



МОБИЛЬНОЕ ПРИЛОЖЕНИЕ

специализированный медицинский журнал

главный ВРАЧ

№1 (76) 2021

ЮГА РОССИИ

WWW.AKVAREL2002.RU

ОСНОВНЫЕ ТЕМЫ НОМЕРА

- Хирургия (стр. 16)
- Ортопедия (стр. 46)
- Психиатрия (стр. 22)
- ТЭС-терапия (стр. 20)
- COVID-19 (стр. 4, 35)
- Диагностика (стр. 9)
- Акушерство (стр. 26, 42)
- Гинекология (стр. 30, 38)

Аппараты ТЭС-терапии для устранения синдрома дефицита эндорфинов



Читайте статью на стр. 20

Премии Правительства РФ в области науки и техники



191186, г. Санкт-Петербург, Невский пр., д. 30, оф. 6.8.

Тел. (812) 402 4 204, e-mail: sale@tes.spb.ru

tescenter.ru, tes.spb.ru, doctortes.ru

Центр ТЭС

ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ЭКСПРЕСС-ТЕСТЫ

WWW.БУДЬТЕ-УВЕРЕНЫ.РФ

15%

**СКИДКА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ
УЧРЕЖДЕНИЙ
И ЛАБОРАТОРИЙ**

ТЕСТ НА 12 ВИДОВ НАРКОТИКОВ

420 РУБ.



ООО «МЕД-ЭКСПРЕСС-ДИАГНОСТИКА» предлагает широкий спектр медицинских диагностических экспресс-тестов на заболевания и инфекции, на наркотики, на беременность и овуляцию. Для медицинских учреждений и лабораторий действует скидка в размере 15% вне зависимости от объема заказа.



ООО «МЕД-ЭКСПРЕСС-ДИАГНОСТИКА»
Адрес: 119313, г. Москва, Ленинский проспект, д. 88, к. 3, офис 100
Тел.: 8 (499) 138-00-79
Email: info@domtest.ru
Сайт: www.будьте-уверены.рф

«Рускан» — ультразвуковые сканеры, произведённые в России

НПО «Сканер» — лидер в локализации производства ультразвуковых сканеров по технологии компании «Самсунг Медисон»

Наличие более 40 сервисных центров обеспечивает гарантийное и постгарантийное обслуживание во всех субъектах РФ

Производство на базе предприятия ОПК АО «Калугаприбор» (входит в Госкорпорацию «Ростех») обеспечивает качество и надёжность производимых ультразвуковых сканеров

«Рускан» внесён в перечень российской радиоэлектронной продукции в соответствии с Постановлением Правительства РФ №878 и Постановлением Правительства РФ №616



Рускан 65М/65



Рускан 60



Рускан 70П

АО «НПО «Сканер»

127422, г. Москва, ул. Тимирязевская, 1/3

Тел. +7(499)495-14-20

www.medscanner.ru, e-mail: info@medscanner.ru



Костюмы СТЭН и СТЕЛЛА

из экологичной ткани



Ткань БАМБУК

47% бамбук
50% микрофибра
3% спандекс

комфортная
гигроскопичная
с малосминае-
мой отделкой
стирка при 60 °C

Костюмы
в двух цветах



Блуза

Петля для
бейджа



Карман для ручки
внутри правого
кармана



Пояс с эластичной
тесьмой фиксируется
шнурком

Разрезы
по
бокам

Карманы
спереди
и сзади

Брюки

ПОКУПАЙТЕ
ОНЛАЙН
technoavia.ru

Ростов-на-Дону, ул. Вавилова, д. 64,
литер Я, этаж 2
Тел.: +7 (863) 300-68-74

Волгодонск, проспект Курчатова, д. 36М
Тел.: +7 (8639) 24-42-55

Таганрог, ул. Большая Бульварная, д. 12
Тел.: +7 (8634) 43-14-51

technoavia.ru

**Специализированный
медицинский журнал**
«ГЛАВНЫЙ ВРАЧ ЮГА РОССИИ»

Крылова О. В. — учредитель и издатель,
e-mail: Krylova@akvarel2002.ru

Петров Ю. А. — главный редактор, д.м.н., профессор
ФГБОУ ВО РостГМУ; e-mail: Proshenko@akvarel2002.ru

Редакционная коллегия:

Аврущая В. В. — д.м.н., профессор ФГБОУ ВО РостГМУ

Альникин А. Б. — к.м.н., ФГБОУ ВО РостГМУ

Беловолова Р. А. — д.м.н., ФГБОУ ВО РостГМУ

Боев И. В. — д.м.н., профессор ФГБОУ ВО СтГМУ

Воробьев С. В. — д.м.н., профессор ФГБОУ ВО РостГМУ

Гаджибрагимов Д. А. — министр здравоохранения
Республики Дагестан

Гандылян К. С. — д.м.н., профессор ФГБОУ ВО СтГМУ

Гаража С. Н. — д.м.н., профессор ФГБОУ ВО СтГМУ

Дмитриев М. Н. — к.м.н., доцент ФГБОУ ВО РостГМУ

Долгалев А. А. — д.м.н., доцент ФГБОУ ВО СтГМУ

Енгибарян М. А. — д.м.н., в.н.с. ФГБУ НМИЦ онкологии

Караков К. Г. — д.м.н., профессор ФГБОУ ВО СтГМУ

Карсанов А. М. — к.м.н., доцент ФГБОУ ВО СОГМА

Кательницкий И. И. — д.м.н., профессор
ФГБОУ ВО РостГМУ

Кит О. И. — д.м.н., профессор, чл.-корр. РАН,
ФГБУ НМИЦ онкологии

Кокоев В. Г. — начальник ФГКУ «1602 ВКГ» МО РФ

Куценко И. И. — д.м.н., профессор ФГБОУ ВО КубГМУ

Максюков С. Ю. — д.м.н., профессор ФГБОУ ВО РостГМУ

Маскин С. С. — д.м.н., профессор ФГБОУ ВО ВолГМУ

Моллаева Н. Р. — д.м.н., ФГБОУ ВО ДГМУ

Новгородский С. В. — д.м.н., профессор, ГАУ РО СП

Перескоков С. В. — д.м.н., ФГБОУ ВО РостГМУ

Пшеничная Н. Ю. — д.м.н., профессор ФГБОУ ВО РостГМУ

Реверчук И. В. — д.м.н., профессор
ФГАОУ ВО БФУ им. И. Канта

Ремизов О. В. — д.м.н., доцент ФГБОУ ВО СОГМА

Росторгуев Э. Е. — к.м.н., ФГБУ НМИЦ онкологии

Сагитова Г. Р. — д.м.н., профессор ФГБОУ
ВО Астраханский ГМУ

Твердохлебова Т. И. — д.м.н., ФБУН РостовНИИ МП
Роспотребнадзора

Филиппов Е. Ф. — министр здравоохранения
Краснодарского края

Шавкута Г. В. — д.м.н., профессор ФГБОУ ВО РостГМУ

Шкурат Т. П. — д.б.н., профессор ФГАОУ ВО ЮФУ

СОДЕРЖАНИЕ

Деятельность ФБУН РостовНИИ микробиологии и паразитологии Роспотребнадзора в период пандемии COVID-19.....	4
Визуализационная диагностика тромбоза легочной артерии.....	9
ООО «Медаском»: современное высококачественное одноразовое белье и одежда.....	15
Историческое значение первой лапароскопической холецистэктомии в России для лечения пациентов с морбидным ожирением.....	16
ТЭС-терапия для коррекции синдрома дефицита эндорфинов.....	20
Первый эпизод каберголин-индуцированной мании при терапии нейроэндокринной патологии.....	22
Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура: течение беременности и родов.....	26
Нарушение гомеостаза при миоме матки и его коррекция витаминами-антиоксидантами.....	30
Эффективность энтеросорбентов в лечении диспептических нарушений у пациентов с новой коронавирусной инфекцией.....	35
Иммунологические аспекты невынашивания беременности.....	38
Особенности течения беременности и родов у женщин с синдромом Марфана.....	42
Цифровая медицина для детской ортопедии.....	46

Адрес редакции и издателя:
344064, г. Ростов-на-Дону, пер. 3-й Холмистый, 8
т./ф. (863) 223-23-25, +7-991-366-00-67

Подписной индекс — ПП310

www.akvarel2002.ru, e-mail: info@akvarel2002.ru

Отпечатано в типографии «Лаки Пак», ИП Истратов С. В.
г. Ростов-на-Дону, ул. Мечникова, 112а

Тираж 6500 экз. Заказ №43

Подписано в печать 20.01.2021 г., дата выхода 25.01.2021 г.

Зарегистрирован Федеральной службой по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций
Регистрационный номер ПИ № ФС 77-79423 от 27.11.2020 г.

Журнал входит в систему РИНЦ (Российский индекс научного цитирования) на платформе eLibrary.ru.

Статьи, поступающие в редакцию, рецензируются. За достоверность сведений, изложенных в статьях, ответственность несут авторы.

В соответствии со ст. 38 закона РФ «О рекламе» ответственность за содержание информации в рекламе несет рекламодатель.

Распространяется бесплатно по линии МЗ

ДЕЯТЕЛЬНОСТЬ ФБУН РОСТОВНИИ МИКРОБИОЛОГИИ И ПАРАЗИТОЛОГИИ РОСПОТРЕБНАДЗОРА В ПЕРИОД ПАНДЕМИИ COVID-19

Т. И. Твердохлебова, А. В. Алешукина, А. Г. Суладзе, А. А. Рындич, О. С. Думбадзе, Д. С. Колпаков, Н. Н. Долгова, К. Г. Маркова, С. Н. Иванова, И. С. Полищук, А. Р. Литовко, И. С. Алешукина

Аннотация. В статье представлены материалы отчета о деятельности ФБУН РостовНИИ микробиологии и паразитологии Роспотребнадзора в период пандемии COVID-19. Отражены направления мониторинга эпидемической ситуации по распространению новой коронавирусной инфекции в регионе и показана научно-исследовательская работа за 6 месяцев 2020 года. Представлены данные исследований по этиологической расшифровке внебольничных пневмоний в стационарах и у амбулаторных больных. Проведен анализ

выявляемости возбудителя COVID-19 у сотрудников института. Показан социально-экономический ущерб, наносимый пандемией COVID-19. Предложена модель прогноза распространения и определение социально-экономического бремени, наносимого COVID-19 в Ростовской области.

Ключевые слова: новая коронавирусная инфекция COVID-19, мониторинг эпидемической ситуации, внебольничные пневмонии.

UDC 06.05.1: 616—036.21

THE ACTIVITIES OF THE FBSI ROSTOV RESEARCH INSTITUTE OF MICROBIOLOGY AND PARASITOLOGY OF RSPOTREBNADZOR DURING THE COVID-19 PANDEMIC

T. I. Tverdokhlebova, A. V. Aleshukina, A. G. Suladze, A. A. Ryndich, O. S. Dumbadze, D. S. Kolpakov, N. N. Dolgova, K. G. Markova, S. N. Ivanova, I. S. Polishchuk, A. R. Litovko, I. S. Aleshukina

Annotation. The article presents materials of the report on the activities of the FBSI Rostov Research Institute of Microbiology and Parasitology of Rosпотребнадзор during the COVID-19 pandemic. The directions of monitoring of the epidemic situation on the spread of the new coronavirus infection in the region are reflected and the research work for 6 months of the year of 2020 is shown. The

article presents research data on the etiological interpretation of community-acquired pneumonia in hospitals and outpatients. The analysis of the detectability of the causative agent COVID-19 among the employees of the Institute was carried out. The socio-economic damage caused by the COVID-19 pandemic is shown. A model for forecasting the spread and determining the socio-economic burden of COVID-19 in the Rostov region is proposed.

Keywords: new coronavirus infection COVID-19, monitoring of the epidemic situation, community-acquired pneumonia.

В Ростовской области первый случай выявления COVID-19 был зарегистрирован 25 марта 2020 года у женщины, прибывшей из стран дальнего зарубежья незадолго до проявления симптомов заболевания. С этого дня до 6 апреля 2020 года регистрировался единственный прирост случаев заболевания, затем начали выявляться десятки случаев. По данным Управления Роспотребнадзора по Ростовской области, число подтвержденных инфицированных коронавирусом в Ростовской области на 16 декабря 2020 года достигло 45838, в том числе за последние сутки — 385. Показатель заболеваемости составил 1091,0 на 100 тыс. населения. Коэффициент распространения инфекции — 1,08. За весь период в области выздоровели уже 36803 человека.

В соответствии с поручением Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по проведению мониторинга и анализа эпидемической

по заболеваемости COVID-19 с оценкой проводимых профилактических и противоэпидемических мероприятий, прогнозированию развития эпидемической ситуации в регионе от 05.06.2020 №02/11343—2020-26 и приказом Роспотребнадзора от 01.12.2017 №1116 «О совершенствовании системы мониторинга, лабораторной диагностики инфекционных и паразитарных болезней и индикации ПБА в Российской Федерации» [1, 2] на базе ФБУН РостовНИИ микробиологии и паразитологии Роспотребнадзора за 6 месяцев пандемии COVID-19 проводилась следующая работа.

Еженедельно подготавливалась и отправлялась Главному государственному санитарному врачу Российской Федерации А. Ю. Поповой «Информация о результатах мониторинга, анализа эпидемиологической ситуации по новой коронавирусной инфекции с оценкой эффективности проводимых профилактических и противоэпидемических мероприятий в Ростовской области и о проведении научно-исследовательской

работы по COVID-19 в ФБУН РостовНИИ микробиологии и паразитологии». Информация представлялась по следующим разделам:

1. Мониторинг и анализ эпидемиологической ситуации по заболеваемости COVID-19 с оценкой эффективности проводимых профилактических и противоэпидемических мероприятий на территории Ростовской области;

2. Научно-исследовательская работа.

В разделе «Мониторинг и анализ эпидемиологической ситуации по заболеваемости COVID-19 с оценкой эффективности проводимых профилактических и противоэпидемических мероприятий на территории Ростовской области» с использованием данных Управления Роспотребнадзора по Ростовской области, официальной статистики, освещенной на сайтах Роспотребнадзора и в СМИ, оценивались:

- еженедельная динамика регистрации новых случаев заражения, смертей, выздоровлений;

- выявленные случаи заражения новой коронавирусной инфекцией COVID-19 в Ростовской области по месяцам и за определенные периоды;
- еженедельный анализ заболеваемости COVID-19 за 2020 год на территории Ростовской области.

Также проведено сравнение еженедельного количества заболевших COVID-19 на территории Ростовской области, анализ по группам повышенного риска при COVID-19 и осуществлен анализ летальности COVID-19 за 2020 год на территории Ростовской области.

Кроме анализа ситуации по COVID-19 в Ростовской области в еженедельном письме излагались мероприятия по предотвращению распространения и борьбе с COVID-19 и оценка их эффективности.

В разделе «Научно-исследовательская работа» подразделения института представляли подготовленные лекции, аналитические обзоры по материалам, публикуемым в СМИ, и фрагменты исследовательских работ, проведенных на базе Южного окружного центра по профилактике и борьбе со СПИД и Научно-методического центра по мониторингу возбудителей инфекционных и паразитарных заболеваний 2–4 групп патогенности (лаборатория вирусологии, микробиологии и молекулярно-биологических методов исследований).

Одной из задач, поставленных исследователями института при выполнении научно-исследовательской работы по изучению эпидемиологических аспектов новой коронавирусной инфекции в Ростовской области, было создание математической модели, позволяющей осуществлять прогнозирование развития эпидемического процесса распространения инфекции на примере области. На базе модели SEIR продолжается обработка данных и анализ материалов по случаям гибели людей при пандемии COVID-19 в регионе с целью прогнозирования развития эпидемиологической ситуации в районах области. На отчетный период была произведена оптимизация прогноза распространения COVID-19 в Ростовской области, представленная в июле 2020 года, до 01.09.2020 с корректировкой в ав-

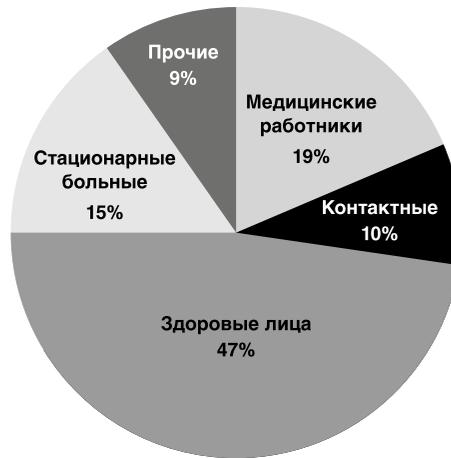


Рис.1. Распределение проб биоматериала по категориям обследованных лиц.

густе 2020 года. Далее представлен математический прогноз пандемии COVID-19 до 01.12.2020 года с корректировкой в ноябре 2020 года до 01.02.2021 года.

С 19 мая 2020 года на базе клинико-диагностической лаборатории ЮОЦПБ со СПИД было обследовано с помощью ПЦР 19523 человека, из них медицинских работников — 2991, а остальных контингентов (контактных, здоровых лиц, стационарных, прибывших и др.) — 16532 человека.

Исследованы препараты нуклеиновых кислот, полученные из 18695 клинических образцов мазков из носоглотки и ротоглотки. Взятые образцы отбирались, транспортировались и хранились в соответствии с МУ 1.3.2569—09 [3] и Временными методическими рекомендациями «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)», утвержденными Главным государственным санитарным врачом Российской Федерации (версия 9 от 26.10.2020) [4]. При обработке материала учитывались следующие категории граждан: медицинские работники, контактные,

здоровые лица, стационарные больные, прочие (прибывшие в дома-интернаты, призывники, беременные).

Количество доставленных проб биоматериала по контингентам распределилось следующим образом: наибольшую долю составили здоровые лица, граждане без явных признаков вирусной инфекции — 8696 чел. (47%), медицинские работники — 3589 чел. (19%), больные, проходившие лечение в условиях стационара — 2725 чел. (15%), лица, имевшие контакт с больным COVID-19 — 1942 чел. (10%), прочие — 1743 чел. (9%) (рис. 1).

Анализ доли положительных результатов на COVID-19 показал, что РНК SARS-CoV-2 была обнаружена в 3156 пробах, что составило 16,9% от общего количества образцов. Следует отметить, что самый высокий процент положительных результатов зарегистрирован среди стационарных больных — 28% (726 чел.), а самое небольшое количество положительных проб — среди медицинских работников — 4% (127 чел.). Однако при рассмотрении разных периодов обследования этой категории выявлено, что в период с мая по сентябрь 2020 г. (3311 чел.) положительных проб было 2,9%. В то же время при обследовании этой категории в период с октября по 20 декабря 2020 г. (278 чел.) процент положительных проб был намного выше и составил 11,2%. Остальные категории распределились следующим образом, по убыванию: прочие — 20% (346 чел.), контактные и здоровые лица — по 18% (342 и 1579 чел. соответственно) (рис. 2).

Полученные результаты показывают, что значительный процент выявления COVID-19 среди здоровых и контактных лиц может свидетельствовать о том, что лица с легким и бессимптомным течением

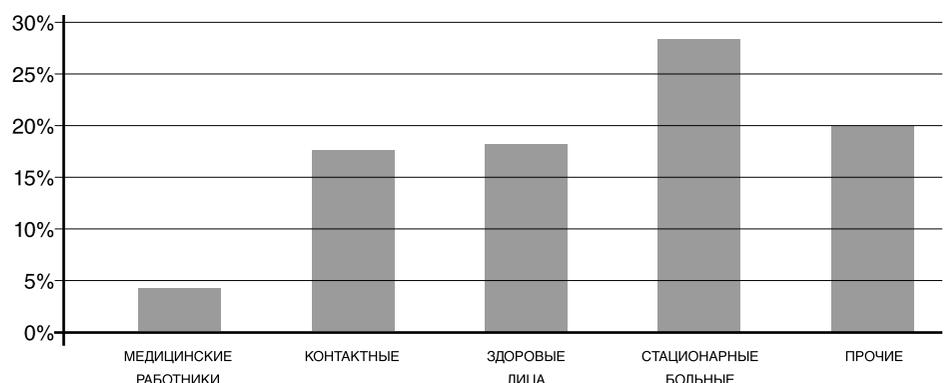


Рис. 2. Распределение доли COVID-19(+) проб по категориям обследуемых.

новой коронавирусной инфекции продолжают представлять высокую эпидемиологическую опасность в распространении COVID-19 среди населения.

На основании данных о циркуляции возбудителя в различных группах населения Роспотребнадзором были разработаны мероприятия по предотвращению распространения COVID-19 среди населения, в зависимости от контингентов граждан, которые включали, в частности, повышение охвата тестированием на COVID-19, соблюдение социального дистанцирования, масочный режим, ограничение работы предприятий общественного питания и др. С ноября 2020 г. там же начались исследования по определению методом ИФА специфических антивирусных антител, относящихся к классам М и G.

По данным ВОЗ, пневмония является важнейшей отдельно взятой инфекционной причиной смертности во всем мире и находится на 3 месте в рейтинге причин смерти после туберкулеза и гепатита В. В 2017 году от пневмонии умерли 808 694 ребенка в возрасте до 5 лет, что составляет 15% всех случаев смерти детей в возрасте до 5 лет во всем мире. Основной причиной смерти пациентов с тяжелой внебольничной пневмонией (ВП) является рефрактерная гипоксемия, септический шок и полиорганная недостаточность. Анализ российских данных свидетельствует о том, что дополнительным фактором риска неблагоприятного исхода является позднее обращение пациентов за медицинской помощью и неадекватная стартовая антибиотикотерапия, а также распространенное самолечение.

В соответствии с Поручением от 11.08.2020 «О мероприятиях Роспотребнадзора, направленных на недопущение распространения новой коронавирусной инфекции COVID-19 на территории Российской Федерации» [5] об организации проведения мониторинговых исследований в рамках наблюдения за эпидемическим процессом новой коронавирусной инфекции COVID-19 с привлечением региональных научно-методических центров, функционирующих на базе научно-исследовательских организаций в соответствии с приказом Роспотребнадзора от 01.12.2017 №1116 совместно с ФКУЗ «Ростовский

- Human Coronavirus (COVID-19)
- Human Metapneumovirus
- Human Parainfluenzae 3
- Human Rhinovirus
- M. pneumoniae
- Chlamydomphila pneumoniae
- S. pneumoniae
- Haemophilus influenzae

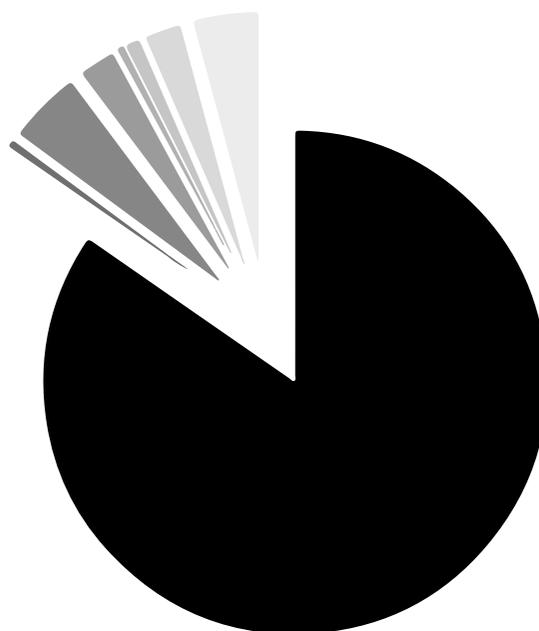


Рис. 3. Результаты обследования больных ВП методом ПЦР.

противочумный институт» было проведено изучение этиологии внебольничных пневмоний. Всего было обследовано 277 чел., среди которых РНК SARS-CoV-2 выделена у 182 чел. (65,7%), ДНК *H. influenzae* — у 9 чел. (3,2%), РНК *Human parainfluenzae* 3-го типа — у 10 чел. (3,6%), ДНК *S. pneumoniae* — у 5 чел. (1,8%), РНК *Human rhinovirus* — у 5 чел. (1,8%), ДНК *Mycoplasma pneumonia* — у 1 чел. (0,36%) и *Influenza virus* (A, B) — у 1 чел. (0,36%) (рис. 3).

В лаборатории вирусологии, микробиологии и молекулярно-биологических методов исследования ФБУН РостовНИИ микробиологии и паразитологии Роспотребнадзора

было исследовано 94 образца мокроты людей с ВП, у которых не был выявлен возбудитель новой коронавирусной инфекции. Полученные результаты представлены на диаграмме (рис. 4).

