48-51.
2. Ярмолинская, М.И. Значение генитального эндометриоза в патогенезе бесплодия / Ярмолинская М.И., Денисова В.М. // Ж. акуш. и жен. болезн. 2013. – Т.LXII, вып.6. – С.67-78.
3. Guzick D.S., Silliman N.P., Adamson G.D. et al. Prediction of pregnancy in infertile women based on the American Society for Reproductive Medicine's revised classification of endometriosis. *Fertil. Steril.* 1997; 67:822–9. ID: S0015028297813921.
4. Hughes E., Brown J., Collins J.J. et al. Ovulation suppression for endometriosis. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2007:CD000155.
5. Hart R.J., Hickey M., Maouris P., Buckett W. Excisional surgery versus ablative surgery for ovarian endometriomata. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2008:CD004992.
6. Vercellini P., Parazzini F., Pietropaolo G. et al. Pregnancy outcome in women with peritoneal, ovarian and rectovaginal endometriosis: a retrospective cohort study. *BJOG.* 2012; 119(12): 1538–1543.

НЕОНАТОЛОГИЯ И ПЕДИАТРИЯ

СИСТЕМА НАБЛЮДЕНИЯ ЗА ДЕТЬМИ С ПОСТГИПОКСИЧЕСКИМИ НАРУШЕНИЯМИ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТОЙ СИСТЕМЫ НА ПЕРВОМ ГОДУ ЖИЗНИ

**Харламова Н.В., Чаша Т.В., Кузьменко Г.Н., Горожанина Т.З.
ФГБУ «Ив НИИ М и Д им. В.Н. Городкова» Минздрава России**

Нарушения сердечно-сосудистой системы (ПН ССС) занимают одно из ведущих мест в структуре заболеваемости новорожденных, диагностируются у большинства детей, перенесших внутриутробную или перинатальную гипоксию [5]. Результаты исследований свидетельствуют, что симптоматика со стороны сердечно-сосудистой системы у части детей сохраняется длительно [6]. Система наблюдений за детьми с ПН ССС до конца не разработана и требует существенного дополнения.

Цель – предложить систему наблюдения за детьми с ПН ССС, начиная с антенатального этапа их развития.

Материалы и методы исследования – под наблюдением находилось 410 женщин в III триместре беременности и 478 новорожденных детей. Новорожденные были разделены на 3 группы: I группу составили 20 детей без признаков ПН ССС, II – 100 новорожденных с ПН ССС, находящихся в стабильном состоянии, III – 90 детей с ПН ССС, находящихся в критическом состоянии. Для оценки эффективности лечения ПН ССС дополнительно было обследовано 68 новорожденных с этой патологией (все дети в раннем неонатальном периоде перенесли критическое состояние).

Использовались клинические, инструментальные (ЭКГ и доплер-эхоКГ), лабораторные методы исследования (уровень мозгового натрийуретического пептида в крови новорожденных (Nt-proBNP), определение уровня оксида азота и молекул средней массы (МСМ) в плазме крови беременных женщин в 3 триместре беременности).

Результаты исследования и их обсуждение. У большинства доношенных новорожденных, перенесших внутриутробную гипоксию и находящихся в стабильном состоянии и у всех новорожденных в критическом состоянии диагностируются нарушения сердечно-сосудистой системы. В итоге обследования новорожденных II группы были выделены следующие варианты ПН ССС: транзиторная дисфункция миокарда с различной систолической функцией (42,0%), неонатальная легочная гипертензия и открытые фетальные коммуникации (23,0%),

нарушения ритма и проводимости (20,0%), а у 15,0% имелось сочетание неонатальной легочной гипертензии, транзиторной дисфункции миокарда и нарушений ритма и проводимости.

У новорожденных в критическом состоянии выявлялись сочетанные нарушения: у 68,9% – признаки транзиторной дисфункции миокарда сочетались с неонатальной легочной гипертензией, а у 31,1% – и с нарушениями сердечного ритма и проводимости.

Наше исследование показало, что к концу 1-го года жизни у всех обследованных детей исчезают клинические симптомы заболевания. Однако, более, чем у половины обследованных детей к году жизни выявляются патологические изменения на ЭКГ и/или на доплер-эхоКГ. Нормализация ЭКГ была только у 42,9% детей II группы и у 17,9% – III группы, нормализация доплер-эхоКГ показателей – у 40,0 и 50,0% детей, соответственно.

Для детей II группы к концу 1 года жизни были характерны: нарушения автоматизма (25,7%), в том числе синусовая тахикардия (20,0%); нарушение проводимости (24,7%): замедление атриовентрикулярной проводимости и атриовентрикулярная блокада 1 степени (17,1%); нарушения реполяризации миокарда левого желудочка (45,7%), перегрузка правого желудочка (17,1%); повышение систолической функции миокарда (45,7%). У детей III группы к концу 1 года жизни чаще определялись нарушения реполяризации (66,7%), перегрузка левого желудочка (15,4%), в 22,5% случаев выявлялось открытое овальное окно.

Проведенный анализ показал, что сохранению ПН ССС к 1 году жизни у детей способствовали выраженные перинатальные поражения ЦНС (церебральная ишемия 2 и 3 степени), агрессивная терапия в отделении реанимации и интенсивной терапии, нарушение систолической функции и реполяризации миокарда. У детей в стабильном состоянии, кроме того – асфиксия при рождении и наличие сочетанного варианта кардиоваскулярных нарушений.

По нашим данным, выздоровлению детей в стабильном состоянии предшествовали высокий уровень мозгового натрийуретического пептида. У детей с уровнем Nt-proBNP выше 185 фмоль/мл в первые сутки жизни нормализация клинико-функциональных параметров сердечно-сосудистой системы регистрировалась у году жизни чаще, чем у детей с более низкими показателями Nt-proBNP. Достаточно высокий уровень Nt-proBNP, по нашему мнению, способствует нормализации нарушенной эндотелиальной функции, которая регистрируется у новорожденных с ПН ССС [4], обеспечивает оптимальное вазодилатирующее и мочегонное действие, тем самым приводит к быстрому исчезновению симптомов ПН ССС и выздоровлению ребенка.

Изучение механизмов формирования ПН ССС у детей на антенатальном этапе показало, что их развитие сопряжено с изменением уровня нитритов и молекул средней массы в крови матерей в III триместре беременности. Проведенное исследование показало различие уровня

нитритов и МСМ в крови женщин в III триместре беременности, родивших детей с ПН ССС и без таковых. Так, среднее содержание нитритов у беременных, родивших детей без ПН ССС составило 7,39 мкмоль/л. В большинстве случаев (80,0%) оно колебалось от 5,92 до 10,30 мкмоль/л. Среднее содержание МСМ в этой группе составляло $0,268 \pm 0,02$ е. о. п. Указанные значения нитритов и МСМ в крови женщин с хронической внутриутробной гипоксией плода в III триместре беременности, по нашему мнению, являются оптимальными для того, чтобы у плода не развивались ПН ССС.

В зависимости от уровня нитритов в плазме крови пациентки, родившие детей с ПН ССС, были разделены на 3 подгруппы: у 66,7% женщин он составил менее 5,92 мкмоль/л (в среднем $3,99 \pm 0,14$ мкмоль/л); у 21,2% – выше 10,3 мкмоль/л (в среднем $15,50 \pm 0,63$ мкмоль/л); у 12,1% – $7,54 \pm 0,34$ мкмоль/л (нормальные значения). При обследовании новорожденных установлено, что выраженность кардиальной симптоматики у них ассоциируется с уровнем нитритов в крови их матерей в III триместре беременности: у детей от матерей с низким содержанием нитритов клинико-функциональные нарушения со стороны сердечно-сосудистой системы регистрировались чаще. Только у новорожденных этой подгруппы (36,4%) при ЭКГ выявлялись выраженные признаки нарушения реполяризации миокарда левого желудочка и перегрузки правого предсердия. При доплер-эхоКГ у 39,5% детей выявлено снижение систолической функции миокарда левого желудочка, сопровождающееся дилатацией полостей, у 37,3% – повышение систолической функции. У 32,5% детей зарегистрированы открытые фетальные коммуникации со сбросом крови, преимущественно, слева направо, что свидетельствовало о сохраняющейся легочной гипертензии.

Обследование детей, рождённых от матерей с высоким содержанием нитритов, показало, что клинико-функциональные симптомы ПН ССС у них были менее выраженными. У новорождённых от матерей с «нормальным» содержанием нитритов клиническая симптоматика была представлена такими признаками, как акроцианоз (25,0%), цианоз носогубного треугольника (62,5%), приглушенность тонов сердца (50,0%), однако ни у одного ребенка этой подгруппы не было выявлено периорального и разлитого цианоза, реже встречались нарушения ритма сердца (10,0%).

Установлено, что снижение содержания нитритов в крови беременных сопровождается повышением уровня МСМ, что способствует возникновению выраженных кардиальных нарушений у новорождённых детей. Следовательно, определение уровня оксида азота и МСМ в крови женщин в III триместре беременности играет важную роль в прогнозировании формирования ПН ССС у их новорожденных детей. Наше исследование показало, что у пациенток, родивших детей с ПН ССС, показатели МСМ составили в среднем $0,330 \pm 0,02$ е. о. п., что было значимо выше, чем у женщин, родивших детей без ПН ССС ($p < 0,02$). При этом уро-

вень МСМ зависел от концентрации нитритов в крови матери: у беременных с низким и нормальным содержанием нитритов уровень МСМ был значимо выше ($p < 0,02$), чем у пациенток контрольной группы. У беременных, содержание нитритов в крови которых было повышенным, уровень МСМ значимо не отличался от такового у женщин контрольной группы ($0,289 \pm 0,015$ е. о. п.). Подробная клинико-функциональная характеристика детей в зависимости от уровня нитритов и МСМ у их матерей представлена в работе [1].

Выявленный эндотоксикоз у беременных позволил предположить положительный эффект при использовании препарата янтарной кислоты. Лечение «Лимонтаром» начиналось при сроке гестации 35–36 недель, препарат назначался в дозе 1 таблетка 1 раз в сутки (курс – 14 дней) в комплексе с общепринятой медикаментозной терапией. Показано, что использование «Лимонтара» в комплексном лечении беременных с хронической внутриутробной гипоксией плода снижает частоту ПН ССС у новорождённых в 2,3 раза. Указанное положительное действие реализуется за счёт улучшения метаболизма в организме матери во время беременности, критерием чего является нормализация уровня оксида азота и МСМ.

Для лечения новорожденных детей с ПН ССС, вышедших из критического состояния, предложен немедикаментозный способ мягкого вибромассажа с моделированием невесомости при помощи лечебно-реабилитационной кровати «Сатурн-90». Метод применяли с 15–17-го дня жизни на фоне стандартной медикаментозной терапии. Обследование детей после курса лечения показало, что включение в курс терапии ПН ССС новорожденных, перенесших критическое состояние, сеансов кровати «Сатурн» способствует купированию клинических симптомов, улучшению и/или нормализации электрокардиографических и доплерэхокардиографических показателей, положительно влияет на функциональное состояние эндотелия [3].

Таким образом, предложена система наблюдения за детьми с ПН ССС с антенатального этапа, включающая:

- 1). Выявление беременных с хронической внутриутробной гипоксией плода. Выполнение биохимического исследования периферической крови у беременных с хронической внутриутробной гипоксией плода в сроке гестации 35–36 недель, определяется уровень конечных продуктов окисления оксида азота (нитрит-ионов). При уровне нитрит-ионов менее 5,92 мкмоль/л или более 10,30 мкмоль/л прогнозируют ПН ССС у новорожденных.

- 2). Женщинам группы риска формирования патологии сердечно-сосудистой системы у новорожденных, имеющих уровень нитрит-ионов ниже 5,92 мкмоль/л или выше 10,30 мкмоль/л, назначается препарат янтарной кислоты. Применение «Лимонтара» способствует нормализации содержания метаболитов оксида азота и МСМ, что приводит к снижению частоты ПН ССС у новорождённых в 2,3 раза.

3). Рекомендуется дополнить стандарт обследования детей в неонатальном периоде проведением ЭКГ, так как это позволит своевременно выявить патологические изменения в миокарде и начать коррекцию нарушений. Для улучшения наблюдения за детьми с ПН ССС предлагается выделять варианты этих нарушений. Дети с сочетанными вариантами ПН ССС требуют повышенного внимания педиатра и детского кардиолога.

4). Для прогнозирования исходов ПН ССС определяется уровень мозгового натрийуретического пептида в периферической крови детей в возрасте 4–6 дней жизни. При его значении менее 185 фмоль/мл прогнозируется сохранение кардиальной симптоматики более 1 года. Это предполагает проведение дополнительных курсов кардиотрофической терапии у этих детей на первом году жизни.

5). В комплексную терапию ПН ССС предлагается включить метод мягкого вибромассажа с моделированием невесомости с использованием лечебно-реабилитационной кровати «Сатурн-90».

Предложенная система позволила снизить частоту и тяжесть постгипоксических нарушений сердечно-сосудистой системы у новорожденных и детей 1 года жизни.

Список литературы:

1. Исследование содержания нитритов и молекул средней массы у женщин с хронической внутриутробной гипоксией плода в III триместре беременности для прогнозирования постгипоксической кардио-патии у новорожденных детей / Н.В. Харламова, Т.В. Чаша, Н.А. Шилова, Г.Н. Кузьменко // *Клин. лаб. диагностика.* – 2005. – № 7. – С. 11–14.

2. Малахова М. Я., Юркевич О. И. Эндогенная интоксикация при гестозах // *Эндогенные интоксикации: тез. межд. симп.* – СПб., 1994. – С. 38–39.

3. Обоснование использования лечебно-реабилитационной кровати «Сатурн-90» для лечения новорожденных с постгипоксическими нарушениями сердечно-сосудистой системы / Н. В. Харламова, Т. В. Чаша, И. Г. Попова // *Врач-аспирант.* – 2010. – № 5.1 (42). С. 221–227.

4. Отдельные показатели функционального состояния эндотелия у новорожденных в критическом состоянии / Харламова Н.В., Чаша Т.В., Кузьменко Г.Н., Попова И.Г., Филиппов С.Э. // *Сибирский медицинский журнал.* – 2011. – №3. – С.80-83.

5. Транзиторная ишемия миокарда у новорожденных с респираторной патологией / Д. С. Крючко [и др.] // *Вопросы практической педиатрии.* – 2008. – Т. 3, № 5. – С. 92–96.

6. Физиология и патология сердечно-сосудистой системы у детей первого года жизни / под ред. М. А. Школьниковой, Л. А. Кравцовой. – М.: Медпрактика, 2002. – 160 с.

АНАЛИЗ ПРОГНОСТИЧЕСКОЙ ЗНАЧИМОСТИ АНТИМИКРОБНОГО ПЕПТИДА КАТЕЛИЦИДИНА LL 37 У ГЛУБОКОНЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ С ВРОЖДЕННОЙ ПНЕВМОНИЕЙ

Ананьева М. А., Чаша Т. В., Шилова Н. А., Попова И.Г., Кузьменко Г. Н.

ФГБУ «Ив НИИ М и Д им. В. Н. Городкова» Минздрава России

Актуальность. Несмотря на высокие достижения современной медицины в области перинатальных технологий и совершенствование методов неонатальной реанимации и интенсивной терапии глубоконедоношенных новорожденных, именно данная категория пациентов представляет наиболее уязвимую в плане жизнеспособности и инвалидизации группу детей [2,6].

Одной из наиболее распространенных патологий неонатального периода у глубоконедоношенных новорожденных являются заболевания органов дыхания, что обусловлено выраженной морфо-функциональной незрелостью дыхательной системы, дефицитом системы сурфактанта, способствующими развитию респираторного дистресс-синдрома [2,3]. Эти дети довольно часто развиваются в условиях внутриутробного инфицирования с развитием врожденной пневмонии.

Значительные успехи в области выхаживания маловесных пациентов, к сожалению, не способствуют снижению летальности от врожденной пневмонии у глубоконедоношенных младенцев, поэтому необходим поиск новых объективных критериев, позволяющих проводить раннее прогнозирование исходов данного заболевания с целью своевременной коррекции проводимой терапии и улучшения результатов выхаживания этих детей.

В настоящее время определенный интерес представляет изучение роли факторов неспецифической (врожденной) защиты организма недоношенных детей от инфекции, представителями которых являются эндогенные антимикробные пептиды (АМП) [1,4]. АМП способны непосредственно убивать микроорганизмы, действуя как эндогенные, природные антибиотики. Одним из представителей АМП является человеческий кателицидин LL 37 (КЦ LL 37). Он содержится, главным образом, в гранулах нейтрофилов, но также выделен в эпителиальных клетках, в том числе и легочной ткани [11]. КЦ LL 37 проявляет антимикробную активность как против грамотрицательных, так и против грамположительных бактерий, грибов, некоторых вирусов и простейших. Известно, что КЦ LL 37 функционирует в качестве хемотаксического агента для нейтрофилов, моноцитов и Т-клеток [10]. Кроме того, LL 37 является также важным фактором реэпителизации ран, также была показана его ангиогенная активность *in vivo* и *in vitro*. [9,10]. У новорожденных отмечено повышение уровня антимикробного КЦ LL 37 при язвенно-некротических энтероколитах, сепсисе,

воспалительных заболеваниях легких, в том числе при врожденной пневмонии [5,7,8].

Учитывая то, что содержание КЦ LL 37 у глубоконедоношенных новорожденных практически не изучено, мы провели исследование уровня этого пептида при врожденной пневмонии у данной категории детей.

Цель исследования

Оценить прогностическую значимость кателицидина LL 37 в фарингеальном аспирате у глубоконедоношенных новорожденных с различными исходами врожденной пневмонии.

Материалы и методы исследования

Был обследован 61 глубоконедоношенный новорожденный с врожденной пневмонией. В зависимости от исходов заболевания все дети были разделены на 2 группы: 1 группу составили 49 выживших детей, 2–12 умерших пациентов. Лечение и обследование детей осуществлялось в соответствии с методическим письмом «Интенсивная терапия и принципы выхаживания детей с экстремально низкой и очень низкой массой тела при рождении» (№15-0/10/2-11336, утверждено Минздравсоцразвития РФ от 16.11.2011 г.).

Непосредственным материалом для биохимического исследования служили фарингеальные аспираты (забор осуществлялся однократно на 1-2 день жизни). Содержание кателицидина определяли методом ИФА реактивами фирмы Hycult biotech (Нидерланды) на автоматическом анализаторе ELx808, фирма «BIO-TEK INSTRUMENTS» (США). Результат выражался в нг/мл.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием современных методов медицинской статистики. Анализ и описание количественных данных проводился с учетом ненормального распределения признака.

Полученные результаты. Анализ материнского анамнеза показал, что большинство матерей глубоконедоношенных детей с врожденной пневмонией имели отягощенный соматический и акушерско-гинекологический анамнез и относились к группе высокого риска по осложненному течению беременности, развитию преждевременных родов и формированию различной перинатальной патологии у плода.

Гестационно более зрелыми (28–31-я неделя) оказались новорожденные из группы выживших пациентов (83,7 и 33,3% в 1 и 2 группах соответственно, $p_{1-2} < 0,05$). Дети, умершие от врожденной пневмонии, значимо чаще рождались с ЭНМТ, чем выжившие (48,9 и 91,7% в 1 и 2 группах соответственно; $p_{1-2} < 0,05$).

Все новорожденные с врожденной пневмонией родились в тяжелом состоянии, обусловленном дыхательной недостаточностью, выраженной незрелостью, неврологической симптоматикой, и потребовали проведения первичных реанимационных мероприятий в родильном зале.

Большей части детей с врожденной пневмонией проводилось лечение препаратом экзогенного сурфактанта «Куросурф». Однако в группе выживших новорожденных в большинстве случаев (44–89,8%) было достаточно однократного введения сурфактанта для достижения положительного клинического эффекта, в группе же умерших детей в 4 (33,3%) случаях потребовалось повторное введение сурфактанта в связи с отсутствием положительной динамики или нарастанием тяжести дыхательной недостаточности ($p_{1-2} < 0,05$). Респираторная терапия дыхательной недостаточности с самого рождения была показана всем обследованным детям. Большинству новорожденных обеих групп потребовалось проведение традиционной ИВЛ в качестве стартового метода респираторной терапии (70,3 и 100% соответственно; $p_{1-2} > 0,05$), однако неинвазивная ИВЛ методом назального СРАР в качестве стартового метода кислородотерапии была возможна лишь для выживших детей.

Все пациенты с врожденной пневмонией помимо дыхательных нарушений имели перинатальное поражение центральной нервной системы, которое в большинстве случаев имело гипоксический генез (85,7 и 91,7% в 1 и 2 группах соответственно; $p_{1-2} > 0,05$). Внутрочерепные кровоизлияния также диагностировались у всех обследованных. Наиболее часто в обеих группах выявлялись ВЖК II степени (89,8 и 66,7% соответственно; $p_{1-2} > 0,05$), однако более тяжелые внутрочерепные кровоизлияния (ВЖК III степени, кровоизлияние в заднюю черепную ямку) значимо чаще имели место у умерших детей по сравнению с выжившими (12,2 и 58,3%; $p_{1-2} < 0,05$).

Сопутствующая патология имела место у всех обследованных новорожденных. Постгипоксическая кардиопатия была диагностирована в 100% случаев. Анемия недоношенных выявлялась у большинства детей с врожденной пневмонией, однако легкая и среднетяжелая анемия значимо чаще имелись у выживших детей, тогда как тяжелая – значимо чаще у умерших (48,9 и 91,7% в 1 и 2 группах соответственно; $p_{1-2} < 0,05$).

Другие формы локальной инфекционно-воспалительной патологии диагностировались у большинства новорожденных с врожденной пневмонией и наиболее часто были представлены острым пиелонефритом и некротизирующим энтероколитом, реже – гепатитом, омфалитом, конъюнктивитом.

Анализ содержания КЦ LL 37 в фарингеальном аспирате в 1–2 сутки жизни показал, что его уровень был значимо выше в группе выживших пациентов по сравнению с умершими новорожденными (14,8 и 7,9 нг/мл соответственно; $p_{1-2} < 0,05$), что позволило предположить наличие взаимосвязи между значением этого антимикробного фактора в фарингеальном аспирате и исходом врожденной пневмонии.

Путем проведения ROC-анализа нами было доказано, что уровень антимикробного КЦ LL 37 в фарингеальном аспирате является прогностическим признаком благоприятного и

неблагоприятного исходов врожденной пневмонии у глубоконедоношенных детей.

Относительный риск (Relative Risk) летального исхода врожденной пневмонии у глубоконедоношенных детей с более низким содержанием (менее 10,2 нг/мл) КЦ LL 37 в фарингеальном аспирате по сравнению с новорожденными с более высоким его уровнем (более 10,2 нг/мл) составил 13,5 (1,9–96,5), что соответствует $p = 0,0002$. Следовательно, вероятность гибели от врожденной пневмонии глубоконедоношенных детей с более низкой концентрацией КЦ LL 37 в фарингеальном аспирате выше в 13,5 раза.

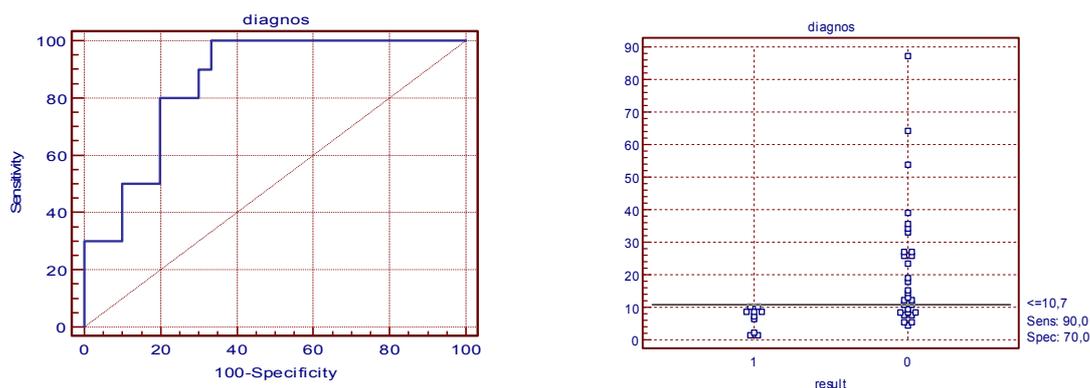


Рис. 4. ROC-анализ содержания кателицидина LL 37 в фарингеальном аспирате у выживших и умерших от врожденной пневмонии глубоконедоношенных новорожденных: 1 – умершие новорожденные; 0 – выжившие новорожденные

Таким образом, исследование содержания антимикробного кателицидина 37 в фарингеальном аспирате у глубоконедоношенных новорожденных может быть использовано для раннего прогнозирования возможных исходов врожденной пневмонии и своевременной коррекции проводимого лечения.

Кроме того, учитывая, что в настоящее время уже осуществлен искусственный синтез некоторых антимикробных пептидов, в частности, кателицидина LL 37, и рассматривается возможность их использования в качестве нового класса антибактериальных препаратов, то определение содержания кателицидина 37 в фарингеальном аспирате у глубоконедоношенных новорожденных в будущем может служить обоснованием для назначения экзогенного кателицидина с лечебной целью детям из группы риска по неблагоприятному исходу врожденной пневмонии.

Список литературы:

1. Абатуров, А. Е. Катионные антимикробные пептиды системы неспецифической защиты респираторного тракта: дефензины и кателицидины. Дефензины – молекулы,

- переживающие ренессанс / А. Е. Абатуров // *Здоровье ребенка*. – 2011. – № 7 (34). – С. 1–11.
2. Байбарина, Е. Н. Переход на новые правила регистрации рождения детей в соответствии с критериями, рекомендованными Всемирной организацией здравоохранения: исторические, медико-экономические и организационные аспекты / Е. Н. Байбарина, Д. Н. Дегтярев // *Рос. вестн. перинатологии и педиатрии*. – 2011. – № 6. – С. 6–9.
3. Ионов, О. В. Сурфактантная терапия в комплексном лечении респираторной патологии у глубоконедоношенных детей / О. В. Ионов, А. Ю. Рындин, А. Г. Антонов // *Рос. вестн. перинатологии и педиатрии*. – 2013. – № 3. – С. 108–114.
4. Кулакова, Е. В. Эндогенные антимикробные полипептиды – факторы неспецифической защиты организма / Е. В. Кулакова, В. М. Елизарова, А. Н. Пампура // *Рос. стоматологический журн.* – 2012. – № 6. – С. 42–45.
5. Прогностическая значимость кателицидина у новорожденных / С. В. Минаев, А. Н. Обедин, Ю. Н. Болотов [и др.] // *Педиатрическая фармакология*. – 2012. – № 9 (3). – С. 65–67.
6. Руденко, Н. В. Состояние здоровья недоношенных детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении / Н. В. Руденко, С. Н. Бениова // *Тихоокеанский медицинский журн.* – 2012. – № 3. – С. 34–36.
7. Содержание антимикробного пептида кателицидина LL37 у глубоконедоношенных новорожденных с респираторным дистресс-синдромом и врожденной пневмонией / Н.А. Шилова, Т.В. Чаша, А.И. Малышкина [и др.] // *Педиатрия. Журнал им. Г.Н. Сперанского*. – 2014. – № 1(93). – С. 7–10.
8. Содержание антимикробного пептида кателицидина у глубоконедоношенных новорожденных с врожденной пневмонией / Н.А. Шилова, Т.В. Чаша, А.И. Малышкина [и др.] // *Российский педиатрический журнал*. – 2014. – № 2. – С. 15–18.
9. An angiogenic role for the human peptide antibiotic LL 37/hCAP-18 / R. Kozzulla, G. von Degenfeld, C. Kupatt [et al.] // *J. Clin Invest.* – 2003. – Vol. 111 (11). – P. 1665–1672.
10. Duplantier, A. J. The Human Cathelicidin Antimicrobial Peptide LL-37 as a Potential Treatment for Polymicrobial Infected Wounds / A. J. Duplantier, M. L. van Hoek // *Front Immunol.* – 2013. – Jul, № 3–4. – P. 143.
11. First line of defense in early human life / H. Yoshio, H. Lagercrantz, G. H. Gudmundsson, B. Agerberth // *Semin. Perinatol.* – 2004. – Aug, vol. 28 (4). – P. 304–311.

ХАРАКТЕРИСТИКА ПЕРИНАТАЛЬНЫХ ПОРАЖЕНИЙ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ ГИПОКСИЧЕСКОГО ГЕНЕЗА У НОВОРОЖДЕННЫХ, РОДИВШИХСЯ ПОСЛЕ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОГО ОПЛОДОТВОРЕНИЯ

Гаджимурадова Н.Д., Пыхтина Л.А., Филькина О.М.

ФГБУ «Ив НИИ М и Д им. В.Н. Городкова» Минздрава России

В настоящее время частота бесплодных браков в Российской Федерации достигает 20%, что, по данным ВОЗ, является критическим уровнем, влияющим на демографические показатели [15,17]. В настоящее время наиболее эффективным методом лечения мужского и женского бесплодия является программа экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) [14,18]. По данным различных авторов, дети от беременностей, зачатых с помощью ЭКО, чаще рождаются с низкой массой тела, перинатальными поражениями центральной нервной системы (ПП ЦНС) гипоксического генеза, задержкой внутриутробного развития, с высоким риском развития врожденных пороков и хромосомных аномалий, нарушений соматического здоровья, нервно-психического и физического развития [4,5,6,8,9,12]. Обсуждая особенности состояния здоровья детей, рожденных в результате применения ЭКО, в течение неонатального периода, обращают внимание на то, что частота и тяжесть патологии особенно велики у детей от многоплодной беременности [5,11]. Фактор многоплодия способствует рождению большей доли недоношенных и маловесных детей [5,10,11]. Увеличение удельного веса недоношенных детей из многоплодных беременностей, естественно, создает реальные предпосылки для возникновения у них неврологической патологии, в частности, церебральных гипоксических повреждений ЦНС и, как следствие, ранней перинатальной смертности или инвалидности с детства [1,2,3,15]. При этом, имеющиеся литературные данные, обобщающие показатели здоровья у детей, родившихся после ЭКО, в зависимости от плодности и доношенности беременности разрозненны и не систематизированы, отсутствует полная картина состояния здоровья таких детей, что и определило актуальность данного исследования.

Цель исследования – дать характеристику перинатальных поражений центральной нервной системы гипоксического генеза у новорожденных, родившихся после ЭКО, в зависимости от плодности и доношенности беременности.

Пациенты и методы

Проведено нерандомизированное, когортное, ретроспективное, сплошное исследование 438 детей раннего неонатального периода, родившихся после ЭКО, в ФГБУ «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства имени В.Н.Городкова» МЗ РФ по программе ЭКО за 2012–2013 гг. Институт является учреждением родовспоможения III уровня, где родоразрешаются женщины из группы высокого риска перинатальной и мате-

ринской смертности. Оценка состояния здоровья новорожденных проводилась по шкале Апгар, результатам клинического и неврологического обследований, по данным антропометрических показателей по региональным перцентельным таблицам и регрессиональным шкалам. Одним из наиболее часто встречающихся диагнозов явилось ПП ЦНС гипоксического генеза различной степени тяжести. Диагноз устанавливали на основании клинико-лабораторных и инструментальных методов в соответствии с классификацией ПП ЦНС у новорожденных, принятой Российской ассоциации специалистов перинатальной медицины в 2000 году.

Были выделены 2 группы детей: I группу составили дети от одноплодной беременности (n=262), II группу – дети от многоплодной беременности (n=176). В каждой группе были выделены 2 подгруппы: А – доношенные дети (IA – n=179; IА – n=83); Б – недоношенные дети (IB – n=31; IIВ- n=145).

Статистическую обработку материалов проводили с помощью пакета программ Statistica 6.1.

Результаты и обсуждение

По нашим данным, от одноплодной беременности родилось 46,7% детей; от многоплодной – 53,3%, из них двухплодная беременность составляла 47,1%, трехплодная – 6,2%. По литературным данным 30-80% беременностей, наступивших в результате ЭКО, являются многоплодными [17], частота естественно наступивших многоплодных беременностей составляет 1–2% всех родов [10].

По оценке некоторых авторов, число преждевременных родов после проведения циклов ЭКО наблюдается в 30–60%, что значительно превышает данный показатель в популяции (6%) [7,14]. В нашем исследовании от одноплодной беременности доношенными родилось 85,2% детей, число недоношенных младенцев было достоверно меньше и составило 14,7% (p=0,0001). Напротив, от многоплодных беременностей чаще рождались недоношенные дети (63,6%) и достоверно реже доношенные (36,4%, p=0,0001). Надо отметить, что от двухплодной беременности доношенными родились 41,3% детей, недоношенными – 58,7%; тогда как все младенцы, родившиеся от трехплодной беременности, были недоношенные. Наши данные согласуются с результатами, полученными В.С.Корсак, где он констатирует, что вероятность преждевременных родов при двойнях увеличивается до 56,1%, при тройнях – до 100% [7].

По данным различных авторов в структуре неонатальной заболеваемости у детей, родившихся после ЭКО, с наибольшей частотой диагностируются ПП ЦНС гипоксического генеза (36–100%), причем 12-36% из них приходятся на тяжелые поражения ЦНС [1,8,9,10,11,12, 16]. ПП ЦНС среди этой категории детей чаще проявляются синдромом угнетения (53-78%) и синдромом нервно-рефлекторной возбудимости (61-89%) [1,8,9,10,11,12,16]. В нашем исследовании мы решили проанализировать частоту встречаемости ПП ЦНС гипоксического

генеза у детей, родившихся после ЭКО, за два года наблюдения.

Выявили, что среди всех обследованных младенцев, родившихся после ЭКО, церебральная ишемия регистрировалась у 61,9% детей, I степень тяжести определялась у 43,5%, II степень – у 53,9%, III степень – у 2,6%. Внутричерепные кровоизлияния определялись у 50,2% новорожденных и были представлены в 65,4% случаев ВЖК I степени, в 18,4% случаев – ВЖК II степени и у 16,2% детей – двухсторонним ВЖК I–II степени.

Учитывая, что частота и тяжесть ПП ЦНС гипоксического генеза определяется плодностью и доношенностью беременности, все дети были поделены на 4 группы: IA; IIА; IB; IIВ.

Установили, что у детей IA группы церебральная ишемия диагностировалась в 24,0% случаев, при этом у большей их половины выявлялась I степень тяжести (60,5%), у каждого третьего ребенка – II степень. Внутричерепные кровоизлияния определялись лишь у 3,9% детей и были представлены ВЖК I степени. Ведущим клиническим синдромом в этой группе был синдром возбуждения (95,4%) (табл.1).

По некоторым данным ВЖК I степени у доношенных новорожденных, чаще обусловлены хронической внутриутробной гипоксией плода, врожденными аномалиями развития сердца, антенатальной задержкой развития плода, синдромом аспирации мекония, отягощенным течением беременности и родов [2, 3]. Большая часть диагностируемых церебральных нарушений I-II степени у новорожденных, родившихся после ЭКО, носит транзиторный характер и наблюдается в течение первой недели жизни в виде синдрома возбудимости или угнетения функций ЦНС [2,3].

Во IIА группе детей церебральная ишемия регистрировалась у большей половины новорожденных, что было достоверно больше, чем в IA группе (74,7% и 24,0% соответственно, $p=0,001$). Внутричерепные кровоизлияния во IIА группе выявлялись у 20,9% младенцев и также, как в IA группе, у всех были представлены ВЖК I степени. У большинства детей IIА группы регистрировался синдром возбуждения (87,1%), синдром угнетения имел место у 12,9% детей (табл.1).

В IB группе церебральную ишемию перенесли 90,3% новорожденных, при этом у большей их половины регистрировалась I степень тяжести (60,7%), II степень определялась у каждого третьего ребенка, III степень имела место у 7,1% детей. Внутричерепные кровоизлияния диагностировались в 60,7% случаев и были представлены преимущественно ВЖК I степени (70,6%), при этом 2-х стороннее ВЖК I-II степени определялось у каждого третьего ребенка. В этой группе практически с одинаковой частотой регистрировались синдромы угнетения и возбуждения (46,4 и 53,6%) (табл.1).

Наиболее неблагоприятные показатели частоты встречаемости ПП ЦНС гипоксического генеза наблюдались у детей IIВ группы. Церебральная ишемия в этой группе имела место у

95,2% новорожденных и характеризовалась в основном II степенью тяжести (71,0%), что достоверно больше, чем у детей IB группы ($p=0,02$). Внутричерепные кровоизлияния диагностировались в 70,0% случаев и были представлены ВЖК I степени у 39,1% детей, II степень регистрировалась у 18,1% новорожденных, 2-х стороннее ВЖК I-II степени – у 12,3%. В этой группе детей, в отличие от других групп, чаще определялись синдром угнетения (54,4%) и синдром внутричерепной гипертензии (0,72%), но без достоверной разницы (табл. 1).

Таблица 1.

Характеристика перинатальных поражений ЦНС у новорожденных, родившихся после ЭКО

Показатели	IA		IB		IIA		IIB	
	n= 179		n=31		n=83		n=145	
<i>Церебральная ишемия (P 91.0)</i>	43	24,0	28	90,3	62	74,7 ***	138	95,2
I степени	26	60,5	17	60,7	40	64,5	35	25,4 ++
II степени	17	39,5	9	32,1	22	35,5	98	71,0++
III степени	0	0	2	7,1	0	0	5	3,6
<i>Внутричерепные кровоизлияния (P52)</i>	10	23,3	17	60,7	13	20,9	96	70,0
ВЖК I степени	10	100	12	70,6	13	100	54	39,1
ВЖК II степени	0	0	0	0	0	0	25	18,1
ВЖК 2х стороннее (I-II степени)	0	0	5	29,4	0	0	17	12,3
<i>Клинические синдромы</i>	43	24,0	28	90,3	62	74,7	138	95,2
угнетения	2	4,7	13	46,4	8	12,9	75	54,4
возбуждения	41	95,4	15	53,6	54	87,1	62	44,9
внутричерепной гипертензии	0	0	0	0	0	0	1	0,72

Примечание: * достоверность различий показателей между группами IA и IIA – *** $p=0,001$;
+ достоверность различий показателей между группами IB и IIB – ++ $p=0,01$

Таким образом, дана характеристика рождаемости детей, родившихся после ЭКО, в зависимости от плодности и доношенности беременности. Выявили, что обследуемые дети практически с одинаковой частотой рождались как от одноплодной, так и многоплодной беременности. При этом от одноплодной беременности чаще рождались доношенные дети, тогда

как от многоплодной – недоношенные дети. Установили, что среди всех детей, родившихся после ЭКО, ППЦНС гипоксического генеза составила 61,9%, при этом среди доношенных детей этот показатель соответствовал 40,0%, среди недоношенных – 94%. Согласно литературным данным частота встречаемости ПП ЦНС гипоксического генеза среди доношенных новорожденных, родившихся естественным путем, колеблется от 15 до 60%, у недоношенных – от 65 до 85% [2,3,13].

Показали, что частота и тяжесть ПП ЦНС у детей, родившихся после ЭКО, обусловлены многоплодием и недоношенностью беременности.

Следовательно, при проведении программы ЭКО необходимо способствовать снижению частоты многоплодия, преждевременных родов, что позволит уменьшить частоту встречаемости ПП ЦНС гипоксического генеза.

Список литературы:

1. Афонин А. А. *Адаптация и развитие детей, рожденных женщинами с индуцированной беременностью и обоснование системы превентивных мер и реабилитационных мероприятий: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. – Ростов на Дону, 1994. – 348 с.*

2. Барашнев Ю.И., Розанов А.В., Панов В.О. *Роль гипоксическитравматических повреждений головного мозга в формировании инвалидности с детства // Росс. вестн. перинатол. и педиатр., 2006, №5, с. 41–46.*

3. Брыксина Е.Ю., Брыксин В.С., Буштырева И.О., Буштырев В.А., Ониангет Е.П. *Патогенетические аспекты перинатального поражения центральной нервной системы и особенности неврологического статуса недоношенных детей // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 4. – С. 410.*

4. Горустович Ю.В., Войтович Т.Н., Ефименко С.Е. *Особенности течения раннего неонатального периода у детей, рожденных в результате ЭКО // Медицинские новости. 2014.- №2(233). – С. 62-64*

5. Евсюкова И.И., Маслянюк Н.А. *Состояние новорожденных и их дальнейшее развитие при многоплодной беременности после ЭКО // Пробл. репродукции. – 2005. – № 2. – 49-53.*

6. Ероян Л. Х., Курцер М. А., Краснопольская К. В. *Перинатальные исходы у пациенток после ЭКО и переноса // Акушерство и гинекология. – 2003; 2: 60-61.*

7. Корсак В. С. *Экстракорпоральное оплодотворение в терапии бесплодия: Автореф. дис. ... докт. мед. наук. – СПб., 1999. – 31 с.*

8. Кузнецова В. С. *Состояние здоровья детей от матерей, лечившихся по поводу бесплодия: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. – Воронеж, 2005. – 24 с.*

9. Локшин В.Н. Клинико – статистическая характеристика здоровья детей, зачатых в результате ЭКО // Проблемы репродукции. – 2005. – Т. 11, №2. – С. 54-55.
10. Мансимова В.О. Состояние здоровья и качество жизни недоношенных детей грудного возраста, родившихся после экстракорпорального оплодотворения: автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – Москва, 2011. – 21 с.
11. Маслянюк Н.А. Состояние новорожденных детей и их дальнейшее развитие при многоплодной беременности после экстракорпорального оплодотворения: автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – Москва, 2011. – 21 с.
12. Новикова Н.О., Ипполитова Л.И. Особенности раннего неонатального периода у детей после экстракорпорального оплодотворения // Вестник новых медицинских технологий. – 2013 – т. XX, № 2 – С. 271.
13. Перинатальные поражения нервной системы и их последствия у детей: клиника, прогнозирование, диагностика, профилактика и коррекция, соматическое здоровье О. М. Филькина, Т. В. Чаша, Т. В. Самсонова, Н. Ю. Сотникова, М. Э. Беликова, А. В. Кудряшова, Е. А. Воробьева, Н. В. Долотова, О. Ю. Кочерова, Л.А. Пыхтина, Т. Г. Шанина, Е. А. Боброва. – Иваново, 2007. – 240 с.
14. Регистр Российской ассоциации репродукции человека. Вспомогательные репродуктивные технологии в России: Отчет за 2006 г. // Проблемы репродукции. – 2008; 6.
15. Стасова Ю.В., Терещенко В.А. Особенности здоровья детей, рожденных с помощью применения репродуктивных технологий по данным ПЦ СО // Бюллетень медицинских интернет – конференций. – 2014. – Т4, №4. – С.333.
16. Эверест Л.С., Галонский В.Г., Теппер Е.А., Волынкина А.И., Тарасова Н.В. Исходы беременности и состояние здоровья детей, рожденных после применения вспомогательных репродуктивных технологий // Сибирский медицинский журнал (г. Томск). – 2013. – Т.28, №1. – С. 65-69.
17. Экстракорпоральное оплодотворение и его новые направления в лечении женского и мужского бесплодия (теоретические и практические подходы): Руководство для врачей / под ред. В. И. Кулакова, Б. В. Леонова. – М.: Мед. информ. агентство, 2004. – 782 с.
18. Olson C.K., Keppler-Noreuil KM, Romitti PA. et al. In-vitro fertilization is associated with an increase in major birth defects // Fertil. Steril. – 2005. – Vol. 84, No. 5. – P. 1308-1315.