По полученным результатам, в мокроте больных ВП чаще всего выявлялись *Streptococcus spp.* — 38% (78 положительных проб) и дрожжеподобные грибы рода *Candida* (41 проба) — 20%. Патогенные *Staphylococcus spp.* были обнаружены в 12% (25 проб). *Haemophilus influenzae* обнаружены в 2,57% случаев (7 проб). *Corynebacterium spp.* выявлены у 5 пациентов (2,5%). Редко встречались *S. pneumoniae*

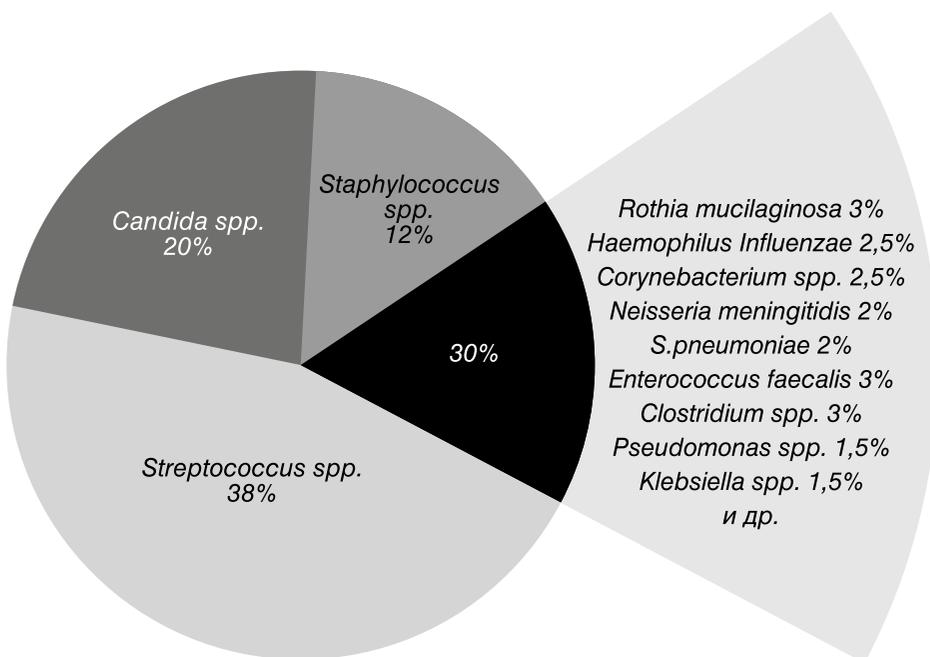


Рис. 4. Этиологическая расшифровка внебольничных пневмоний.

(пневмококки), *Klebsiella spp.*, *Neisseria meningitidis*, *Pseudomonas spp.* Следует отметить обнаружение нехарактерных возбудителей ВП: *Clostridium spp.*, *Enterococcus faecalis*. Ассоциации вирусов и бактерий у людей с ВП (без обнаружения возбудителя COVID-19) встречались в 9,5% случаев. При этом в 100% ассоциаций с вирусами были выявлены *Streptococcus spp.*, которые сочетались с вирусом парагриппа 3 типа в 6 случаях (6,3%) и с риновирусами — в 3 случаях (3,2%).

Проведенное изучение чувствительности выделенных микроорганизмов к антибиотикам показало, что антибиотикорезистентность по отношению к 8 группам препаратов, в том числе защищенным от беталактамаз, находилась в пределах от 24% культур (по отношению к карбапенемам) до 50% (по отношению к фторхинолонам 2 поколения). В целом выявление признака антибиотикорезистентных культур по отношению к тестируемому препарату выглядело так: к фторхинолонам 2 поколения было устойчиво 50% культур; к аминогликозидам 2 поколения — 48%; к азолидам — 47%; к макролидам — 47%; к полусинтетическим пенициллинам 2 поколения с ингибитором беталактамаз расширенного действия — 43%; к цефалоспорином 3 поколения с ингибитором беталактамаз расширенного действия — 31%; к препаратам нитрофуранового ряда — 30%; к карбапенемам — 24%. Не выявлено связи между наличием антибиотикорезистентности бактерий и присутствием в ассоциациях вирусов — потенциальных возбудителей ВП.

Среди амбулаторных больных ВП без COVID-19 ассоциации вирусов и бактерий были обнаружены у 1 больного (риновирусы были ассоциированы с *S. epidermidis*), преобладали *Streptococcus spp.* и *Candida spp.* (по 2 случая). В моновариантах встречались *S. pneumoniae* и *Klebsiella oxytoca* (по 1 случаю). Все культуры были антибиотикорезистентны по отношению к фторхинолонам 2 поколения — 100% культур; к аминогликозидам 2 поколения — 100%; к азолидам — 100%; к макролидам — 84%; к полусинтетическим пенициллинам 2 поколения с ингибитором беталактамаз расширенного действия — 42%; к цефалоспорином 3 поколения с ингибитором бета-

лактамаз расширенного действия — 42%; к препаратам нитрофуранового ряда — 42%; к карбапенемам — 42%.

Общие тенденции по выявлению бактерий у амбулаторных больных и их антибиотикорезистентности по сравнению с группой стационарных больных прослеживаются, несмотря на малочисленность выборки.

Одной из задач научного исследования, выполняемого сотрудниками ФБУН РостовНИИ микробиологии и паразитологии Роспотребнадзора совместно с сотрудниками Управления Роспотребнадзора по Ростовской области и ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Ростовской области», является определение социально-экономического бремени, наносимого COVID-19.

В рамках проведения анализа экономического бремени болезни были учтены прямые медицинские затраты и недопроизведенный ВВП (от дней нетрудоспособности).

При расчете прямых медицинских затрат учитывались:

- оплата законченного случая лечения заболевания в амбулаторных и стационарных условиях;
- стоимость лабораторного обследования (тестирование на коронавирусную инфекцию).

В результате исследования было выявлено, что, помимо непосредственного воздействия на здоровье уязвимых групп населения, эпидемия неизбежно будет иметь долгосрочные социально-экономические последствия как для людей, так и для сообществ, в которых они живут [6]. Кроме прямых медицинских расходов, на социально-экономическую составляющую влияют также прямые немедицинские (строительство

инфекционных центров, перепрофилирование стационаров и др.) и косвенные затраты (снижение страховых взносов для малого и среднего бизнеса, повышение пособий по безработице до уровня МРОТ и др.). Для разработки и реализации научно обоснованных программ борьбы с инфекционными болезнями необходимы объективные сведения о социальной роли инфекции и том экономическом ущербе, который она наносит обществу [7].

Было проведено скрининговое обследование медицинских работников на COVID-19 для раннего выявления заболевших и предотвращения возможного распространения среди коллектива. Кроме этого, сотрудники лаборатории института обследовались в целях производственного контроля в соответствии с методическими рекомендациями МР 3.1.0170—20 «Эпидемиология и профилактика COVID-19» [8] и Постановлением Главного государственного санитарного врача РФ от 30.03.2020 №9 «О дополнительных мерах по недопущению распространения COVID-19» [9].

Всего обследовано 105 сотрудников института: 34 мужчины, 71 женщина. По возрасту сотрудники распределились следующим образом: 18—29 лет — 26 человек, 30—49 лет — 39 человек, 50—64 года — 24 человека, 65 лет и старше — 11 человек (рис. 5). Из общего количества протестированных 14 проб дали положительный результат на COVID-19 (13,3%): 3 человека в возрастной группе 18—29 лет, 8 человек в группе 30—49 лет и 3 человека в группе 50—64 года, среди сотрудников старше 65 лет положительных проб на COVID-19 не было зарегистрировано. По результатам

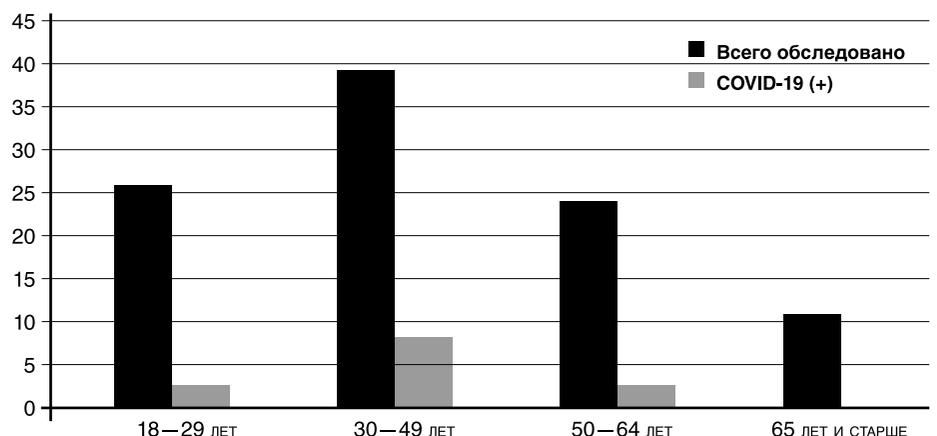


Рис. 5. Возрастная структура обследованных сотрудников ФБУН РостовНИИ микробиологии и паразитологии Роспотребнадзора и COVID-19(+).

эпидемиологического расследования все случаи заражения сотрудников приходились на семейные очаги либо заражение происходило во время пребывания в отпуске.

Подобранные теоретические и экспериментальные материалы были представлены на портал препринтов, а именно:

1. Алешукина А. В., Денисенко В. В., Алешукин Г. С., Голошва Е. В. Применение математической модели для прогнозирования эпидемиологической ситуации по COVID-19 в Ростовской области.

2. Алешукина А. В., Твердохлебова Т. И. Новая коронавирусная инфекция и хроническая профессиональная легочная патология в Ростовской области (аналитический обзор).

3. Ковалев Е. В., Твердохлебова Т. И., Карпущенко Г. В., Ненадская С. А., Агафонов В. В., Рындич А. А., Суладзе А. Г., Колпаков Д. С., Долгова Н. Н., Алексанина Н. В., Алешукина А. В., Литовко А. Р., Алешукин Г. С., Денисенко В. В. Эпидемиологическая ситуация по новой коронавирусной инфекции (COVID-19) в Ростовской области: анализ и прогноз.

4. Ермакова Л. А., Суладзе А. Г., Долгова Н. Н., Думбадзе О. С., Твердохлебова Т. И. Некоторые аспекты этиологии, патогенеза и клинических проявлений новой коронавирусной инфекции (обзор литературы).

5. Долгова Н. Н., Рындич А. А., Твердохлебова Т. И., Суладзе А. Г. COVID-19 у пациентов с ВИЧ-инфекцией (обзор литературы).

6. Попова А. Ю., Ежлова Е. Б., Демина Ю. В., Носков А. К., Ковалев Е. В., Чемисова О. С., Твердохлебова Т. И., Павлович Н. В., Водопьянов С. О., Цимбалистова М. В., Гаевская Н. Е., Воловикова С. В., Стенина С. И., Гудуева Е. Н., Сагакянц М. М., Алешукина А. В., Слись С. С. Особенности этиологии внебольничных пневмоний, ассоциированных с COVID-19.

7. Твердохлебова Т. И., Ковалев Е. В., Кулак М. А., Думбадзе О. С., Литовко А. Р., Исенко У. А. Социально-экономические аспекты COVID-19 на примере Ростовской области.

8. Журавлев П. В., Калюжин А. С., Кулак М. А., Алексанина Н. В., Гапон М. Н., Твердохлебова Т. И. Возможность обитания возбудителя COVID-19 в водной среде (обзор литературы).

9. Журавлев П. В., Калюжин А. С., Алексанина Н. В., Кулак М. А., Гапон М. Н., Твердохлебова Т. И. Твердые бытовые отходы и COVID-19 (обзор литературы).

В настоящее время в журналах опубликованы 2 статьи (журналы «Инфекционные болезни», «Медицинский вестник Юга России») и направлены в печать 4 статьи (журналы «Проблемы ООИ», «Здоровье населения и среда обитания — ЗНиСО», «Инфекционные болезни»).

С мая 2020 года выполняется НИР «Эпидемиологические аспекты COVID-19 в Ростовской области». Проводится накопление и обработка данных по изучению динамики формирования специфических противовирусных антител классов М и G у реконвалесцентов COVID-19 разной степени тяжести течения заболевания у сотрудников института и жителей области.

В рамках санитарно-просветительской работы вопросы диагностики, клиники, профилактики COVID-19 размещались на сайте института и в областной газете «Вечерний Ростов».

ЛИТЕРАТУРА

1. Поручение Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека по проведению мониторинга и анализа эпидситуации по заболеваемости COVID-19 с оценкой проводимых профилактических и противоэпидемических мероприятий, прогнозированию развития эпидситуации в регионе от 05.06.2020 №02/11343—2020-26.
2. Приказ Роспотребнадзора от 01.12.2017 №1116 «О совершенствовании системы мониторинга, лабораторной диагностики инфекционных и паразитарных болезней и индикации ПБА в Российской Федерации».
3. МУ 1.3.2569—09 «Организация работы лабораторий, использующих методы амплификации нуклеиновых кислот при работе с материалом, содержащим микроорганизмы I-IV групп патогенности».
4. Временные методические рекомендации «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)», утвержденные Главным государственным санитарным врачом Российской Федерации (версия 9 от 26.10.2020).
5. Поручение Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека от 11.08.2020 «О мероприятиях Роспотребнадзора, направленных на недопущение распространения новой коронавирусной инфекции COVID-19 на территории Российской Федерации».
6. Семенов А. В., Пшеничная Н. Ю. Рожденная в Ухане: уроки эпидемии COVID-19 в Китае // Инфекция и иммунитет. — 2020. — Т. 10. — №2. — С. 210—220.
7. Думбадзе О. С., Твердохлебова Т. И. Социально-экономическая значимость кишечных гельминтозов в Российской Федерации // Медицинская паразитология и паразитарные болезни. — 2018. — №1. — С. 3—7.
8. МР 3.1.0170—20 «Эпидемиология и профилактика COVID-19».
9. Постановление Главного государственного санитарного врача РФ от 30.03.2020 №9 «О дополнительных мерах по недопущению распространения COVID-19».

АВТОРСКАЯ СПРАВКА

- Твердохлебова Татьяна Ивановна — доктор медицинских наук, директор ФБУН РостовНИИ микробиологии и паразитологии Роспотребнадзора, г. Ростов-на-Дону; e-mail: rostovniimp@rniimp.ru.
- Алешукина Анна Валентиновна — доктор медицинских наук, заведующая лабораторией вирусологии, микробиологии и молекулярно-биологических методов исследования ФБУН РостовНИИ микробиологии и паразитологии Роспотребнадзора, г. Ростов-на-Дону; e-mail: aaleshukina@mail.ru.
- Суладзе Александр Георгиевич — кандидат медицинских наук, главный врач ФБУН РостовНИИ микробиологии и паразитологии Роспотребнадзора, г. Ростов-на-Дону.
- Рындич Антонина Алексеевна — кандидат медицинских наук, заведующая отделом эпиднадзора за ВИЧ-инфекцией ЮОЦПБ со СПИД, г. Ростов-на-Дону.
- Думбадзе Олег Соломонович — кандидат медицинских наук, заведующий лабораторией санитарно-паразитологического мониторинга, медицинской паразитологии и иммунологии г. Ростов-на-Дону.
- Колпаков Дмитрий Сергеевич — заведующий клинико-диагностической лабораторией ЮОЦПБ со СПИД, г. Ростов-на-Дону.
- Долгова Нина Николаевна — врач-эпидемиолог отдела эпиднадзора за ВИЧ-инфекцией ЮОЦПБ г. Ростов-на-Дону.
- Маркова Кристина Геннадьевна — научный сотрудник лаборатории вирусологии, микробиологии и молекулярно-биологических методов исследования ФБУН РостовНИИ микробиологии и паразитологии Роспотребнадзора, г. Ростов-на-Дону.
- Иванова Снежана Николаевна — биолог клинико-диагностической лаборатории ЮОЦПБ со СПИД, г. Ростов-на-Дону.
- Полищук Инна Сергеевна — младший научный сотрудник лаборатории вирусологии, микробиологии и молекулярно-биологических методов исследования ФБУН РостовНИИ микробиологии и паразитологии Роспотребнадзора, г. Ростов-на-Дону.
- Литовко Анна Радиковна — заведующая лабораторией вирусологических исследований ФБУЗ «Центр гигиены и эпидемиологии в Ростовской области»; e-mail: master@donses.ru.
- Алешукина Ираида Сергеевна — младший научный сотрудник лаборатории вирусологии, микробиологии и молекулярно-биологических методов исследования ФБУН РостовНИИ микробиологии и паразитологии Роспотребнадзора, г. Ростов-на-Дону.

ВИЗУАЛИЗАЦИОННАЯ ДИАГНОСТИКА ТРОМБОЭМБОЛИИ ЛЕГОЧНОЙ АРТЕРИИ

А. А. Кульчиев, А. А. Морозов, Л. М. Кульчиева

Аннотация. В обзоре для практикующих врачей приведены современные представления об эпидемиологии, осложнениях и летальности при возникновении тромбоэмболии легочной артерии. Обоснованы показания и представлены современные методы визуализационной диагностики этого грозного осложнения различных эмболоопасных состояний. Приведены иллюстрации наиболее информативных методов

лучевой визуализации, позволяющих быстро установить истинную причину критического состояния пациента и своевременно начать патогенетическую терапию тромбоэмболии легочной артерии.

Ключевые слова: тромбоэмболия легочной артерии, лучевая диагностика.

VISUALIZATION DIAGNOSTICS OF PULMONARY THROMBOEMBOLISM

A. A. Kulchiev, A. A. Morozov, L. M. Kulchieva

Annotation. The review for practicing physicians provides modern concepts of epidemiology, complications and mortality in the event of pulmonary embolism. The indications are substantiated and modern methods of imaging diagnostics of this formidable complication of various embolism-dangerous

conditions are presented. The illustrations of the most informative methods of radiation imaging are presented, which allow to establish quickly the true cause of the critical condition of the patient and promptly begin pathogenetic therapy for pulmonary embolism.

Keywords: pulmonary embolism, radiation diagnostics.

В настоящее время практически нет альтернативы точке зрения, что современная медицинская помощь должна быть организована качественно и максимально безопасно для пациентов и медицинских работников [2, 4, 9, 11, 12]. Обсуждая вопросы качества и безопасности в современной медицинской отрасли, в первую очередь следует понимать, что качество является глобальным целевым понятием, отражающим общую для пациента и конкретной медицинской организации в лице лечащего врача степень достижения положительного результата клинического взаимодействия [4, 7, 8, 17].

Безопасность медицинской деятельности трактуется разными авторами достаточно широко и может включать в себя безопасность использования медицинских изделий, фармакологических препаратов и иные мероприятия, направленные на безопасность пациентов в медицинских организациях [5, 10, 17]. Мы являемся сторонниками системного восприятия стоящих перед медицинской отраслью задач [4, 8], что, применительно к обсуждаемому вопросу, предполагает рассматривать дефиницию «безопасности пациентов» как комплексное понятие, объединяющее прогрессивные образовательные, клинические и управленческие технологии, на-

правленные на предотвращение негативных последствий лечения, на основе их внутренних связей и общих перспектив развития [4, 17].

Современного пациента подстерегают множество рисков нежелательных событий, особенно в таких технологически емких и высокорисковых областях медицины, как хирургия, интенсивная терапия, инфектология, акушерство, неонатология [2, 4, 7, 10, 12]. В значительной степени риск возрастает у особых, соматически отягощенных категорий пациентов. Одной из самых актуальных и исторически сложных для нивелирования последствий является проблема ранней диагностики и, следовательно, лечения тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) [5, 7, 9, 10].

Распознанная ТЭЛА — причина госпитализаций около 250 тысяч больных (12% всех госпитализаций), что приводит к летальному исходу у 50—140 тысяч пациентов в мире. Ежегодно от ТЭЛА умирает 0,1% населения земного шара. Госпитальная летальность среди пациентов с ТЭЛА, не получавших антитромботическую терапию, достигает 30—40%, а при массивных ТЭЛА может превышать 70%, даже в случае раннего начала терапии [1, 3, 6, 13].

В последние годы наблюдается существенное увеличение смертности от ТЭЛА, которая, по данным разных авторов, достигает 5—12%. ТЭЛА —

третья по частоте причина смерти населения в результате сердечно-сосудистой патологии (после ишемической болезни сердца и инсульта) [1, 3, 6, 13].

Интерес к проблеме своевременной диагностики ТЭЛА обусловлен нередкой распространенностью этой нозологии (0,4—2,1 на 1000 населения в год), высокой летальностью (4,4—28,0%) и вероятностью инвалидизации пациентов, связанной с формированием постэмболической легочной гипертензии (0,5—15%), а также развитием сердечной недостаточности [1, 13]. Обеспечению безопасности лечения этой категории пациентов способствует максимально ранняя и полноценная диагностика грозного состояния, позволяющая своевременно начать тромболитическую, антикоагулянтную и сопутствующую терапию.

К сожалению, выраженность клинических проявлений ТЭЛА зависит от ряда факторов: от локализации тромбоемболов, от степени нарушения легочного кровотока и степени компенсации интеркуррентных заболеваний пациента. Кроме того, клинические признаки весьма неспецифичны, хотя и достаточно ярки в случае массивного окклюзионного поражения легочных артерий, что дает клиницисту основания при шоке и внезапно развившемся тяжелом состоянии пациента заподозрить

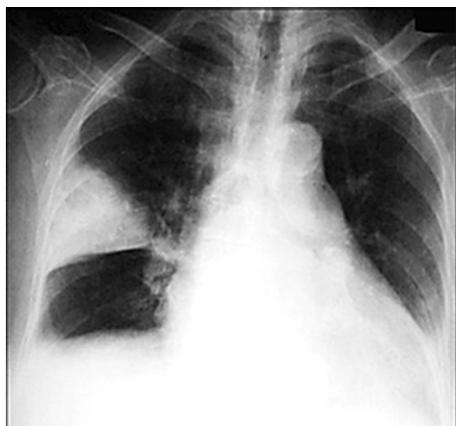


Рис. 1. «Классическая» рентгенологическая картина инфаркта легкого (справа клиновидная тень в легочном поле, основанием обращенная к плевре и верхушкой к корню легкого — симптом Хемптона).



Рис. 2. Рентгенограммы грудной клетки у пациентов с подтвержденной ТЭЛА (слева — дисковидный ателектаз на фоне наличия жидкости в грудной полости и расширения корня легкого, справа — инфаркт легкого).

в первую очередь ТЭЛА [1, 13]. К таким симптомам относятся: внезапно возникшая одышка, боли в грудной клетке, артериальная гипотензия, потеря сознания [6, 13].

Именно в этих ситуациях встает вопрос о применении методов инструментальной визуализации. При этом клиницисту важно помнить, что эмболия дистальных ветвей легочных артерий у подавляющего большинства больных проявляется симптомами инфарктной пневмонии. Для нее характерны резкие «плевральные» боли в груди, усиливающиеся при дыхании, умеренная одышка, кашель со скудной мокротой, гипертермия. Кровохарканье, считающееся типичным симптомом, наблюдается лишь в трети случаев.

При физикальном исследовании выявляют влажные хрипы, шум трения плевры. Если инфаркт легкого не развивается, клинические симптомы полностью отсутствуют, что наблюдается у 60% больных с эмболией долевых и сегментарных артерий. При появлении признаков инфарктной пневмонии следует учитывать, что тромбоэмболия произошла за 2—3 дня до этого момента (время, необходимое для формирования инфаркта). На фоне сопутствующей патологии сердца эмболическая окклюзия дистальных отделов сосудистого русла может проявляться коллапсом и симптомами правожелудочковой недостаточности.

Если тромбоэмболы локализируются в главных легочных артериях или легочном стволе, то следует говорить о массивной ТЭЛА, которая чаще всего проявляется признаками острой сердечно-легочной недоста-

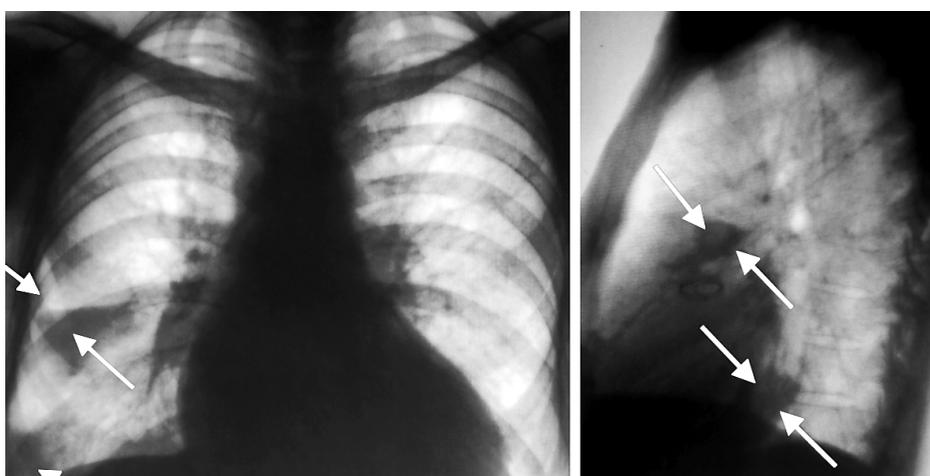


Рис. 3. Инфаркт легкого справа на рентгеновских снимках у пациента с подтвержденной ТЭЛА.