ЭНДОТЕЛИАЛЬНАЯ ФУНКЦИЯ У НОВОРОЖДЕННЫХ ОТ МАТЕРЕЙ С ПРЕЭКЛАМПСИЕЙ

Попова И.Г., Назаров С.Б., Ситникова О.Г., Кузьменко Г.Н., Клычева М.М.

ФГБУ «Ив НИИ М и Д им. В.Н. Городкова» Минздрава России

В настоящее время доказано, что в основе развития клинических проявлений преэклампсии лежит нарушение функции эндотелия сосудов микроциркуляторного русла [1,2]. По мнению ряда авторов, эндотелиальная дисфункция у матери при этой патологии приводит к развитию фетоплацентарной недостаточности, хронической внутриутробной гипоксии плода, перенесенная хроническая внутриутробная гипоксия плода может являться одним из ключевых факторов перинатальных поражений нервной системы новорожденного [3]. Одним из главных условий приспособления новорожденного к условиям внеутробной жизни является перестройка системы кровообращения [4,5]. Изменения, происходящие в системе центральной гемодинамики сразу после рождения, влекут за собой изменения мозгового кровотока и периферического звена кровеносной системы. Большое значение имеет выявление особенностей функции эндотелия в период раннего неонатального периода у новорожденных. В этой связи оценка отдельных показателей в сыворотке детей для выбора наиболее информативных показателей, характеризующих функцию эндотелия у новорожденных, является актуальным.

Целью работы явилось выявление особенностей эндотелиальной функции у новорожденных от матерей с преэклампсией.

Материалы и методы

Обследовано 115 новорожденных на 1 сутки жизни. Основную группу составили 75 детей, родившихся от женщин с преэклампсией в сроке гестации $39,1 \pm 0,10$ недель. В контрольную группу вошли 40 детей в сроке $38,5 \pm 0,3$ нед., родившихся у женщин с нормально протекающей беременностью. Материалом для исследования служила венозная кровь новорожденных, забор которой осуществлялся в первые сутки после рождения ребенка. Проводили определение количества десквамированных эндотелиоцитов (ДЭ) методом Hladovec J. (1978) [6]. Исследовали: концентрацию суммарных нитритов и нитратов (NOx) [7], содержание альбумина с помощью наборов фирмы «Corgmeu» (Польша), гомоцистеина наборами фирмы «Axis Shield» (USA), металлопротеиназы-9, VE- кадгерина и sP- селектина наборами фирмы «Bender MedSystems» (Австрия), васкуло-эндотелиального фактора роста (VEGF) набором фирмы «BIOSOURCE» (USA), атриального натрийуретического пептида (ANP) набором фирмы «BIOMEDICA» (Австрия). Иммуноферментные исследования выполнялись на автоматическом анализаторе ELx808, фирма «BIO-TEK INSTRUMENTS», США.

Результаты и обсуждение

Для оценки функции эндотелия исследовали количество десквамированных эндотелиоцитов, которые отражают целостность сосудистой стенки, степень повреждения сосудов и интенсивность регенераторных процессов в эндотелии [5]. По данным нашего исследования ДЭ количество в сыворотке крови новорожденного основной группы составило $17,20 \pm 0,9 \times 10^4$ клеток/л ($p < 0,05$) по сравнению с их содержанием при нормально протекающей беременности $8,76 \pm 1,04 \times 10^4$ клеток/л.

Исследования VEGF – маркера, регулирующего проницаемость сосудов [8] показало его снижение в 1,9 раза ($p < 0,05$) у новорожденных от матерей с преэклампсией и составило $75,43 \pm 7,33$ против $144,3 \pm 10,9$ пг/мл в контрольной группе. По данным литературы, сосудисто-эндотелиальный фактор роста чрезвычайно важен для формирования адекватной функционирующей сосудистой системы в ходе эмбриогенеза. В раннем постнатальном периоде его активность снижается, так как процессы ангиогенеза запускаются при появлении необходимости в дополнительной васкуляризации.

Роль VE-кадгерина, как трансмембранного белка, заключается в образовании межклеточных соединений. В процессе ангиогенеза этот белок контролирует миграцию эндотелиальных клеток при формировании сосудистой трубки. При анализе полученных данных уровень VE-кадгерина в крови новорожденных опытной группы составил $9,04 \pm 1,62$ нг/мл ($p < 0,05$). У детей контрольной группы величина этого показателя соответствовала $20,4 \pm 3,24$ нг/мл. Снижение концентрации этого белка приводит к повышению межклеточной проницаемости, возможно, это связано с усилением процессов ангиогенеза при адаптации новорожденных к условиям внеутробной жизни.

Для более полной оценки функции эндотелия обследуемых групп новорожденных детей проводили определение показателей, которые косвенно оценивают функции сосудистой стенки: суммарные нитраты и нитриты, металлопротеиназа-9, атриальный натрийуретический пептид, sP-селектин, альбумин.

По нашим данным концентрация NOx при преэклампсии у новорожденных в крови составила $175,74 \pm 6,22$ мкмоль/мл ($p < 0,05$), при нормально протекающей беременности этот показатель у новорожденных в крови соответствовал $137,2 \pm 8,81$ мкмоль/мл. При нормально протекающей беременности NOx обеспечивает физиологическое состояние сосудистой системы, без которого невозможно нормальное функционирование фетоплацентарного комплекса. У новорожденных в первые сутки жизни отмечается способность синтезировать оксид азота, который необходим для обеспечения вазодилатации и ингибирования агрегации тромбоцитов. На наш взгляд, повышение концентрации NOx в крови новорожденных, рожденных от матерей с преэклампсией, направлено не только на обеспечение вазодилататорно-

го эффекта, но и на обрыв цепей свободнорадикальных процессов в условиях активации окислительных реакций.

Известно, что альбумин – белок сыворотки крови, синтезирующийся в печени, отвечающий за поддержание онкотического давления, распределение жидкости в организме, осуществляющий транспорт многих веществ в организме. В нашем исследовании содержание альбумина в крови при преэклампсии составило $35,93 \pm 0,26$ г/л, при нормально протекающей беременности – $38,6 \pm 0,58$ г/л ($p < 0,05$), что, возможно, связано с транзиторной катаболической направленностью обмена и олигоурией у новорожденных в первые дни жизни.

При исследовании крови у новорожденных от матерей с преэклампсией содержание ММП-9 составило $54,64 \pm 1,80$ нг/мл, при нормально протекающей беременности уровень этого белка в крови детей контрольной группы оказался ниже и соответствовал величине $47,4 \pm 1,56$ нг/мл, что, по-нашему мнению, связано с участием фермента в деградации базальной мембраны сосудистой стенки. В результате протеолитического действия ММП-9 может играть роль модулятора биологически активных молекул и ингибировать процесс ангиогенеза [8].

Белок Р-селектин транслоцируется на поверхности клеток. У новорожденных от матерей с преэклампсией содержание sP-селектина в крови составил $315,71 \pm 21,91$ нг/мл ($p < 0,05$) по сравнению с контролем (2 группа) – $238,2 \pm 33,0$ нг/мл. Вероятно, увеличение sP-селектина в крови связано с выраженным повреждением эндотелия сосудов, так как растворимая форма Р-селектина появляется в крови при сдушивании эндотелия.

По данным литературы, ANP отводится важная роль в регуляции объема натрия и воды в организме. Содержание этого показателя в крови детей контрольной группы составило $0,31 \pm 0,07$ нмоль/мл, в крови новорожденных от матерей с преэклампсией отмечено снижение этого показателя до $0,20 \pm 0,04$ нмоль/мл ($p < 0,05$).

Корреляционный анализ в основной группе позволил выявить положительную связь между количеством десквамированных эндотелиальных клеток в крови и уровнем суммарных нитратов и нитритов ($r=0,32$, $p < 0,05$). Выявленная отрицательная корреляционная связь между количеством десквамированных эндотелиальных клеток и уровнем сосудисто-эндотелиального фактора ($r=-0,28$, $p=0,022$) и положительная связь с уровнем ММП-9 в крови ($r=0,29$, $p=0,027$), подтверждает значение снижения VEGF и повышения ММП-9 в развитии эндотелиальной дисфункции. Также определена отрицательная корреляционная зависимость между маркерами дисфункции эндотелия: десквамированными эндотелиоцитами ($r=-0,28$, $p=0,015$), суммарными нитратами и нитритами ($r=-0,30$, $p=0,008$) и положительная связь между содержанием альбумина ($r=0,026$, $p=0,015$) и соматометрическими показателями у новорожденных, родившихся у матерей с преэклампсией.

Таким образом, у новорожденных, родившихся у матерей с преэклампсией имело место повреждение эндотелия, о чем свидетельствовало повышение в крови количества десквамированных эндотелиоцитов, и нарушение функции эндотелия, на что указывает повышение содержания суммарных нитратов и нитритов в крови. Нарушения проницаемости сосудистой стенки, проявляются снижением концентраций сосудисто-эндотелиального фактора роста и VE-кадгерина, а также увеличением содержания металлопротеиназы-9, отражающим повреждение базальной мембраны сосудов. Снижение уровня альбумина в крови косвенно подтверждает повышение проницаемости сосудистой стенки у этих детей. Выявленная корреляционная взаимосвязь показателей, характеризующих функцию эндотелия, между собой и показателями, характеризующими состояние здоровья ребенка, свидетельствовало о влиянии нарушений функции эндотелия на состояние здоровья новорожденного от матерей с преэклампсией и подтверждает возможность использования данных маркеров в лабораторной практике.

Список литературы:

1. Мурашко Л.Е., Ткачева О.Н. Оценка эффективности гипотензивных средств, применяемых при гестозе и их влияние на эндотелиально-сосудистый фактор гипертензивного синдрома при беременности // *Акушерство и гинекология*. – 2007. – № 2. – С. 32 – 36.
2. Роль антител к нейроспецифическим белкам плода и оценке степени тяжести гестоза / И.С. Сидорова [и др.] // *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. – 2007. – Т.6, № 1. – С.41 – 46.
3. Тяжелый гестоз. Ближайшие результаты развития детей / Р.И. Шалина [и др.] // *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. – 2007. – Т.6, № 4. – С. 43 – 48.
4. Особенности эндотелиальной функции в период ранней постнатальной адаптации у новорожденных от матерей с гестозом / И.Г. Попова [и др.] // *Мать и дитя в Кузбассе*. – 2014. – № 2. – С. 82–86.
5. Клинико-лабораторная оценка функции эндотелия при развитии перинатальных поражений ЦНС у новорожденных от матерей с гестозом / И.Г. Попова [и др.] // *Педиатрия*. – 2013. – Т. 92, № 2. – С. 16–21.
6. Диагностическая ценность определения десквамированных эндотелиальных клеток в крови / Н.Н. Петрищев [и др.] // *Клиническая лабораторная диагностика*. – 2001. – № 1. – С. 50–52.
7. Соболева Г.М., Сухих Г.Т. Семейство матриксных металлопротеиназ: экспрессия в органах женской репродуктивной системы // *Акушерство и гинекология*. – 2007. – № 2. – С. 17–21.

ПОКАЗАТЕЛИ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ ЭНДОТЕЛИЯ У НОВОРОЖДЕННЫХ В КРИТИЧЕСКОМ СОСТОЯНИИ

Н.В.Харламова, Т.В.Чаша, Г.Н.Кузьменко, И.Г.Попова
ФГБУ «Ив НИИ М и Д им. В.Н. Городкова» Минздрава России

Функциональное состояние эндотелия сосудов играет важную роль в поддержании гомеостаза организма. Эндотелий модулирует все функции сосудов, в частности, сосудистый тонус, гемостаз, транспорт липидов, иммунологическую реактивность и др. Его можно рассматривать, как нейроэндокринный орган, основная роль которого заключается в обеспечении адекватности кровотока потребностям тканей. Кроме того, в эндотелии вырабатывается ряд веществ, обладающих сосудосуживающим и прокоагулянтным действием, а также факторы, оказывающие сосудорасширяющий и антикоагулянтный эффекты. В норме между этими группами факторов существует динамическое равновесие [2,3,4].

Под действием повреждающих факторов, в частности, гипоксии, происходит нарушение функционирования эндотелия, сопровождающееся изменением биохимических показателей, и, как следствие, развитием патологии со стороны органов и систем. Кроме того, нарушение функции эндотелия возникает и при механических повреждениях сосудистой стенки, в частности при проведении лечебно-диагностических манипуляций.

Цель исследования – оценить функциональное состояние эндотелия сосудов у новорожденных, находящихся в критическом состоянии, в зависимости от выраженности проводимой терапии.

Материалы и методы

Обследовано 107 детей в раннем неонатальном периоде (58 мальчиков и 49 девочек). Основную группу наблюдения составили 90 доношенных новорожденных, находящихся в критическом состоянии и получающих лечение в отделении реанимации и интенсивной терапии новорожденных (ОРИТН) (II группа). Контрольную группу составили 17 соматически здоровых доношенных новорожденных, наблюдающихся в акушерском стационаре (I группа).

Во время пребывания новорожденных в ОРИТН их состояние, кроме общепринятой методики, ежедневно оценивалось по шкале NTISS (Neonatal Therapeutic Intervention Scoring System – неонатальная шкала оценки агрессивности терапевтического вмешательства). Шкала NTISS представляет собой таблицу с перечнем различных терапевтических манипуляций и

лекарственных препаратов, используемых у новорожденных детей в ОРИТН, оценивающихся в баллах, которые впоследствии суммируются, что позволяет разделить больных на классы от I до IV, чем выше класс, тем терапия считается более агрессивной [6]. Обследованные новорожденные в ОРИТН были поделены на 2 подгруппы: у 61 (67,8%) детей состояние расценивалось как IV класс, что клинически соответствовало крайне тяжелому состоянию (ПА-подгруппа), а у 29 (32,2%) – состояние соответствовало III классу тяжести агрессивности терапии, а клинически оно расценивалось как тяжелое (ПВ-подгруппа).

Лабораторные методы исследования: у всех наблюдаемых новорожденных на 5 сутки жизни производился забор венозной крови для последующего определения содержания в крови конечного метаболита оксида азота (нитритов), эндотелина-1 (ЭТ-1), васкуло-эндотелиального фактора роста (VEGF), десквамированных эндотелиоцитов (ДЭ).

- О концентрации оксида азота судили по уровню нитрит-ионов в плазме крови, содержание которых исследовали методом Грисса.
- Определение концентрации эндотелина-1 в плазме крови методом иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием набора Biomedica (Австрия).
- Определение концентрации VEGF в плазме крови проводилось методом ИФА с применением набора BIOSOURCE (Бельгия).
- Количество ДЭ в крови определялось по методу Hladovec J. (1978).

Статистическая обработка проводилась на компьютере Intel Pentium-4 с использованием компьютерных программ MS Excel, STATISTIKA – 6,0. Из совокупности данных рассчитывались следующие показатели: средняя арифметическая вариационного ряда (M) и её ошибка (m), среднее квадратичное отклонение (σ). Достоверность различий оценивали по коэффициенту Стьюдента (t).

Результаты и обсуждение

У всех новорожденных II группы в раннем неонатальном периоде было диагностировано перинатальное поражение центральной нервной системы (ЦНС). 78,9% новорожденных имели церебральную ишемию 2 степени, а 21,1% – 3 степени. У 81,1% детей II группы выявлялись признаки врожденной инфекции, наиболее часто диагностировались врожденная пневмония, инфекционно-воспалительное поражение почек. 49 (54,5%) новорожденным проводилась искусственная вентиляция легких, 11 (12,2%) детей находились на полном парентеральном питании.

Анализ лабораторных показателей показал, что уровень нитритов у новорожденных II группы значительно превышает таковой у детей контрольной группы (в 2,0 раза). Это связано с выраженной и длительной внутриутробной и неонатальной гипоксией и тяжелым инфекционно-воспалительным процессом у этих детей. Согласно литературным данным, син-

тез оксида азота возрастает под действием гипоксии, медиаторов воспаления и некоторых биологически активных веществ, вырабатываемых в ответ на гипоксию, которые повышают активность и экспрессию не только конституциональной эндотелиальной, но и индуцибельной NO-синтетазы [4]. Однако, избыточная продукция оксида азота имеет также и неблагоприятные последствия, приводит к образованию таких продуктов, как пероксинитрит и гидроксирадикал, являющихся инициаторами перекисного окисления липидов, что обуславливает падение клеточного энергетического потенциала, повреждение ДНК и гибель клеток, в том числе и эндотелиоцитов.

Таблица

Биохимические показатели крови у новорожденных в критическом состоянии на 4-5 сутки жизни в зависимости от класса терапии по шкале NTISS

Показатели (M±m)	Группы детей				Достоверность, p
	I n=17	II n=90	Класс тяжести терапии		
			IIA n=61	IIВ n=29	
Нитриты (мкМ/л)	7,5±0,7	15,1±0,2	15,5±0,3	14,5±0,3	p _{I-II} <0,001, p _{IIA-IIВ} <0,05
Эндотелин-1 (фмоль/мл)	0,6±0,1	1,1±0,1	1,1±0,1	1,2±0,1	p _{I-II} <0,01; p _{IIA-IIВ} >0,05
Васкуло-эндотелиальный фактор роста (пг/мл)	91,4±11,9	54,6±8,3	42,1±8,5	86,6±7,4	p _{I-II} <0,05; p _{IIA-IIВ} <0,02
Десквамированные эндотелиоциты (10 ⁴ /л)	11,6±0,9	12,3±0,7	13,3 ±0,7	10,8±0,8	p _{I-II} >0,05 p _{IIA-IIВ} <0,05

Имелись значимые различия содержания нитритов у детей в подгруппах: у новорожденных с IV классом по шкале NTISS достоверно выше, чем у новорожденных с III классом (таблица), что объясняется реакцией NO на механическую деформацию сосудистой стенки [3,4].

Достоверные различия получены в значениях эндотелина-1 в крови: у детей II группы уровень ЭТ-1 был достоверно выше – 1,1±0,1 фмоль/мл (p_{I-II}<0,01). Согласно современным экспериментальным и клиническим данным, повышение уровня ЭТ-1 также связано с гипоксией любого генеза [3].

Среднее содержание эндотелина-1 в подгруппах II группы достоверно не различалось, оба показателя были выше, чем в контрольной группе. Следовательно, уровень эндотелина-1 не зависит от степени агрессивности терапии. Это объясняется тем, что эндотелин синтезирует-

ся под воздействием ряда факторов, в том числе и механического воздействия на сосудистую стенку. По данным литературы, повышенный уровень эндотелина-1, действуя на эндотелиальные рецепторы, способствует высвобождению факторов релаксации, в том числе оксида азота. Этим также можно объяснить высокий уровень оксида азота у новорожденных этой группы.

Содержание VEGF в плазме крови у новорожденных детей в критическом состоянии было в 1,7 раз ниже, чем у здоровых детей ($p_{I-II} < 0,001$), это свидетельствует о недостаточной интенсивности процессов роста сосудов и низком уровне защиты от гибели эндотелиоцитов сосудов, вызванной тяжелой гипоксией, как внутриутробной, интранатальной, так и неонатальной, связанной с тяжелыми поражениями ЦНС, инфекционно-воспалительными заболеваниями [1].

При сравнении уровня VEGF у детей в подгруппах установлено, что у детей с IV классом терапии уровень VEGF был достоверно ниже, чем у новорожденных с III классом, при этом, у новорожденных с III классом терапии уровень VEGF практически не отличался от здоровых новорожденных. По-видимому, у детей, получающих более агрессивную терапию в ОРИТН, компенсаторный ангиогенез в условиях повреждения происходит менее активно, чем у детей с менее агрессивной терапией.

Среднее содержание ДЭ в крови у детей I группы достоверно не отличалось от показателя. Однако, при индивидуальном анализе установлено, что у 80,0% здоровых новорожденных количество ДЭ находилось в пределах от $8,7 \cdot 10^4$ /л до $14,3 \cdot 10^4$ /л, тогда как у 70,9% детей в критическом состоянии чаще отмечались уровни ДЭ менее $8,7 \cdot 10^4$ /л ($p_{I-II} < 0,05$) – 36,0% или более $14,3 \cdot 10^4$ /л ($p_{I-II} < 0,01$) – 34,9%. По нашему мнению, низкое содержание ДЭ в крови новорожденных в критическом состоянии свидетельствует о недостаточной регенерации эндотелия, а высокие значения показателя указывают на его повреждение.

Среднее содержание десквамированных эндотелиоцитов у детей с IV классом агрессивности по шкале NTISS было достоверно выше, чем у новорожденных, имеющих III класс тяжести ($13,3 \pm 0,7 \cdot 10^4$ /л и $10,8 \pm 0,8 \cdot 10^4$ /л, соответственно, $p < 0,05$). При индивидуальном анализе определено, что у новорожденных с IV классом агрессивности терапии количество эндотелиоцитов чаще регистрировалось как выше $14,3 \cdot 10^4$ /л, в то время, как количество ДЭ с III классом чаще, как ниже $8,7 \cdot 10^4$ /л.

Таким образом, анализ показателей, отражающих функцию эндотелия, у новорожденных в критическом состоянии показал достоверные различия в зависимости от состояния новорожденного и от агрессивности проводимой терапии в ОРИТН.

Выводы

1. У новорожденных в критическом состоянии регистрируется эндотелиальная дисфункция, которая проявляется повышением в крови содержания нитритов, эндотелина-1, снижением уровня васкуло-эндотелиального фактора роста, изменением (увеличением или уменьшением) количества десквамированных эндотелиоцитов.

2. Выраженность эндотелиальной дисфункции зависит от степени агрессивности терапии ребенка в неонатальном периоде в отделении интенсивной терапии и реанимации новорожденных: чем больше терапевтических вмешательств и интенсивнее терапия новорожденного, тем выше содержание нитритов и десквамированных эндотелиоцитов и ниже уровень васкуло-эндотелиального фактора роста в крови.

Список литературы:

1. Бурлев, В.А. Сосудисто-эндотелиальный фактор роста и растворимые рецепторы у беременных с внутриутробным инфицированием плода [Текст] / В.А. Бурлев, З.С. Зайдиева, Н.Е. Кан, Н.А. Ильясова // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2007. – Т. 6, № 83. – С. 13-17..