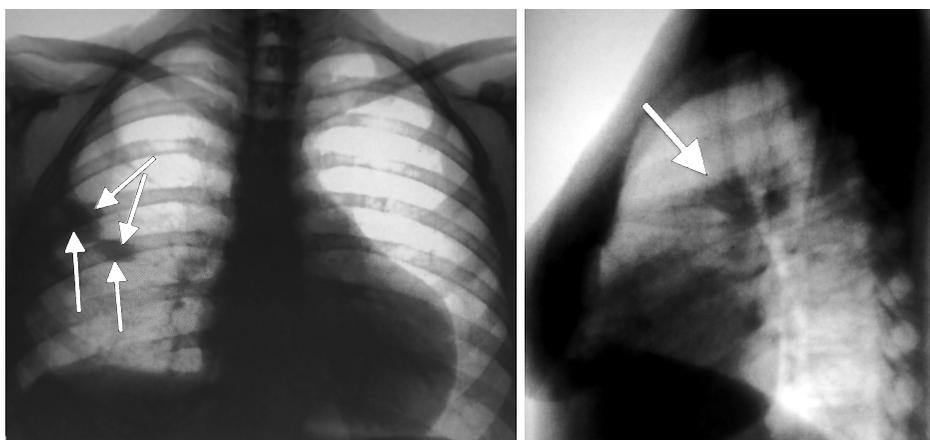


Рис. 4. Множественные инфаркты правого легкого у пациента с подтвержденной ТЭЛА.

точности: возникает коллапс, выраженная одышка, тахикардия, боли за грудиной. В подобных случаях неотложно применяются следующие методы исследования:

- электрокардиография (ЭКГ);
- рентгенография органов грудной клетки;
- эхокардиография;

- ультразвуковое исследование магистральных вен нижних конечностей;
- вентиляционно-перфузионная сцинтиграфия легких либо спиральная компьютерная томография, либо ангиопульмонография.

РЕНТГЕНОЛОГИЧЕСКИЕ ПРИЗНАКИ ТЭЛА

Метод нативного рентгенологического исследования органов грудной клетки при подозрении на ТЭЛА считается малоэффективным [1]. К рентгенологическим признакам ТЭЛА относятся: расширение верхней полой вены, увеличение правых отделов сердца, взбухание конуса легочной артерии, высокое стояние купола диафрагмы на стороне поражения, дисковидные ателектазы, инфильтрация легочной ткани, плевральный выпот.

Условно все признаки разделяют на «прямые» (изменения сосудистого легочного рисунка и крупных артериальных сосудов в корнях легких) и «косвенные» (рефлекторные изменения органов грудной полости). В действительности все рентгеновские признаки являются косвенными, так как при нативном исследовании (без контрастирования легочных сосудов) выявить тромбы в просвете артерий невозможно [1]. Рентгенологическая картина наиболее показательна при инфарктной пневмонии, но характерная картина наблюдается только в 37% случаев (рис. 1—5).

Высокоспецифичным для ТЭЛА считается ряд рентгенологических симптомов: симптом Хемптона (клиновидная тень в легочном поле, основанием обращенная к костальной плевре) (рис. 1) и симптом Вестермарка (расширение корня легкого и обеднение легочного рисунка в зоне поражения), но он наблюдается редко (в 5% случаев), даже при тромбоэмболии крупных легочных сосудов (рис. 5).

На рисунке 5 определяется высокое стояние левого купола диафрагмы. В правом легком визуализируется область обедненного кровотока (между белыми стрелками) — симптом Вестермарка, а также взбухание правой нисходящей легочной артерии (черная стрелка) — симптом Палла.

Сочетание показателей ЭКГ и рентгенологического исследования грудной клетки обоснованно для исключения пневмонии, пневмоторакса, инфаркта миокарда и перикардита. Эхокардиография может косвенно подтвердить диагноз «ТЭЛА», если выявляются следующие эхологические признаки:

- гипокинезия и дилатация правого желудочка;
- парадоксальное движение межжелудочковой перегородки;
- трикуспидальная регургитация;
- отсутствие/уменьшение инспираторного спадения нижней полой вены;
- дилатация легочной артерии;
- признаки легочной гипертензии;
- сохранение подвижности верхушечного сегмента правого желудочка при наличии гипокинезии других его отделов.

РАДИОНУКЛИДНАЯ ДИАГНОСТИКА ТЭЛА

Сцинтиграфия легких вошла в клиническую практику в 1964 году, после того как G. V. Taplin и H. Jr. Wagner опубликовали свои работы по оценке легочной перфузии у пациентов с ТЭЛА. С тех пор данный метод занял одну из лидирующих позиций в диагностике указанной патологии. На сегодняшний день методика радионуклидного исследования пациентов с подозрением на ТЭЛА предполагает выполнение не только перфузионной (Q), но и вентиляционной (V) пульмоносцинтиграфии.

Принцип перфузионной пульмоносцинтиграфии основан на временной эмболизации артериально-капиллярного русла легких макроагрегатами альбумина (МАО) человеческой сыворотки, мечеными ^{99m}Tc, после их внутривенного введения. При этом эмболизации подвергается не более 0,1% капиллярного русла, что не оказывает существенного влияния на оксигенацию венозной крови, но вполне достаточно для получения качественных сцинтиграмм. В легоч-

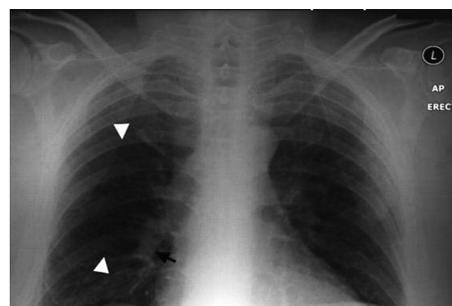


Рис. 5. Обзорная рентгенограмма органов грудной клетки (симптом Вестермарка).

ной ткани ^{99m}Tc-МАО постепенно разрушаются и удаляются из организма при помощи ретикулоэндотелиальной системы печени и селезенки [14].

Сцинтиграфическое исследование вентиляции легких проводят с целью повышения специфичности выявленных нарушений перфузии [15]. Принцип метода основан на регистрации внутрилегочного распределения инертных газов (¹³³Xe, ^{81m}Kr) или тонкодисперсных аэрозольных радиофармпрепаратов (РФП) после их ингаляции пациентом. Пациент вдыхает аэрозоль в течение 5—10 минут при обычном ритме и глубине дыхания. Элиминация радиофармпрепаратов из организма происходит путем клубочковой фильтрации, при этом биологический период полувыведения радиофармпрепаратов у некурящих лиц составляет 80±20 минут [16]. Интерпретация полученных данных основана на сопоставлении результатов вентиляционной и перфузионной сцинтиграфии легких.

Патогномоничной для ТЭЛА картиной является наличие областей с нормальной вентиляцией и сниженной перфузией (рис. 6).

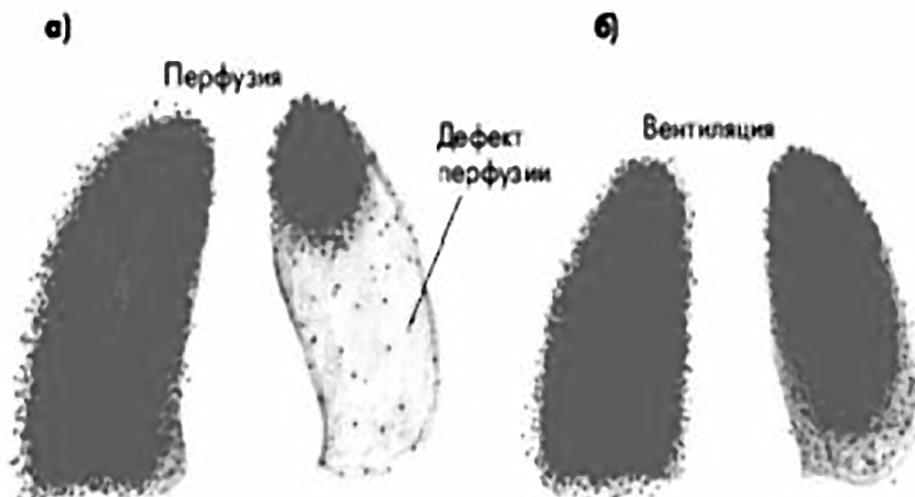


Рис. 6. Схема перфузионной (а) и вентиляционной (б) сцинтиграммы легких при ТЭЛА (Куропеев И. С. и др., 2001).



Рис. 7. Сцинтиграфические признаки массивной ТЭЛА (эмбол в правой легочной артерии). Вентиляционная сцинтиграмма в передней проекции (левый рисунок) в норме. При перфузионной сцинтиграфии (правый рисунок) отмечается практически полное отсутствие перфузии правого легкого (Blaustein H. S., 2000).

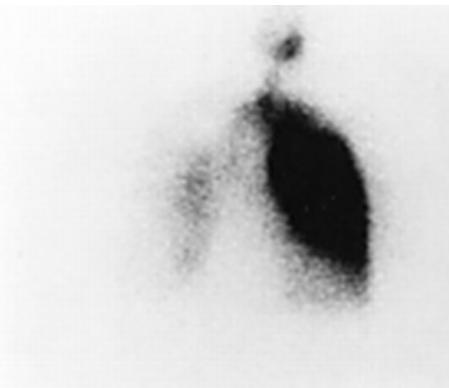


Рис. 8. Перфузионная сцинтиграмма легких в прямой проекции той же больной через 2 дня после катетерной эмболизации. Отмечается восстановление перфузии правого легкого. Остающийся небольшой субсегментарный дефект накопления может быть следствием дистальной эмболизации из правой главной легочной артерии (Blaustein H. S., 2000).

Для дефектов перфузии эмболического генеза характерны: четкая очерченность, треугольная форма и расположение, соответствующее зоне кровоснабжения пораженного сосуда (доля, сегмент); нередко — множественность дефектов перфузии, что с высокой вероятностью подтверждает диагноз «ТЭЛА» (рис. 7, 8).

Диагностическая ценность этого исследования снижается при окклюзии мелких ветвей легочной артерии. Отсутствие перфузионных дефектов, независимо от состояния вентиляции, а также наличие совпадающих вентиляционно-перфузионных дефектов позволяют с высокой вероятностью исключить ТЭЛА [15].

АНГИОПУЛЬМОНОГРАФИЯ В ДИАГНОСТИКЕ ТЭЛА

«Золотым стандартом» в диагностике ТЭЛА признается ангиопульмонография. Ангиографическими признаками эмболии служат: «ампутация» сосуда (в случае полной обструкции артерии) и дефект наполнения в его просвете (рис. 9–10).

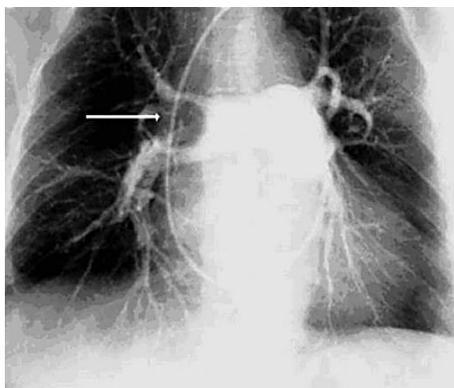


Рис. 9. Ангиопульмонограмма больного с массивной ТЭЛА: тромб визуализируется в виде дефекта наполнения в правой главной ветви легочной артерии (указан стрелкой).

Ангиографию проводят при неопределенных данных сцинтиграфии легких на фоне клинического подозрения на развитие ТЭЛА.

СПИРАЛЬНАЯ КОМПЬЮТЕРНАЯ ТОМОГРАФИЯ С КОНТРАСТИРОВАНИЕМ СОСУДОВ В ДИАГНОСТИКЕ ТЭЛА

Спиральная компьютерная томография (СКТ) позволяет визуализировать тромбы в легочной артерии, а также изменения легких, обусловленные другими заболеваниями органов грудной клетки (опухоль, сосудистые аномалии, ангиосаркома), которые могут проявляться дефектами перфузии при сцинтиграфии легких или дефектами наполнения при ангиопульмонографии. Чувствительность этого метода более высокая при локализации эмболов в крупных легочных артериях и существенно ниже при поражении

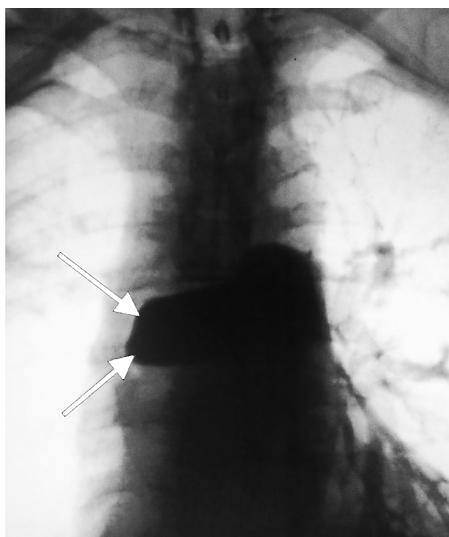


Рис. 10. Ангиопульмонограмма при ТЭЛА: «обрыв» правой легочной артерии.

субсегментарных и более мелких артерий.

В зависимости от размеров тромба окклюзии подвержены сосуды различного размера — чем больше размер тромба, тем тяжелее состояние пациента и тем больше можно обнаружить рентгеновских и СКТ-признаков ТЭЛА. Схематическое отображение ветвей легочной артерии и СКТ-признаков ТЭЛА представлено на рисунке 11.

Примеры диагностики ТЭЛА при помощи СКТ представлены на рисунках 12–14.

Томографическая картина полисегментарной инфарктной пневмонии как последствия ТЭЛА представлена на рисунке 15.

Рецидивы ТЭЛА в зоне посттромботического стеноза легочной

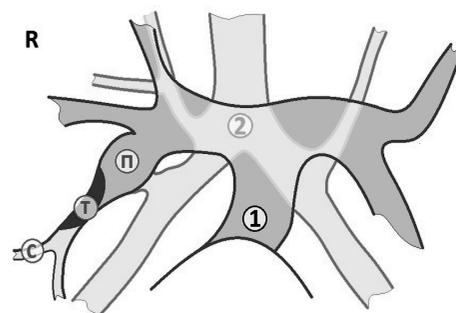


Рис. 11. Схематическое отображение ветвей легочной артерии и СКТ-признаков ТЭЛА [https://secondopinions.ru]: 1 — легочной ствол; 2 — бифуркация трахеи; Т — тромб в нижнедолевой ветви правой легочной артерии; П — преокклюзионная часть легочной артерии (расширена). На рентгенограммах она дает расширение корня легкого на стороне ТЭЛА; С — постокклюзионная часть легочной артерии, в которой нарушен нормальный кровоток (за счет чего появляется признак «обеднения» легочного рисунка на рентгенограммах при ТЭЛА).



Рис. 12. Массивная ТЭЛА в обеих легочных артериях. В долевых ветвях визуализируются гиподенсные (на фоне контрастированной крови) тромбы.

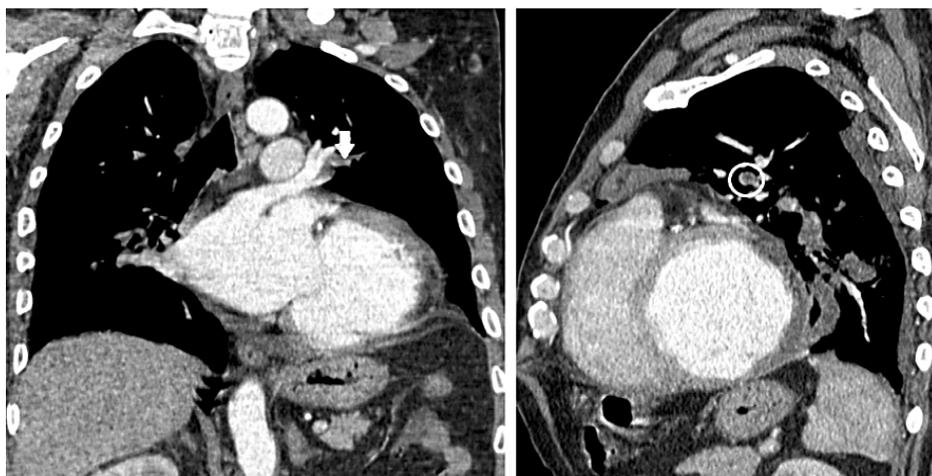
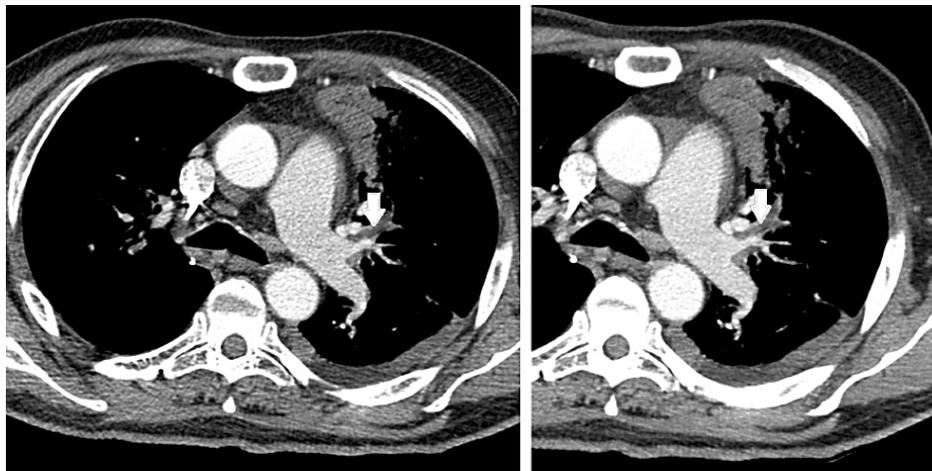


Рис. 13. Тромбоэмболия верхнедолевой артерии слева, выявленная при СКТ. Эмбол в просвете сосуда отмечен стрелками и кружком.

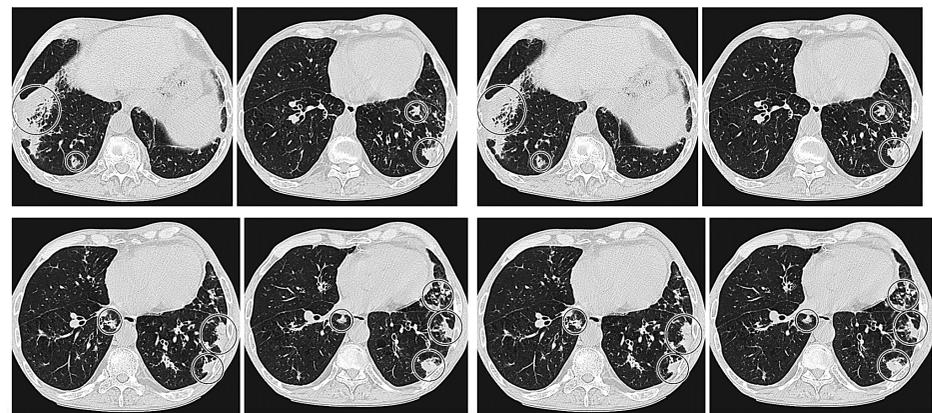


Рис. 15. СКТ-картина тромбоэмболии мелких ветвей легочной артерии.

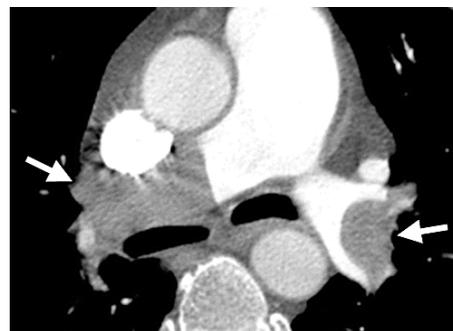


Рис. 14. ТЭЛА у пациентки 60 лет, возникшая во время комбинированного лечения рака шейки матки. Крупные эмболы в основных стволах обеих легочных артерий (дефекты наполнения отмечены стрелками).

артерии — частое явление у пациентов с неустранимой причиной тромбозов (рис. 16).

Закономерным исходом массивных ТЭЛА является хроническая постэмболическая легочная гипертензия, стойко инвалидизирующая пациента (рис. 17, 18).

Таким образом, ТЭЛА в случае массивного поражения артериальной системы легких — тяжелое, жизнеугрожающее состояние. Эффективность, качество и безопасность лечения пациентов с ТЭЛА находятся в прямой зависимости от сроков начала адекватной терапии, что на практике возможно только при ранней диагностике этого грозного осложнения.

В реальной клинической практике ТЭЛА — довольно сложная для диагностики патология: при жизни пациентов она диагностируется лишь в 25% случаев. На секции ТЭЛА обнаруживают в 7,2–16% случаев, при этом у 50–100 больных на 100 000 населения в год именно ТЭЛА является причиной гибели. Но при этом, по результатам патологоанатомических исследований, даже в ведущих клиниках мира правильный клинический диагноз «ТЭЛА» устанавливается лишь в 25–28% случаев.

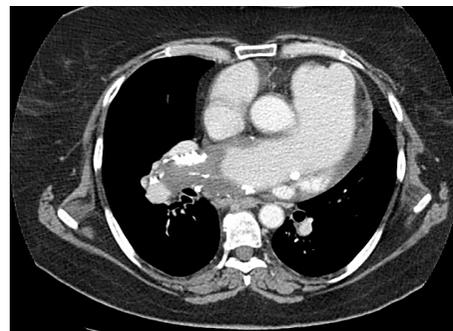


Рис. 16. Рецидив массивной ТЭЛА в зоне постэмболического стеноза легочной артерии.

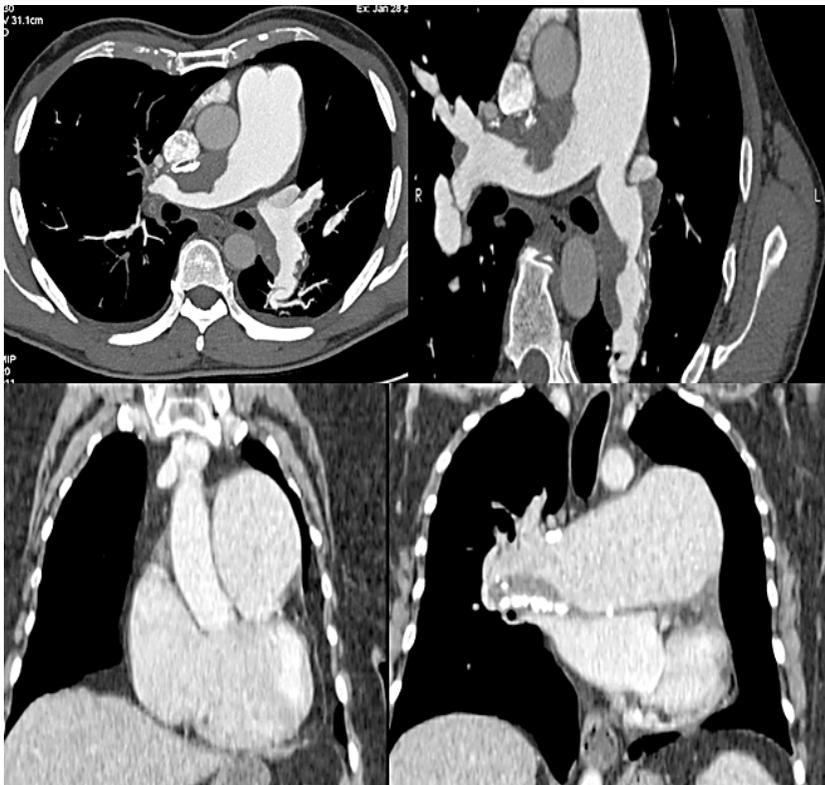


Рис. 17. СКТ-картина при хронической постэмболической легочной гипертензии (разные клинические случаи, иллюстрирующие стенозы основных стволов легочных артерий).

За последние годы разработаны четкие критерии степени риска ТЭЛА и предложены оптимальные схемы тромбопрофилактики и лечения, однако основной проблемой в большинстве клинических случаев подозрения на ТЭЛА является именно верификация эмбологенной окклюзии артериального русла. Для практикующих врачей знание области применения методов визуализационной диагностики и компетенция в оценке информативности специфической семиотики ТЭЛА, наряду с пониманием значимости клинического и лабораторного обследования, являются важным подспорьем для эффективного лечения этой сложной категории пациентов.

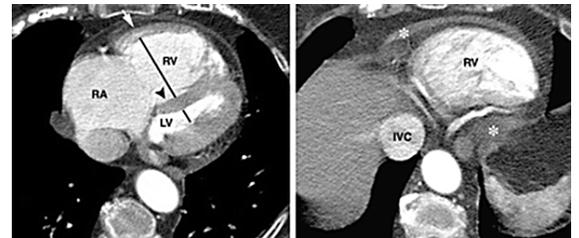


Рис. 18. СКТ-картина при хронической постэмболической легочной гипертензии. Слева — дилатация правых камер сердца (RA, RV), справа — дилатация нижней полой вены (IVC).

ЛИТЕРАТУРА

1. Багрова И. В., Кухарчик Г. А., Серебрякова В. И., Константина И. В., Капутин М. Ю. Современные подходы к диагностике тромбоэмболии легочной артерии // Флебология. — 2012. — №4. — С. 35—42.
2. Дедов И. И., Мельниченко Г. А., Трошина Е. А., Молашенко Н. В., Юкина М. Ю., Бельцевич Д. Г., Ремизов О. В. Объемные образования надпочечников (диагностика и дифференциальная диагностика). Методические рекомендации для врачей, оказывающих специализированную медицинскую помощь (сокращенный вариант) // Consilium medicum. — 2009. — №12. — С. 76—94.
3. Ермолаев А. А., Плавунов Н. Ф., Спиридонова Е. А., Стажадзе Л. Л. Диагностика острого периода тромбоэмболии легочной артерии // Медицинский вестник Северного Кавказа. — 2011. — №3. — С. 114—119.
4. Карсанов А. М. Система менеджмента качества и безопасность пациентов в хирургии // Вестник Росздравнадзора. — 2017. — №6. — С. 52—56.
5. Карсанов А. М., Кульчиев А. А., Караев Т. Р., Кокаев И. П., Вахоцкий В. В. Роль современных методов лучевой визуализации при внутрибрюшных гнойно-воспалительных осложнениях толстокишечного генеза // Хирургия. — 2015. — №5. — С. 75—79.
6. Крахмалова Е. О. Хроническая постэмболическая легочная гипертензия: терапевтические аспекты // Серцева Недостатність. — 2010. — №1. — С. 45—61.
7. Кузнецов Н. С., Бельцевич Д. Г., Ванушко В. Э., Солдатова Т. В., Ремизов О. В., Кац Л. Е., Лысенко М. А. Дифференциальная диагностика инцидентом надпочечников // Эндокринная хирургия. — 2011. — №1. — С. 5—16.
8. Кульчиев А. А., Елов В. А., Морозов А. А. Место плановой хирургии в язвенной болезни двенадцатиперстной кишки // Хирург. — 2014. — №1. — С. 28—33.
9. Кульчиев А. А., Сланов А. В. Острый панкреатит. — Владикавказ: Издательско-полиграфическое предприятие им. В. Гассиева, 2008. — 134 с.
10. Маскин С. С., Гольбрайх В. А., Дербенцева Т. В., Карсанов А. М., Ермолаева Н. К., Лопастейский Д. С. Программные и экстренные релапаротомии в лечении распространенного перитонита // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. — 2012. — №4. — С. 105—107.
11. Маскин С. С., Карсанов А. М., Лопастейский Д. С., Кокаев И. П. Биоэтические основы безопасности пациентов // Биоэтика. — 2014. — №2. — С. 37—40.
12. Маскин С. С., Карсанов А. М., Надельнюк Я. В., Шамаев З. М. Тактические принципы хирургии непроходимости толстой кишки // Вестник хирургической гастроэнтерологии. — 2008. — №4. — С. 115—116.
13. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО) // Флебология. — 2015. — №4. — С. 2—52.
14. Цыб А. Ф., Зубровский Г. А. Стандартизованные методики радиоизотопной диагностики. МЗ СССР Управление онкологической помощи Управления лечебно-профилактической помощи. — Обнинск, 1987. — 379 с.
15. Bajc M., Neilly J. B., Miniati M. et al. EANM guidelines for ventilation/perfusion scintigraphy // Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging. — 2019. — Vol. 46. — P. 2429—2451.
16. Beadsmoore C., Cheow H. K., Szczepura K. et al. Healthy passive cigarette smokers have increased pulmonary alveolar permeability // Nucl. Med. Commun. — 2007. — Vol. 28. — №2 — P. 75—77.
17. Remizov O. V., Sazhin V. P., Karsanov A. M. On bioethical component of patient safety in surgery // Bioethics. — 2017. — №1. — P. 44—48.

АВТОРСКАЯ СПРАВКА

Кульчиев Ахсарбек Агубеевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой хирургических болезней №3 ФГБОУ ВО «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» МЗ РФ, г. Владикавказ; e-mail: kulchiev.ahsarbek@yandex.ru.
 Морозов Алексей Анатольевич — кандидат медицинских наук, доцент кафедры хирургических болезней №3 ФГБОУ ВО «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» МЗ РФ, г. Владикавказ; врач-хирург ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД-Медицина» г. Владикавказ»; e-mail: sogma.rso@gmail.com.
 Кульчиева Людмила Магомедовна — врач-кардиолог ЧУЗ «Клиническая больница «РЖД-Медицина» г. Владикавказ»; e-mail: rzdbolnica@live.ru.

ООО «МЕДАСКОМ»:

СОВРЕМЕННОЕ ВЫСОКОКАЧЕСТВЕННОЕ ОДНОРАЗОВОЕ БЕЛЬЕ И ОДЕЖДА

Общей современной тенденцией в здравоохранении является переход на использование одноразового операционного белья и хирургической одежды

Экспертные расчеты показывают, что одноразовые материалы экономически выгоднее: много-разовый медицинский текстиль требует дополнительных расходов на стирку, стерилизацию, упаковку, хранение. При этом, учитывая специфику применения, сроки использования много-разового текстиля невелики: уже через десятков циклов обработки значительно снижаются барьерные свойства ткани, ее прочность, резко возрастает «пыление» ткани частицами разрушенных, расслоившихся волокон. Частицы-контаминанты из хлопковых тканей могут быть как переносчиками патогенной микрофлоры в воздухе операционной, так и источниками асептического аллергического воспаления в ране.

В настоящее время в России действуют государственные стандарты на одноразовое хирургическое белье и одежду (ГОСТ EN 13795—2011), развивается импортозамещение в отрасли (постановление Правительства РФ от 05.02.2015 №102), расширяется ассортимент и объемы современных нетканых материалов для медицины.

Закончилось и безраздельное преобладание на медицинском рынке дешевой (часто — во всех смыслах) китайской одноразовой одежды и белья — вместе со значительным повышением курса валют, в которых производятся операции импорта. Но отечественные ЛПУ, к сожалению, продолжают ориентироваться на массовую недорогую продукцию: закупки в медицинских организациях зависят от возможностей их бюджета, а не только от реальных потребностей. Часто ЛПУ закупают в объеме только самое необходимое, самое недорогое, и толь-



ко в очень небольшом количестве — современное и высококачественное для некоторых своих высокотехнологичных, «дорогих» медицинских услуг.

Проблемы 2020 года, связанные с пандемией COVID-19, вновь обострили ситуацию: медики из самых разных регионов страны сигнализировали о значительном дефиците одноразовых защитных костюмов, халатов, масок. В дефиците оказались и сами нетканые материалы, необходимые для изготовления средств защиты и одежды медиков.

Наша компания ООО «Медаском», расположенная в Курганской области (Южный Урал), с 2006 года производит стерильные комплекты медицинского одноразового белья и одежды. В 2019—2020 годах она в составе группы производственных медицинских компаний региона вошла в совместный проект в старинном уральском городе Катайске. Взаимная поддержка пред-

принимателей, администрации региона и «Курганского медицинского кластера», участником которого является компания, стала хорошим толчком к новому этапу развития, модернизации и расширения производства компании.

ООО «Медаском» выпускает одноразовые стерильные комплекты хирургического операционного белья и комплекты белья для акушерства — от простых базовых комплектов до специализированных, оснащенных всеми необходимыми современными компонентами (липкие края, инцизные пленки, мембраны, впитывающие зоны, отводящие карманы, крепления для коммуникаций и т. д.), а также стерильные комплекты одежды для хирургической бригады.

Эксклюзивные впитывающие водонепроницаемые многослойные пленки и полотна размерами от 30x20 до 120x60 см позволяют создавать очень эффективные и недорогие комплекты для применения в акушерстве, комбустиологии, травматологии.

Мы также выпускаем одноразовые салфетки, простыни, одежду для сферы косметологии, СПА-услуг, бань, парикмахерских и барбер-шопов, для ветеринарии.

Общий производственно-логистический комплекс группы компаний в г. Катайске включает в себя производственные цеха, современные складские площади, административные и вспомогательные здания, подъездные пути.

В Москве открыто представительство с офисом продаж и оборудованными складами.

**МЫ ПРИГЛАШАЕМ
К СОТРУДНИЧЕСТВУ ВСЕ
ЗАИНТЕРЕСОВАННЫЕ
ОРГАНИЗАЦИИ!**



АГЕНТСТВО
ТЕХНОЛОГИЧЕСКОГО
РАЗВИТИЯ
КУРГАНСКОЙ ОБЛАСТИ

ООО «Медаском»:

г. Курган, ул. Кирова, 51, корп. А; www.medascom.ru

Центральный офис ООО «Медаском»:

г. Екатеринбург, ул. Татищева, 49, офис 6; тел. 8 (343) 287-70-52 (многоканальный); e-mail: 620017@mail.ru.

Представительство ООО «Медаском» в ЦФО:

г. Москва, ул. Профсоюзная, 71, офис 207; тел. 8 (985) 802-90-92; e-mail: teka.tex2012@gmail.com.



КУРГАНСКИЙ МЕДИЦИНСКИЙ КЛАСТЕР

ИСТОРИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ПЕРВОЙ ЛАПАРОСКОПИЧЕСКОЙ ХОЛЕЦИСТЭКТОМИИ В РОССИИ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С МОРБИДНЫМ ОЖИРЕНИЕМ

С. С. Маскин, В. А. Гольбрайх, И. Н. Климович, Т. В. Дербенцева, М. И. Пароваткин

Аннотация. *Ровно 30 лет назад в нашей стране была выполнена первая лапароскопическая холецистэктомия (ЛХЭ). С современных позиций любой детальный анализ преимуществ и недостатков ЛХЭ не сможет отразить всего многообразия позитивных тенденций, следовавших за широким внедрением ЛХЭ. В то же время есть одно негативное последствие использования высокоэнергетических источников диссекции тканей и технологии мониторинга визуализации при выполнении ЛХЭ — это возросшая частота ятрогенного неже-*

лательного воздействия на тубулярные структуры гепатодуоденальной связки и даже их прямое повреждение во время операции. Несмотря на это, ЛХЭ дала мощный импульс для научного поиска более качественных технологий безопасности хирургических пациентов.

Ключевые слова: хирургия, лапароскопическая холецистэктомия, желчнокаменная болезнь, острый холецистит, ожирение.

THE HISTORICAL SIGNIFICANCE OF THE FIRST LAPAROSCOPIC CHOLECYSTECTOMY IN RUSSIA FOR THE TREATMENT OF PATIENTS WITH MORBID OBESITY

S. S. Maskin, V. A. Gol'braikh, I. N. Klimovich, T. V. Derbentseva, M. I. Parovatkina

Annotation. *Exactly 30 years ago, the first laparoscopic cholecystectomy (LCE) was performed in our country. From a modern point of view, any detailed analysis of the advantages and disadvantages of LCE will not be able to reflect the whole variety of positive trends that followed the widespread introduction of LCE. At the same time, there is one negative consequence of the use of high-*

energy sources of tissue dissection and monitor imaging technology when performing LCE — an increased frequency of iatrogenic undesirable effects on the tubular structures of the hepatoduodenal ligament and even their direct damage during surgery. Despite this, LCE gave a powerful impetus for the scientific search for better technologies for the safety of surgical patients.

Keywords: surgery, laparoscopic cholecystectomy, cholelithiasis, acute cholecystitis, obesity.

Хирургия как передовая отрасль медицинской науки претерпевала за свою многовековую историю различные периоды бурного роста и эпизоды стагнации. Но никогда ни одно техническое новшество не способствовало столь быстрому и повсеместному прогрессу по всему миру одновременно, как видеоэндоскопическая оперативная хирургия [1, 2].

В январе 2021 года все хирургическое сообщество Российской Федерации отметит знаменательную дату: ровно 30 лет назад в нашей стране была выполнена первая лапароскопическая холецистэктомия (ЛХЭ). Первыми, кто применил этот, не будет преувеличением сказать, революционный метод удаления желчного пузыря при помощи введенных в брюшную полость троакарным способом видеокамеры и инструментов, стали представители двух хирургических школ Москвы: Ю. И. Галлингер, А. Д. Тимошин в стенах Всероссийского научного центра хирургии и А. С. Балалыкин и их сотрудники [3].

Эта статья является выражением огромного уважения ко всем нашим старшим коллегам-хирургам, зарубежным и отечественным, открывшим для профессионального сообщества новые возможности и направления научного поиска и позволившим расширить рамки каждодневной клинической практики до очень широких границ [3]. Но особенно важен вклад пионеров видеоэндоскопической хирургии в лечение пациентов по всему миру.

После разработки и широкого внедрения в мировую хирургическую практику новейшего высокотехнологи-

ческого эндоскопического оборудования в середине 80-х годов прошлого столетия наступила новая эпоха в хирургии — эра видеоэндоскопической хирургии. А началось все с того, что в сентябре 1985 года немецким хирургом E. Muhe была выполнена первая холецистэктомия через лапароскоп. Автор сделал и первое научное сообщение на эту тему в апреле 1986 года, озаглавленное «Die erste cholecystektomie durch das laparoscop», но оно осталось незамеченным хирургами [4].

В июне 1987 года в Лионе Ph. Mouret и в 1988 году F. Dubois выполнили ЛХЭ в современном варианте, что дало основание назвать это событие «очередной французской революцией» [5]. ЛХЭ распространяется в Европе усилиями Perissat, Mouiel, Cuschieri, Becker, Buess, Trede, Troide и других выдающихся хирургов. С тех пор ни одна операция за всю историю мировой хирургии не имела столь бурного распространения на всех континентах. К началу 90-х годов ЛХЭ заняла ведущее место в лечении желчнокаменной болезни (ЖКБ) в мире. Предложены и применяются 2 основные технические методики выполнения ЛХЭ: «французская» и «американская», и преимущественное распространение получила первая из них, ввиду лучшей экспозиции и визуализации структурных элементов зоны интереса [6].

С современных позиций любой детальный анализ преимуществ и недостатков ЛХЭ будет выглядеть неактуальным. ЛХЭ является практически безальтернативной технологией хирургического лечения пациентов с различными осложнениями ЖКБ. Однако по-прежнему

сохраняется определенный интерес и научная новизна применения ЛХЭ в ряде клинических ситуаций. Это относится к случаям лечения острого воспаления желчного пузыря у пациентов особого соматического статуса. В последнее время контингент больных хирургических стационаров приобретает новые особенности, связанные с возрастом и коморбидностью [7–9].

Одной из наших задач при работе над данной статьей было изучение этапов апробации ЛХЭ при остром холецистите (ОХ) у пациентов с ожирением, поскольку оба этих клинических состояния на заре внедрения ЛХЭ по отдельности являлись противопоказаниями к применению малоинвазивного метода. Тем более их сочетание вызывало у хирургов сложности тактического и технического свойства [2, 8, 10].

Долгое время в хирургическом сообществе не было единого мнения относительно выполнения ЛХЭ у больных с ожирением. Ряд авторов первоначально относили ожирение к относительным противопоказаниям к ЛХЭ даже при хроническом холецистите [11]. На сегодня же лишь малая часть исследователей публикует негативные результаты ЛХЭ у пациентов с ожирением, причем только при морбидных формах [12]. Большинство же считают ЛХЭ операцией выбора у пациентов с любой степенью ожирения [13, 14].

Изначально осторожное отношение к расширению показаний к лапароскопическим операциям у этих больных объясняется их особым общесоматическим статусом и техническими трудностями в связи с массивностью брюшной стенки. Однако если принять во внимание высокий процент и тяжесть общих и раневых послеоперационных осложнений после открытой холецистэктомии (ОХЭ), то более оправданным следует признать направление усилий на тщательную установку показаний и совершенствование техники выполнения лапароскопического вмешательства у тучных больных [10, 13, 14].

В пользу этого свидетельствует практически не снижавшееся на протяжении десятилетий число инфекционных и фатальных эмболических и легочных осложнений как следствие операционной травмы и тяжелого послеоперационного периода после ОХЭ [15]. Отсутствие обширной раны и ранняя (через несколько часов) послеоперационная активизация больных оправдывает усилия по нивелированию отрицательных особенностей интраоперационного карбоксиперитонеума [10, 13, 14].

Разработке методик анестезиологического обеспечения ЛХЭ у больных группы риска посвящены работы, в которых делаются выводы о том, что период карбоксиперитонеума у больных с ожирением сопровождается возрастанием pCO_2 , купирующимся применением режима умеренной гипервентиляции. Тщательное выполнение ряда приемов позволяет минимизировать постуральные гемодинамические реакции.

Ранняя активизация больных и использование ненаркотических анальгетиков является профилактикой дыхательных расстройств, пареза кишечника и тромбоемболических осложнений. Из этого можно заключить, что ЛХЭ доступна и, при соблюдении принципов анесте-

зиологической безопасности, возможна и целесообразна у больных с сопутствующим ожирением при ОХ.

Многими в подтверждение мнения о том, что ЛХЭ — более щадящая операция, чем ОХЭ, приводятся статистические сравнительные показатели результатов лечения больных с сопутствующей патологией [10, 14, 16]. Н. Reich и соавт., исследуя моторику тонкой кишки в эксперименте, установили раннее ее восстановление после ЛХЭ против ОХЭ [17]. После ЛХЭ в клинике нормализация перистальтики происходит к концу первых суток. При динамической баллоногастрографии установлено, что угнетения эвакуаторной функции практически не происходит даже в первые сутки после операции, а снижение сократительной активности не выражено и нормализуется гораздо раньше, чем после ОХЭ (к третьим суткам).

При изучении выраженности постагрессивной реакции по уровню экскреции с мочой адреналина и норадреналина было доказано, что при ЛХЭ уровень катехоламинов значительно ниже, чем после ОХЭ, что коррелировало с показателями функционального состояния печени, почек, с балансом углеводного и белкового обменов в ближайшем послеоперационном периоде [18].

Иммунные реакции при выполнении различных способов холецистэктомии сразу имеют более физиологическую динамику после ЛХЭ [10]. В свое время С. Н. Потемин (1998) при изучении влияния операционной травмы на состояние свертывающей и фибринолитической систем крови, а также по динамике ферментов-маркеров повреждения гепатоцитов у больных холециститом с сопутствующим ожирением в различные сроки послеоперационного периода, пришел к выводам, что при выполнении ОХЭ угнетение системы фибринолиза играет решающую роль в развитии тромбоопасных состояний и прямо зависимо от размеров операционной раны. ОХЭ нередко сопровождается развитием синдрома цитолиза гепатоцитов (на пятые-шестые сутки после операции) и печеночной недостаточностью. ЛХЭ же позволяет до минимума снизить операционную травму и является операцией выбора для больных хроническим холециститом с сопутствующим ожирением.

А. Д. Тимошин и соавт. [19] исследовали динамику уровня стрессовых гормонов (инсулина и кортизола) во время и после разных методик холецистэктомии и выяснили, что максимальный выброс стрессовых гормонов установлен при ОХЭ, а из малоинвазивных вмешательств более благоприятная динамика гормонального фона была после ЛХЭ.

При оценке критериев тяжести операционной травмы по уровню интенсивности свободно-радикального окисления липидов и по активности антиоксидантной системы было выявлено значительно более низкое послеоперационное повышение уровня перекисного окисления липидов и напряжения эндогенной антиоксидантной системы после ЛХЭ в сравнении с ОХЭ, что коррелировало с показателями тестов клинического обследования [20]. Больные с выраженным конституционным ожирением должны быть подвергнуты ЛХЭ, так как они легче переносят малотравматичное эндоскопическое

вмешательство, не связанное с широким разрезом брюшной стенки и дальнейшим заживлением операционной раны.

Рассмотрим, какие же общеклинические и патогенетические факторы, свойственные морбидному ожирению, являются определяющими в выборе метода малоинвазивного хирургического лечения ЖКБ. Известно, что прогрессирование болезней метаболизма, в том числе ЖКБ, ожирения, атеросклероза и др. вызвано стойким дисбалансом энергетического состояния в организме [7, 21]. Ведущее место в развитии ЖКБ при ожирении следует отнести расстройствам холестерина обмена по схеме: «дислиппротеидемия — гиперхолестеринхолия — липоидная инфильтрация стенки желчного пузыря (холестероз) — снижение сократительной функции желчного пузыря — формирование микролитов — ЖКБ» [22, 23].

У больных с ожирением создаются условия для жирового гепатоза и глубоких функциональных нарушений белкового обмена. Об этом свидетельствуют: гипопропротеинемия, уменьшение альбуминово-глобулинового коэффициента, увеличение экскреции общего азота с мочой (отрицательный азотистый баланс), причем повышенный катаболизм белка прогрессивно нарастает со степенью тучности.

О причинах нарушения функции легких при морбидном ожирении можно сделать следующий вывод: наряду с сужением воздухоносных путей и уменьшением легочной эластичности наблюдается повышенное внутрибрюшное и внутриплевральное давление. Оно усугубляет работу органов дыхания и приводит к уменьшению экспираторного резерва, появлению ателектазов и, как следствие, к уменьшению поверхности газообмена, гиповентиляции, гипоксемии, гиперкапнии, дыхательному ацидозу, компенсаторной полицитемии с последующим угнетением дыхательного центра с параллельно развивающейся гипертензией в малом круге кровообращения и перегрузкой правых отделов сердца [7].

Давно известно, что частота сопутствующей гипертонической болезни, ишемической болезни сердца и облитерирующего атеросклероза сосудов у лиц с ожирением на порядок выше, чем у лиц с нормальной массой тела [7].

С хирургических позиций нас не может не интересовать состояние системы гемостаза при ожирении, которое нередко сопровождается тромботическим синдромом (тромбофлебит, инфаркт-пневмония, инфаркт миокарда, тромбоэмболия легочной артерии и т. п.). У больных выявлялись гиперфибриногенемия с преимущественным повышением содержания фибриногена-В, укорочение времени свертываемости, высокая толерантность крови к гепарину при относительно низкой концентрации последнего в крови, тенденция к усилению ретрактивности кровяного сгустка и понижению фибринолитической активности крови. Это свидетельствует о том, что при ожирении активность свертывающей системы крови превалирует над противосвертывающей. Иными словами, при ожирении имеет место гиперкоагулябельность крови.

Вывод из этого краткого описания может быть только один: повышенная масса тела хирургического больного является важнейшим фактором операционного риска [9, 21, 24]. Это, в первую очередь, относится к больным с морбидным ожирением, составляющим особую категорию больных среди пациентов хирургических стационаров. Помимо высоких цифр летальности, морбидное ожирение ведет к большой частоте послеоперационных легочных осложнений за счет трудностей интубации трахеи и отсутствия должной активации тучного пациента в ближайшем послеоперационном периоде. Кроме того, при определении прогноза хирургического вмешательства у этих больных следует учитывать наличие у них исходного снижения функции внешнего дыхания, обуславливающего присутствие скрытых гипоксии и гиперкапнии [12, 14].

Не менее важно, что у больных с ожирением III—IV степени в ближайшем послеоперационном периоде значительно ухудшается экспираторная функция вследствие депрессивного влияния общей анестезии на дыхательные центры, слабого кашлевого рефлекса, выраженного болевого синдрома, вынужденного положения тела пациента с неизбежным ограничением дыхательной экскурсии грудной клетки и брюшной стенки. Как следствие, у этих больных повышен риск развития декомпенсированного метаболического ацидоза, усугубляемый длительным сдавлением больших массивов жировой ткани вследствие вынужденного положения тела тучных больных [13, 14, 16].

Степень выраженности ожирения является определяющей в возникновении послеоперационных ателектазов легких и пневмонии у больных, оперированных по поводу ОХ. У тучных больных нередко развивается синдром взаимного отягощения сочетанных заболеваний, что отражается в послеоперационном периоде в значительно большем числе возникших осложнений [12, 16].

Информативность общеклинических лабораторных методов обследования по поводу ОХ у больных с ожирением недостаточна для установления отягощающих основной диагноз синдромов. Как правило, степень изменения лабораторных показателей (лейкоцитоз, сдвиг к бластным формам, анемия, лимфо-, эозино- и моноцитопения, гиперкоагулябельность крови, билирубинемия и др.) не соответствует тяжести воспалительного процесса в желчном пузыре [10, 13, 14, 16].