2. Лупинская, З.А. Эндотелий сосудов – основной регулятор местного кровотока [Текст] / З.А. Лупинская // Вестник КРСУ. – 2003. – № 7. – С. 32-43.

3. Мартынов, А.И. Эндотелиальная дисфункция и методы её определения [Текст] / А.И. Мартынов, Н.Г. Аветяк, Е.В. Акатова, Г.Н. Гороховская, Г.А. Романовская // Росс. кард. журнал. – 2005. – № 4. – С. 94-97.

4. Огороков А.Н., 2003, Огороков, А.Н. Диагностика болезней внутренних органов [Текст] / А.Н. Огороков // М.: Медиц. литература, 2004. – Т. 8. – С. 94-116..

5. P.M. Becker, 2005. Becker, P.M. *Neuropilin-1 regulates vascular endothelial growth factor – endothelial permeability* / P.M. Becker, J. Waltenberger, R. Yachechko, C.G. Lee et al. // *Circ. Res.* – 2005. – № 96. – P. 1257-1265. G.E.

6. J.E. Gray, K. Douglas, M.C. Richardson, 1992 Gray, J.E. *Neonatal Therapeutic Intervention Scoring System: A Therapy-based Severity-of-illness index* / J.E. Gray, K. Douglas, M.C. Richardson // *Pediatrics.* – 1992. – № 90. – P. 561-567.

СТРУКТУРНО-ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ГОЛОВНОГО МОЗГА НОВОРОЖДЕННЫХ С ПОСТВОСПАЛИТЕЛЬНОЙ ГИДРОЦЕФАЛИЕЙ

Проценко Е.В., Перетятко Л.П.

ФГБУ «Ив НИИ МиД им. В.Н. Городкова» Минздрава России

Гидроцефалия (ГЦ) новорожденных является одной из важнейших проблем детской неврологии и нейрохирургии [1]. По данным европейского мультицентрического исследования, встречается с частотой 0,28–3,0 на 1000 новорожденных, а к годовалому возрасту ее распространенность увеличивается до 1% [4]. Одной из возможных причин формирования ГЦ является внутриутробная инфекция плода, как правило, вирусная, тропная к эпендиме, перивентрикулярным областям мозга и хориоидальным сплетениям [6]. Отсутствие критериев морфологической верификации затрудняет сличение патологоанатомического диагноза с заключительным клиническим, а также не позволяет учитывать этиологический фактор при разработке адекватных лечебно-профилактических мероприятий для новорожденных с постинфламмационной ГЦ, что и определяет актуальность настоящего исследования.

Целью исследования стала разработка патоморфологических диагностических критериев поствоспалительной гидроцефалии у новорожденных различных гестационных сроков.

Проведено морфологическое исследование головного мозга с использованием наливки вентрикулярной системы желатиновой смесью, обзорных (окр. гематоксилином и эозином) и элективных (окр. по Нисслю) гистологических методик, гистостереометрии вентрикулярной герминативной зоны, трансмиссионной электронной микроскопии и иммуногистохимической идентификации S-100, ММР-9 и рилина у 11 новорожденных 22-40 недель гестации с внутренней гидроцефалией, диагностированной ультразвуковым методом в пренатальном периоде. Вирусная этиология ГЦ в исследуемых образцах головного мозга подтверждена авидин-биотин-пероксидазным методом на базе кафедры патологической анатомии Санкт-Петербургского Государственного педиатрического медицинского университета при участии Т.А. Борониной и д.м.н., проф. Р.А. Насырова. Группу сравнения составили образцы головного мозга без дилатации вентрикулярной системы, ширина камер которой не превышала 0,5 см. Материал для исследования иссекали в передней трети прецентральной извилины неокортекса (цитоархитектоническое поле № 6) и ВГЗ передних, задних рогов и центральных отделов боковых желудочков. Статистическую обработку данных осуществляли с помощью пакета программного обеспечения «Statistica».

Комплексное морфологическое исследование вентрикулярной герминативной зоны (ВГЗ), или герминативного матрикса, различных отделов боковых желудочков и моторной коры

группы сравнения позволило установить ряд закономерностей пренатального онтогенеза головного мозга.

Дифференцировка нейронов и формирование citoархитектонических слоев моторной коры наиболее активно реализуются с 22 по 27 недели гестации. В эти сроки завершается дифференцировка I, II и III citoархитектонических слоев, разделение молекулярного, или I, слоя на клеточный и редкоклеточный подслой, модульная организация нейронов наружного зернистого (II) и пирамидного (III) слоев с характерным объединением соседних вертикальных клеточных колонок двумя-тремя параллельными цепочками, каждая из которых содержит от 9 до 16 нейронов. Пирамидные клетки Беца в III слое коры выявлены в 40 % наблюдений. На ультраструктурном уровне определяются эухроматизация ядер нейронов, ядрышки (1-2), в цитоплазме клеток – малочисленные органеллы, а вокруг клеточных тел – единичные профили дендритов. В последующие сроки гестации происходит дальнейшая дифференцировка нейронов и формирование слоев неокортекса моторной коры в рамках citoархитектонического поля № 6. На 28–32 неделях завершается дифференцировка нейронов и модульная организация IV citoархитектонического слоя, структурно соответствующего наружному зернистому (II). В 62,5% наблюдений установлено появление единичных пирамидных клеток Беца в комплексе V-VI слоев. К 33 неделе завершается дифференцироваться V и VI citoархитектонических слоев, в наружном и внутреннем пирамидных слоях появляются очаговые скопления гигантских клеток Беца (100%). В цитоплазме нейронов дифференцируются митохондрии и элементы гранулярного эндоплазматического ретикулума, вокруг клеточных тел – многочисленные отростки, среди которых доминирующими являются дендриты.

Проведенное исследование позволило установить, что физиологическая редукция ВГЗ осуществляется постепенно в течение нескольких условно выделенных этапов, каждый из которых имеет определенный морфологический субстрат. В сроки 22–27 недель слой зародышевых клеток определяется в виде умеренно широкой мономорфной клеточной полосы с ровным дистальным краем и равномерным распределением ядер глиобластов. На 28–32 неделях герминативный матрикс имеет вид темноклеточной полосы за счет доминирования клеток с гиперхромными ядрами. Его толщина в 1,5 раза меньше, чем на предыдущем сроке. На 33–37 неделях появляется зональное расположение глиобластов слоями либо в виде периваскулярных муфт, а толщина ВГЗ по сравнению с предшествующим гестационным сроком уменьшается еще в 4,5 раза. На этапе 38–40 недель происходит полная либо почти полная (т.е. с единичными мелкоочаговыми скоплениями глиобластов в перивентрикулярной зоне) редукция ВГЗ.

Максимально высокие значения индекса экспрессии глиального белка S-100 на 22-27 неделях выявлены в ВГЗ ($0,21 \pm 0,03$ усл. ед.), на 28-32 неделях – в интермедиарной зоне

($0,18 \pm 0,02$ усл. ед.), что свидетельствует о присутствии в этих областях дифференцирующейся астроглии [3]. Резкое снижение вплоть до нулевых значений ИЭ S-100 в паренхиме мозга в последующие сроки внутриутробного развития, вероятно, обусловлено завершением дифференцировки глиальных элементов и дислокацией последних, о чем свидетельствует морфология ВГЗ в сроки 33–37 и 38–40 недель.

Высокие инвазивные свойства матриксной металлопротеиназы-9 в тканях, определяющие ее причастность к процессу миграции клеток [2], позволяют считать, что ММР-9-иммунореактивность мозговой паренхимы, прогрессивно нарастающая у плодов и новорожденных с 22 (ИЭ= $0,2 \pm 0,03$ усл. ед.) по 37 (ИЭ= $1,36 \pm 0,04$ усл. ед.) недели внутриутробного развития, является важным фактором физиологической редукции ВГЗ. Период максимальной иммунореактивности мозговой паренхимы (33–37 недели) совпадает с наиболее заметной редукцией герминативного матрикса, сопровождающейся зональным распределением глиобластов, сменяющимся субтотальной регрессией ВГЗ.

Экспрессия рилина в нейронах Кахаля-Ретциуса, выполняющего роль «маяка» для мигрирующих в кортикальном направлении нейробластов [5], по мере увеличения гестационного возраста новорожденных уменьшалась. ИЭ рилина в 22–27 недель составил 2,65 усл. ед., в последующие недели (28–32; 33–37; 38–40) – 2,22; 1,71 и 0,69 усл. ед., соответственно. Подобная динамика показателя – свидетельство наибольшей интенсивности синтеза рилина с 22 по 33 недели гестации, что по срокам совпадает с завершением дифференцировки нейронов и неокортекса в целом.

В головном мозге новорожденных с поствоспалительной гидроцефалией (100%) авидин-биотин-пероксидазным методом идентифицированы ДНК-содержащие вирусы: простого герпеса, Эпштейна-Барр, цитомегаловирус. Камеры боковых желудочков равномерно расширены более чем на 1,0 см вследствие нарушения оттока спинномозговой жидкости на уровне апертур IV желудочка, что установлено путем введения в вентрикулярную систему головного мозга раствора желатина, маркированного черной тушью.

Персистирование вирусной инфекции в ЦНС у новорожденных явилось причиной ряда макро- и микроскопических изменений головного мозга, обусловленных цитопатическими и цитотоксическими свойствами возбудителя: это грязно-серый колорит и дряблая консистенция мозговой паренхимы, отек и гиперемия сосудов мягкой мозговой оболочки, вирусная трансформация ядер нейронов, распространенный глиоз субкортикального белого вещества, «стирающий» границу с неокортексом, субкортикальная лейкомаляция в стадии резорбции, фрагментарная петрификация тел нейронов и аксонов, а также смешанноклеточная воспалительная инфильтрация перивентрикулярной области, ворсин сосудистого сплетения и мягкой мозговой оболочки. В неокортексе выявлены признаки замедления его дифференцировки:

отсутствие подразделения молекулярного (I) слоя на подслои, укорочение вертикальных колонок нейронов наружного зернистого (II) слоя до 2-4 клеток независимо от срока гестации, отсроченная до 33 недели дифференцировка пирамидного (III) и внутреннего зернистого (IV) цитоархитектонических слоев. Считаем, что ретардация дифференцировки неокортекса при поствоспалительной ГЦ связан с достоверным ($p=0,025$) понижением экспрессии рилина в клетках Кахаля-Ретциуса в разные гестационные сроки.

Особенности ремоделирования перивентрикулярной области больших полушарий головного мозга – раннее, на 22–27 неделях, начало редукции ВГЗ с пролонгацией в пренатальном онтогенезе и неонатальном периоде – свидетельствуют о замедлении редукции герминативного матрикса, несмотря на раннюю манифестацию этого процесса.

Фактором, способствующим изменению темпа редукции ВГЗ при поствоспалительной гидроцефалии, является матриксная металлопротеиназа-9. Считаем, что более выраженная, чем в группе сравнения ($p=0,014$), позитивная иммунореактивность клеток вентрикулярной герминативной зоны в 22–27 недель способствует раннему началу ее редукции. В дальнейшем (28–37 нед.) достоверное ($p=0,036$) уменьшение экспрессии MMP-9 по отношению к группе сравнения и отрицательная иммунореактивность перивентрикулярной зоны в 38–40 недель, по нашему мнению, могут служить причиной замедления редукции ВГЗ в пренатальном онтогенезе и ее незавершенности в неонатальном периоде.

Перицеллюлярный отек, нарушающий ликворный механизм трофики нейроглии, цитопатическое и цитотоксическое действие инфекционного фактора на клетки способствуют деструктивным изменениям мозговой паренхимы, проявляющимся на ультраструктурном уровне кариопикнозом и деструкцией органелл. Последующее формирование заместительного глиоза, независимо от сроков гестации, сопровождается увеличением экспрессии глиального белка S-100 в перивентрикулярной, интермедиарной зонах и даже неокортексе плодов и новорожденных с поствоспалительной гидроцефалией. При этом значения ИЭ S-100 в разных участках мозговой паренхимы достоверно больше, чем в группе сравнения ($p=0,006$).

Таким образом, обнаруженные изменения структуры ВГЗ и неокортекса в пределах цитоархитектонического поля №6 двигательного анализатора у новорожденных 22–40 недель гестации, родившихся без дилатации компонентов вентрикулярной системы, следует рассматривать как условно-нормальные преобразования головного мозга в пренатальном онтогенезе. Выявленные у новорожденных с поствоспалительной гидроцефалией особенности – раннее, на 22–27 неделях, начало, но замедленный темп редукции ВГЗ с ее полным завершением в позднем неонатальном периоде, обусловленные нестабильной экспрессией MMP-9, субтотальный глиоз белого вещества, сопровождающийся повышенными значениями ИЭ S-100, поздняя, с 33 недели гестации, дифференцировка нейронов пирамидного (III) и внутрен-

него зернистого (IV) слоев, укороченные до 2-4 клеток вертикальные колонки нейронов в наружном зернистом слое, сочетающиеся с пониженной экспрессией рилина, специфические изменения нейроглии, сопровождающиеся вирусной трансформацией ядер, избирательной петрификацией тел нейронов и аксонов на фоне очагов субкортикальной лейкомаляции, являются структурно-функциональными особенностями головного мозга при поствоспалительной ГЦ, которые следует использовать в качестве патоморфологических диагностических критериев последней.

Список литературы:

1. Барашнев, Ю.И. Ключевые проблемы перинатальной неврологии // *Акушерство и гинекология*. – 2007. – № 5. – С. 51–54.
2. Интенсивность экспрессии металлопротеиназ 2-го и 9-го типов клетками инвазивного трофобласта при неосложненной беременности и преэклампсии / И.М. Расстригина [и др.] // *Архив патологии*. – 2014. – №3. – Т. 76. – С. 24-29.
3. Проценко Е.В., Перетятко Л.П., Васильева М.Е. Особенности экспрессии протеина S-100 в различных структурах головного мозга плодов и новорожденных 22-40 недель гестации при вентрикуломегалии и гидроцефалии // *Архив патологии*. – 2012. – №1. – Т. 74. – С. 32-34.
4. Congenital hydrocephalus-prevalence, prenatal diagnosis and outcome of pregnancy in four European regions / E. Garne [et al.] // *Eur. J. Paediatr. Neurol.* – 2010. – V. 14(2). – P. 150-156.
5. Emerging topics in Reelin function / E. Förster [et al.] // *European Journal of Neuroscience*. – 2010. – V. 31(9). – P. 1511–1518.
6. Prenatal diagnosis of severe structural congenital malformations in Europe / E. Garne [et al.] // *Ultrasound Obstet. Gynecol.* – 2005. – V. 14(1). – P. 6-11.

ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ МИОКАРДА У НОВОРОЖДЕННЫХ, ПЕРЕНЕСШИХ ПЕРИНАТАЛЬНУЮ ГИПОКСИЮ

Малышева М.В., Кулида Л.В.

ФГБУ «Ив НИИ МиД им. В.Н. Городкова» Минздрава России

Гипоксия плода и новорожденного приводит к нарушению функции жизненно важных систем организма. Наиболее тяжелые нарушения развиваются в ЦНС, сердечно-сосудистой и дыхательной системах. Изменения миокарда гипоксически-ишемического генеза диагностируются у 40%–70% детей, перенесших хроническую перинатальную гипоксию, с последую-

щим развитием постгипоксического синдрома дезадаптации сердечно-сосудистой системы у 25-40% детей [3,4].

У новорожденных и детей первого года жизни выделяют два варианта невоспалительной патологии сердца: морфогенетические и гипоксические кардиопатии. Формирование морфогенетической кардиопатии связано с внутриутробными или постнатальными нарушениями кардиогенеза. Структурно-функциональные изменения сердца при гипоксической кардиопатии обусловлены перинатальной гипоксией. Гипоксическая кардиомиопатия является закономерным осложнением широкого круга перинатальных заболеваний, сопровождающихся нарушением оксигенации ритмогенных, проводящих и сократительных структур сердца [1]. В качестве ведущих патогенетических факторов выступают нарушения маточно-плацентарного и пуповинного кровообращения. Развивающаяся при этом хроническая фетоплацентарная недостаточность приводит к изменениям сердечной деятельности у плодов и проявляется повышенной нагрузкой на правый желудочек сердца. Необходимость преодоления повышенного интраплацентарного давления вызывает компенсаторную тоногенную гипертрофию стенки правого желудочка. По мере реализации сократительного потенциала миокарда данное состояние переходит в миогенную дилатацию, которая выражается значительным расширением полости, гипертрофией кардиомиоцитов и снижением эффективности сократительной деятельности правого желудочка. В условиях нарастающей гипоксии нередко возникают метаболические повреждения миокарда и очаги склероза [2,5].

Цель исследования – выявить патоморфологические особенности миокарда у новорожденных, перенесших перинатальную гипоксию. Исследуемую группу составили 18 новорожденных с ЭНМТ, с клинически диагностированной гипоксической кардиомиопатией, которая сыграла важную роль в танатогенезе. Основными причинами ранней неонатальной смерти новорожденных данной группы были врожденная пневмония [7], двусторонние внутрижелудочковые кровоизлияния III ст. [6] и генерализованная инфекция вирусно-бактериальной этиологии [5]. Гипоксическая кардиопатия у детей исследуемой группы диагностирована на основании таких клинических признаков, как оценка по шкале Апгар менее 7 баллов на 1-й минуте, снижение насыщения крови кислородом, синдром дыхательных расстройств, акроцианоз, пероральный цианоз, глухость сердечных тонов, нарушение частоты сердечных сокращений и снижение показателей систолической функции (снижение ударного объема ЛЖ, минутного объема сердца и сердечного индекса). При ЭКГ исследовании выявлены инверсия и низкий вольтаж зубца Т, элевация сегмента ST и транзиторное удлинение интервала Q–T. Внутриутробно новорожденные данной группы развивались в условиях хронической гипоксии, о чем свидетельствуют изменения в плаценте. В 56,3% случаев выявлено снижение органомерических параметров плацент. При этом в 55,6% диагностирована гипоплазия I ст., в

33,4% – III ст. При обзорном гистологическом исследовании выявлены такие нарушения материнского и плодового кровообращения, как преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты (62,5%), стаз в межворсинчатом пространстве суббазальных зон (43,8%), ишемические (18,8%) и хронические геморрагические (6,3%) инфаркты на фоне незавершенной гестационной перестройки эндометриальных сегментов спиральных артерий (12,5%). Расстройства материнско-плодового кровообращения сочетались с воспалением в виде базального (68,8%), париетального децидуита (62,5%) и виллузита промежуточных ворсин (56,3%) с поствоспалительной гиповаскуляризацией стромы (50%). Патологические изменения в плацентах развивались на фоне несформированных компенсаторных процессов. В плацентах диагностированы лишь адаптационные перестройки в виде дилатации и полнокровия капилляров промежуточных ворсин.

В группу контроля объединены 10 новорожденных с массой тела от 500 до 999 г, основной причиной смерти детей данной группы явилась асфиксия, обусловленная острым нарушением маточно-плацентарного кровообращения в виде преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты и крупноочаговых геморрагических инфарктов. Исследуемая группа и группа контроля были сопоставимы по сроку родоразрешения, который в среднем составил 25 недель 2 дня.

В проведенном исследовании использован комплекс морфологических методов, включающий макроскопическую оценку сердца, отдельное взвешивание с определением желудочкового индекса (отношение массы правого и левого желудочков); обзорную гистологию, элективный метод окраски гистологических срезов миокарда по Ли для выявления ишемизированных кардиомиоцитов; морфометрию с определением площади ядер кардиомиоцитов, удельной площади мышечного и интерстициального компонентов миокарда с использованием компьютерной программы «ВидеоТест-Морфология-4.0». Цифровой материал обработан статистическими методами с применением стандартного пакета программного обеспечения Microsoft Excel 2007 и «STATISTIKA 7».

В ходе проведенного сравнительного анализа патоморфологических изменений в сердце новорожденных основной и контрольной групп выявлены следующие структурные особенности миокарда. Масса сердца умерших новорожденных исследуемой группы составила $6,7 \pm 0,2$ г и не отличалась от таковой в группе контроля. Но при отдельном взвешивании сердца в группе новорожденных с гипоксической кардиомиопатией в 80% случаев выявлено достоверное, в отличие от группы контроля, увеличение массы правого желудочка ($1,7 \pm 0,1$ г; $p=0,05$) и желудочкового индекса (1,3).

При обзорном гистологическом исследовании миокарда новорожденных, перенесших хроническую перинатальную гипоксию, выявлены нарушения микроциркуляторного крово-

обращения в виде рассеянных очагов застойного венозного полнокровия, эритроцитарных стазов, диапедезных кровоизлияний, интерстициального отека и некроза кардиомиоцитов. При окраске по Ли на гистологических срезах миокарда, преимущественно в правом желудочке, выявлены мелкие очаги слабой и умеренной фуксинофилии цитоплазмы кардиомиоцитов, окрашенных в кирпично-красный цвет на бледно-зелёном фоне интактного миокарда. Описанные патологические изменения в миокарде носили мелкоочаговый характер, захватывали небольшие группы клеток, расположенных преимущественно в субэндокардиальных и субэпикардиальных отделах миокарда и в папиллярных мышцах правого желудочка.

Расстройства микроциркуляции сочетались с нарушением упорядоченного расположения кардиомиоцитов, с волнообразной деформацией мышечных волокон, участками дистрофических изменений кардиомиоцитов с вакуолизацией цитоплазмы и фокусами некроза гипоксического генеза. Гистологические признаки перенесенной гипоксии у 9 детей определялись только в правом желудочке, у 6 – только в левом желудочке и у 3 имело место «двустороннее» поражение. В межжелудочковой перегородке у умерших новорожденных обнаружены только нарушения микроциркуляции в виде полнокровия, диапедезных кровоизлияний и интерстициального отека.