ОХ на фоне клинически значимых форм ожирения протекает почти всегда атипично. Это обусловлено особенностями общесоматического, иммунореактивного, эндокринного, биоэнергетического статуса этих больных. При сочетании ОХ с морбидным ожирением имеется реальный операционный и анестезиологический риск, в первую очередь, при неотложных вмешательствах. Эти пациенты в значительно большей степени подвержены риску послеоперационных гнойно-септических осложнений, в том числе системного характера [24].

Воспринимая современную хирургию как передовую область медицинских знаний и практики, следует подчеркнуть, что в современной медицинской сфере на первый план выходят не только требования к высокому качеству медицинской деятельности, но и необходимость

неуклонного стремления к максимально возможному уровню безопасности специфических процессов [25, 26]. Поскольку хирургия является одной из наиболее материало- и технологически емких областей медицины, вопросы контроля за безопасностью использования медицинской техники и технологии оперирования всегда актуальны, в том числе в высокоразвитых и наиболее материально благополучных странах мира [27].

Таким образом, по общему мнению, лапароскопические технологии привнесли в мир современной хирургии доминирующий тренд по соответствию высокому стандарту безопасности выполнения оперативного вмешательства, поскольку технологии мониторинга визуализации, диссекции тканей и герметизации тубулярных структур при ЛХЭ кардинально отличаются от открытых операций.

Общее беспокойство хирургов неабсолютным уровнем безопасности ЛХЭ в urgentных ситуациях и при сложной анатомии зоны хирургического интереса вполне обоснованно, так как частота интраоперационных повреждений внепеченочных желчных протоков при ЛХЭ примерно в 5 раз выше, чем при традиционных лапаротомных операциях.

Разработанная и внедренная в широкую практику более 30 лет назад ЛХЭ внесла самый большой вклад в обеспечение высокого стандарта качества и максимально возможного уровня безопасности лечения пациентов с осложненной желчнокаменной болезнью. Будем откровенны: мы не занимаемся до конца безопасным для всех делом, но мы можем и должны все время улучшаться.

ЛИТЕРАТУРА

1. Сажин В. П., Сажин И. В., Подъяблонская И. А., Карлов Д. И., Нуждихин А. В., Айвазян С. А. Этиология «сложных» лапароскопических холецистэктомий // Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова. — 2016. — №1. — С. 61—66.
2. Емельянов С. И. Современное состояние и перспективы развития эндоскопической хирургии // Тихоокеанский медицинский журнал. — 2009. — №2. — С. 7—10.
3. Галлингер Ю. И., Тимошин А. Д., Мовчун А. А., Цацаниди А. К., Биктагиров Ю. И. Лапароскопическая холецистэктомия // Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова. — 1991. — №6. — С. 130—131.
4. Muhe E. Die erste Cholecystektomie durch das Laparoscop // Arch. Klin. Chir. — 1986. — Vol. 369. — P. 804.
5. Zucker K. A., Reddick E. J., Bailey R. W. et al. Surgical Laparoscopy. — St. Louis, Missouri: Quality Medical Publishing, 1991. — 359 p.
6. Perissat J. Laparoscopic cholecystectomy: the European experience // Am. J. Surg. — 1993. — Vol. 165. — №4. — P. 444—449.
7. Эндокринология. Национальное руководство / Под ред. И. И. Дедова, Г. А. Мельниченко. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. — 587 с.
8. Федоров И. В., Чугунов А. Н., Славин Л. Е., Славин Д. А., Федоров В. И. К 30-летию внедрения лапароскопической холецистэктомии: проблемы остаются // Казанский медицинский журнал. — 2019. — №3. — С. 537—566.
9. Карсанов А. М., Маскин С. С., Климович И. Н., Ермолаева Н. К., Карсанова Ф. Д., Дубровин И. Н. Варианты тактических решений при осложненной интраабдоминальной инфекции // Московский хирургический журнал. — 2014. — №2. — С. 67—72.
10. Сажин В. П., Карсанов А. М., Сажин А. В. Лапароскопическая холецистэктомия у больных с ожирением // Эндоскоп. хирургия. — 1999. — №2. — С. 54—55.
11. Борисов А. Е., Левин Л. А., Земляной В. П. Лапароскопическая холецистэктомия. — С.-Петербург, 1998. — 87 с.
12. Augustin T., Moslim M. A., Brethauer S., Aminian A., Kroh M., Schneider E., Walsh R. M. Obesity and its implications for morbidity and mortality after cholecystectomy: A matched NSQIP analysis // Am. J. Surg. — 2017. — Vol. 213. — №3. — P. 539—543.
13. Simopoulos C., Polychronidis A., Botaitis S., Perente S., Pitiakoudis M. Laparoscopic cholecystectomy in obese patients // Obes. Surg. — 2005. — Vol. 15. — №2. — P. 243—246.
14. Tiong L., Oh J. Safety and efficacy of a laparoscopic cholecystectomy in the morbid and super obese patients // HPB (Oxford). — 2015. — Vol. 17. — №7. — P. 600—604.
15. Климович И. Н., Маскин С. С., Дубровин И. А., Карсанов А. М., Дербенцева Т. В. Эндовидеохирургия в диагностике и лечении послеоперационного перитонита // Вестник хирургии им. И. И. Грекова. — 2015. — №4. — С. 113—116.
16. Jang E. J., Roh Y. H., Kang C. M., Kim D. K., Park K. J. Single-Port Laparoscopic and Robotic Cholecystectomy in Obesity (>25 kg/m²) // JLS. — 2019. — Vol. 23. — №2. — e2019.00005.
17. Reich H., McGlynn F. Laparoscopic cholecystectomy // J. Laparoendosc. Surg. — 1991. — Vol. 1. — №2. — P. 84—86.
18. Han I. W., Lee H. K., Park D. J., Choi Y. S., Lee S. E., Kim H., Kwon W., Jang J. Y., Lee H., Heo J. S. Long-term patient-reported outcomes following laparoscopic cholecystectomy: A prospective multicenter observational study // Medicine (Baltimore). — 2020. — Vol. 99. — №35. — e21683.
19. Тимошин А. Д., Винницкий Л. И., Воробьева Н. Т. Показатели операционной травмы при различных методиках холецистэктомии // В сб. «Актуальные вопросы клинической хирургии». — Иваново, 1997. — С. 224—226.
20. Gal I., Roth E., Lantos J. et al. Inflammatory mediators and surgical trauma regarding laparoscopic access: free radical mediated reactions // Acta. Chir. Hung. — 1997. — Vol. 36. — №1—4. — P. 97—99.
21. Жидовинов Г. И., Климович И. Н., Матюхин В. В., Милованов А. Б. Классификация гепаторенального синдрома у больных острой хирургической патологией // Вестник Волгоградского государственного медицинского университета. — 2007. — №2. — С. 43—47.
22. Бурцева М. А., Яшнов А. А., Коновалова О. Г., Ханина Ю. С. Желчнокаменная болезнь: мультидисциплинарный подход к решению проблемы // Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия: Естественные и технические науки. — 2020. — №8. — С. 147—151.
23. Климович И. Н. Пути улучшения диагностики и лечения гепаторенального синдрома у больных острой абдоминальной хирургической патологией // Дис.... д.м.н. — Волгоград, 2007. — 271 с.
24. Карсанов А. М., Маскин С. С., Слепушкин В. Д., Карсанова З. О., Дербенцева Т. В., Саламова Ф. Т., Караев Т. Р. Клинико-эпидемиологическое значение системного воспаления и сепсиса // Вестник хирургии. — 2015. — №4. — С. 99—103.
25. Карсанов А. М. Система менеджмента качества и безопасность пациентов в хирургии // Вестник Росздравнадзора. — 2017. — №6. — С. 52—56.
26. Маскин С. С., Карсанов А. М., Лопастейский Д. С., Кокаев И. П. Биоэтические основы безопасности пациентов // Биоэтика. — 2014. — №2. — С. 37—40.
27. Remizov O. V., Sazhin V. P., Karsanov A. M. On bioethical component of patient safety in surgery // Bioethics. — 2017. — №1. — P. 44—48.

АВТОРСКАЯ СПРАВКА

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Волгоград (ВолгГМУ); e-mail: post@volgmed.ru.

Маскин Сергей Сергеевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой госпитальной хирургии ВолгГМУ, e-mail: maskins@bk.ru.

Гольбрайх Вячеслав Аркадьевич — доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной хирургии ВолгГМУ.

Климович Игорь Николаевич — доктор медицинских наук, профессор кафедры госпитальной хирургии ВолгГМУ.

Дербенцева Татьяна Викторовна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной хирургии ВолгГМУ.

Пароваткин Михаил Иванович — кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной хирургии ВолгГМУ.

ТЭС-ТЕРАПИЯ ДЛЯ КОРРЕКЦИИ СИНДРОМА ДЕФИЦИТА ЭНДОРФИНОВ

В. П. Лебедев, А. В. Малыгин, С. В. Трусов

Аннотация. В статье описан метод коррекции дефицита эндорфинов путем селективной активации системы эндогенных опиоидных пептидов. Метод основан на научном открытии и реализуется с помощью особого вида транскраниальной электростимуляции — ТЭС-терапии. Применение метода имеет глубокую научную базу и обширную клиническую практику в течение более 35 лет. Отмечается большое количество позитивных клинических эффектов, таких как нормализация психофизиологического статуса, эффективное обезболивание, ускорение заживления ран.

Нормализуется цитокиновый профиль, нарушенный при инфарктах и инсультах, язвообразовании в ЖКТ, а также при аутизме у детей, коронавирусной пневмонии и т. д. Повышается клеточный и гуморальный иммунитет, тормозится рост опухолей, улучшается центральная и региональная гемодинамика.

Ключевые слова: эндорфинодефицит, ТЭС-терапия, обезболивание, заживление, цитокиновый профиль, стресс-лимитирующая система, стресс-реализующая система.

TES-THERAPY FOR CORRECTION OF ENDORPHIN DEFICIENCY SYNDROME

V. P. Lebedev, A. V. Malygin, S. V. Trusov

Annotation. The article describes a method of correcting endorphin deficiency by selective activation of the endogenous opioid peptide system. The method is based on a scientific discovery and is implemented using a special type of transcranial electrical stimulation — TES therapy. The application of the method has a deep scientific basis and extensive clinical practice for over 35 years. A large number of positive clinical effects have been noted, such as normalization of psychophysiological

status, effective pain relief, and accelerated wound healing. The cytokine profile, disturbed in heart attacks and strokes, ulceration in the gastrointestinal tract, as well as in autism in children, coronavirus pneumonia, etc., is normalized. Cellular and humoral immunity increases, tumor growth is inhibited, central and regional hemodynamics improves.

Keywords: endorphin deficiency, TES therapy, pain relief, healing, cytokine profile, stress-limiting system, stress-implementing system.

Понятие «эндорфинодефицит» впервые появляется в медицинской литературе в 1982 году. Ряд специфических признаков, описываемых как синдром (Endorphin Deficiency Syndrome — EDS), начинает рассматриваться в качестве одного из этиопатогенетических факторов при алкоголизме [1], хронической боли, язвообразовании, нарушениях в системе половых гормонов и др. [2].

В здоровом организме поддерживается гомеостатическое равновесие стресс-реализующих и стресс-лимитирующих систем с их нейроэндокринным обеспечением.

Стресс-лимитирующая система эндогенных опиоидных пептидов (ЭОП) обеспечивает выход из стресса без повреждения, обезболивание, конструктивное развитие адаптации, нормализацию психофизиологического статуса, способствует ускорению заживления поврежденных тканей, активирует иммунные механизмы защиты, устраняет цитокиновый шторм и др.

К настоящему времени накоплены экспериментальные и клинические данные, установившие или позволяющие предполагать, что эндорфинодефицит присутствует в патогенезе практически всех классических и новых психосоматозов. Он обнаруживается и тогда, когда у пациента имеются необъяснимые по качеству и количеству жалобы и симптомы, нарушающие стройность этиопатогенетического толкования и диагностического поиска [3]. Поэтому в случаях, когда можно предположить наличие синдрома эндорфинодефицита, следует включать в комплекс лечебно-профилактических мероприятий методы, направленные на коррекцию и ликвидацию этого дефицита.

Очевидно, что медикаментозная коррекция (часто включающая применение наркотических анальгетиков) имеет ряд побочных эффектов, вызывает угнетение собственной продукции эндорфинов, а также феномены привыкания и пристрастия. Существующие полусин-

тетические аналоги энкефалинов (например, даларгин) не проникают через гематоэнцефалический барьер и лишены центральных эффектов.

Среди немедикаментозных методов следует особо отметить метод ТЭС-терапии, непосредственно направленный на селективную активацию структур эндогенных опиоидных пептидов, что приводит к повышению концентрации эндорфинов (в частности, β -эндорфина) в ликворе, плазме крови, тканях и органах.

МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ

ТЭС-терапия, или неинвазивная селективная транскраниальная электростимуляция эндорфинергических структур головного мозга, разработана нами под руководством доктора медицинских наук, профессора В. П. Лебедева в 1990-х годах. Сам метод селективной активации эндогенных опиоидных пептидов был признан научным открытием (Диплом №237, 1996 г.). Было установлено, что воздействие электрическими импульсами тока особых характеристик вызывает многократное увеличение выработки уровня β -эндорфина в организме. При этом снижается чувствительность периферических болевых рецепторов к различным ноцигенным факторам, блокируется проведение болевых импульсов в спинном мозге за счет угнетения выделения болевыми афферентами медиатора боли и воспаления — субстанции P, блокируется проведение болевых импульсов в кору головного мозга на уровне ядер таламуса.

ОСНОВНЫЕ ОБЛАСТИ ПРИМЕНЕНИЯ

Метод ТЭС-терапии реализуется с помощью аппаратов ТРАНСАИР. Как результат многолетней практики, отмечается большое количество позитивных клинических эффектов. Сводная таблица результатов клинических исследований приведена ниже [4-6].

Сводная таблица результатов клинических исследований

Область медицины	Число клинических исследований / пациентов в них	Основные синдромы	Число процедур на курс	Ремиссия, %	Улучшение, %	Без эффекта, %
Психофизиология	10/2170	Депрессия	15	78	16	6
		Нарушение сна	8-10	75	11	14
		Утомление	8-10	94	2	4
Неврология	24/1474	Болевой синдром	15	81	10	9
		Нарушения движений	15	73	14	13
		Ишемический инсульт	10	50	29	21
Наркология	7/445	Абстинентный синдром	5-7	78	4	18
		Патологическое влечение	10-12	61	15	24
Педиатрия	4/227	Иммунодефицит	8-10	80	12	8
		СДВГ	7-10	75	13	12
		Энурез	10	50	38	12
Онкология	3/1288	Болевой синдром	до 20	57	29	14
Анестезиология, хирургия	10/2140	Болевой синдром	4-5	84	5	11
Гастроэнтерология	11/1445	Болевой синдром	8-10	82	12	6
		Язвообразование	8-10	81	12	7
Сурдология	13/1351	Тугоухость, шум в ушах	15	35	36	29
Акушерство и гинекология	21/1913	Рвота беременных	3-7	97	3	-
		Угроза выкидыша	10	82	16	2
		Климактерический синдром	12	50	32	18
Спортивная медицина	6/102	Реабилитация травм	15	84	11	5
		Повышение выносливости	5-7	69	27	4
Дерматология	9/456	Зудящие дерматозы	15-20	71	16	13
		Себорея	12-15	75	17	8
Кардиология	6/858	ИБС	10	59	27	14
		Гипертония I—II	8-10	58	31	11
Стоматология	10/483	Стомалгия	5-10	91	6	3
		Заживление	10-12	88	9	3
Иммунология	4/422	Иммунодефицит	10	85	10	5
ИТОГО:	138/14774			75,66	13,46	10,88

Применение ТЭС-терапии еще **на первичном диагностическом этапе** позволяет купировать целый ряд общих и вторичных симптомов (в первую очередь, болевых), являющихся результатом дефицита эндорфинов, повысить толерантность к факторам воздействия и повреждения. Это делает диагностический процесс более точным и оперативным за счет выявления ведущего патологического процесса.

Включение ТЭС-терапии **в лечебно-профилактические мероприятия** позволяет купировать элементы депрессии, вызванной заболеванием, уменьшить лекарственную нагрузку, в том числе применение медикаментозных анальгетиков, укрепить позитивную мотивацию отношения пациента к процессу лечения, сократить сроки выздоровления.

В санаторно-курортной практике ТЭС-терапия отлично сочетается с бальнеологическими и другими

оздоровительными методами, она хорошо зарекомендовала себя при конфликтности пациентов [4—6].

Таким образом, ТЭС-терапия, реализующая свои положительные эффекты за счет активации эндорфинергических механизмов и устранения эндорфинодефицита, показана для включения в комплекс лечебно-профилактических мероприятий широкого спектра заболеваний и синдромов, при минимальном числе противопоказаний.

Применение метода является чрезвычайно простым и сводится к проведению 6—10 стандартных 30-минутных процедур на курс. Клиническая эффективность ТЭС-терапии подтверждена позитивными результатами 35-летнего практического применения в России и странах ближнего и дальнего зарубежья.

ЛИТЕРАТУРА

1. Genazzani A., Nappi G., Savoldi F. Central deficiency of beta-endorphin in alcohol addicts // The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. — 1982. — V. 55 — P. 583—586.
2. Henry J. L. Circulating opioids: possible physiological roles in central nervous function // Neurosc. Biobehav. Rev. — 1982. — V. 6. — P. 229—232.
3. Kumar N. N., Panchaksharappa M. G., Annigeri R. G. Psychosomatic disorders: An overview for oral physician // Journal of Indian Academy of Oral Medicine & Radiology. — 2016. — V. 28. — P. 24—29.
4. Транскраниальная электростимуляция. Экспериментально-клинические исследования: Сборник статей. Том 1 / Под ред. чл.-корр. РАН Д. П. Дворецкого — СПб.: Центр ТЭС, 1998. — 528 с.
5. Транскраниальная электростимуляция. Экспериментально-клинические исследования: Сборник статей. Том 2 / Под ред. д.м.н., проф. В. П. Лебедева — СПб.: Центр ТЭС, 2003. — 528 с.
6. Транскраниальная электростимуляция. Экспериментально-клинические исследования: Сборник статей. Том 3 / Под ред. д.м.н., проф. В. П. Лебедева — СПб.: Центр ТЭС, 2009. — 392 с.

АВТОРСКАЯ СПРАВКА

Лебедев Валерий Павлович — доктор медицинских наук, профессор, научный руководитель Центра ТЭС; e-mail: lebedev.val@gmail.com.
Малыгин Александр Вячеславович — кандидат технических наук, генеральный директор Центра ТЭС; e-mail: malygin@tes.spb.ru.
Трусов Сергей Владимирович — главный врач Центра ТЭС; e-mail: doctor@tes.spb.ru.

ПЕРВЫЙ ЭПИЗОД КАБЕРГОЛИН-ИНДУЦИРОВАННОЙ МАНИИ ПРИ ТЕРАПИИ НЕЙРОЭНДОКРИННОЙ ПАТОЛОГИИ

М. Н. Дмитриев, А. Н. Санников

Аннотация. Гиперпролактинемия является одной из самых распространенных нейроэндокринных патологий. Этот синдром является полиэтиологичным. К первой линии его патогенетической терапии относится агонист дофамина каберголин. Существует точка зрения о безопасности этого лекарства. Однако в литературе накапливаются данные о возможности развития психозов и расстройств поведения при терапии каберголином. В данной статье приведен клинический случай

развития впервые выявленного маниакального эпизода у женщины с аденомой гипофиза, возникший после применения каберголина. Обсуждаются варианты терапии индуцированных каберголином психозов.

Ключевые слова: гиперпролактинемия, аденома гипофиза, каберголин, маниакальный синдром, психозы, арипипразол.

THE FIRST EPISODE OF CABERGOLIN-INDUCED MANIA IN THE THERAPY OF NEUROENDOCRINE PATHOLOGY

M. N. Dmitriev, A. N. Sannikov

Abstract. Hyperprolactinemia is one of the most common neuroendocrine pathologies. This syndrome is polyethyological. First-line therapy consists of dopamine agonists like cabergoline. There is a view about the safety of this medication. However, data from the literature accumulates about the possibility of inducing

psychosis and behavioural problems in therapy with cabergoline. This article presents a clinical case of the development of the first manic episode occurring after cabergoline use in a woman with a pituitary adenoma. Options for therapy of cabergolin-induced psychosis are discussed.

Keywords: hyperprolactinemia, pituitary adenoma, cabergoline, manic syndrome, psychosis, aripiprazole.

Гиперпролактинемия (ГП) является одной из самых частых нейроэндокринных патологий. В основе этого явления лежит избыточная продукция пролактина ацидофильными клетками пролактотрофами передней доли гипофиза, что приводит к повышению уровня гормона в крови [1, 2, 3]. Синдром ГП — полиэтиологическое расстройство [1, 2]. Особый интерес в психиатрии проблема ГП получила вследствие достаточно частого развития этого явления при лечении психозов антипсихотическими средствами, особенно некоторыми представителями второй генерации нейролептиков [4, 5, 6, 7]. Несмотря на многообразие причин повышения уровня пролактина, клинические проявления и основные принципы диагностики данного синдрома едины и базируются на лабораторных методах оценки уровня гормона в крови. Кроме того, лабораторная диагностика позволяет провести дифференциальную диагностику возможных причин для постановки этиологического диагноза и возможности назначения лечения в соответствии с основным диагнозом [8]. Критериями верификации ГП является обнаружение пролактина в сыворотке крови (желательно в нескольких пробах) у мужчин — выше уровня 20 нг/мл (400 мЕд/л), у женщин — выше 27 нг/мл (550 мЕд/л) [3, 8].

Клинические проявления ГП разнообразны. Наиболее часто описаны репродуктивные, сексуальные, метаболические расстройства [9, 10, 11, 12], связанные с собственным гормональным влиянием. К неврологическим и психолого-психиатрическим проявлениям у пациентов с пролактиномами (как наиболее типичными причинами ГП) относят головные боли и боли в теле, астенизацию,

повышенную раздражительность и элементы социофобического поведения, сниженный уровень экстраверсии [13, 14].

Агонисты дофамина являются препаратами первой линии терапии при гиперпролактинемии, ассоциированной с нейроэндокринной патологией. У большинства пациентов агонисты дофамина вызывают улучшение клинической картины, уменьшение размеров пролактинома и, соответственно, приводят к снижению пролактина в крови при стандартных дозах [2, 9]. Долгосрочная, обычно пожизненная, терапия агонистами дофамина способна обеспечить стойкую ремиссию, контроль роста и проявлений опухоли гипофиза и улучшение качества жизни у большинства пациентов. Несовершенство аналогов дофамина первого поколения стало основанием для создания новых агонистов дофамина второго поколения (хинаголид) и третьего поколения (каберголин), селективных в отношении D₂-рецепторов и характеризующихся большей эффективностью и лучшей переносимостью [15, 16].

В настоящее время из всех агонистов дофамина каберголин является препаратом первого выбора. Он представляет собой производное эрголина тетрациклической структуры. Помимо лечения ГП, каберголин используется при лечении отдельных проявлений болезни Паркинсона и синдрома беспокойных ног. Его курсовое длительное использование в большинстве случаев приводит к регрессу пролактиномы, нормализации уровня пролактина и восстановлению гонадотропной функции [17]. В последние годы и в России, и за рубежом

его часто рекомендуют также для коррекции индуцированной антипсихотиками ГП [4, 5, 18, 19].

Каберголин связан с различными побочными реакциями, характерными для допаминергических агонистов: сердечно-сосудистые, желудочно-кишечные эффекты. Существует точка зрения о достаточной безопасности в отношении риска развития психических нарушений [18, 19].

Вместе с тем в зарубежной литературе в последние годы появляется все больше информации об индуцировании каберголином различных психических и поведенческих расстройств, в том числе достигающих уровня психоза, у пациентов с различными этиологическими вариантами ГП в процессе ее терапии. Такие нежелательные явления отмечаются как у людей, имеющих фоновые психические нарушения, так и у преморбидно психически здоровых [14, 20, 21, 22]. Описано возникновение патологического пристрастия к азартным играм и иным формам патологического гемблинга гиперсексуальности, совершение компульсивных покупок, переядание [23, 24, 25, 26, 27]. Такие нарушения достаточно характерны для проявлений психозов биполярного спектра. Поэтому особое внимание заслуживает изучение индуцированной мании при терапии каберголином.