При морфометрическом исследовании в основной группе выявлено достоверное, по сравнению с группой контроля, увеличение удельной площади мышечного компонента миокарда ($83,54\% \pm 3,23\%$) и снижение удельной площади интерстициальной ткани ($16,46\% \pm 2,25\%$). Площадь ядер кардиомиоцитов правого желудочка $25,51 \pm 2,88$ мкм² и превышала аналогичный параметр в левом желудочке и размеры ядер кардиомиоцитов соответствующих отделов сердца в контрольной группе.

Таким образом, основными патоморфологическими проявлениями гипоксического повреждения миокарда у новорожденных с ЭНМТ в раннем неонатальном периоде являются застойное венозное полнокровие, эритроцитарные стазы, диапедезные кровоизлияния, интерстициальный отек и очаговые некрозы кардиомиоцитов в сочетании с компенсаторной гипертрофией кардиомиоцитов и увеличением удельной площади мышечного компонента правого желудочка.

Список литературы:

1. Глуховец Б.И. Миокардиодистрофия у детей с точки зрения патологоанатома // Вопросы современной педиатрии. – 2011. – № 1. – С. 103-105.
2. Глуховец Б.И., Рец Ю.В. Компенсаторные и патологические реакции плода при хронической фетоплацентарной недостаточности // Архив патологии. – 2008. – № 2. – С. 59-62.

3. Егорская Л.Е., Прахов А.В. Становление кровообращения у новорожденных детей различного гестационного возраста с перинатальной гипоксией и респираторным дисстресс-синдромом // *Педиатрия.* - 2013. – № 2. – С. 150-155.

4. Тарасова А.А., Белова Ю.Н. Состояние сердца у новорожденных детей с постгипоксической ишемией миокарда на фоне кардиотропной терапии // *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* – 2013.- №2.- С. 24-29.

5. Юнусова Ю.Р., Руди А.А. Синдром дезадаптации сердечно-сосудистой системы при антенатальной гипоксии плода // *Труды V съезда Российского общества детских патологов.* – Зеленогорск., 2012. – С. 91-94.

НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ ЛЕЧЕНИЯ ДЕТЕЙ, БОЛЬНЫХ ФЕНИЛКЕТОНУРИЕЙ

Жукова Т. П., Седова Н. Б., Зайцева Е. С., Ратникова С. Ю.

ФГБУ «Ив НИИ МиД им. В. Н. Городкова» Минздрава России

Среди нозологических форм нарушения обмена аминокислот особое место занимает фенилкетонурия (ФКУ). Это связано, во-первых, со значительной частотой этого заболевания в славянской популяции (1:600–1:7000), к которой относятся и жители Ивановской области, во-вторых, с хорошо налаженным массовым скринингом новорожденных, позволяющим диагностировать заболевание на доклинической стадии [4].

При классической ФКУ наблюдается резкое снижение активности фермента фенилаланин-гидроксилазы, осуществляющей перевод фенилаланина (ФА) в тирозин, и уровень ФА в крови достигает 20 мг% и выше. Токсическое влияние избытка ФА и его метаболитов приводит к поражению центральной нервной системы (ЦНС) и внутренних органов. Только своевременно начатая диетотерапия (на 30–40 сутки жизни) позволяет предотвратить повреждение ЦНС и инвалидизацию ребенка [2,5].

В своей работе мы поставили цель проанализировать опыт использования диетотерапии и ее эффективность у выявленных при неонатальном скрининге детей, больных ФКУ.

В Ивановской области неонатальный скрининг проводится с 1984 года. За это время был установлен диагноз фенилкетонурии у 56 детей. Мы проанализировали эффективность лечения у 26 детей с ФКУ, выявленных в течение последних 15 лет. Среди них в настоящее время 3 ребенка относятся к возрастной группе до 3 лет, 15 детей имеют возраст от 3 до 7 лет, 8 детей – от 7 лет и старше.

Все больные с момента установления диагноза (с 25-40 дня жизни) получали лечебное питание МДмил ФКУ-0 с белковым эквивалентом 13 г на 100 г сухой смеси, произведенное

компанией «Него» (Испания) на основании разработки российских педиатров и диетологов. Отказов от диетотерапии не было. В связи с тем, что дети, больные ФКУ, в течение первого года жизни получают крайне малое количество натуральных пищевых продуктов, мы считали крайне важным, что данный лечебный препарат представляет собой не только сбалансированную смесь заменимых и незаменимых аминокислот, но и содержит витамины, микроэлементы в количестве, соответствующем возрастной потребности ребенка.

Доза назначаемой лечебной смеси рассчитывалась индивидуально, исходя из допустимых количеств фенилаланина в зависимости от массы тела больного.

Для оценки эффективности проводимого лечения мы использовали выкопировку медицинской документации, а также клинические методы, включающие оценку физического развития по региональным таблицам центильного типа [3], нервно-психического развития по методике Л. Т. Журбы, Е. М. Мастюковой [1], данные осмотров «узких» специалистов (невролога, иммунолога и др.). В качестве дополнительных методов исследования использовались определение уровня фенилаланина в крови флюоресцентным методом, общий и биохимический анализы крови, ЭХО-ЭГ, ЭЭГ, ЭКГ.

У всех больных первоначальный уровень фенилаланина в крови превышал 20 мг%, что характерно для классической формы ФКУ. При оценке эффективности диетотерапии особое внимание мы уделили скорости восстановления уровня фенилаланина в крови до терапевтического уровня (3-4 мг%) при различных методах введения лечебной смеси. У детей первой группы (n=13) применялось постепенное, в течение 10-14 дней, введение в рацион аминокислотной смеси, начальная доза которой составляла 1/5 – 1/10 часть от необходимого суточного объема, который достигался за счет добавления сцеженного грудного молока или молочной смеси. У детей второй группы (n=13) в течение 3 дней применялась только лечебная смесь, а с 4 дня к лечебной смеси добавлялось сцеженное грудное молоко или молочная смесь. Анализ показал, что наиболее быстрая нормализация уровня фенилаланина в крови наблюдалась у детей второй группы (на 7-9 день лечения). В первой группе наступление биохимической нормализации затягивалось до 12-18 дней, однако, не наблюдалось диспептических явлений (частых срыгиваний, вздутия живота, жидкого стула, которые имели место у шестерых (46,2%) детей второй группы (p<0,05) в течение первого месяца лечения.

Контроль эффективности диетотерапии основывался на регулярном измерении содержания фенилаланина в крови. До получения стабильных результатов эти измерения осуществлялись 1 раз в неделю, далее до годовалого возраста - 1 раз в месяц. В возрасте от 1 года до 3 лет биохимический контроль проводился 1 раз в 2 месяца, а после 3 лет – 1 раз в 3 месяца. Наблюдение показало хорошую переносимость лечебной смеси. В связи с тем, что препарат не вызывал диспептических явлений и снижения аппетита, все дети получали его в необхо-

димом объеме, что обеспечило поддержание оптимальных значений фенилаланина в крови (3-4 мг%), а незначительное отклонение фенилаланина от этого уровня легко корректировались. Ни в одном случае не наблюдались аллергические реакции на прием смеси. Весовые прибавки у большинства детей (у 24 – 92,3%) были удовлетворительными, и в возрасте 1 года 19 детей (73,2%) имели нормальное физическое развитие, 5 детей (19,2%), имели повышенную массу тела при нормальной длине тела, 1 ребенок (3,8%) – сниженную длину тела при нормальном значении массы и 1 ребенок (3,8%) – высокую длину тела.

У 14 детей (53,8%) был установлен диагноз перинатального гипоксического поражения ЦНС с наличием синдромов: гипертензионного (5 детей), повышенной нейро-рефлекторной возбудимости (6 детей), угнетения (1 ребенок), вегето-висцеральных нарушений (2 ребенка). Все неврологические нарушения не были тяжелыми и у большинства детей (у 9 из 14) ликвидировались к возрасту 1 года. Сохранившиеся же у 5 из 14 детей отклонения носили негрубый функциональный характер. Психомоторное развитие в возрасте 1 года у всех больных соответствовало возрастной норме.

В связи с тем, что торговая марка МДмил включает «линейку» препаратов, адаптированных к различным возрастным периодам (кроме смеси МДмил ФКУ-0 для детей от 0 до 1 года, выпускается смесь МДмил ФКУ-1 с белковым эквивалентом 20 г на 100 г сухой смеси для детей от 1 года до 3 лет, МДмил ФКУ-2 с белковым эквивалентом 40 г для детей от 3 до 7 лет, МДмил ФКУ-3, МДмил ФКУ Премиум с белковым эквивалентом 69,1 г для детей от 7 лет и старше и взрослых, МДмил ФКУ МАХІ с белковым эквивалентом 75 г для детей от 7 лет и старше и взрослых), создаются благоприятные условия для перехода ребенка на диетпитание, соответствующее его новым возрастным потребностям. При этом переход на новый диетпродукт происходит совершенно безболезненно, функция пищеварения и самочувствие не страдают. Наблюдения показали, что, напротив, вынужденный (вследствие временного отсутствия смеси, к которой привык ребенок) перевод на лечебную смесь другой марки часто вызывает негативную реакцию со стороны больного. Так, у 10 детей из 26 (38,5%) наблюдались кожные аллергические реакции, а у 1 ребенка (3,8%) – приступ бронхиальной астмы. У 9 детей из 26 (34,6%) отмечались диспептические явления (понос и рвота). Почти все дети отказывались принимать новый препарат, обладающий более низкими органолептическими свойствами по сравнению с использованным ранее, в связи с чем было трудно поддерживать терапевтический уровень фенилаланина крови: он либо снижался ниже допустимого уровня (3 мг%) из-за дефицита белка в пищевом рационе, либо повышался до 8-12 мг% в случаях, когда дети произвольно нарушали диету и употребляли «запрещенные» продукты.

Наблюдение за детьми, получавшими лечебную смесь марки МДмил ФКУ в возрасте после 1 года показало, что их физическое развитие соответствовало возрастным нормам, среди

них не было длительно и часто болеющих, отклонения со стороны нервно-психического статуса носил негрубый функциональный характер: у 4 детей из 26 (15,4%) наблюдался синдром дефицита внимания, у 7 (26,9%) – симптомы невротического порядка (страхи – у 1 ребенка, навязчивые движения- у 3 детей, энурез – у 3 детей). Важнейшим же итогом успешного лечения следует считать отсутствие у всех наблюдаемых детей судорожного синдрома и нормальное, соответствующее возрастным нормам, нервно-психическое развитие, позволившее детям, достигшим школьного возраста (n=8) обучаться в общеобразовательной школе.

Особенно наглядна эффективность проведенного лечения при сравнении состояния здоровья наших пациентов с описанной в литературе [6,7] клинической картиной заболевания у детей, не получавших диетотерапию. Уже в периоде новорожденности у них появляется повышенная возбудимость, гиперрефлексия, тремор, специфический «мышинный» запах от мочи и пота, в дальнейшем симптомы нарастают, и к 6-месячному возрасту формируется задержка психомоторного развития, утрачиваются ранее приобретенные навыки, возникает судорожный синдром. В тяжелых случаях моторное развитие практически отсутствует. Характерными клиническими проявлениями ФКУ являются дерматит, токсическое поражение печени [6,7].

Выводы:

1. Наиболее физиологичным методом начала диетотерапии у больных ФКУ является постепенное введение лечебной смеси наряду с использованием сцеженного грудного молока или молочной смеси. Назначение в течение нескольких дней только лечебной смеси с последующим включением в рацион материнского молока или молочной смеси быстрее приводит к нормализации фенилаланина крови, но менее физиологично.

2. Нецелесообразно менять марку смеси, к которой привык ребенок, т. к. это может негативно повлиять на его состояние здоровья и привести к отклонению уровня фенилаланина крови от терапевтического диапазона.

3. Своевременная, начатая не позднее 40 дня жизни, диетотерапия обеспечивает нормальное нервно-психическое и физическое развитие детей с фенилкетонурией.

Список литературы:

1. Журба Л. Т., Мастюкова Е. М. *Нарушение психомоторного развития детей первого года жизни.* – М.: Медицина, 1981. – С. 115-158.

2. *Лечебная тактика коррекции метаболических расстройств у детей с наследственными заболеваниями обмена веществ: сб. науч. тр. / Московский НИИ педиатрии и детской хирургии МЗ РФ; под. ред. П. В. Новикова.* – М.: Оверлей, 2011. – С. 6-9.

3. Наблюдение за ребенком на поликлиническом участке (критерии оценки здоровья, диагностика ранних его отклонений): руководство для врачей / Н. С. Побединская [и др.]. – Иваново, 2005 г. – 102 с.

4. Некоторые аспекты диагностики, лечения и профилактики фенилкетонурии / Романенко О. П., Ледащева Т. А., Максимова С. П., Вохмянина Н. В. // Медико-генетическая служба Санкт-Петербурга. – СПб., 2004. – С. 50-54.

5. Студеникин М. В., Бушуева Т. В., Боровик Т. Э. Фенилкетонурия у детей и ее лечение: <http://www.Lvrach.ru/2011/09/10640044>.

6. Harding C. O. Advances and challenges in phenylketonuria//J.Inherit.Metab. Dig. – 2010. – V33. – P. 645-648.

7. Blau N. Phenylketonuria//Lancet. – 2010.- № 376. – P. 1417-1427.

МЕДИКО-ПСИХОЛОГИЧЕСКАЯ ПРОФИЛАКТИКА ОСТРЫХ РЕСПИРАТОРНЫХ ВИРУСНЫХ ИНФЕКЦИЙ У ЧАСТО БОЛЕЮЩИХ ДЕТЕЙ

Филькина О.М., Пыхтина Л.А., Кочерова О.Ю., Воробьева Е.А.

ФГБУ «ИвНИИ МиД им. В.Н. Городкова» Минздрава России

Острые респираторные вирусные инфекции (ОРВИ) детей являются важной государственной медико-социальной проблемой. С одной стороны, ОРВИ занимают первое место в структуре заболеваемости детей и за последние 10 лет отмечается повышение частоты заболеваемости детей ОРВИ, с другой стороны, заболевания ОРВИ приносят огромный материальный ущерб для государства [1,3]. ОРВИ являются важным фактором формирования здоровья ребенка, так как часто имеют осложнения (бронхиты, пневмонии, отиты и др.), у ряда детей приводят к формированию частой заболеваемости, являются причиной возникновения обострений хронических заболеваний, фоновой патологии, взаимосвязаны с физическим и нервно-психическим развитием [2,4,5]. В настоящее время продолжается поиск новых профилактических подходов к снижению заболеваемости ОРВИ у детей. С этой целью важно продолжать углубленное исследование системной деятельности организма детей, их семейного окружения и детско-родительских отношений.

Материалы и методы

Обследованы 100 часто болеющих детей (ЧБД) в возрасте от 3 месяцев до 3 лет и их родители. Заболеваемость детей оценивали по обращаемости в поликлинику по данным выкопировки из их медицинских карт. К часто болеющим относили детей с кратностью заболеваний ОРВИ на первом году жизни – 4 и более; на втором и третьем годах жизни – 6 и более раз.

Проводили количественную оценку эмоционального статуса детей при помощи специальной шкалы (М.Я. Студеникин, Ю.А. Макаренко, А.И.Баркан, 1978). Оценивали выраженность отрицательных и положительных эмоций, страха, гнева, познавательной деятельности, двигательной активности, сна, аппетита, социальных контактов. Каждая из этих характеристик содержит в себе от 5 до 10 градаций, каждой градации соответствует определенный балл. Сумма баллов является интегральной оценкой эмоционального статуса. Для оценки нейроэндокринной регуляции определяли концентрацию трийодтиронина (T_3), тироксина (T_4), соматотропного гормона (СТГ), кортизола (КТ) в сыворотке крови на иммунохемилюминесцентном анализаторе «IMMULITE» наборами фирмы «DPC». Оценивали вариабельность ритма сердца (BPC) методом спектрального анализа с использованием АПК «Полиспектр-12».

Определяли профилактическую активность родителей на основании выявления у них психологической и информационной готовности с количественной оценкой представлений об объеме мер по оздоровлению и развитию ребенка в ближайшее и отдаленное время, понимания собственной значимости в профилактике нарушений здоровья ребенка, роли специалистов, а также проводили оценку психологического статуса с использованием психологических тестов (методики Айзенка, Юнга, Т. А. Немчина, Спилбергера, А. Я. Варга, В.В. Столина). Статистическая обработка проводилась с использованием программ MS Excel XP и Statistica 6.0.

Результаты исследования

При изучении исходного эмоционального статуса выявлено его снижение у всех обследованных детей. При этом выявлена взаимосвязь уровня общей балльной оценки эмоционального статуса и индекса вагосимпатического взаимодействия при нагрузке (LF/HF) ($r=0,34$; $p \leq 0,04$). По отдельным показателям эмоционального статуса взаимосвязь была получена между балльной оценкой гнева и LF п.у ($r=0,23$; $p \leq 0,02$), HF п.у ($r=0,23$; $p \leq 0,02$); балльной оценкой сна, познавательной деятельности, положительных эмоций и индексом вагосимпатического взаимодействия при нагрузке (LF/HF) ($r=0,20$, $p \leq 0,03$; $r=0,26$, $p \leq 0,03$; $r=0,24$, $p \leq 0,04$ соответственно). Установлена взаимосвязь между общей балльной оценкой эмоционального статуса и уровнем стресслимитирующих гормонов: СТГ ($r=0,76$; $p \leq 0,02$), T_3 ($r=0,38$; $p \leq 0,01$), T_4 ($r=0,38$; $p \leq 0,01$) и стрессреализующего гормона – кортизола ($r=0,82$; $p \leq 0,04$). Кроме того, были получены корреляционные связи между концентрацией гормона T_3 и балльной оценкой положительных эмоций ($r=0,77$; $p \leq 0,04$); гормона T_4 и балльной оценкой двигательной активности ($r=0,82$; $p \leq 0,06$), познавательной деятельности ($r=0,42$; $p \leq 0,03$); уровнем кортизола и балльной оценкой сна ($r=0,82$; $p \leq 0,04$), аппетита ($r=0,82$; $p \leq 0,04$); концентрацией СТГ и балльной оценкой положительных эмоций ($r=0,76$; $p \leq 0,02$),

социальных контактов ($r=0,38$; $p \leq 0,01$) и познавательной деятельности ($r=0,32$; $p \leq 0,03$). Выявлено, что сниженный эмоциональный статус сопряжен со сниженным содержанием стресслимитирующих гормонов: трийодтиронина, тироксина, соматотропного гормона; повышенным содержанием стрессреализующего гормона – кортизола; высоким индексом вагосимпатического взаимодействия при нагрузке (LF/HF), которые, в свою очередь, коррелируют с частой заболеваемостью детей ОРВИ ($r=0,48$; $p \leq 0,02$).

При анализе исходной профилактической готовности к предупреждению развития ОРВИ у родителей детей, часто болеющих ОРВИ, выявлены нарушения психологического статуса за счет наличия у обоих родителей высокой тревожности в связи со здоровьем ребенка и снижения информационной готовности за счет отсутствия отчетливого представления об объеме мер по оздоровлению и развитию ребенка в ближайшее и отдаленное время, понимания собственной значимости в профилактике нарушений здоровья ребенка и переоценки роли специалистов. Кроме того, у матерей отмечено снижение эмоционального статуса и самооценки собственной значимости, неуверенность в себе; чувство беспомощности в реабилитации детей, беспокойство о капризах и неусидчивости ребенка. Эти показатели явились обоснованием разработки комплекса мероприятий направленных на снижение заболеваемости ОРВИ у часто болеющих детей.

Комплекс включал в себя мероприятия, направленные на улучшение эмоционального статуса ребенка и повышение профилактической активности родителей за счет улучшения психологической и информационной готовности:

- создание положительного эмоционального фона при общении с ребенком, физических и интеллектуальных нагрузках, прогулках, кормлении, засыпании;
- стимуляцию положительных эмоций и познавательной деятельности (музыкотерапия, изотерапия, сказкотерапия, арттерапия, игротерапия, эстетотерапия, лекотерапия и т.д., организация праздников, экскурсий, выходов в театр, зоопарк и др.);
- проведение занятий на базе сенсорной комнаты, направленных на снятие мышечного и психоэмоционального напряжения, достижение состояния релаксации и душевного равновесия; стимуляцию ослабленных сенсорных функций (зрение, осязание, слух и т.д.), развитие двигательных функций; повышение мотивации к проведению других профилактических процедур;
- гармонизацию детско-родительских отношений: психологические сеансы развивающего взаимодействия в диаде «мать-дитя»; психологические тренинги для родителей; «руководство взаимодействием», направленное на позитивное изменение отношений взрослого к ребенку; разработка индивидуальных программ развития ребенка, ориентированных на потребности самого ребенка и возможности членов его семьи;

- снижение личностной и ситуативной тревожности родителей: повышение информированности родителей об особенностях здоровья ребенка и его прогнозе (тематические занятия, обучающие семинары); о роли родителей в его формировании; оказание помощи родителям в осознании и принятии особенностей здоровья и развития ребенка; обучение родителей приемам аутогенной тренировки и саморегуляции;
- коррекцию мотивационной сферы родителей: повышение семейных ценностей; развитие способностей, навыков и умений, необходимых для проведения профилактических мероприятий, поддержания супружеских отношений и воспитания детей; формирование мотивации оздоровления детей, понимания зависимости здоровья ребенка от взрослого, отчетливого представления, что необходимо делать для оздоровления и развития ребенка в ближайшее и отдаленное время;
- развитие коммуникативных навыков интровертированных родителей: тренинги общения;
- повышение эмоционального статуса родителей, уверенности в своих силах, самооценки; настраивание не только на конечный результат, но и на промежуточные положительные результаты;
- повышение роли семьи в профилактике ОРВИ, формирование значимости родителей и их возможностей в формировании здоровья, постоянное напоминание родителям о их возможностях повлиять на результат профилактики и лечения ОРВИ.

Родители получали информацию о том, где, когда и у каких специалистов можно получить медицинскую помощь; о факторах риска возникновения ОРВИ и факторах препятствующих его возникновению; о первых признаках нарушений здоровья; о мерах по оказанию первой доврачебной медицинской помощи; о здоровом образе жизни семьи; об изменениях, происходящих в организме ребенка в период заболевания, и их значимости для формирования его здоровья в будущем.

Установлено, что уже через 1 месяц после начала проведения мероприятий по поддержке положительного эмоционального фона в семье, профилактике психоэмоционального напряжения, психологической помощи и повышения профилактической информированности родителей у детей отмечалось достоверное снижение степени выраженности отрицательных эмоций (с $1,14 \pm 0,43$ до $0,07 \pm 0,41$ балла; $p < 0,05$), уменьшение проявлений страха (с $2,72 \pm 0,49$ до $0,28 \pm 0,52$ балла; $p < 0,001$), улучшение сна (с $1,14 \pm 0,50$ до $0,69 \pm 0,77$ балла; $p < 0,05$). Через 2 месяца у детей снижалась степень выраженности реакции гнева (с $0,31 \pm 0,36$ до $1,21 \pm 0,17$ балла; $p < 0,05$), у родителей отмечалось повышение профилактической активности ($p < 0,05$). Отмечено отсутствие заболеваний ОРВИ после контакта с больным ОРВИ у 65% детей. При этом обращает внимание, что частота отсутствия заболевания детей ОРВИ была

выше в случаях с высоким уровнем эмоционального статуса ($10,78 \pm 2,64$ баллов и выше) к моменту контакта ребенка с больным ОРВИ, чем с низким ($3,01 \pm 1,17$ баллов) ($p < 0,05$).

Через 3 месяца проведения мероприятий общая сумма баллов эмоционального статуса детей увеличилась и сохранялась на достоверно более высоких значениях до конца проведения реабилитационных мероприятий, по сравнению с их началом ($p < 0,001$). Отмечалось усиление положительных эмоций (с $3,62 \pm 0,50$ до $6,46 \pm 0,49$; $p < 0,001$), улучшение познавательной деятельности (с $2,86 \pm 0,47$ до $4,42 \pm 0,46$ балла; $p < 0,02$). Через 6 месяцев после проведения реабилитационных мероприятий при изучении данных спектрального анализа ВРС у ДЧБ выявлено достоверное повышение общей мощности спектра (ТР, мс^2) с $1318,11 \pm 264,64 \text{ мс}^2$ до $2952,48 \pm 589,47 \text{ мс}^2$ ($p < 0,02$), что свидетельствовало о более высоком уровне вагусных, симпатических и гуморально-метаболических влияний в модуляции ритма сердца и отражало большие функциональные возможности организма, чем до проведения реабилитационных мероприятий. Кроме того, наблюдалось уменьшение мощности LF-компонента спектра с $77,14 \pm 1,84$ до $57,3 \pm 4,03$ п.у. ($p < 0,001$) и увеличение HF-компонента спектра с $22,86 \pm 1,84$ до $42,7 \pm 4,03$ п.у. ($p < 0,001$), что указывало на снижение напряжения ВНС. В ответ на проведение ортостатической пробы в структуре спектральной мощности отмечалось достоверное увеличение доли волн LF-диапазона с $28,17 \pm 2,00\%$ до $40,26 \pm 2,16\%$ ($p < 0,002$), что отражало адекватную реакцию ВНС на нагрузку и свидетельствовало о достижении достаточных адаптационных возможностей организма у этих детей. Отмечено также повышение через 6 месяцев после проведения реабилитационных мероприятий функциональной активности щитовидной железы, на что указывало достоверное увеличение показателей сывороточного тироксина с $8,11 \pm 0,50 \text{ мкг/д}$ до $9,91 \pm 0,47 \text{ мкг/дл}$ ($p < 0,01$) и трийодтиронина – с $1,76 \pm 0,12 \text{ нг/мл}$ до $2,11 \pm 0,11 \text{ нг/мл}$ ($p < 0,05$). Кроме того, определялось увеличение СТГ с $1,25 \pm 0,19 \text{ нг/мл}$ до $1,76 \pm 0,11 \text{ нг/мл}$ ($p < 0,02$). В динамике профилактической активности родителей и их психологического статуса отмечали увеличение числа родителей, хорошо представляющих объем мер по оздоровлению и развитию ребенка в ближайшее и отдаленное время (матери – с 45% до 90%; $p < 0,001$; отцы – с 50% до 85%, $p < 0,001$), понимающих свою значимость в профилактике нарушений здоровья ребенка и его реабилитации (матери – с 60% до 90%, $p < 0,02$; отцы – с 40% до 85%, $p < 0,001$). Определяли снижение числа матерей с повышенной тревожностью с 32% до 14% ($p < 0,05$).

Заключение

Проведение комплекса медико-психологической профилактики ОРВИ у часто болеющих детей, направленного на повышение эмоционального статуса ребенка, снижение стрессреактивности его организма и коррекцию психо-эмоционального статуса и профилактической

активности родителей, обуславливает высокую профилактическую эффективность, что позволяет рекомендовать предложенный комплекс мероприятий для использования в практике.

Список литературы:

1. Баранов А.А., Альбицкий В.Ю., Яковлева Т.В. и др. *Инновационные технологии в деятельности центров для детей. Социальные аспекты здоровья населения. 2013; Т. 34; № 6: 10.*

2. Ермилова Н.В., Радциг Е.Ю., Богомилский М.Р. и др. *Профилактика ОРВИ в организованных детских коллективах: способы и эффективность. Вопросы современной педиатрии. 2012; №11(1): 98—102.*

3. Кешишян Е.С. *Профилактика респираторно-синцитиальной вирусной инфекции у детей из групп риска в первые два года жизни: актуальность, эффективность, вопросы организации. Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2013; №58: 101—107.*

4. Симонова А.Ю. *Профилактика острых респираторных инфекций у детей с рецидивирующими бронхолегочными заболеваниями. Вопросы современной педиатрии. 2013; Т.12, № 4:148—152.*

5. Харламова Ф.С., Кладова О.В., Учайкин В.Ф. *Профилактика и лечение ОРВИ у детей. Педиатрическая фармакология. 2009; №6: 92—97.*

КОМПЛЕКСНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА НАРУШЕНИЙ ЗДОРОВЬЯ У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА СО СПАСТИЧЕСКИМИ ФОРМАМИ ДЕТСКОГО ЦЕРЕБРАЛЬНОГО ПАРАЛИЧА

**Воробьева Е.А., Гордеева Н.В., Филькина О.М., Долотова Н.В.,
Кузьменко Г.Н., Ситникова О.Г.**

ФГБУ «Ив НИИ МиД им. В.Н. Городкова» Минздрава России

Детский церебральный паралич (ДЦП) относится к наиболее тяжелым последствиям перинатальных поражений центральной нервной системы (ПП ЦНС) и остается одной из главных причин инвалидности детей [1,4]. Наиболее распространены спастические формы данного заболевания, на долю которых приходится до 80–85%. Известно, что у детей с ДЦП страдает соматическое здоровье, физическое развитие, которые оказывают значительное влияние на реабилитационный потенциал и эффективность комплексной реабилитации [2,3]. В проведенных ранее исследованиях установлена взаимосвязь соматической патологии с эмоциональным статусом, вегетативной регуляцией, интенсивностью перекисного окисления липи-

дов, антиоксидантной активностью у детей с ПП ЦНС [5,6]. В связи с этим актуально выявление наиболее частых нарушений соматического здоровья, изучение их взаимосвязи с функциональными и биохимическими показателями у детей с ДЦП. При этом важно учитывать способность детей с ДЦП к самостоятельному передвижению, ходьбе, так как доказано влияние вертикализации на функциональное состояние организма.

Целью исследования являлось выявление особенностей нарушений здоровья у детей раннего возраста со спастическими формами детского церебрального паралича с учетом клинического варианта заболевания и способности к ходьбе.

Материалы и методы

Проведено клинико-функциональное обследование 178 детей раннего возраста (1–3 лет) со спастическими формами ДЦП (основная группа): 52 ребенка – со спастическим тетрапарезом, 80 детей – со спастической диплегией, 46 – с детской гемиплегией. 99 детей основной группы были не способны к ходьбе, 79 – способны к ходьбе. Контрольную группу составили 150 практически здоровых детей раннего возраста (со II группой здоровья). Соматическая патология детей выявлялась при клиническом осмотре и выкопировке данных из историй развития (ф. № 112-1/у) и историй болезни ребенка. Физическое развитие оценивалось по антропометрическим данным сигмальным методом с использованием местных возрастно-половых нормативов. Эмоционально-поведенческие реакции анализировались при помощи шкалы эмоционального профиля детей раннего возраста. Для исследования вегетативной регуляции использовалась методика спектрального анализа вариабельности ритма сердца (ВРС) с применением АПК «Полиспектр-12» («Нейрософт», Россия, Иваново). Уровень лактата в венозной крови определяли электрохимическим методом с помощью чип-сенсоров на приборе «BIOSEN C_line GP» (Германия), концентрацию мочевой кислоты в сыворотке крови – с помощью уреказы реактивами фирмы «Biolabo» (Франция) на биохимическом анализаторе «Sat-450», интенсивность свободнорадикального окисления липидов (СРО) и антиоксидантную активность (АОА) сыворотки крови и мочи – хемилюминесцентным методом по стандартной методике.

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием программных продуктов MS Excel XP и STATISTICA 6.0. Анализ количественных показателей проводился с учетом распределения признака: при нормальном распределении вычислялись средняя арифметическая величина (M), среднее квадратичное отклонение (δ), ошибка средней арифметической (m); при отсутствии нормального распределения вычислялись медиана (Me) и интерквартильный размах UQ-LQ (25-75% процентиля). При нормальном распределении значимость различий между средними величинами в сравниваемых группах (p) вычислялась по критерию Стьюдента (t), при ненормальном распределении – по критериям Колмогорова-

Смирнова, Манна-Уитни, Вальда-Вольфовица. При значениях $p < 0,05$ различия считались достоверными. Путем расчета коэффициента корреляции Спирмена (R) выявлялись взаимосвязи между изучаемыми показателями.

Полученные результаты и обсуждение

При анализе числа острых респираторных заболеваний за год установлено, что 1/3 детей основной группы являлись часто болеющими, что достоверно больше, чем в контрольной группе (34,2 и 6,3% соответственно, $p < 0,001$). Остальные дети основной группы были эпизодически болеющими. Среди не способных к ходьбе детей основной группы часто болеющих было достоверно меньше, чем среди способных к ходьбе (26,3 и 43,3%, $p < 0,01$), что, скорее всего, связано с меньшим числом их социальных и инфекционных контактов. При сравнении числа часто болеющих среди детей с различными клиническими вариантами заболевания достоверных различий не выявлено.

Частота соматической патологии по основным классам болезней у детей основной группы была достоверно выше, чем контрольной ($p < 0,001$; $p < 0,01$). У 43% детей основной группы выявлялись болезни органов дыхания (обструктивный бронхит, пневмонии, хронические аденоидиты, фарингиты), у 34% – гипотрофия, у 32,6% – дефицитные анемии, у 18% – атопический дерматит, у 23,1% – врожденные аномалии развития, в основном представленные малыыми аномалиями развития сердца, у 19,7% – болезни органов пищеварения (хронические запоры, дисбактериоз кишечника, недостаточность кардиального отдела желудка, пупочные грыжи), у 10% – болезни мочеполовой системы в виде хронических пиелонефритов, инфекции мочевыводящих путей, дисметаболической нефропатии. У детей основной группы, не способных к ходьбе, достоверно реже, чем у способных к ходьбе, выявлялись заболевания органов дыхания (27,3 и 62%, $p < 0,001$) за счет меньшей частоты гипертрофии аденоидов и хронических аденоидитов. Среднее число соматических заболеваний, приходящихся на одного ребенка, у детей основной группы составило $2,39 \pm 0,16$, что достоверно больше, чем в контрольной ($0,99 \pm 0,07$, $p < 0,001$). У детей с различными клиническими вариантами заболевания и в зависимости от способности к ходьбе данный показатель достоверно не различался ($p < 0,05$).

Отклонения физического развития отмечались у половины детей основной группы, что в 1,6 раза чаще, чем в контрольной (52,2 и 33,3%, $p < 0,001$), и были представлены преимущественно дефицитом массы тела (37,0%), низкой длиной тела (6,2%) и их сочетанием (7,9%). При этом дефицит массы тела у детей основной группы выявлялся в 2,8 раза чаще (37 и 13,3%, $p < 0,001$), низкая длина тела – в 4,8 раза чаще, чем в контрольной группе (6,2 и 1,3%, $p < 0,02$). У детей основной группы, не способных к ходьбе, отклонения в физическом развитии диагностировались достоверно чаще, чем у способных к ходьбе (63,3 и 38,8%, $p < 0,001$):

дефицит массы тела выявлялся в 2 раза чаще (48 и 23,8%, $p < 0,001$), низкая длина тела – в 3,7 раза чаще (9,2 и 2,5%, $p < 0,05$). У детей со спастическим тетрапарезом отклонения физического развития отмечались достоверно чаще, чем у детей со спастической диплегией ($p < 0,01$) и детской гемиплегией ($p < 0,001$), преимущественно за счет большей частоты дефицита массы и низкой длины тела.

При оценке эмоционального статуса выявлено, что у детей основной группы общая сумма баллов была достоверно ниже, чем контрольной ($12,58 \pm 0,99$ и $28,52 \pm 1,46$ балла, $p < 0,001$), за счет более выраженных отрицательных эмоций ($p < 0,001$), проявлений гнева ($p < 0,001$) и страха ($p < 0,001$), низкого уровня социальных контактов ($p < 0,01$), частых нарушений сна ($p < 0,05$) и аппетита ($p < 0,001$), что свидетельствует об эмоциональном напряжении. В основной группе у детей, не способных к ходьбе, общая сумма баллов была в 1,7 раза ниже, чем у ходящих ($p < 0,001$), за счет менее выраженных положительных эмоций ($p < 0,02$) и более низкой познавательной деятельности ($p < 0,01$). У детей со спастическим тетрапарезом отмечались наиболее выраженные проявления страха ($p < 0,01$), наименее выраженные положительные эмоции ($p < 0,05$), более частые нарушения сна ($p < 0,05$), более низкая познавательная деятельность ($p < 0,02$) и социальные контакты ($p < 0,05$).

При исследовании ВРС установлено, что в состоянии покоя у детей основной группы мощность LF-компонента и процент волн LF-диапазона в структуре спектра были достоверно ниже, чем в контрольной группе ($49,8 \pm 1,6$ и $65,0 \pm 2,50$ п. у., $p < 0,001$; $35,8 \pm 1,0$ и $42,9 \pm 2,20\%$, $p < 0,01$), а мощность HF-компонентов спектра и доля волн HF-диапазона – достоверно выше ($50,2 \pm 1,6$ и $35,0 \pm 2,50$ п. у., $p < 0,001$; $40,4 \pm 1,6$ и $35,0 \pm 3,1\%$, $p < 0,001$), что свидетельствует о более высокой активности парасимпатического и более низкой активности симпатического отдела вегетативной нервной системы (ВНС) у детей основной группы.

При ортостатической пробе у детей контрольной группы выявлено возрастание мощности LF-компонента спектра ($p < 0,05$) и повышение индекса вагосимпатического взаимодействия (LF/HF) ($p < 0,05$), что указывает на адекватное подключение симпатического отдела ВНС. У детей основной группы при ортопробе показатели ВРС достоверно не изменялись. Это указывает на неадекватное подключение симпатического отдела ВНС в ответ на ортопробу и свидетельствует о низких вегетативной реактивности и адаптационных возможностях организма. У детей основной группы, не способных к ходьбе, при ортопробе регистрировалось уменьшение мощности LF-компонента ($p < 0,05$), увеличение мощности HF-компонента ($p < 0,05$) и доли волн HF-диапазона в структуре спектра ($p < 0,05$), то есть отмечалась парадоксальная реакция на ортопробу в виде активации парасимпатического отдела ВНС, что свидетельствует о дизадаптации к вертикализации.

При биохимическом обследовании у детей основной группы отмечались достоверно более высокие, чем в контрольной группе, концентрации лактата ($2,41$ и $1,67$ ммоль/л; $p = 0,003$), мочевой кислоты в сыворотке крови ($142,5$ и $120,5$ мкмоль/л; $p = 0,015$). При хемилюминесцентном исследовании у детей основной группы выявлены более высокие, чем в контрольной, значения I_{\max} ($102,8 \pm 2,8$ и $94,4 \pm 3,2$ мВ; $p < 0,05$) и S сыворотки крови ($1557,6 \pm 46,1$ и $1418,8 \pm 49,9$ мВс; $p < 0,05$), I_{\max} мочи ($151,4 \pm 7,1$ и $128,9 \pm 8,8$ мВ; $p < 0,05$), что свидетельствует о высокой интенсивности СРО липидов. Кроме того, у детей основной группы отмечались более высокие, чем в контрольной, значения $\text{tg } \alpha$ мочи ($24,0 \pm 1,15$ и $19,6 \pm 1,5$ мВ/с; $p < 0,05$). Повышение этого показателя, как и более высокое содержание мочевой кислоты в сыворотке крови, свидетельствует о повышении АОА.

Известно, что спастичность мышц приводит к сужению артериальных сосудов, ишемии и тканевой гипоксии. Выявленный нами высокий уровень лактата у детей основной группы подтверждает наличие тканевой гипоксии, которая является одним из пусковых механизмов усиления СРО липидов и компенсаторного повышения АОА.

У детей основной группы, не способных к ходьбе, уровень лактата был достоверно выше, чем у ходящих детей ($2,64$ и $2,01$ ммоль/л; $p = 0,02$), что свидетельствует о более выраженной тканевой гипоксии. Показатели СРО липидов и АОА у детей, способных к ходьбе, не отличались от таковых в контрольной группе, у не способных к ходьбе – S сыворотки крови ($p < 0,05$) и $\text{tg } \alpha$ мочи были достоверно выше ($p < 0,05$), чем в контрольной, что свидетельствует о большей интенсивности СРО липидов и более высокой АОА. Дети со спастическим тетрапарезом, которые все были не способны к ходьбе, отличались наиболее высоким уровнем лактата, интенсивности СРО липидов и АОА.

Поскольку наиболее частыми нарушениями соматического здоровья у детей раннего возраста со спастическими формами ДЦП являются частые ОРЗ, анемия, гипотрофия, были проанализированы корреляционные связи числа ОРЗ за год, уровня гемоглобина и массы тела с изучаемыми функциональными и биохимическими показателями. Установлены достоверные корреляционные связи числа ОРЗ за год с выраженностью страха ($R = -0,42$; $p = 0,004$), отрицательных эмоций ($R = -0,35$; $p = 0,01$), мощностью LF компонента спектра ($R = -0,29$; $p = 0,012$), уровнем лактата ($R = +0,23$; $p = 0,04$), значениями $\text{tg } \alpha$ крови и мочи ($R = -0,27$; $p = 0,017$ и $R = -0,35$; $p = 0,005$); значений гемоглобина – с мощностью LF компонента спектра ($R = +0,28$; $p = 0,015$), HF компонента спектра ($R = -0,28$; $p = 0,015$), индексом вагосимпатического взаимодействия LF/HF ($R = +0,28$; $p = 0,015$), долей волн HF диапазона в структуре спектра ($R = -0,32$; $p = 0,008$), уровнем лактата ($R = -0,35$; $p = 0,005$); массы тела – с мощностью LF компонента спектра ($R = +0,37$; $p = 0,003$), уровнем лактата ($R = -0,32$; $p = 0,008$). Следовательно, возникновение анемии и гипотрофии у детей раннего возраста со спастиче-

скими формами ДЦП сопряжено с дисбалансом ВНС, тканевой гипоксией, а частые ОРЗ – еще и с эмоциональным напряжением, снижением АОА. Причем дети, не способные к ходьбе, отличаются большей сопряженностью этих нарушений, чем способные к ходьбе, что отражает большее напряжение системной деятельности их организма.

Выводы

1. Для детей раннего возраста со спастическими формами детского церебрального паралича характерны высокая частота соматической патологии, особенно острых респираторных заболеваний, анемии, гипотрофии, атопического дерматита, большое число заболеваний, приходящихся на одного ребенка, у них часто выявляются отклонения физического развития в виде дефицита массы, низкой длины тела и их сочетания.

2. У детей раннего возраста со спастическими формами детского церебрального паралича отмечаются выраженные проявления отрицательных эмоций, гнева и страха, ограничение социальных контактов, частые нарушения сна и аппетита, сочетающиеся с вегетативной дисрегуляцией с повышенной активностью парасимпатического отдела и сниженной вегетативной реактивностью, а также с усилением интенсивности свободнорадикального окисления липидов и антиоксидантной активности, наличием тканевой гипоксии.

3. Изменения состояния здоровья детей со спастическими формами детского церебрального паралича зависят от способности к ходьбе: не способные к ходьбе дети отличаются большей выраженностью нарушений эмоционального статуса, вегетативной регуляции с проявлениями дизадаптации к вертикализации, тканевой гипоксии, интенсивности свободнорадикального окисления липидов и антиоксидантной активности, у них чаще отмечается дефицит массы и низкая длина тела, хотя они имеют меньшую частоту острых респираторных заболеваний, что, вероятно, связано с ограниченностью контактов. Выраженность функциональных изменений наименьшая у детей с детской гемиплегией и наибольшая – при спастическом тетрапарезе, при котором все дети были не способны к ходьбе.

4. Возникновение анемии, гипотрофии сопряжено с дисбалансом вегетативной нервной системы, тканевой гипоксией, а частые острые респираторные заболевания – еще и с эмоциональным напряжением, снижением антиоксидантной активности. Причем дети, не способные к ходьбе, отличаются большей сопряженностью этих нарушений, чем дети, способные к ходьбе, что отражает большее напряжение системной деятельности их организма.