Авторы данной статьи ранее также сталкивались и даже описывали экстазацию психотических симптомов и, в частности, маниакальные проявления в собственной практике при терапии каберголином нейролептической ГП при терапии психозов шизофренического спектра [5, 28, 29]. В зарубежной литературе существуют единичные публикации об индукции каберголином мании у пациентов с различными психозами [30, 31]. Также описаны клинические случаи развития мании у пациента с пролактиномой без явных преморбидных психических расстройств [32, 35].

Поэтому большой интерес может представлять клинический случай, приведенный ниже.

КЛИНИЧЕСКИЙ СЛУЧАЙ

Пациентка Н. в 44 года проходила плановую диспансеризацию в июне 2019 г. На этот период никаких соматических (включая гинекологические), неврологических и психических жалоб не было. При сдаче батареи гормональных тестов при гинекологическом обследовании был обнаружен высокий уровень пролактина — 61,5 нг/мл (референсные значения 6—29,9 нг/мл, по данным лаборатории). При физикальном гинекологическом осмотре, ультразвуковом исследовании органов брюшной полости и малого таза патологических изменений не обнаружено. Результаты анализов на кортизол, тиреотропный гормон, тироксин свободный, тестостерон, фолликулостимулирующий гормон, лютеинизирующий гормон, эстрадиол — в пределах нормальных величин. Поскольку пациентка чувствовала себя хорошо, то

рекомендации о повторном и более углубленном обследовании проигнорировала.

Повторно по собственной инициативе сдала анализ на уровень пролактина в крови через полгода — 14.02.2020 г. Его значение составило 62,6 нг/мл. После обращения к эндокринологу был выставлен диагноз «синдром ГП», рекомендовано магнитно-резонансное исследование головного мозга (МРТ ГМ) и рекомендован каберголин (достинекс) 0,5 мг два раза в неделю. Нарушения менструального цикла, увеличения (набухания) молочных желез, сексуальных проблем пациентка не отмечала.

Данные МРТ ГМ от 18.02.2020 г. На серии МРТ хиазмально-селлярной области в трех проекциях на T1- и T2-взвешенных изображениях: гипофиз расположен интраселлярно, дифференцировка адено- и нейрогипофиза сохранена, размеры: сагиттальный — 12 мм, вертикальный — 4,5 мм и фронтальный — 11 мм. Супраселлярная цистерна пролабирует в полость турецкого седла, гипофиз уплощен. Структура аденогипофиза диффузно неоднородная, преимущественно в правой половине. Воронка гипофиза расположена центрально. Зрительный перекрест без особенностей, расстояние от верхнего контура гипофиза до хиазмов — 12 мм. Пещеристые синусы и сифоны обеих ВСА без особенностей. Заключение: МР-картина «пустого» турецкого седла. Рекомендации: для исключения микроаденомы гипофиза целесообразно динамическое контрастное усиление.

Повторное МРТ головного мозга с контрастированием от 19.03.2020 г. Заключение: МР-признаки начальной заместительной наружной гидроцефалии, микроаденомы правой половины аденогипофиза, формирующегося «пустого» турецкого седла.

Таким образом, был установлен соматический диагноз: «микроаденома гипофиза».

Через месяц терапии каберголином был проведен контроль уровня пролактина в крови. Результаты исследования 28.03.2020 г. были следующие: пролактин 33,8 нг/мл. 28.04.2020 г. очередное гормональное исследование показало: пролактин — 25,2 нг/мл (N=6—29,9 нг/мл), макропролактин — 22% (значения менее 40% — макропролактин не выявлен). То есть отмечалась положительная лабораторная динамика клинически «немой» ГП при микроаденоме гипофиза.

Спустя 5 месяцев терапии каберголином пациентка обратилась к неврологу с жалобами на снижение зрения, отсутствие четкости и резкости, гул в ушах, нарушения сна. Данные симптомы связывала с приемом этого препарата. На приеме вела себя развязно. Была направлена на консультацию к психиатру, так как невролог расценил ее поведение как неадекватное обстоятельствам и нормам социального контроля.

Обратилась на консультацию к психиатру в конце июля 2020 г. Из особенностей анамнеза следует отметить отсутствие семейной отягощенности психическими нарушениями, отсутствие значимых врожденных

и приобретенных травм и заболеваний. При тщательном анамнестическом расспросе не удалось обнаружить аффективных колебаний, тревожных состояний и иных психопатологических расстройств. Употребление психоактивных веществ отрицает.

На момент осмотра сознание пациентки ясное. Ориентировка всех видов сохранена. Внешний вид опрятный, ухоженный. Зрительный контакт поддерживает, на беседу настроена. Обманов восприятия не выявляется. Оформленных бредовых идей, включая различные формы бреда величия, не выявляется. Настроение приподнятое, веселое, радостное, неуместное для окружающей обстановки и ситуации. Речь грамматически правильная, громкая, ускоренная по темпу, что вызывает необходимость прерывать пациентку и возвращать ее к первоначально заданному вопросу, поскольку она быстро переходит к другой теме, игнорируя его.

С врачом и медицинским персоналом не соблюдает субординацию, обращается на «ты», неуместно шутит, старается вовлечь в беседу других людей. Соглашается, что есть проблемы, связанные с уменьшением количества ночного сна. Стала более резкой в общении с родственниками и сослуживцами. Движения несколько ускорены, но без явного возбуждения. Подобное состояние наблюдается в течение последнего месяца. Критика сохранена частично. Пациентка социально адаптирована, работает, хотя отмечает повышенную конфликтность с коллегами в последнее время.

Был выставлен диагноз по МКБ-10: «мания без психотических симптомов (F30.1)». Рекомендована отмена каберголина и назначен в качестве нормотимической терапии лития карбонат в дозировке 300 мг по 1 таблетке утром и вечером.

В течение десяти дней психическое состояние пациентки стабилизировалось. Выраженность аффективных расстройств по шкале Янга для оценки мании (Young Mania Rating Scale) снизилась с 23 до 10 баллов. Проводится динамическое наблюдение.

ОБСУЖДЕНИЕ КЛИНИЧЕСКОГО СЛУЧАЯ

В настоящее время существует тенденция рассматривать впервые возникающие случаи мании, в том числе индуцированные приемом различных препаратов или органическими причинами, как первый эпизод биполярного аффективного расстройства. Зная об этой точке зрения, авторы все же воздержались от такой квалификации психопатологических симптомов, поскольку у вышеописанной пациентки отсутствовали формальные критерии риска биполярного расстройства (благоприятная наследственность и анамнез без признаков скрытых аффективных эпизодов или аффективно-ассоциированных коморбидных расстройств; мания развивалась постепенно, достигнув клинически определяемого уровня на 4-й месяц плановой терапии; маниакальная симптоматика была

без формальных психотических включений, с сохранением формальной критики к своему состоянию и без грубых поведенческих расстройств). Оценка по индексу биполярности показывала незначительную вероятность биполярного расстройства [33]. Хотя, безусловно, более точную квалификацию описанного случая покажет катамнестическое наблюдение сроком не менее 1–1,5 лет.

Также хотелось бы остановиться на терапевтическом аспекте у данной пациентки. В качестве моно- или комбинированной терапии с нормотимиками каберголин-индуцированных психозов и мании рекомендуются атипичные антипсихотики [30, 31, 32], в частности арипипразол [18, 28, 29, 34] за счет его способности выступать в качестве агониста и антагониста к допаминергическим рецепторам 2 типа в зависимости от преобладания допаминергической гипер- или гипоактивности. Однако риск экстрапирамидных нежелательных явлений, отмечаемый при применении этого лекарства в последние годы, а также высокая стоимость, в том числе дженериковых аналогов, отсутствие собственно формально психотических симптомов, — все вышеизложенное позволило остановиться на выборе традиционного нормотимика — лития в качестве препарата первого выбора. Оправданность этой тактики подтвердилась редукцией маниакальной симптоматики.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Поднятая проблема каберголин-индуцированной мании и психозов достаточно актуальна для России. В русскоязычном сегменте таких популярных баз данных, как e.library и Google Академия (Google Scholar) нам не удалось найти публикаций на данную тему с глубиной поиска за последние 10–15 лет. Отсюда у специалистов, которые регулярно сталкиваются с феноменом ГП (эндокринологи, гинекологи, психиатры), может возникнуть иллюзия о достаточной безопасности в отношении психических расстройств допаминергических корректоров этого синдрома, в частности каберголина. Хотя в зарубежной литературе эта проблема известна и обсуждается десятки лет [35].

Необходима интеграция мирового опыта в наше здравоохранение. Знание о риске развития психических осложнений при терапии каберголином обязывает всех практикующих врачей относиться с максимальной остороженностью при лечении нейроэндокринных патологий, отмечать любые изменения в эмоциональной сфере и поведении пациентов, своевременно реагировать на возникновение новых жалоб. Тщательный анализ состояния пациента, анамнеза жизни и заболевания с акцентом на возможную психическую или аффективную патологию в сочетании с рациональной фармакотерапией позволяет снизить вероятность развития нежелательных эффектов и профилактировать ятрогенное возникновение хронического психического расстройства.

ЛИТЕРАТУРА

1. Синдром гиперпролактинемии. Часть I. Этиология. Патогенез. Клиника / Л. В. Никонова, С. В. Тишковский, Э. В. Давыдчик, В. И. Гадомская, И. П. Дорошкевич // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. — 2016. — №3. — С. 12—17.
2. Диагностика и лечение гиперпролактинемии: клинические рекомендации Международного Эндокринологического общества / S. Melmed, F. F. Casanueva, A. R. Hoffman, D. L. Kleinberg, V. M. Montori / Перевод и комментарии С. Ю. Воротникова, Е. А. Пигарова, Л. К. Дзеранова // Ожирение и метаболизм. — 2011. — №2. — С. 79—94.
3. Мохорт Т. В., Сафина М. Р. Синдром гиперпролактинемии: современные подходы к диагностике и лечению // Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. — 2012. — №4(22). — С. 130—141.
4. Горобец Л. Н., Мазо Г. Э. Гиперпролактинемия при использовании антипсихотиков второго поколения: принципы профилактики, диагностики и коррекции // Обзор психиатрии и медицинской психологии. — 2017. — №1. — С. 63—69.
5. Гиперпролактинемия при психических заболеваниях и их терапия / М. Н. Дмитриев, Ю. С. Худина, А. Н. Санников, Е. Н. Ковалева // Синергия Наук. — 2018. — №20. — С. 735—746.
6. Warrick J. Antipsychotic-induced hyperprolactinemia // Australian and New Zealand Journal of Psychiatry. — 2011. — Vol. 45 (10). — P. 830—837.
7. Bulut S. D., Bulyut S. Psychotropic drug-induced hyperprolactinemia // Psychotropic Drugs and Medical Conditions. — 2017. — P. 247—282.
8. Рыкова О. В. Лабораторные аспекты диагностики гиперпролактинемии // Международный эндокринологический журнал. — 2015. — №4. — С. 55—58.
9. Синдром гиперпролактинемии. Часть II. Современные критерии диагностики и лечения / Л. В. Никонова, С. В. Тишковский, Э. В. Давыдчик, В. И. Гадомская, И. П. Дорошкевич // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. — 2016. — №4. — С. 36—42.
10. Дмитриев М. Н., Дмитриева Н. С., Худина Ю. С. Отдельные аспекты проблемы набора веса при терапии шизофрении // Общая психопатология: традиции и перспективы. Материалы Российской научной конференции с международным участием. — Ростов-на-Дону, 2017. — С. 103—107.
11. Юнилайнен О. А., Старостина Е. Г., Дзеранова Л. К. Ожирение, ассоциированное с приемом нейролептиков — роль гиперпролактинемии // Ожирение и метаболизм. — 2013. — №2. — С. 33—37.
12. De Hert M., Detraux J., Peuskens J. Second-generation and newly approved antipsychotics, serum prolactin levels and sexual dysfunctions: a critical literature review // Expert Opinion on Drug Safety. — 2014. — Vol. 13. — Issue 5. — P. 605—624.
13. Distinct dopaminergic personality patterns in patients with prolactinomas: a comparison with nonfunctioning pituitary adenoma patients and age- and gender-matched controls / A. P. Athanasoulia, M. Ising, H. Pfister, C. S. Mantzoros, G. K. Stalla, C. Sievers // Stalla & Sievers C. Neuroendocrinology. — 2012. — Vol. 96 (3). — P. 204—211.
14. Start low, go slowly — mental abnormalities in young prolactinoma patients under cabergoline therapy / C. M. Brichta, M. Wurm, A. Krebs, K. O. Schwab, N. van der Werf-Grohmann // Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism. — 2019. — Vol. 32 (9). — P. 969—977.
15. Мельниченко Г. А., Дзеранова Л. К., Пигарова Е. А. Национальный опрос по лечению гиперпролактинемии в условиях реальной клинической практики // Ожирение и метаболизм. — 2016. — №13 (2). — С. 14—19.
16. Psychological effects of dopamine agonist treatment in patients with hyperprolactinemia and prolactin-secreting adenomas / A. G. Ioachimescu, M. Fleseriu, A. R. Hoffman, T. Brooks Vaughan III, L. Katznelson // European Journal of Endocrinology. — 2019. — Vol. 180. — P. 31—40.
17. Изменение морфологической структуры гигантской пролактиномы на фоне лечения каберголином / Л. И. Астафьева, Л. В. Шишкина, Б. А. Кадашев, П. Л. Калинин, Ю. Г. Сиднева, О. И. Шарипов, Г. А. Мельниченко // Проблемы Эндокринологии. — 2020. — №66 (3). — С. 15—21.
18. Горобец Л. Н., Мазо Г. Э. Медикаментозная коррекция нейролептической гиперпролактинемии // Обзор психиатрии и медицинской психологии. — 2017. — №2. — С. 79—85.
19. Coronas R. Safety of cabergoline in the management of pituitary prolactin-induced symptoms with patients treated with atypical neuroleptics / R. Coronas, J. Cobo, O. Gimenez-Palop, E. Ortega, M. Marquez // Current Drug Safety. — 2012. — Vol. 7 (2). — P. 92—98.
20. Bilal L., Ching C. Cabergoline-induced psychosis in a patient with undiagnosed depression // The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences. — 2012. — Vol. 24 (4). — P. 54.
21. Controversial issues in the management of hyperprolactinemia and prolactinomas — an overview by the Neuroendocrinology Department of the Brazilian Society of Endocrinology and Metabolism / L. Vilar, J. Abucham, J. L. Albuquerque [et al.] // Arch. Endocrinol. Metab. — 2018. — Vol. 62 (2). — P. 236—263.
22. Ozturk Z. Faces and Shadows: Cabergoline-Induced Acute Psychosis in a Woman with no Previous Psychiatric History // Klinik Psikofarmakoloji Bulteni Istanbul. — 2016. — Vol. 26 (2). — P. 211—212.
23. Moore T. J., Glenmullen J., Mattison D. R. Reports of pathological gambling, hypersexuality, and compulsive shopping associated with dopamine receptor agonist drugs // JAMA Internal Medicine. — 2014. — Vol. 174. — P. 1930—1933.
24. Dopa-testotoxicosis: disruptive hypersexuality in hypogonadal men with prolactinomas treated with dopamine agonists / S. M. De Sousa, I. M. Chapman, H. Falhammar, D. J. Torpy // Endocrine. — 2017. — Vol. 55. — P. 618—624.
25. Cabergoline-related impulse control disorder in an adolescent with a giant prolactinoma / C. Bulwer, R. Conn, A. Shankar, F. Ferrau, S. Kapur, A. Ederies, M. Korbonits, H. A. Spoudeas // Clinical Endocrinology. — 2017. — Vol. 86. — P. 862—864.
26. Voon V., Napier T. C., Frank M. J. Impulse control disorders and levodopa-induced dyskinesias in Parkinson's disease: an update // Lancet Neurology. — 2017. — Vol. 16. — P. 238—250.
27. Davie M. Pathological gambling associated with cabergoline therapy in a patient with a pituitary prolactinoma // J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci. Fall. — 2007. — Vol. 19 (4). — P. 473—474.
28. Выбор стратегии медикаментозной терапии фармакорезистентного шизофренического психоза на фоне нейроэндокринных осложнений: анализ клинического случая / М. Н. Дмитриев, А. Н. Санников, А. А. Рабаданова, К. П. Харитоновна, А. О. Щеголева // Синергия Наук. — 2018. — №19. — С. 1086—1099.
29. Санников А. Н., Дмитриев М. Н. Клинический случай успешной терапии шизоаффективного психоза в амбулаторных условиях у пациентки с высоким риском метаболических и гормональных нарушений // Нейроэндокринная патология. Вопросы репродукции человека. Материалы международной научно-практической конференции студентов и молодых ученых. — 2018. — С. 86—98.
30. Cabergoline can induce mania with psychotic features in bipolar I disorder: a case report / Ch. Rovera, L. Cremaschi, A. Thanju, A. Fiorentini, M. C. Mauri, M. Serati, J. P. Lindenmayer, C. Altamura // Asian Journal of Psychiatry. — 2016. — Vol. 22. — P. 94—95.
31. Cabergoline-induced manic episode: case report / R. N. Yuksel, Z. E. Kaya, N. Dilbaz, M. C. Yirun // Therapeutic Advances in Psychopharmacology. — 2016. — Vol. 6 (3). — P. 229—231.
32. Mohapatra S., Nayak M. R. Cabergoline-induced mania in a patient of pituitary microadenoma // Indian J. Psychol. Med. — 2017. — Vol. 39 (3). — P. 350—351.
33. Sachs G. S. Strategies for improving treatment of bipolar disorder: integration of measurement and management // Acta Psychiatr. Scand. — 2004. — Vol. 422. — P. 7—17.
34. Burbach L. Management of a microprolactinoma with aripiprazole in a woman with cabergoline-induced mania // Endocrinology, Diabetes and Metabolism. — 2015. — Vol. 1. — P. 1—6.
35. Cabergoline associated with first episode mania / Y. T. Harris, A. Z. Harris, J. M. de Asis, S. J. Ferrando, N. Reddy, R. C. Young // Psychosomatics. — 2012. — Vol. 53 (6). — P. 595—600.

АВТОРСКАЯ СПРАВКА

ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Ростов-на-Дону (РостГМУ).

Дмитриев Максим Николаевич — доцент кафедры психиатрии РостГМУ; e-mail: dmitriev.max@mail.ru.

Санников Александр Николаевич — ассистент кафедры психиатрии РостГМУ.

ИДИОПАТИЧЕСКАЯ ТРОМБОЦИТОПЕНИЧЕСКАЯ ПУРПУРА: ТЕЧЕНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ И РОДОВ

Г. Ю. Спириденко, Ю. А. Петров

Аннотация. Одной из приоритетных целей врача акушера-гинеколога является минимизация материнской и младенческой смертности, а также снижение рисков развития осложнений беременности. Большое количество экстрагенитальных заболеваний, развивающихся у женщины до зачатия, оказывают влияние на течение периода гестации. Одним из таких состояний является идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура — аутоиммунное заболевание, протекающее с развитием тромбоцитопении и геморрагического синдрома, проявляющегося в виде петехиальной сыпи, экхимозов и кровотечений различных локализаций. Чаще всего встречаются следующие осложнения: самопроизвольные выкидыши, угроза прерывания беременности в 1 и 2 триместрах, преждевременные роды, преэклампсия, кровотечения во время родов и в раннем послеродовом периоде. При достижении до беременности клинико-лабораторной ремис-

сии риск их развития существенно снижается. Однако необходимо производить контроль лабораторных показателей во всех триместрах беременности и особенно перед родами. Своевременная диагностика данного заболевания и адекватная терапия являются ключевым аспектом прегравидарной подготовки таких женщин. Препаратами выбора являются глюкокортикостероиды и поливалентный иммуноглобулин, терапия второй линии — спленэктомия. Однако их безопасность для плода окончательно не доказана. При постоянном наблюдении за состоянием больной и коррекции лабораторных показателей вероятность благоприятного исхода беременности достигает 80%.

Ключевые слова: идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура, аутоиммунное заболевание, геморрагический синдром, беременность, роды, глюкокортикостероидная терапия, поливалентный иммуноглобулин.

IDIOPATHIC THROMBOCYTOPENIC PURPURA: COURSE OF PREGNANCY AND CHILDBIRTH

G. Yu. Spiridenko, Yu. A. Petrov

Annotation. One of the priority goals of the obstetrician-gynecologist is to minimize maternal and infant mortality, as well as reduce the risk of pregnancy complications. A large number of extragenital diseases that develop in women before conception affect the course of gestation. One of these conditions is idiopathic thrombocytopenic purpura — an autoimmune disease that occurs with the development of thrombocytopenia and hemorrhagic syndrome, which manifests itself in the form of petechial rash, ecchymosis and bleeding of various localizations. The most common complications are: spontaneous miscarriages, the threat of termination of pregnancy in the 1st and 2nd trimesters, premature birth, preeclampsia, bleeding during childbirth and in

early postpartum period. When clinical and laboratory remission is achieved before pregnancy, the risk of their development is significantly reduced. However, it is necessary to monitor laboratory parameters in all trimesters of pregnancy and especially before delivery. Timely diagnosis of this disease and adequate therapy are a key aspect of the pregravidar training of such women. The drugs of choice are glucocorticosteroids and polyvalent immunoglobulin, and second-line therapy is splenectomy. However, their safety for the fetus has not been definitively proven. With constant monitoring of the patient's condition and correction of laboratory parameters, the probability of a favorable pregnancy outcome reaches 80%.

Keywords: idiopathic thrombocytopenic purpura, autoimmune disease, hemorrhagic syndrome, pregnancy, childbirth, corticosteroid therapy, polyvalent immunoglobulin.

Длительное время пролонгирование беременности и роды у женщин с идиопатической тромбоцитопенической пурпурой считались невозможными из-за риска развития кровотечений и летального исхода. Сейчас взгляд на это заболевание претерпел изменения. Это обусловлено совершенствованием методов ранней диагностики данных состояний, что способствует своевременной профилактике осложнений, возникающих при беременности, а также поиском адекватных способов лечения.

Цель работы: анализ современных источников литературы, раскрывающих воздействие изменений, происходящих в организме во время беременности, на патологические процессы, происходящие в организме при идиопатической тромбоцитопенической пурпуре. Поиск наиболее обоснованных в период беременности методов лечения и способов последующего родоразрешения.

Для определения тактики ведения беременности женщины с идиопатической тромбоцитопенической пур-

пурой и предотвращения осложнений со стороны плода акушер-гинеколог должен знать этиопатогенез и клинику данного состояния.

Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура (ИТП) (первичная иммунная тромбоцитопения) — патологический процесс, обусловленный синтезом аутоантител к мембранам мегакариоцитов и тромбоцитов, что сопровождается неадекватным гемопоэзом тромбоцитов и их разрушением под действием клеток ретикулоэндотелиальной системы. В общем анализе крови выявляется изолированная тромбоцитопения менее $100 \times 10^9/\text{л}$, что характеризует возникновение геморрагического синдрома различной степени выраженности [1, 2].

Распространенность данного заболевания — 5—21 случай на 10000 человек. Соотношение между заболеваемостью мужчин и женщин составляет в среднем 2,3:3,92, однако в репродуктивном возрасте соотношение возрастает до 1:7,5 [3]. Частота встречаемости

по возрастам распределяется следующим образом, в порядке убывания: в возрасте 61–70 лет — 24%, 51–60 лет — 20%, до 30 лет — 19%, 30–40 лет — 17%, 41–50 лет — 12%, старше 70 лет — 8%. Географическое распределение не наблюдается [4].

Причины ИТП не установлены. Установлено влияние на возникновение заболевания стрессовых факторов, нарушений питания, вирусных инфекций, воздействий ионизирующего излучения. Также немаловажную роль играют беременность, роды и искусственное прерывание беременности. В данном случае наблюдается выраженный, тяжело протекающий геморрагический синдром со значительными изменениями в картине крови [5].

По степени тяжести выделяют 3 формы тромбоцитопении:

- *легкая — концентрация тромбоцитов составляет 100000–150000/мкл;*
- *среднетяжелая — концентрация тромбоцитов составляет 50000–100000/мкл;*
- *тяжелая — концентрация тромбоцитов составляет менее 50000/мкл [6].*

К гликопротеинам мембраны тромбоцитов типа IIb/IIIa, реже Ib-IX-V, Ia/IIa, IV, VI синтезируются антитела класса IgG₁. В результате этого происходит образование комплекса «антиген — антитело» с последующей фиксацией Fc-фрагментом IgG к Fc-рецепторам дендритных клеток и макрофагов ретикулоэндотелиальной системы, которые осуществляют цитотоксический и комплементнезависимый лизис [7]. В селезенке, реже печени и лимфатических узлах, происходит разрушение иммунного комплекса. Мегакариоциты в своем составе также имеют гликопротеины типов IIb/IIIa, Ib, что вызывает лизис и этих клеток. Также в патогенезе ИТП участвуют Т-лимфоциты, что проявляется дисбалансом между Т-хелперами 1 и 2 типов, CD8-клетками и регуляторными Т-лимфоцитами, цитокинами. Данный патологический процесс относится к аутоиммунному [8].

Для своевременной диагностики и выбора правильной тактики лечения необходимо четко дифференцировать клинические проявления ИТП. Основным клинически значимым синдромом у данных пациентов является геморрагический. Он проявляется возникновением сыпи (единичной/генерализованной, петехиальной), экхимозов на слизистых оболочках и коже, эпистаксиса, десневых кровотечений, мено- и метроррагий, кровотечений из желудочно-кишечного тракта, гематурией. Субарахноидальные кровоизлияния встречаются в 1% случаев [6, 9].

Фертильность у больных ИТП не нарушена. Это требует высокой настороженности врача акушера-гинеколога. Тяжелое течение заболевания и иммуносупрессивная терапия в ряде случаев вызывают олиго- и аменорею. Назначение циклофосфида может привести к бесплодию. В 60% случаев наблюдается позднее менархе, олигоопсоменорея, аменорея с возникновением дисфункциональных маточных кровотечений в зависимости от тяжести течения заболевания. Преобладающим клиническим проявлением являются маточные кровотечения, для остановки которых требуется выполнение

вакуум-аспирации. У 6% женщин встречается апоплексия яичников [10].

При беременности таких женщин относят к группе высокого риска. Это обусловлено ростом возможности возникновения осложнений беременности в 3 раза. К ним относятся: в 20% случаев — самопроизвольные выкидыши, в 30% — угроза прерывания беременности в 1 триместре, в 17% — угроза прерывания беременности во 2 триместре, в 19% — преждевременные роды, в 17% — ранний токсикоз, в 20% — преэклампсия. Риск развития кровотечений составляет всего 22%, что обусловлено дублированием тромбоцитарного звена гемостаза плазменным, однако в 32% случаев необходима терапия, направленная на восстановление нормальной концентрации тромбоцитов в крови. В результате гормональной перестройки организма, снижения иммунной резистентности организма, сдвига тромбоцитарного и плазменного компонентов гемостаза, развивающихся вследствие наступления беременности, у 30% женщин диагностируются обострение и ухудшение клинических проявлений ИТП. Это наблюдается в 1 триместре беременности, реже в послеродовом периоде, в течение 1–2 месяцев [11, 12]. Эти состояния вызваны отсутствием адекватной терапии ИТП, предшествующей оплодотворению. На них также влияют неправильный подбор доз и длительности использования препаратов, отказ женщины от спленэктомии, специфические или неспецифические воспалительные заболевания половых органов в хронической стадии, беременность в момент клинического обострения ИТП. Наиболее тяжелое течение наблюдается у женщин с ИТП в фазе обострения, с непрерывно-рецидивирующим течением, генерализованными геморрагическими проявлениями, количеством тромбоцитов менее 30000/мкл, после операции спленэктомии ранее, чем через полгода [13, 14].

Клинически обострение ИТП проявляется в виде посттравматического эпистаксиса, желудочно-кишечных кровотечений, гематурии, кровоизлияний в головной мозг. Жизнеугрожающие кровотечения встречаются лишь в 4% случаев, поэтому у 83% женщин роды протекают через естественные родовые пути и только у 17% — путем кесарева сечения. Жизнеспособные дети рождаются в 80% случаев, в 2% случаев наблюдается внутриутробная гибель плода, обусловленная кровотечением, в 5% — мертворождение.

В настоящее время в связи с усовершенствованием диагностических и лечебных мероприятий риск осложнений беременности значительно снизился, и в 70% случаев беременность протекает физиологично, кровотечения отсутствуют, наблюдается клиническая гематологическая и клиническая ремиссия [15, 16]. Однако при рефрактерных к терапии формах течения заболевания может возникнуть необходимость искусственно прерывания беременности [17]. В связи с этим таких больных нужно своевременно информировать о рисках, возникающих при зачатии и сохранении беременности, а также проинформировать о способах контрацепции.

При отсутствии осложнений роды наступают в срок, однако у 25% женщин осложняются нарушениями родовой деятельности, преждевременным излитием

околоплодных вод, асфиксией плода, кровотечениями в раннем послеродовом периоде. Метроррагии встречаются реже, чем кровотечения из мест разрывов [3, 18]. Это обусловлено повышением тонуса миометрия и адекватным гемостазом. Высокую настороженность у врача акушера-гинеколога вызывает именно этот период, вследствие возникновения некупирующихся обильных кровотечений, приводящих к летальному исходу матери. Без применения преднизолона этот риск повышается [19]. Спорным вопросом остается концентрация тромбоцитов, при которой возможно применение перидуральной анестезии, которая снижает риск кровотечений в периоде родов и раннем послеродовом периоде, а также возможность проведения операции кесарева сечения. American Society of Hematology предлагает следующую градацию показателей количества тромбоцитов в крови: 50000/мкл — оптимальная концентрация для родоразрешения через естественные родовые пути, не менее 80000/мкл — для проведения перидуральной анестезии и операции кесарева сечения [10].

В настоящее время не разработано единой схемы ведения беременных женщин с критическим уровнем тромбоцитов. При концентрации тромбоцитов менее 30000/мкл и отсутствии кровотечений необходимо проведение профилактических трансфузий тромбоцитарной массы перед родоразрешением. Профилактические трансфузии тромбоцитарной массы ранее двух дней до родоразрешения не несут в себе терапевтического смысла, так как срок циркуляции перелитых тромбоцитов составляет 48 часов. Необходимо переливание тромбоцитарной массы перед или во время кесарева сечения. Целевым уровнем является 70000/мкл. В связи с быстрым разрушением трансфузионных тромбоцитов терапию необходимо комбинировать с использованием глюкокортикостероидов или иммуноглобулинов класса G. Вопрос о способах предотвращения кровотечений из разрывов, возникающих во время родов, остается открытым. При родоразрешении через естественные родовые пути и значительной тромбоцитопении необходимо внутривенное введение нормального человеческого иммуноглобулина класса G и трансфузия тромбоцитарной массы для создания «гемостатической пробки» [20, 21].

При идиопатической тромбоцитопенической пурпуре у матери наблюдается негативное влияние на плод. Циркулирующие в крови беременной женщины антитела легко преодолевают гематоплацентарный барьер с последующим развитием в 60% случаев ИТП у новорожденного, что повышает риск внутричерепных кровоизлияний во время прохождения через естественные родовые пути. Некоторые исследователи рекомендуют проведение кесарева сечения для предотвращения внутричерепных гематом, однако это не предупреждает развитие кровотечений у ребенка в постнатальном периоде. J. Bussel в исследовании установил, что геморрагические осложнения у новорожденных после родоразрешения через естественные родовые пути возникали в 28% случаев, а при операциях кесарева сечения — в 29%. В связи с этим приоритетнее родоразрешение через естественные родовые пути. Также

в редких случаях для ребенка характерны глубокая недоношенность, гипотрофия, гипоксия, геморрагический синдром [22, 23].

Для адекватной терапии беременных с ИТП необходима консультация гематолога и оценка тяжести течения данного заболевания. Необходимо проводить объективный (контроль уровня артериального давления, величины прибавки массы тела) и гинекологический осмотры и лабораторное исследование (контроль уровня тромбоцитов, концентрации белка в моче) 1 раз в месяц в 1 и 2 триместрах беременности, после 28 недель — каждые 2 недели, после 36 недель — каждую неделю.

Терапия ИТП включает в себя консервативную (глюкокортикостероидные препараты, иммуноглобулины, плазмаферез, препараты тромبوэтического ряда, цитостатики, иммуносупрессанты) и хирургическую (спленэктомия). Однако цитостатики и иммуносупрессанты имеют выраженное влияние на развитие плода, а препараты тромبوэтического ряда не имеют выраженной эффективности [24]. Показаниями к проведению терапии являются:

- *тромбоцитопения менее 100000/мкл в любом триместре беременности;*
- *тромбоцитопения менее 30000/мкл во 2 и 3 триместрах беременности;*
- *развитие геморрагического синдрома.*

Препаратами выбора при лечении ИТП являются глюкокортикостероидные препараты и поливалентный иммуноглобулин.

1. Глюкокортикостероиды. Женщине назначается преднизолон суточной дозировкой 1 мг/кг. Продолжительность лечения должна составлять 2—4 недели. Признаками эффективности служат повышение тромбоцитов выше 50000/мкл и отсутствие геморрагических проявлений. Затем концентрация препарата поэтапно снижается до суточной дозы 10—15 мг, а затем назначается через 24 часа в течение 8 месяцев. Однако вследствие отсутствия данных об абсолютной безопасности глюкокортикостероидной терапии для плода (риск развития гестационного СД, паратрофии, артериальной гипертензии, врожденных аномалий развития, катаракты, преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты, надпочечниковой недостаточности) существует схема терапии низкими суточными дозами 20—30 мг. Эффективность данной терапии составляет до 80% [3, 12]. Но рецидив заболевания возникает у 55% беременных. Редкость возникновения осложнений со стороны плода обусловлена инактивацией стероидных гормонов плацентарными факторами и ферментными системами плода. Также возможно применение метилпреднизолона или дексаметазона в тех же дозировках.

2. Поливалентный иммуноглобулин класса G. Данный метод терапии приводит к более стремительному росту числа тромбоцитов в течение 1—2 дней, а также меньшей вероятности развития артериальной гипертензии. При проведении двухдневного курса доза препарата составляет 1 г/кг (ургентные состояния), при проведении пятидневного курса — 400 мг/кг внутривенно,

10–20 капель в минуту. Показаниями к назначению данной терапии является тромбоцитопения тяжелой степени, обильное кровотечение, 3 триместр беременности. Негативными аспектами приема данного препарата являются кратковременность эффекта (2–4 недели), высокая стоимость, риск развития острой почечной недостаточности у женщины, индуцированного гемолиза. Эффективность терапии 80%. Она обусловлена тремя патогенетическими механизмами действия данного препарата: блокирование IgG рецепторов клеток, фагоцитирующих тромбоциты; угнетение синтеза аутоантител за счет активации Т-хелперов и Т-супрессоров; нейтрализация АТ-антител [14, 25].

Терапия 2 линии — хирургическое лечение. Спленэктомия производится при устойчивости к терапии препаратами выбора, при противопоказаниях к назначению данных лекарственных средств, при массивных кровотечениях, при обострении ИТП в 1 и 2 триместрах беременности. Однако оперативное вмешательство в 1 триместре беременности может привести

к самопроизвольному аборту, а в 3 триместре осложнено близким расположением увеличенной матки. Показана лапароскопическая спленэктомия во 2 триместре беременности. Эффективность составляет 76% [13, 26, 27].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, можно сделать вывод, что самыми опасными периодами в жизни женщины с идиопатической тромбоцитопенической пурпурой являются беременность, роды и ранний послеродовой период. Именно в этот момент повышается риск геморрагических осложнений со стороны организма матери и негативное влияние на рост и развитие плода. Для предотвращения данных процессов необходимо вести профилактические беседы с женщинами, планирующими беременность, и доступно объяснять им необходимость прегравидарной подготовки, включающей достижение ремиссии данного заболевания и своевременное посещение акушера-гинеколога и гематолога с первых недель зачатия.

ЛИТЕРАТУРА

1. Воробьева А. И. Гематология и трансфузиология. — М.: Медицина, 2015. — 56 с.
2. Давыдкин И. Л. Болезни крови в амбулаторной практике: руководство. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. — 184 с.
3. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению идиопатической тромбоцитопенической пурпуры у взрослых. — М., 2018. — 67 с.
4. Дронов А. Ф. Заболевания селезенки в детском возрасте. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2011. — 250 с.
5. Дементьева И. И. Патология системы гемостаза. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. — 288 с.
6. Аляутдинова О. С., Смирнова Л. М. Значение исследования системы гемостаза при неосложненном течении беременности и прогнозировании тромбогеморрагических осложнений // Акушерство и гинекология. — 1999. — №2. — С. 18–23.
7. Валиев Т. Т. Течение беременности на фоне идиопатической тромбоцитопенической пурпуры // Вестник новых медицинских технологий. — 2005. — №3. — С. 58–59.
8. Мустафакулов Г. И., Атаходжаева Ф. А., Эргашев У. Ю. Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура при беременности // Журнал теоретической и клинической медицины. — 2016. — №1. — С. 104–107.
9. Кулаков В. И. Руководство по амбулаторно-поликлинической помощи в акушерстве. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. — 1056 с.
10. Grgic O., Ivanisevic M., Delmis J. Treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura in pregnancy with pulsed dose of dexamethasone // Obstet. Gynaecol. — 2010. — №30. — Р. 864.
11. Цхай В. Б., Гребеникова Э. К. Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура у беременных. Акушерские и перинатальные риски // Акушерство, гинекология и репродукция. — 2015. — №2. — С. 72–79.
12. Суярова З. С., Худоярова Д. Р. Ведение беременности и родов при идиопатической тромбоцитопенической пурпуре // Достижения науки и образования. — 2019. — №12. — С. 41–46.
13. Ибрагимова Н. П. Ведение беременности у женщин с идиопатической тромбоцитопенической пурпурой (ИТП) // Авиценна. — 2020. — №58. — С. 6–8.
14. Соколова М. Ю. Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура и беременность // Доктор. — 2008. — №6. — С. 18–21.
15. Маликова Д. М. Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура у беременных. Акушерские и перинатальные риски / Сб. статей Межд. научно-практич. конкурса «Достижения вузовской науки 2018». — Пенза: Наука и просвещение, 2018. — С. 204–208.
16. Фиясь А. Т., Френкель Б. И. Клиника, диагностика и лечение иммунной тромбоцитопенической пурпуры, часть II. Лечение идиопатической тромбоцитопенической пурпуры у взрослых // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. — 2011. — №3. — С. 63–65.
17. Тютюнник В. Л., Кан Н. Е., Чупрынин В. Д., Михайлова О. И., Виноградова М. А. Опыт ведения беременных с рефрактерной тромбоцитопенией // Акушерство и гинекология: Новости. Мнения. Обучение. — 2017. — №2. — С. 49–54.
18. Апресян С. В. Беременность и роды при экстрагенитальных заболеваниях. Изд. 2-е (перер. и доп.). — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. — 536 с.
19. Ходжаева З. К., Рузметова Ш. Д. Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура у беременных женщин. Современные стандарты ведения беременности и родов // Современные медицинские исследования. — 2018. — №1. — С. 14–18.
20. Степаненко Т. А., Жернаков Е. В., Жернакова Я. С., Давиденко К. С. Клинический случай успешного родоразрешения беременной с высоким риском акушерского кровотечения на фоне идиопатической тромбоцитопенической пурпуры // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. — 2016. — №5. — С. 207–210.
21. Шалина Р. И., Меретукова М. А., Фомин М. Д., Бреусенко Л. Е., Горюшкина Н. Б. Беременность и роды у пациенток с идиопатической тромбоцитопенической пурпурой // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. — 2012. — №2. — С. 44–50.
22. Серов В. Н. Неотложные состояния в акушерстве. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. — 784 с.
23. Самсыгина Г. А. Педиатрия. Избранные лекции: учебное пособие. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. — 656 с.
24. Радзинский В. Е. Акушерство. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. — 1040 с.
25. Лысенко М. А., Буланов А. Ю., Котомина Т. С., Мисюрин Е. Н., Кокая И. Ю. Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура и беременность. Возможности современной медицины // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. — 2017. — №4. — С. 71–75.
26. Голяновский О. В., Журавлева Л. А., Шутка А. Б., Галич И. Д., Рубинштейн А. М. Особенности ведения беременности и родов у пациенток с идиопатической тромбоцитопенической пурпурой // Здоровье женщины. — 2015. — №7. — С. 83.
27. Петров Ю. А. Здоровье семьи — здоровье нации. Изд. 2-е (перер. и доп.). — М.: Медицинская книга, 2020. — 230 с.

АВТОРСКАЯ СПРАВКА

ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» МЗ РФ (РостГМУ), г. Ростов-на-Дону.
Петров Юрий Алексеевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии №2 РостГМУ;
e-mail: mr.doktorpetrov@mail.ru.
Спириденко Галина Юрьевна — соискатель кафедры акушерства и гинекологии №2 РостГМУ.

НАРУШЕНИЕ ГОМЕОСТАЗА ПРИ МИОМЕ МАТКИ И ЕГО КОРРЕКЦИЯ ВИТАМИНАМИ-АНТИОКСИДАНТАМИ

Н. В. Палиева, Ю. А. Петров, Т. Л. Боташева, Д. А. Ганджалян, В. С. Рудякова

Аннотация. В представленной проблемной статье затронуты вопросы патогенеза миомы матки, изложены новые факты о роли оксидативного стресса и гипоксии в генезе пролиферативных состояний и, в частности, миомы матки. Проводится анализ накопленной научной информации о положительных влияниях антиоксидантной системы по восстановлению баланса между факторами апоптоза и пролиферации. В статье описаны новые направления лечебной и профилактической стратегии относительно лейомиом. Показано, что стимуля-

ция естественных антиоксидантных систем может являться одним из ключевых моментов консервативной терапии и профилактики роста миомы матки. Изложены общие принципы действия некоторых витаминов-антиоксидантов, таких как витамины А, С, D, Е, участвующих в биологии и патофизиологии миоматозного роста, основанных на имеющемся объеме накопленных знаний и доказательств.

Ключевые слова: витамины, антиоксиданты, миома матки, оксидативный стресс, гипоксия.

HOMEOSTASIS DISORDERS IN UTERINE MYOMA AND THEIR CORRECTION WITH VITAMINS-ANTIOXIDANTS

N. V. Palieva, Yu. A. Petrov, T. L. Botasheva, D. A. Gandzhalyan, V. S. Rudyakova

Annotation. The presented problematic article addressed question of upon the pathogenesis of uterine fibroids, sets out new facts about the role of oxidative stress and hypoxia in the genesis of proliferative conditions and, in particular, uterine fibroids. The analysis is carried scientific information on the positive effects of the antioxidant system to restore the balance between the factors of apoptosis and proliferation is carried out. The article describes new

directions of treatment and prevention strategies for leiomyomas. It has been shown that the stimulation of natural antioxidant systems can be one of the moment aspects of conservative therapy and prevention of the growth of uterine fibroids. The general principles of action of some antioxidant vitamins, such as vitamins A, C, D, E, involved in the biology and pathophysiology of myomatous growth, based on the available of amount volume of the knowledge and proof.

Keywords: vitamins, antioxidants, uterine fibroids, oxidative stress, hypoxia.

Миома матки (ММ) — наиболее часто встречающееся-ся пролиферативное заболевание половой системы женщины, негативно влияющее на ее соматическое и репродуктивное здоровье. Исходя из уже имеющихся сведений о клинике и морфогенезе, ММ расценивают как гормонально зависимую гипертрофию и гиперплазию миометрия, ибо она формируется и прогрессирует за счет дисфункции яичников [1, 2]. Развитие ММ определяется несколькими факторами, но стероиды (эстроген и прогестерон) и их рецепторы, по-видимому, играют основную роль в этом процессе. Паракринное действие стероидных гормонов сильно влияет на весь процесс трансформации миометрия. По последним сведениям, пролиферативный потенциал и рост ММ связаны, в основном, с прогестероном и факторами роста, индуцированными прогестероном [3]. Но не следует забывать о роли эстрогенов, в частности, нарушенной эстрогенрецепторной системе миометрия на фоне хронической гипоксии и ишемии гладкомышечных элементов матки [4, 5]. Кроме того, считается, что ММ — результат патологической регенерации поврежденного воспалительными инфильтратами миометрия, а также заболевание, риск которого выше у женщин детородного возраста, и не является истинной опухолью, так как не появляется до менархе и уменьшается в размерах после менопаузы [6].

Цель исследования: изучить современное состояние вопроса о нарушении гемостаза при миоме матки и возможности его коррекции витаминами-антиоксидантами.

Как уже отмечалось, одним из ключевых условий нарушения клеточного деления и прогрессирования опухолевого роста рассматривается гипоксия и активное образование и избыток свободных радикалов, роль которых

в генезе ММ продолжает изучаться и обсуждаться. Имеются убедительные доказательства того, что клеточная и тканевая гипоксия миометрия — результат aberrантной активности эстрогеновых рецепторов в нем [4, 7].

Активные формы кислорода (АФК) и активные формы азота (АФА) играют важную роль в регуляции выживаемости клеток. В общем, умеренные уровни АФК/АФА могут действовать как сигналы, способствующие пролиферации и выживанию клеток, тогда как сильное повышение АФК/АФА может вызывать гибель клеток. В физиологических условиях баланс между образованием и удалением АФК/АФА поддерживает правильную функцию сигнальных белков, чувствительных к окислению-восстановлению. Обычно окислительно-восстановительный гомеостаз обеспечивает правильную реакцию клеток на эндогенные и экзогенные раздражители [8, 9]. Тонкий баланс между генерацией и удалением АФК поддерживается многими сложными механизмами, и дисфункция любого из этих механизмов может привести к изменениям в окислительно-восстановительном статусе клеток, что приведет к общему увеличению внутриклеточных уровней АФК или окислительному стрессу. В условиях оксидативного стресса чрезмерное количество АФК/АФА постоянно атакует липиды, белки и ДНК, что приводит к серьезным и необратимым окислительным повреждениям, то есть может привести к aberrантной гибели клеток и способствовать развитию болезни [10].

Данные экспериментальных исследований подтверждают существование клеток лейомиомы и окружающих ее тканей в состоянии выраженной гипоксии. Гипоксия запускает ряд критических адаптаций, обеспечивающих выживание клеток, включая подавление апоптоза,

измененный метаболизм глюкозы и ангиогенный фенотип [4]. Экспериментальные данные показывают, что кислородное истощение стимулирует митохондрии к дальнейшему увеличению АФК с последующей активацией различных сигнальных путей, например таких, как фактор, индуцируемый гипоксией-1 α (HIF-1 α) и других, которые способствуют выживанию клеток и, следовательно, дальнейшему фиброзному росту [10]. Причем уровень маркеров окислительного стресса коррелирует с размером опухоли. Проведенные исследования выявили, что у больных с ММ перекисное окисление липидов и антиоксидантная система находятся в состоянии дисбаланса. Антиоксидантная система — это система, представленная различными клеточными ферментативными системами, которая блокирует образование высокоактивных свободных радикалов. Больные с ММ имеют выраженные отличия в изменении активности ферментов первой и второй линии антиоксидантной защиты организма [4, 10]. В итоге нарушается обезвреживание активных форм кислорода, что формирует генетически измененный клон мышечных клеток и отражает один из важных аспектов патогенеза ММ. К тому же, у пациенток с ММ этот дисбаланс дополнительно отягощает хроническая постгеморрагическая анемия, способствующая усугублению гипоксии тканей [4].

Таким образом, изложенные факты ясно показывают, что ММ характеризуется нарушенной антиоксидантной клеточной ферментативной системой и, что еще более важно, указывают на роль гипоксии в модуляции баланса этих ферментов в клетках миомы и миометрия. В совокупности эти сведения очень важны для определения врачебной стратегии в отношении лечения ММ. Поэтому стимуляция естественных антиоксидантных систем может являться одним из ключевых моментов консервативной терапии и профилактики роста ММ [11]. Имеются сообщения об использовании при лечении ММ таких антиоксидантов, как зеленый чай, диетические добавки с томатным порошком, витамин D, витамин C, бета-каротин, селен и др., которые уменьшают частоту и размер спонтанно возникающих лейомиом, и для защиты от миомы. К заслуживающим внимание антиоксидантам относят витамины A, E, C и D [12].

Витамин A — это жирорастворимый витамин, оказывающий значительное влияние на дифференцировку клеток, экспрессию генов и иммунитет. Кроме того, он обладает антиоксидантным действием и проявляет умеренную противоопухолевую активность. Вышеупомянутая роль витамина A в дифференцировке клеток, экспрессии генов и иммунитете послужила основой для исследований его участия в процессах, важных для ММ. Доказана обратная зависимость между дозой витамина A и размерами ММ [12]. Более того, подтверждена важная роль витамина A в передаче патологического (антипролиферативного) сигнала в ММ. Воздействие ретиноевой кислоты подавляет пролиферацию клеток ММ, активируя образование и экспрессию трансформирующего фактора роста- β (TGF- β) и апоптоз [11].

Совсем недавно Heinoen et al. (2017) изучали глобальное метаболомное профилирование ММ. Интересно, что миоматозные поражения демонстрировали снижение содержания конкретных витаминов (в частности, витамина A), различных метаболитов кофакторов и выраженную дезактивацию рецептора ретиноевой кислоты, что свидетельствовало об изменении в передаче сигналов окислительно-восстановительного состояния и функциях ферментов. Авторы подтвердили, что во всех ММ

имелось нарушение регуляции витамина A в первичных тканях ММ [13]. Все эти данные свидетельствуют о нарушении регуляции метаболических путей витамина A и его производных в тканях ММ и подтверждают необходимость проведения дополнительных исследований для поиска возможных терапевтических кандидатов.