Список литературы:

1. *Детский церебральный паралич: диагностика и коррекция когнитивных нарушений* / С.А. Немкова [и др.]. – М.: Союз педиатров России, 2012. – 60 с.

2. Кислякова Е.А., Алимова И.Л., Маслова Н.Н. Особенности роста и развития больных детским церебральным параличом при проведении комплексной реабилитации с применением ботулинического токсина типа А // *Российский вестник перинатологии и педиатрии.* – 2007. – №5. – С.43-51.
3. Лильин Е.Т., Доскин В.А. *Детская реабилитология.* – М.: Медкнига, 2008. – 291 с.
4. Лильин Е.Т., Иваницкая И.Н. Современные представления об этиологии детского церебрального паралича // *Российский педиатрический журнал.* – 2002. – №3. – С.35-40.
5. Особенности состояния здоровья детей, родившихся с очень низкой и экстремально низкой массой тела, на первом году жизни / О.М. Филькина [и др.] // *Детская медицина Северо-Запада.* – 2011. – Т.2, №3. – С.18-21.
6. Перинатальные поражения нервной системы и их последствия у детей: клиника, прогнозирование, диагностика, профилактика и коррекция, соматическое здоровье / О.М. Филькина [и др.]. – Иваново, 2007. – 240 с.

ПОКАЗАТЕЛИ ГИПОФИЗАРНО-НАДПОЧЕЧНИКОВОЙ СИСТЕМЫ И ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ДЕТЕЙ-ИНВАЛИДОВ РАННЕГО ВОЗРАСТА ВСЕДСТВИЕ ЗАБОЛЕВАНИЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

Долотова Н.В., Филькина О.М., Кузьменко Г.Н., Ситникова О.Г.

ФГБУ «Ив НИИ М и Д им. В.Н.Городкова» Минздрава России.

Актуальность исследования обусловлена ростом числа детей-инвалидов в Российской Федерации. В структуре инвалидности одно из ведущих мест принадлежит заболеваниям нервной системы. В проведенных ранее исследованиях были выявлены взаимосвязи состояния здоровья детей, перенесших перинатальные поражения ЦНС, с показателями метаболизма и гормонального статуса [4], что свидетельствует о их роли в формировании отклонений развития и более частой заболеваемости. В связи с этим, целью данной работы стало изучение показателей, характеризующих функционирование гипофизарно-надпочечниковой системы и щитовидной железы, для выявления механизмов формирования нарушения здоровья детей-инвалидов.

Материалы и методы

Проведено обследование детей-инвалидов вследствие неврологических заболеваний в возрасте 1–4 лет, воспитывающихся в семье – 100 чел. и доме ребенка – 22 чел.. Группу сравнения составили дети, перенесшие перинатальные поражения ЦНС, без инвалидности, воспитывающиеся в семье – 32 чел. и доме ребенка – 88 чел.. Обследование проводилось на

базе психоневрологического отделения восстановительного лечения ФГБУ «Ив. НИИ М и Д им. В.Н.Городкова» МЗ РФ и ОКУЗ «Дом ребенка специализированный» г.Иваново. Определяли концентрацию адренокортикотропного гормона гипофиза (АКТГ) в плазме, тиреотропного гормона (ТТГ), трийодтиронина (Т₃), тироксина (Т₄), соматотропного гормона (СТГ), кортизола в сыворотке крови – методом твердофазного хемилюминесцентного иммунологического анализа на приборе «Immulite – 1000» наборами фирмы «SIEMENS», «DPC» (США). Статистическая обработка проводилась с использованием программы «Statistica 6.0». Вычислялись медиана (Me) и интерквартильные размеры UQ–LQ (25–75% перцентили). Значимость различий оценивали по коэффициенту Манна – Уитни. При значениях $p < 0,05$ различия считались статистически значимыми (достоверными).

Полученные результаты

Выявлено, что у большинства детей-инвалидов, воспитывающихся в семье, показатели исследуемых гормонов находились в пределах нормативных возрастных уровней, предоставленных фирмами-производителями наборов. Лишь у 3% обследованных детей превышали верхнюю границу возрастных уровней значения СТГ, ТТГ, Т₄. У 15% детей-инвалидов зарегистрировано повышение уровня кортизола, у 13,2% – АКТГ, у 18% – уровня Т₃. При сравнительном анализе средних величин концентрации гормонов у детей-инвалидов и детей с последствиями ПП ЦНС без инвалидности, воспитывающихся в семье, выявлено, что у детей-инвалидов отмечались достоверно более высокие уровни АКТГ (27,7 pg/ml и 14,3 pg/ml соответственно, $p=0,00000$) и кортизола (16,4 mg/dl и 9,5 mg/dl соответственно, $p=0,0000$). Кроме того, у детей-инвалидов выявляется достоверно более высокий уровень гормонов щитовидной железы: Т₃ (152,0 ng/dl и 97,7 ng/dl соответственно, $p=0,000007$), Т₄ (10,4mg/dl и 7,7 mg/dl соответственно, $p=0,0000$). При этом средние значения ТТГ у детей-инвалидов и у детей без инвалидности практически не отличались. Уровень СТГ у детей-инвалидов был достоверно ниже, чем у детей с последствиями ПП ЦНС без инвалидности (0,55ng/ml и 2,4ng/ml соответственно, $p=0,0000$) (табл. 1).

Таблица 1.

Показатели гипофизарно-надпочечниковой системы и щитовидной железы у детей-инвалидов вследствие заболеваний нервной системы и детей без инвалидности, воспитывающихся в семье

Биохимические показатели	Дети инвалиды вследствие заболеваний нервной системы (n=100)	Дети с ПП ЦНС в анамнезе без инвалидности (n=32)	p
АКТГ (pg/ml)			
Me	27,7	14,3	P=0,0000
UQ-LQ	21,1-38,4	10,8-18,8	

Кортизол (mg/dl)			
Me	16,4	9,5	P=0,0000
UQ-LQ	11,7-22,4	4,7-28,1	
СТГ (ng/ml)			
Me	0,55	2,4	p=0,0000
UQ-LQ	0,29-1,1	0,75-8,5	
ТТГ (mMe/ml)			
Me	2,45	2,31	p > 0,05
UQ-LQ	1,72-3,45	0,17-8,84	
Т3 (ng/dl)			
Me	152,0	97,7	p=0,0000
UQ-LQ	128,5-172,0	44,27-159,51	
Т4 (mg/dl)			
Me	10,4	7,7	p=0,0000
UQ-LQ	9,0-12,0	4,4-11,1	

У большинства детей-инвалидов, воспитывающихся в доме ребенка, уровень исследуемых гормонов находился в пределах возрастной нормы. У 4,5% обследованных детей превышал верхнюю границу нормативных возрастных значений уровни ТТГ и СТГ, у 9,1%- кортизола, у 9,5% – Т3. У 4,8% детей-инвалидов, воспитывающихся в доме ребенка, был снижен уровень Т3. Концентрация АКТГ и Т4 у всех обследованных детей находилась в пределах возрастной нормы. При сравнительном анализе средних величин уровня гормонов у детей-инвалидов, воспитывающихся в доме ребенка, с показателями детей с последствиями ПП ЦНС без инвалидности, находящихся в аналогичных условиях, выявлено, что у детей-инвалидов отмечался достоверно более высокий уровень гормонов щитовидной железы: Т3 (112,0ng/dl и 97,05 ng/dl соответственно, p=0,007) и Т4 (11,2mg/dl и 5,96 mg/dl соответственно, p=0,0000). При этом уровень ТТГ в данных группах детей достоверно не различался. Кроме того, у детей-инвалидов выявлялся достоверно более низкий уровень СТГ (1,15ng/ml и 2,0ng/ml соответственно, p=0,001). Уровни кортизола и АКТГ у детей данных групп достоверно не различались (табл. 2).

Таблица 2.

Показатели гипофизарно-надпочечниковой системы и щитовидной железы у детей-инвалидов вследствие заболеваний нервной системы и детей без инвалидности, воспитывающихся в доме ребенка

Биохимические показатели	Дети инвалиды вследствие заболеваний нервной системы (n=22)	Дети с ПП ЦНС в анамнезе без инвалидности (n=88)	p
АКТГ (pg/ml)			
Me	25,7	27,0	p > 0,05
UQ-LQ	21,9-30,3	13,8-37,1	
Кортизол (mg/dl)			
Me	14,9	13,6	p > 0,05
UQ-LQ	11,9-19,0	8,7-19,9	
СТГ (ng/ml)			
Me	1,15	2,0	P=0,001
UQ-LQ	0,54-1,9	1,3-3,0	
ТТГ (mMe/ml)			
Me	2,23	2,12	p > 0,05
UQ-LQ	1,34-3,08	1,45-3,16	
Т3 (ng/dl)			
Me	112,0	97,05	P=0,007
UQ-LQ	0,68-145,0	74,3-115,2	
Т4 (mg/dl)			
Me	11,2	5,96	P=0,000000
UQ-LQ	9,2-12,1	4,9-7,5	

При сравнительном анализе гормонального статуса детей-инвалидов, воспитывающихся в доме ребенка и в семье выявлено, что у детей-инвалидов, воспитывающихся в доме ребенка, в 1,5 раза чаще выявлялся повышенный уровень ТТГ (4,5% и 3,0% соответственно, $p > 0,05$) и СТГ (4,5% и 3,0% соответственно, $p > 0,05$), в 1,9 раза реже диагностировался повышенный уровень Т3, в 1,6 раза – кортизола. При сравнении средних значений уровня гормонов выявлено, что у детей-инвалидов, воспитывающихся в доме ребенка, определялся достоверно более низкий уровень Т3 (112,0ng/dl и 151,0ng/dl соответственно, $p = 0,001$). Уровни других гормонов достоверно не различались (рис. 1).

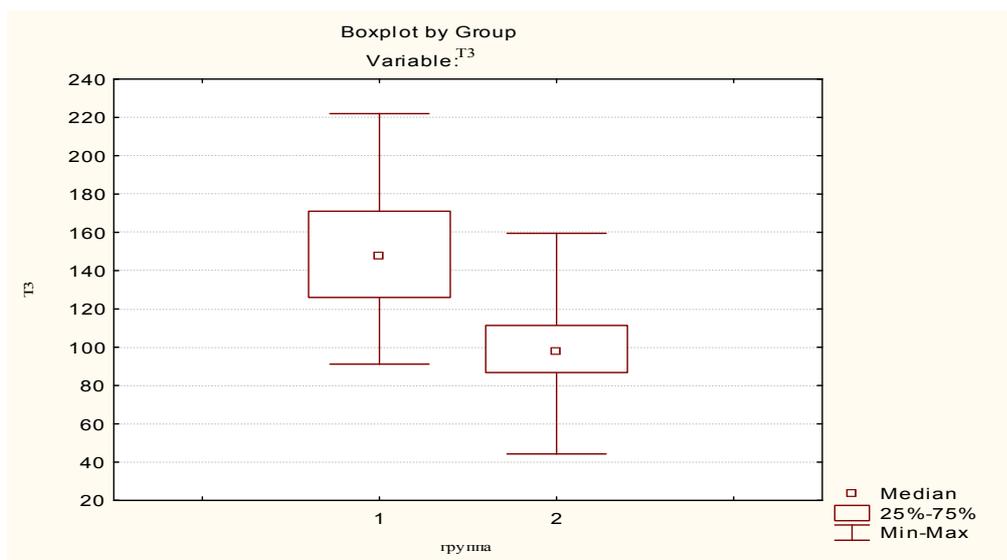


Рис.1. Уровень трийотиронина (Т3) в сыворотке крови детей-инвалидов, воспитывающихся в семье и доме ребенка (ng/dl)

В литературе имеются данные, показывающие роль йодсодержащих тиреоидных гормонов в защите организма от стрессовых повреждений. Гормоны щитовидной железы повышают резистентность организма к воздействию различных стрессоров, в том числе гипоксического, в частности, за счет усиления антиоксидантной активности [2]. В проведенных ранее исследованиях было выявлено усиление процессов перекисного окисления липидов у детей, перенесших перинатальные поражения ЦНС, в том числе у детей-инвалидов, страдающих детским церебральным параличом [1,3]. В связи с этим, можно предположить, что более высокий уровень гормонов щитовидной железы у детей-инвалидов носит адаптационно-компенсаторный характер. Выявленные более высокие уровни в крови адренокортикотропного гормона гипофиза и кортизола, относящихся к стрессреализующим гормонам, свидетельствует о большей функциональной активности гипофизарно-надпочечниковой системы у детей-инвалидов в условиях хронической стрессовой ситуации. Соматотропный гормон гипофиза – анаболический, стресслимитирующий гормон, он стимулирует синтез белков, усиливает липолиз и гликогеногенез. В условиях хронических стрессовых ситуаций уровень соматотропного гормона гипофиза должен повышаться. Однако полученный в нашем исследовании достоверно более низкий уровень соматотропного гормона гипофиза может быть обусловлен с одной стороны высокой потребностью растущего организма, с другой – на фоне достоверно более высокого уровня адренокортикотропного гормона гипофиза и кортизола может свидетельствовать о дисфункции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы у детей-инвалидов вследствие заболеваний ЦНС. Проведенные ранее исследования показали, что воспитанники домов ребенка находятся в состоянии хронического стресса, обусловлен-

ного эмоциональной депривацией [4], а наличие тяжелого инвалидизирующего заболевания усугубляет ситуацию, в связи с чем достоверно более низкий уровень трийодтиронина у детей-инвалидов, воспитывающихся в доме ребенка, может свидетельствовать о нарушении адаптационных механизмов у этих детей.

Таким образом, дети-инвалиды, воспитывающиеся как в семье, так и в доме ребенка, характеризуются достоверно более высоким уровнем гормонов щитовидной железы (Т4 и Т3) и достоверно более низким уровнем СТГ. Кроме того, дети-инвалиды, воспитывающиеся в семье, характеризуются большей функциональной активностью системы гипофиз-кора надпочечников, по сравнению с детьми без инвалидности, воспитывающимися в аналогичных условиях, о чем свидетельствуют достоверно более высокие уровни АКТГ и кортизола. При этом уровни АКТГ и кортизола у детей, воспитывающихся в доме ребенка, независимо от тяжести патологии (наличия инвалидности или ее отсутствия) статистически не отличаются от уровня этих гормонов у детей-инвалидов, воспитывающихся в семье, т.е. гипофизарно-надпочечниковая система у детей, воспитывающихся в доме ребенка, также находится в состоянии большей функциональной активности, чем у детей с последствиями ПП ЦНС без инвалидности, воспитывающихся в семье. Повышение уровня гормонов щитовидной железы может быть одним из звеньев адаптации организма ребенка к болезни. А достоверно более низкий уровень СТГ на фоне более высокого уровня АКТГ и кортизола у детей-инвалидов может свидетельствовать о дисфункции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы. Достоверно более низкий уровень Т3 у детей-инвалидов, воспитывающихся в доме ребенка, может свидетельствовать о нарушении адаптационных механизмов у этих детей.

Список литературы:

1. Гордеева Н.В., Воробьева Е.А., Филькина О.М., Долотова Н.В., Кузьменко Г.Н., Ситникова О.Г., Малышкина А.И., Назаров С.Б. Особенности соматической патологии, физического развития, отдельных функциональных и биохимических показателей детей раннего возраста со спастическими формами детского церебрального паралича // Вестник новых медицинских технологий (электронный журнал). – 2013. – №1. – [http:// medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2013-1/00.html](http://medtsu.tula.ru/VNMT/Bulletin/E2013-1/00.html)
2. Гусакова Е.А., Городецкая Н.В. Влияние йодсодержащих гормонов щитовидной железы на систему протеолиза // Вестник Витебского государственного медицинского университета. – 2012. – Т.11, №3. – С.42-51.
3. Пыхтина Л.А., Филькина О.М., Шанина Т.Г., Кочерова О.Ю., Широкова О.С. Особенности состояния здоровья детей раннего возраста с перинатальными поражениями ЦНС в

зависимости от уровня нервно-психического развития и условий воспитания//Medlain.ru – 2009. – ТОМ 10. – С. 81-90.

4. Филькина О.М., Воробьева Е.А., Матвеева Е.А., Долотова Н.В., Пыхтина Л.А., Сотникова Н.Ю., Кузьменко Г.Н. Основные нарушения состояния здоровья и их прогнозирование у детей с перинатальными поражениями центральной нервной системы, воспитывающихся в домах ребенка //Вопросы практической педиатрии. – 2010. – №6. – С.8-12.

ОСОБЕННОСТИ СОСТОЯНИЯ ЗДОРОВЬЯ ДЕТЕЙ, ВОСПИТЫВАЮЩИХСЯ В ЗАМЕЩАЮЩИХ СЕМЬЯХ

Кочерова О.Ю., Филькина О.М., Антышева Е.Н., Шанина Т.Г.

ФГБУ «Ив НИИ Мид им. В.Н. Городкова» Минздрава России

В настоящее время практически всеми специалистами по детской психологии признается, что адекватными условиями для воспитания полноценного человека является только семья, в которой существует ограниченный круг участников и близкие эмоциональные связи между ними [2,4]. С начала 2000-х годов в нашей стране наблюдается определенное смещение акцента в системе социальной защиты детей в сторону семейных форм устройства [1,3]. Согласно статистическим данным, количество детей, воспитывающихся в замещающих семьях, за последние годы выросло почти вдвое, достигнув 38,5 тысячи [1]. Прием ребенка в семью связан с большим психическим напряжением, что может сопровождаться нарушениями его здоровья. Для профилактики возврата ребенка в государственное учреждение, предупреждения жестокого обращения с ним, гармонизации семейных отношений и сохранения здоровья ребенка приемные семьи нуждаются в медико-психологическом сопровождении, особенно на первых этапах существования новой семьи [2,5,6,7].

С целью разработки дифференцированных подходов к медицинскому наблюдению и реабилитации детей, воспитывающихся в замещающих семьях, необходимо изучить особенности их здоровья и его динамику в период формирования привязанности к новым родителям.

Материалы и методы исследования

Проведено обследование 54 детей раннего возраста, переданных на воспитание в замещающие семьи и 213 сверстников, воспитывающихся в кровных семьях (контрольная группа). Физическое развитие оценивалось по данным антропометрических измерений по унифицированной методике (Ставицкая А. Б., Арон Д. И.) с использованием местных возрастно-половых нормативов. Соматическая патология изучались путем выкопировки данных из ме-

дицинских карт. Оценку нервно-психического развития (НПР) проводили по методике К. Л. Печоры, Г. В. Пантюхиной, Л. Г. Голубевой.

Результаты исследования

У детей, воспитывающихся в замещающих семьях, достоверно чаще, чем у детей контрольной группы, регистрировались болезни нервной системы (85,7% и 67,0%, $p < 0,01$), врожденные аномалии и деформации (82,9% и 10,8%, $p < 0,001$), болезни органов дыхания (31,5% и 2,8%, $p < 0,001$), болезни глаза и его придаточного аппарата (25,8% и 2,8%, $p < 0,01$). В 2 раза чаще, чем у детей контрольной группы, у них регистрировались болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ (22,9% и 11,7%), болезни крови, кроветворных органов и отдельные нарушения, вовлекающие иммунные механизмы (20,0% и 8,9%), болезни органов пищеварения (17,2% и 7,6%), мочеполовой системы (5,8% и 2,3%). Болезни эндокринной системы, расстройства питания и нарушения обмена веществ были представлены в основном дисметаболической нефропатией (17,1%), тимомегалией (2,9%) и ожирением (2,9%), болезни органов пищеварения – кариесом зубов и пупочными грыжами (по 8,6%), болезни крови – иммунодефицитными состояниями (11,4%), болезни мочеполовой системы – инфекцией мочевыводящих путей и хроническим пиелонефритом. Болезни костно-мышечной системы и соединительной ткани у детей, воспитывающихся в замещающих семьях, отмечались в 3,6 раза чаще, чем в контрольной группе (20,0% и 5,6%), за счет большей частоты плоскостопия.

Через год после передачи на воспитание в замещающие семьи у детей раннего возраста достоверно уменьшалась частота дефицитных анемий (37,1% и 8,6%, $p < 0,01$), увеличилась частота гипертрофии аденоидов (11,4% и 28,6%, $p < 0,05$), у 14,3% детей впервые диагностирован синдром дефицита внимания с гиперактивностью.

Индивидуальный анализ динамики числа острых заболеваний у детей раннего возраста показал, что в течение первого года пребывания в замещающих семьях имелась тенденция к увеличению числа как не болеющих детей с 3,1% до 6,7% (в 2,2 раза), так и часто болеющих с 15,6% до 23,3% (в 1,5 раза).

При сравнении частоты острой заболеваемости детей раннего возраста, воспитывающихся в замещающих семьях, и детей контрольной группы установлено, что среди первых достоверно больше часто болеющих детей (23,3% и 6,1%, $p < 0,05$) и меньше – не болеющих (6,7% и 17,4%, $p < 0,05$). Число эпизодически болеющих детей в сравниваемых группах достоверно не различалось.

При анализе физического развития установлено, что у большинства детей, воспитывающихся в замещающих семьях, физическое развитие было нормальное (у 60,0%). Число детей с отклонениями физического развития было незначительно больше, чем в контрольной группе (40,0% и

30,8%, $p > 0,05$). Половину отклонений физического развития составляли сочетания низкого роста и дефицита массы тела, четвертая часть приходилась на дефицит массы тела, 16,7% – низкий рост, 8,3% – избыток массы тела. Сочетание низкого роста и дефицита массы тела у них отмечалось достоверно чаще, чем у детей контрольной группы (50,0% и 1,2%, $p < 0,001$), а избыток массы тела – достоверно реже (8,3% и 33,4%, $p < 0,01$).

Низкий рост у детей, воспитывающихся в замещающих семьях, встречался достоверно чаще, чем в контрольной группе (26,7% и 0,8%, $p < 0,001$). Частота среднего роста в сравниваемых группах достоверно не различалась (73,3% и 70,9%). Высокий рост у детей, воспитывающихся в замещающих семьях, не определялся. Дефицит массы тела у детей, воспитывающихся в замещающих семьях, выявлялся в 2,2 раза чаще, чем в контрольной группе (30,0% и 13,4%, $p < 0,05$), избыток массы тела – в 3,8 раза реже (3,3% и 12,5%, $p < 0,02$).

После передачи на воспитание в замещающие семьи у детей отмечалась тенденция к увеличению частоты встречаемости нормального физического развития, за счет уменьшения частоты сочетания низкого роста и дефицита массы тела.

При анализе нервно-психического развития (НПР) установлено, что частота 1 группы НПР у детей, воспитывающихся в замещающих семьях, и у детей контрольной группы достоверно не различалась (44,0% и 41,0%). 2 группа НПР у детей в замещающих семьях отмечалась в 1,3 раза реже (36,0% и 45,5%), 3 группа НПР – в 1,5 раза чаще (16,0% и 10,9%), у 4,0% детей диагностирована 5 группа НПР.

Выявлена положительная динамика нервно-психического развития детей раннего возраста переданных на воспитание в замещающие семьи: отмечалась тенденция к увеличению частоты встречаемости 1 и 2 группы НПР, за счет уменьшения 4 и 3 группы НПР ($p < 0,05$). Частота встречаемости 5 группы НПР оставалась стабильной.

Следовательно, дети раннего возраста, воспитывающиеся в замещающих семьях, отличаются от детей, воспитывающихся в кровных семьях, более высоким уровнем патологии по всем классам болезней, среди них больше часто болеющих и меньше не болеющих детей. Физическое развитие этих детей характеризуется более высокой частотой низкого роста, отсутствием высокого роста, среди них больше детей с дефицитом массы тела, меньше – с избытком массы тела. Нервно-психическое развитие детей, воспитывающихся в замещающих семьях, характеризуется более низкими показателями, по сравнению с детьми контрольной группы. Более высокая частота соматической патологии, острой заболеваемости, выявленные особенности физического и нервно-психического развития у этих детей обусловлены предшествующим воспитанием в неблагополучных семьях, домах ребенка в условиях материнской, эмоциональной и сенсорной депривации.

Через год после передачи на воспитание в замещающие семьи у детей раннего возраста уменьшалась частота задержки нервно-психического развития, дефицитных анемий, но увеличивалась частота гипертрофии аденоидов. Снижение частоты задержки нервно-психического развития у детей связано с положительным влиянием семейного воспитания и уменьшением депривации, увеличением социальных контактов, сенсорных раздражителей. Увеличение частоты гипертрофии аденоидов у детей раннего возраста обусловлено увеличением контактов с инфекционными агентами, учащением ОРВИ.

Выявленные особенности соматической патологии, физического и нервно-психического развития детей раннего возраста, воспитывающихся в замещающих семьях, обуславливают необходимость их дифференцированного наблюдения в первый год адаптации к замещающей семье.

Список литературы:

1. *Дети в трудной жизненной ситуации: новые подходы к решению проблем.* – М.: ООО «Малый бизнес». – 2010. – 91с.
2. *Кочерова О.Ю., Филькина О.М., Пыхтина Л.А. и др. Нарушения привязанности как причина личностных нарушений у социальных сирот // Сборник научных работ и материалов Республиканской научно-практической конференции «Актуальные проблемы профилактики социального сиротства».* – Иваново. – 2008. – С.37-40.
3. *Мониторинг положения детей в замещающих семьях/ В.В.Мартынова, В.А.Маглыш.* – Минск: Пачатковая школа. – 2008. – 152 с.
4. *Ослон В.Н. Жизнеустройство детей-сирот (Профессионально-замещающая семья).* – М., 2006. – 160 с.
5. *Состояние здоровья детей-сирот и детей, оставшихся без попечения родителей / Басманова Е.Д., Перевощикова Н.К.* – Российский педиатрический журнал. – 2009. – № 4. – С.51-55.
6. *Филькина О.М., Пыхтина Л.А., Кочерова О.Ю. и др. Особенности заболеваемости и физического развития детей раннего возраста с перинатальными поражениями ЦНС в зависимости от уровня нервно-психического развития /Паллиативная медицина и реабилитация.* – 2010. – №3. – С.19-22
- Ходарев С.В., Выготская Т.В., Поддубная Т.М. Опыт диспансеризации и восстановительного лечения детей сирот и детей, находящихся в трудной жизненной ситуации // Педиатрия.* – 2011. – №6, т. 90. – С. 137-140.

ЗНАЧЕНИЕ КОМПЬЮТЕРНОЙ СТАБИЛОМЕТРИИ ДЛЯ ИССЛЕДОВАНИЯ ФУНКЦИИ РАВНОВЕСИЯ У ДЕТЕЙ

Самсонова Т.В., Земляникин К.О.

ФГУ «Ив НИИ М и Д. им. В.Н. Городкова» Минздрава России

Функция равновесия является одной из наиболее важных среди физиологических двигательных функций. В детском возрасте, когда происходит формирование системы равновесия, ее исследование имеет особое значение. Клиническое обследование позволяет провести только качественную оценку этой функции. Для объективного исследования системы равновесия используется такой метод функциональной диагностики, как компьютерная стабилметрия, позволяющий провести количественную оценку. До последнего времени данный метод применялся только у взрослых и детей старшего возраста, поскольку использование его в раннем детском возрасте сопряжено с техническими трудностями. В то время как объективная оценка функции равновесия у детей первого года жизни позволит проводить раннюю диагностику неврологических расстройств и корректировать тактику лечения.

Компьютерная стабилметрия позволяет быстро и с высокой точностью оценить широкий спектр параметров, совокупность которых отражает различные аспекты функционирования системы равновесия [4]. Данный метод основан на регистрации динамики перемещения проекции общего центра массы тела человека, стоящего в основной стойке, на плоскость горизонтальной опоры [3].

Использование компьютерной стабилметрии сделало возможным оценку эффективности системы равновесия в целом, топическую и нозологическую диагностику расстройств равновесия при вестибулярной дисфункции различного генеза, реабилитацию больных с расстройством равновесия [8]. Метод приобретает все большее значение в самых различных областях клинической медицины. В неврологической практике спектр использования компьютерной стабилметрии охватывает такие области, как цереброваскулярная патология, дегенеративно-дистрофические заболевания центральной и периферической нервной системы, миодистрофии [4].

В дифференциальной диагностике периферических и центральных вестибулярных расстройств применяется функциональная компьютерная стабилметрия. При этом проводится ряд тестов (оптокинетическая стимуляция, депривация зрения, обследование в позе Ромберга с закрытыми глазами), что позволяет дифференцировать уровень поражения вестибулярного аппарата [8].

Изучение клинико-стабилметрических характеристик у детей с детским церебральным параличом позволило установить не только значительное нарушение функции удержания

вертикальной позы, но и дать ему количественную оценку. При биомеханическом исследовании у данного контингента больных выявлены значительные изменения стабилметрических показателей по сравнению со здоровыми детьми. Кроме того, у этих детей отмечалась тенденция к отклонению кпереди относительно вертикальной оси в исходном стабилметрическом тесте [1].

При оценке результатов компьютерного стабилметрического исследования, выделены пять объективно дифференцируемых типов нарушения опоры в основной стойке у детей с гемипаретической формой детского церебрального паралича. Были выявлены показатели, в наибольшей степени отражающие динамику лечебного процесса: среднее положение общего центра давления (ОЦД), среднеквадратическое отклонение ОЦД во фронтальной и сагиттальной плоскостях, скорость колебания, ОЦД, площадь статокинезиограммы [7].

До последнего времени метод компьютерной стабилметрии у детей применяли только в положении стоя или сидя. Однако в первом полугодии жизни поддержание данных поз ещё не сформировано. Нами показана возможность объективного исследования функции равновесия у детей первого года жизни с определением количественных показателей. Предложена методика проведения компьютерной стабилметрии у детей 3-6 месяцев жизни (Приоритетная справка по заявке на изобретение № 2015102238 от 26.01.2015). Она осуществляется на стабиллоплатформе с высокой чувствительностью для малого веса с использованием укладки пациента в антигравитационной позе лежа на животе с опорой на предплечья или ладони. Проведение методики включает следующие этапы: подготовка к исследованию (укладка ребенка на стабиллоплатформу); время выдержки (для занятия ребенком устойчивого положения); регистрация перемещения общего центра массы тела (20 секунд); автоматическое определение производных параметров (скорости перемещения центра давления, площади статокинезиограммы, индекса устойчивости, стабильности, уровня 60% мощности спектра в сагиттальной и фронтальной плоскостях, длины и ширины эллипса статокинезиограммы); оценка полученных результатов.

В ходе дальнейших исследований нами предложен способ диагностики формирования нарушения моторного развития у детей в возрасте 3-6 месяцев жизни, осуществляющийся с использованием метода компьютерной стабилметрии (Приоритетная справка по заявке на изобретение № 2015137368 от 01.09.2015 г.). Он основан на количественной оценке колебательных движений тела ребенка при поддержании первой антигравитационной позы, характерной для данного возраста (в положении лежа на животе). Для диагностики нарушения моторного развития используются количественные показатели (скорость перемещения центра давления, ширина эллипса статокинезиограммы, разность длины и ширины эллипса статокинезиограммы).

Таким образом, современным объективным методом исследования функции равновесия у детей является компьютерная стабилметрия. Применение ее у детей раннего возраста до последнего времени было ограничено в связи с техническими сложностями. Нами предложена методика проведения компьютерной стабилметрии у детей первого года жизни и разработан способ диагностики формирования нарушения моторного развития у детей в возрасте 3–6 месяцев жизни. Применение их повышает точность ранней диагностики двигательных нарушений у детей до 91,2%, что позволяет своевременно начать лечение и предотвратить формирование инвалидизирующих последствий.

Список литературы:

1. Автоматизированная компьютерная стабилографическая диагностика атаксий с использованием анализа векторов и статистического метода «деревьев классификации» / В. И. Усачев [и др.]. – Таганрог : ОКБ Ритм, 2003. – 24 с.
2. Барашичев Ю. А. Клинико-морфологическая характеристика и исходы церебральных расстройств при гипоксически-ишемических энцефалопатиях // *Акушерство и гинекология*. – 2007. – № 5. – С. 39–42.
3. Гурфинкель В. С., Коц Я. М., Шик М. Л. Регуляция позы человека. – М.: Наука, 1965. – 256 с.
4. Доценко В. И. Методологические и практические аспекты сенсорной терапии и нейромоторного перевоспитания в современной нейрореабилитации // *Передовые технологии*. – 2008. – С. 37–38.
5. Журба Л. Т., Мастюкова Е. М. Нарушение психомоторного развития детей первого года жизни. – М. : Медицина, 1981. – 272 с.
6. Зыков В. П., Шириторова Д. Ч., Шадрин В. Н. Методы исследования в детской неврологии. – М. : Триада X, 2004. – С. 10–11.
7. Киселев Д. А. Стабилметрия в диагностике и лечение детей с гемипаретической формой детского церебрального паралича: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2007. – 27 с.
8. Кононова Н. А. Функциональная компьютерная стабилметрия в дифференциальной диагностике периферических и центральных вестибулярных расстройств: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – М., 2006. – 20 с.
9. Пат. 2125832 Российская Федерация, МПК А 61В 5/11. Способ оценки моторного развития человека по шкале уровней развития антигравитационных движений / Г.В. Потапова; заявитель и патентообладатель Г.В. Потапова. – № 94031224/14 заявл. 19.08.94; опубл. 10.10.07, Бюл. №4.

10. *Формализованные подходы к оценке нервно-психического развития детей раннего возраста с перинатальной патологией / Н. Н. Володин [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2003. – № 6. – С. 38–41.*

11. *Хачатрян Л. Г. Ранние и отдаленные проявления перинатальных поражений нервной системы у детей раннего возраста : автореф. дис. ... д-ра. мед. наук. – М., 2003. – 49 с.*

12. *Хачатрян Л. Г., Маслова О. И. Критерии диагностики диффузной мышечной гипотонии у детей раннего возраста // Российский педиатрический журнал. – 2001. – № 1. – С. 15–19.*

13. *Hill A. The predictive significance of clinical measures of brain injury in the newborn // Clin. Invest. Med. – 1993. – Vol. 16. – № 2. – P. 141–148.*

КОМБИНИРОВАННЫЕ ТОПИЧЕСКИЕ ИНТЕРФЕРОНЫ В АКУШЕРСТВЕ И ГИНЕКОЛОГИИ

Малышкина А.И., Бойко Е.Л.

ФГБУ «Ив НИИ М и Д им. В.Н. Городкова» Минздрава России

В настоящее время в акушерско-гинекологической практике широкое распространение получили препараты интерферонов: природные и генно-инженерные (рекомбинантные), способные оказывать универсальное противовирусное действие. Они воспроизводят биологические эффекты эндогенных цитокинов, способны влиять на развитие различных заболеваний, поэтому являются средствами патогенетической терапии иммунозаместительного типа действия [12,13]. За счет активации всей цитокиновой сети они способствуют общей стимуляции иммунитета [4]. К наиболее известным рекомбинантным ИФН относятся: ИФН- $\alpha 2$ (Интераль, Пегасис, Реаферон, Этард, Роферон-А), ИФН- $\alpha 2\beta$ (Гриппферон, Вагиферон, Герпферон, Виферон, Интрон, Инрек, Пегинтерферон, Пегинтрон, Реальдирон), ИФН- $\alpha 2c$ (Борофор), ИФН- β (Авонекс, Бетасерон, Берлекс, Ребиф, Фрон, Цинновекс), ИФН- γ (Активимун, Гаммаферон, Имукин, Ингарон) [9]. В современной гинекологической практике принято, что иммуномодулирующая терапия включается в схемы комбинированной терапии воспалительных заболеваний органов малого таза, особенно при их хроническом течении [11]. Перспективной является комбинация интерферона с ацикловиром и лидокаином, нашедшая отражение в отечественном лекарственном препарате «Герпферон[®]» [5]. Мазь «Герпферон[®]» для местного и наружного применения обладает противовирусным, противовоспалительным, иммуномодулирующим и обезболивающим действием, разрешена для применения в медицинской практике в качестве противогерпетического средства. Применяется при первичных и рецидивирующих герпетических поражениях кожи и слизистых оболочек, генитальном

герпесе и опоясывающем герпесе. Высокая лечебная эффективность выявлена нами при проведении клинического исследования нового комбинированного лекарственного препарата «Вагиферон®» суппозитории вагинальные (интерферон альфа-2b в сочетании с метронидазолом и флуконазолом) у женщин с дисбиотическими и бактериально-вирусными микстинфекциями. За счет оригинального состава этот препарат обладает противовирусным, противомикробным, противогрибковым, противопротозойным (трихомонадоцидным), иммуномодулирующим действием с высоким местным интравагинальным эффектом. Применяется при бактериальном вагинозе, бактериальном (неспецифическом) вагините, вагинитах, вызванных смешанной вирусно-бактериальной инфекцией (гарднереллы, уреаплазмы, микоплазмы, вирус простого герпеса 1 и 2 типа, трихомонады) у небеременных женщин в составе комплексной терапии. Этот препарат эффективен также у женщин с привычным невынашиванием беременности в период прегравидарной подготовки, при этом элиминация инфекционного агента по окончании лечения бактериально-вирусной микстинфекцией происходила почти у всех больных [1]. Необходимость прегравидарной подготовки у женщин с генитальными вирусобусловленными инфекциями обусловлена выявленными фактами резкого нарушения местного иммунитета со снижением секреторного иммуноглобулина А, повышения содержания провоспалительных цитокинов и снижения продукции интерферона в цервиковагинальных смывах у беременных с ВПЧ и ВПЧ-ассоциированными заболеваниями [3]. Имеется положительный опыт применения интерферонов в акушерстве. Так, отмечено [7], что применение для профилактики внутриутробного инфицирования генно-инженерного α -2 интерферона, ассоциированного с антиоксидантами: аскорбиновой кислотой и токоферола ацетатом, способствовало увеличению цитотоксичности циркулирующих натуральных киллерных клеток, повышению неспецифической резистентности организма и сопровождалось 1,5-2-кратным снижением частоты осложнений беременности и родов, что совпадает с данными Логутовой Л.С. и соавт.[8] о корреляции нарушений в системе интерферона с тяжестью перинатальных осложнений, В исследовании Куликова И.А.(2010 [6] сообщается о положительном опыте интравагинального применения у беременных женщин с патологией шейки матки, ассоциированной с ВПЧ в сроке 15–19 недель беременности препарата Генферон® Лайт, суппозитории, содержащего интерферон человеческий рекомбинантный альфа-2 в сочетании с таурином и анестезином. По данным Николаевой О.А., 2004 [10] включение препаратов рекомбинантных интерферонов в комплексное лечение беременных с гестационным пиелонефритом способствовало стабилизации процессов свободнорадикального окисления и повышению антиокислительного потенциала, нормализации иммунологических параметров, оптимизации маточно-плацентарно-плодового кровотока и гормонопродуцирующей функции фетоплацентарного комплекса. Важное место в профилактике акушерской и

перинатальной патологии занимает, как показал многолетний опыт применения для лечения и профилактики гриппа и ОРВИ у беременных женщин, лекарственного препарата «Гриппферон®», капли назальные [2], активным веществом которого является интерферон человеческий рекомбинантный альфа-2b. Препарат действует в месте первичного внедрения и размножения респираторных вирусов – эпителиальных клетках слизистой оболочки носа. В настоящее время препарат выпускается и в новой лекарственной форме – спрей назальный дозированный. Анализ нашего опыта применения препарата «Гриппферон®», капли назальные в отделении недоношенных перинатального центра ФГБУ Ив НИИ МиД им. В.Н. Городкова Минздрава РФ показал, что профилактическое применение препарата способствует снижению частоты возникновения острых респираторных инфекций и снижению тяжести осложнений возникших ОРВИ у недоношенных, в том числе с низкой и экстремально низкой массой тела. Таким образом, применение топических интерферонов расширяет возможности охраны репродуктивного здоровья как на предгравидарном этапе, так и во время беременности.

Список литературы:

1. Бойко Е.Л., Малышкина А.И., Васильева Т.П. Сравнительная характеристика эффективности препаратов «Вагиферон» и «Нео-пенотран» в комплексной терапии инфекционно-воспалительных заболеваний влагалища у женщин с невынашиванием беременности ранних сроков в анамнезе // XXV Международный конгресс с курсом эндоскопии Новые технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний, - М, 2012, - С.156-157.
2. Гапонюк П.Я, Дорошенко Е.М., 2008 Гапонюк П.Я, Дорошенко Е.М. «Роль российского препарата ГРИППФЕРОН® в лечении и профилактике гриппа и других ОРВИ». // Поликлиника.- 2008.-№ 5.- С. 22–26.
3. Зароченцева Н.В. и соавт., 2012 Особенности местного иммунитета у беременных с папилломавирусной инфекцией / Зароченцева Н.В., [др.] // Российский вестник акушера-гинеколога, - 2012, - №4, - С.8-12.
4. Козлов В. К., 2010 Козлов В. К. Цитокиноterapia: патогенетическая направленность при инфекционных заболеваниях и клиническая эффективность: рук-во для врачей. – СПб.: Альтер эго, 2010, 148 с.
5. Кузин В.Б., и соавт., 2005 Изучение клинической эффективности мази для местного применения Герпферон / Кузин В.Б., и [др.] // Оппортунистические инфекции: проблемы и перспективы. - Выпуск 2. - Омск: Изд-во «Полиграфический центр», 2005.-С.142-147.
6. Куликов И.А., Макаров И.О., Овсянникова Т.В. Возможности применения интерферона у беременных в лечении изменений шейки матки вирусного генеза.// От родильного дома к перинатальному центру: 25 лет. – 2010. – С. 48–51.

7. Малиновская В.В. Иммунотерапевтическое действие препарата виферон в комбинированной терапии смешанных урогенитальных инфекций у беременных// Российский иммунологический журнал, - 2012, -Т.6(14), № 2, - С.112-113.
8. Место интерферонкорректирующей терапии в лечении плацентарной недостаточности / Логотова Л.С. и [др.] // Российский вестник акушера-гинеколога, -2011, -№3, - С.77-79.
9. Наровлянский А.Н. и соавт., 2013 Наровлянский А.Н., Ершов Ф.И., Гинцбург А.Л. Интерфероны: перспективные направления исследований //Иммунология, - 2013, - № 3, - С.168-172.
10. Николаева О. А. Дифференцированные подходы к лечению и профилактике пиелонефрита у беременных: автореф.дис. ...канд. мед. наук. - Иваново, 2004. – 24.
11. Прилепская В.Н., Бебнева Т.Н., 2013 Прилепская В.Н., Бебнева Т.Н. Эффективность иммуномодулятора Галавита в лечении воспалительных заболеваний органов малого таза. РМЖ // Мать и дитя: Акушерство и гинекология, - М, - 2013, - № 1, - С.31-40.
12. Leo G.J. De Leede, John E. Humphries, Anne C. Bechet, Ewoud J. Van Hoogdalem, Ruud Verrijck, and David G. Spencer. Novel Controlled-Release Lemna-Derived IFN- α 2b (Locteron): Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Tolerability in a Phase I Clinical Trial. *Journal of Interferon & Cytokine Research*. February 2008, 28(2): 113-122.
13. David R. Strayer and William A. Carter. Recombinant and Natural Human Interferons: Analysis of the Incidence and Clinical Impact of Neutralizing Antibodies *Journal of Interferon & Cytokine Research*. March 2012, 32(3): 95–102.

Специальная медицинская литература

**Актуальные вопросы акушерства, гинекологии,
неонатологии и педиатрии**

Сборник научных трудов

Предпечатная подготовка
Издательство МИК

Формат 60x84/16. Объем 11,5 п.л. Гарнитура Таймс. Печать офсетная. Бумага офсетная.

Тираж 100 экз. Заказ 61

Отпечатано в типографии «Энергия»
153024, Иваново, ул. Калашникова, 16