Витамин C (аскорбиновая кислота) — хорошо известный водорастворимый витамин. Основные роли витамина C включают антиоксидантную активность, регуляцию ферментативных реакций, участие в функционировании иммунной системы. Помимо антиоксидантной реакции, изменения метаболитов витамина C могут быть связаны с другими фактами — отражать адаптацию других важных клеточных процессов, включая деметилирование ДНК и гистонов, а также воспаление. По имеющимся данным, витамин C поддерживает репарацию тканей и синтез коллагена, что может отражать его потенциальную роль в ММ [14, 15].

Многие авторы описывают в своих выводах витамин C как потенциальное противоопухолевое средство. Исследований по витамину C и ММ недостаточно, поэтому многие направления являются лишь гипотетическими. Обнаружено, что и TGF- β ₁, и аскорбиновая кислота способны дифференцировать мезенхимальные стволовые клетки в гладкомышечные, уменьшают набор клеток, секрецию цитокинов и повышают уровень антиоксидантных ферментов [16]. Последние данные свидетельствуют о том, что истощение метаболитов витамина C может быть связано с обилием внеклеточного матрикса в ММ, поскольку было показано, что витамин C является кофактором синтеза коллагена [17].

Сообщается о потенциальном использовании витамина C в качестве добавки к лечению ММ. Так, использование витамина C во время абдоминальной миомэктомии снижает кровопотерю, время операции и количество дней госпитализации [11]. Однако данных о витамине C и его влиянии на процессы ММ в настоящее время еще недостаточно — необходимы дополнительные исследования, чтобы определить влияние этого витамина на биологию ММ или возможность его использования в профилактике или лечении.

Витамин D — это группа жирорастворимых стероидных химических соединений, которые оказывают на организм различные эффекты. Витамин D может присутствовать в нескольких формах: витамин D₁, кальциферол (чаще всего встречается в рыбьем жире); витамин D₂, эргокальциферол (содержится в растениях); и витамин D₃, холекальциферол (вырабатывается в коже). Считается, что витамин D снижает риск хронических заболеваний и опухолевых новообразований и обладает мощной иммуномодулирующей функцией. Рецепторы витамина D экспрессируются почти во всех клетках иммунной системы. Витамин D регулирует пролиферацию и дифференцировку клеток, подавляет ангиогенез и стимулирует апоптоз [18].

Широко изучается роль витамина D в биологии и терапии ММ. В эпидемиологических исследованиях в США показано, что у чернокожих афроамериканок в 4 раза чаще диагностируется ММ относительно женщин с белой кожей. Такое распределение данных объяснялось дефицитом у них витамина D [18]. Установлена отрицательная корреляция между уровнем витамина D в сыворотке крови и наличием ММ, а также с ее объемом, причем корреляция присутствует независимо от этнической принадлежности. Интересно то, что пребывание на солнце снижает риск возникновения ММ. Также установлено, что 25(OH)D является фактором риска ММ при ожирении,

с положительным семейным анамнезом ММ и более высоким трансформирующим фактором роста β_3 [19]. Дальнейшие исследования показали антифибротический эффект витамина D на ММ-клетки за счет снижения индуцированной TGF- β_3 экспрессии белка внеклеточного матрикса, включая фибронектин и коллагены. Более того, витамин D обладает сильной антиэстрогенной и антипрогестероновой активностью, при этом лечение витамином D значительно снижает экспрессию рецепторов эстрогена и прогестерона за счет индукции экспрессии рецепторов к витамину D [20]. Имеются сообщения о значительном уменьшении размера опухоли или остановке ее роста на фоне приема больших доз витамина D [21, 22].

Токсичность витамина D возникает очень редко. Рекомендуемый уровень витамина D определяется как значение 25(OH)D более 30 нг/мл. Согласно обобщенным рекомендациям по добавкам, разработанным в 2017 году (7000 МЕ/день или 50000 МЕ/неделю), дефицит может быть восполнен адекватными дозами. Подводя итог, скажем, что витамин D может быть потенциально недорогим и безопасным средством как для профилактики, так и для лечения ММ [11].

Однако в последние годы рассматриваются возможные альтернативы витамину D, в связи с возможной его токсичностью. Аналоги витамина D уже присутствуют на фармацевтическом рынке, и их возможные положительные эффекты интригуют. Парикальцитол (хорошо известный аналог витамина D) является селективным активатором рецепторов витамина D, который регистрируется и используется при вторичном гиперпаратиреозе. Парикальцитол обладает доказанным ингибирующим действием на пролиферацию клеток, фиброз, индуцирует апоптоз в ММ и снижает объем внеклеточного матрикса, в связи с чем он может быть эффективным средством терапии лейомиом [23].

Витамин E — это группа жирорастворимых органических химических соединений. Необходим для правильной структуры биологических мембран. Как избыток, так и недостаток витамина E оказывает негативное влияние на функционирование организма. Известно восемь изоформ витамина E, встречающихся в природе, а именно: α -, β -, γ - и δ -токоферол и α -, β -, γ - и δ -токотриенол. Витамин E — мощный антиоксидант, способный нейтрализовать свободные радикалы напрямую, отдавая водород из своего хроманольного кольца при окислении жира и во время распространения свободнорадикальных реакций. Наиболее активная форма витамина E — α -токоферол. Биологическая активность витамина E зависит от регуляции белка-переносчика α -токоферола, который распознает и перемещает α -токоферол в разные ткани [24].

Данных о витамине E и ММ недостаточно, чтобы сделать окончательные выводы. К сожалению, в некоторой доступной литературе предлагались только гипотезы. Предполагается, что токоферолы могут подавлять рост культивируемых опухолевых клеток посредством нескольких эффектов, таких как захват свободных радикалов, подавление циклинов и предотвращение пролиферации. Более того, витамин E может влиять на экспрессию генов и регулировать активность ферментов, таких как протеинкиназа C, коллагеназа, которые важны для роста гладких мышц, где витамин E дезактивирует протеинкиназу C и подавляет рост гладкомышечных клеток. Есть данные, свидетельствующие о том, что более высокие концентрации витамина E могут быть фактором риска пролиферативных процессов у некоторых пациентов, памятуя особые влияния токоферола на эстрогены и рецепторы к ним [25]. Аналоги могут быть реальной альтернативой, например, сукцинат витамина E (аналог витамина E), уменьшающий количество ММ-клеток и индуцирующий их гибель. Примечательно, что этот эфир сукцината является гораздо более мощным противоопухолевым средством, чем другие токоферолы, в индукции апоптоза и может действовать как ингибитор передачи сигналов стероидного гормона [24].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Итак, изложенный комплексный обзор показал, что некоторые витамины-антиоксиданты участвуют в биологии и патофизиологии ММ. Наибольший объем знаний и доказательств по эффективному влиянию на патогенез, а также результатов по лечению лейомиом в настоящее время имеют витамины A и D. Уже можно представить их как новое направление в фармакологической профилактике или лечении ММ.

Витамины C и E изучены еще не так основательно, как вышеприведенные. Поэтому пока рано делать какие-либо конкретные выводы об их применении в случае ММ. Однако, если обратиться к известным результатам о роли про- и антиоксидантных систем в инициации опухолевого роста и значении этих витаминов в восстановлении тканевого гомеостаза, то использование витаминов C и E в перспективе обоснованно, скорее безопасно и действенно.

Возможно, наиболее эффективным представляется комплексное назначение антиоксидантных препаратов в связи с их однонаправленным, потенцированным влиянием на опухолевый рост, которое связано с присутствием в организме единой системы антиоксидантной защиты.

ЛИТЕРАТУРА

1. Каторкина Е. С., Шатунова Е. П. Современные аспекты этиологии и патогенеза миомы матки // Наука и инновации в медицине. — 2017. — №1. — Т. 5. — С. 6–12.
2. Stewart E. A., Cookson C. L., Gandolfo R. A., Schulze-Rath R. Epidemiology of uterine fibroids: a systematic review. BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology. — 2017. — №124. — Vol. 10. — P. 1501–1512. DOI: 10.1111/1471-0528.14640.
3. Петров Ю. А. Здоровье семьи — здоровье нации. Изд. 2-е (перер. и доп.). — М.: Медицинская книга, 2020. — 320 с.
4. Fletcher N. M., Saed M. G., Abu-Soud H. M., Al-Hendy A., Diamond M. P., Saed G. M. Uterine fibroids are characterized by an impaired antioxidant cellular system: potential role of hypoxia in the pathophysiology of uterine fibroids // Journal of Assisted Reproduction and Genetics. — 2013. — №30. — Vol. 7. — P. 969–974. DOI: 10.1007/s10815-013-0029-7.
5. Borahay M. A., Asoglu M. R., Mas A., Adam S., Kilic G. S., Al-Hendy A. Estrogen Receptors and Signaling in Fibroids: Role in Pathobiology and Therapeutic Implications // Reproductive Sciences. — 2017. — №24. — Vol. 9. — P. 1235–1244. DOI: 10.1177/1933719116678686.
6. Зайдилова Я. З., Глазкова А. В. Лечение больных с миомой матки: факты и нерешенные вопросы // Российский вестник акушер-гинеколога. — 2016. — №2. — С. 37–41.
7. Fletcher N. M., Abusamaan M. S., Memaj I. et al. Oxidative stress: a key regulator of leiomyoma cell survival // Fertility and Sterility. — 2017. — №107. — Vol. 6. — P. 1387–1394.e1. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2017.04.015.
8. Хашукова А. З., Сухова Т. Н., Рзаева Р. А., Мосешвили Г. Г. Новый метод консервативного лечения миомы матки // Лечащий врач. — 2017. — №3. — С. 34–37.
9. Гречканев Г., Мотовилова Т., Гаревская Ю., Чурикова М., Бойченко Т., Никишов Н. Антиоксидантная терапия — важнейший компонент патогенетического лечения воспалительных заболеваний // Врач. — 2015. — №3. — С. 54–59.
10. Fadiloglu S., Atasever M., Erel O. Level of Certain Oxidants and Antioxidants in Patients with Uterine Fibroids // Gynecol. Obstet. Reprod. Med. — 2019. — №2. — Vol. 3. — P.158–162.

11. Ciebiera M., Ali M., Zgliczynska M., Skrzypczak M., Al-Hendy A. Vitamins and Uterine Fibroids: Current Data on Pathophysiology and Possible Clinical Relevance // *Int. J. Mol. Sci.* — 2020. — №21. — Vol. 15. — P. 5528. DOI: 10.3390/ijms21155528.
12. Markowska A., Zurawski J., Kurzawa P., Bednarek W., Grybos A., Markowska J. Role of antioxidant vitamins in the development of uterine fibroids: a literature review // *Curr. Gynecol. Oncol.* — 2019. — №17. — Vol. 3. — P. 135–140. DOI: 10.15557/CGO.2019.0016.
13. Heinonen H. R., Mehine M., Makinen N., Pasanen A., Pitkanen E., Karhu A., Sarvilinna N. S., Sjoberg J., Heikinheimo O., Butzow R. et al. Global metabolomic profiling of uterine leiomyomas // *Br. J. Cancer.* — 2017. — №117. — P. 1855–1864. DOI: 10.1038/bjc.2017.361.
14. Morris A. L., Mohiuddin Sh. S. Biochemistry, nutrients // *StatPearls [Интернет]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan.*
15. Carr A. C., Maggini S. Vitamin C and immune function // *Nutrients.* — 2017. — №9. — P. 1211. DOI: 10.3390/nu9111211.
16. Rodrigues da Silva M., Schapochnik A., Peres Leal M., Esteves J., Bichels Hebeda C., Sandri S., Pavani C., Ratto Tempestini Horliana A. C., Farsky S. H. P., Lino-Dos-Santos-Franco A. Beneficial effects of ascorbic acid to treat lung fibrosis induced by paraquat // *PLoS ONE.* — 2018. — №13. — P. e0205535. DOI: 10.1371/journal.pone.0205535.
17. Winter A., Salomonsen L. A., Evans J. Modelling fibroid pathology: Development and manipulation of a myometrial smooth muscle cell macromolecular crowding model to alter extracellular matrix deposition // *Mol. Hum. Reprod.* — 2020. — №26. — P. 498–509. DOI: 10.1093/molehr/gaaa036.
18. Brakta S., Diamond J. S., Al-Hendy A., Diamond M. P., Halder S. K. Role of vitamin D in uterine fibroid biology // *Fertil. Steril.* — 2015. — №104. — P. 698–706. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2015.05.031.
19. Ciebiera M., Wlodarczyk M., Slabuszewska-Jozwiak A., Nowicka G., Jakiel G. Influence of vitamin D and transforming growth factor beta3 serum concentrations, obesity, and family history on the risk for uterine fibroids // *Fertil. Steril.* — 2016. — №106. — P. 1787–1792. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2016.09.007.
20. Ali M., Shahin S. M., Sabri N. A., Al-Hendy A., Yang Q. Hypovitaminosis D exacerbates the DNA damage load in human uterine fibroids, which is ameliorated by vitamin D3 treatment // *Acta Pharmacol. Sin.* — 2019. — №40. — P. 957–970. DOI: 10.1038/s41401-018-0184-6.
21. Hajhashemi M., Ansari M., Haghollahi F., Eslami B. The effect of vitamin D supplementation on the size of uterine leiomyoma in women with vitamin D deficiency // *Caspian J. Intern. Med.* — 2019. — №10. — P. 125–131. DOI: 10.22088/cjim.10.2.125.
22. Петров Ю. А., Алехина А. Г., Блесманович А. Е. Роль витаминов и микроэлементов в фертильности женщины // *Таврический медико-биологический вестник.* — 2019. — Т. 22. — №2. — С. 102–107.
23. Hamishehkar H., Ranjdoost F., Asgharian P., Mahmoodpoor A., Sanaie S. Vitamins, are they safe? // *Adv. Pharm. Bull.* — 2016. — №6. — P. 467–477. DOI: 10.15171/apb.2016.061.
24. National Institutes of Health (US) OoDS. Vitamin E, Fact Sheet for Health Professionals. — <https://ods.od.nih.gov/factsheets/VitaminE-HealthProfessional/2016>.
25. Ciebiera M., Szymanska-Majchrzak J., Sentkowska A. et al. Alpha-Tocopherol Serum Levels Are Increased in Caucasian Women with Uterine Fibroids: A Pilot Study // *Biomed. Res. Int.* — 2018. — Jul 24. — 2018:6793726. DOI:10.1155/2018/6793726.

АВТОРСКАЯ СПРАВКА

ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Ростов-на-Дону (РостГМУ)

Палиева Наталья Викторовна — доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии №2, главный научный сотрудник акушерско-гинекологического отдела РостГМУ; e-mail: nat-paliewa@yandex.ru.

Петров Юрий Алексеевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии №2 РостГМУ.

Боташева Татьяна Леонидовна — доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник отдела медико-биологических проблем в акушерстве, гинекологии и педиатрии РостГМУ.

Ганджалян Диана Артаковна — соискатель кафедры акушерства и гинекологии №2 РостГМУ.

Рудякова Виктория Сергеевна — соискатель кафедры акушерства и гинекологии №2 РостГМУ.



Есть вопросы? Нужна консультация?

+7 (985) 769 4784, +7(495) 739 0899

www.formula-k.ru

info@formula-k.ru

АППАРАТЫ ДЛЯ НАДЕВАНИЯ БАХИЛ



CLASSIC

- ✓ Экономит пространство, не требует электропитания
- ✓ Объем кассеты — 110 бахил
- ✓ Удобен в использовании, бесшумен
- ✓ Возможность легкой ручной переноски



COMFORT

- ✓ Автономен — не требует электропитания
- ✓ Прост в использовании, не нужно нагибаться
- ✓ Быстро и автоматически надевает бахилы
- ✓ Поручни для дополнительного комфорта
- ✓ Объем кассеты — 220 бахил
- ✓ Окно для легкого контроля рабочего объема заполненной кассеты
- ✓ Замена кассеты в течение нескольких секунд



FAVORIT

- ✓ Аппарат механический, не требует электропитания
- ✓ Удобство загрузки кассет
- ✓ Замена кассеты в течение нескольких секунд
- ✓ Прост и надежен в использовании
- ✓ Объем кассеты — 100 бахил



MINI

- ✓ Аппарат механический
- ✓ Пленочный аппарат
- ✓ Не требует электропитания
- ✓ Компактен
- ✓ Очень экономичен



CLASSIC MINI

- ✓ Аппарат механический
- ✓ Экономит пространство
- ✓ Не требует электропитания
- ✓ Прост в использовании
- ✓ Объем кассеты — 50 бахил



18+

ПОЛИСОРБ® ПРИ ОТРАВЛЕНИИ И ДИАРЕЕ ЛЮБОЙ ЭТИОЛОГИИ



**СНИМАЕТ
ИНТОКСИКАЦИЮ¹**

**УСТРАНЯЕТ
СИМПТОМЫ**

**УСКОРЯЕТ
ВЫЗДОРОВЛЕНИЕ**

**РАЗРЕШЕН
ДЕТЯМ С РОЖДЕНИЯ,
БЕРЕМЕННЫМ,
АЛЛЕРГИКАМ**

Принимается в виде водной суспензии за 1 час до или 1 час после еды и приема других медикаментов

¹ Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Полисорб МП.

ИМЕЮТСЯ ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ. ТРЕБУЕТСЯ КОНСУЛЬТАЦИЯ СПЕЦИАЛИСТА

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ЭНТЕРОСОРБЕНТОВ В ЛЕЧЕНИИ ДИСПЕПТИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ У ПАЦИЕНТОВ С НОВОЙ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИЕЙ

С. Н. Орлова, О. В. Дудник, М. А. Колосова, С. Е. Лебедев, Д. И. Земсков, М. А. Попилов

Аннотация. Новая коронавирусная инфекция — заболевание, которое, кроме органов дыхательной системы, может поражать желудочно-кишечный тракт в связи с тропностью вируса к рецепторам эндотелия с проявлением диспептического синдрома. Проявление желудочно-кишечных расстройств может быть связано не только с вирусным поражением, но и с действием противовирусных и антибактериальных препаратов, используемых для лечения COVID-19.

Цель данного исследования заключается в анализе эффективности энтеросорбентов в лечении диспептических

нарушений у пациентов с новой коронавирусной инфекцией. В данном ретроспективном анализе оцениваются возможности использования препаратов с высокой сорбционной способностью в снижении вирусной нагрузки в кишечнике, уменьшении клинических симптомов поражения желудочно-кишечного тракта при COVID-19.

Ключевые слова: коронавирус, SARS-CoV-2, COVID-19, симптомы поражения желудочно-кишечного тракта, диспепсия, диарея, Полисорб МП, кремния диоксид коллоидный.

THE EFFECTIVENESS OF ENTEROSORBENTS IN TREATMENT OF DYSPEPTIC DISORDERS IN PATIENTS WITH NEW CORONAVIRUS INFECTION

S. N. Orlova, O. V. Dudnik, M. A. Kolosova, S. E. Lebedev, D. I. Zemskov, M. A. Popilov

Annotation. A new coronavirus infection is a disease that, in addition to the respiratory system, can affect the gastrointestinal tract due to the affinity of the virus to endothelial receptors with the manifestation of dyspeptic syndrome. The manifestation of gastrointestinal disorders can be associated not only with viral damage, but also with the action of antiviral and antibacterial drugs used to treat COVID-19.

The purpose of this study is to analyze the effectiveness of enterosorbents in the treatment of dyspeptic syndrome in patients with new coronavirus infection. This retrospective analysis evaluates the possibility of using drugs with a high sorption capacity in reducing the viral load in the intestine, reducing the clinical symptoms of gastrointestinal tract damage in COVID-19.

Keywords: coronavirus, SARS-CoV-2, COVID-19, symptoms of gastrointestinal tract damage, dyspepsia, diarrhea, Polisorb MP, colloidal silicon dioxide.

Во всем мире наблюдается рост заболеваемости, связанный с новой коронавирусной инфекцией COVID-19. Продолжается интенсивное изучение клинических и эпидемиологических особенностей заболевания, проводится разработка новых средств его диагностики, лечения и профилактики. Помимо лихорадки, респираторных нарушений, пациенты нередко предъявляют жалобы диспептического характера.

В 2003 году во время вспышки коронавируса SARS-CoV на диарею жаловался каждый четвертый пациент [1]. Это объяснялось тем, что рецепторы к коронавирусу имеются не только в респираторном тракте, но и на слизистых оболочках желудочно-кишечного тракта. Похожая ситуация регистрируется и с коронавирусом SARS-CoV-2. Заражение новым коронавирусом начинается с его проникновения в клетки-мишени, на поверхности которых имеются рецепторы ангиотензинпревращающего фермента II типа (АПФ2). Рецепторы, через которые вирус проникает в клетку, имеются на энтероцитах — клетках эпителия тонкого кишечника. Разрушение этих рецепторов становится причиной диареи при заражении коронавирусом.

В исследовании китайских ученых из Fifth Affiliated Hospital при Sun Yat-sen University было показано, что

у 55% пациентов с коронавирусом в образцах кала имеется РНК вируса, и обнаружить их там можно в течение 9—27 дней с момента появления первых симптомов [2].

Появление желудочно-кишечных расстройств может быть связано не только с вирусным поражением, но и с действием противовирусных и антибактериальных препаратов, используемых для лечения коронавирусной инфекции COVID-19.

Использование препаратов с высокой сорбционной активностью и со значительной абсорбирующей площадью позволяет снизить вирусную нагрузку в кишечнике и таким образом уменьшить клинические проявления диспепсии, ассоциированной с новой коронавирусной инфекцией. Одним из таких препаратов является Полисорб МП — неорганический неселективный полифункциональный энтеросорбент на основе высокодисперсного кремнезема с размерами частиц до 0,09 мкм и с химической формулой SiO₂, обладающий выраженными сорбционными и детоксикационными свойствами. В просвете кишечника препарат связывает и выводит из организма эндогенные и экзогенные токсические вещества различной природы, включая патогенные бактерии и бактериальные токсины, антигены, пищевые аллергены, лекарственные препараты и яды, соли

тяжелых металлов, радионуклиды, алкоголь. Полисорб МП сорбирует также некоторые продукты обмена веществ организма, в том числе избыток билирубина, мочевины, холестерина и липидных комплексов, а также метаболиты, ответственные за развитие эндогенного токсикоза.

Цель исследования: определить эффективность энтеросорбента в купировании диспептического синдрома у пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведен ретроспективный анализ 254 историй болезни пациентов, находящихся на стационарном лечении в ОБУЗ «1-я ГКБ» г. Иваново в апреле-сентябре 2020 года. Диагноз новой коронавирусной инфекции устанавливался на основании клинико-эпидемиологических данных, подтверждался вирусологически — обнаружением РНК вируса SARS-CoV-2 на слизистых оболочках носоглотки методом ПЦР. Состояние всех

включенных в исследование пациентов расценивалось как среднетяжелое или тяжелое. Пациентам проводилось лабораторное и инструментальное обследование, лечение в соответствии с Временными методическими рекомендациями Минздрава России «Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19)» [3].

Симптомы желудочно-кишечной диспепсии регистрировались у 82 больных (32,2%), то есть у каждого третьего пациента имелись жалобы на тошноту, рвоту, боли в животе, разжижение стула. Характеристика имеющихся клинических симптомов поражения желудочно-кишечного тракта представлена в таблице 1. Данные пациенты были разделены на 2 группы:

1-я группа (основная) — 56 человек (68,3%), которым по поводу диспепсии был назначен энтеросорбент Полисорб МП;

2-я группа (контрольная) — 26 больных (31,7%), у которых энтеросорбенты не использовались.

Таблица 1

Характеристика клинических симптомов поражения желудочно-кишечного тракта у пациентов с новой коронавирусной инфекцией COVID-19

Симптомы	Встречаемость симптомов					
	1 группа, n=56		2 группа, n=26		Всего, n=82	
	чел.	%	чел.	%	чел.	%
Тошнота: постоянная эпизодическая	38 18	67,8 32,2	19 7	73,1 26,9	57 25	69,5 30,5
Рвота: до 3-х раз в сутки более 3-х раз в сутки	22 10	39,2 17,8	8 3	30,7 11,5	30 13	36,5 15,8
Отрыжка: постоянная эпизодическая	4 11	7,2 19,6	2 4	7,7 15,3	6 15	7,3 18,3
Изжога: постоянная эпизодическая	4 7	7,2 12,5	1 3	3,8 11,5	5 10	6,1 12,2
Горечь во рту: постоянная эпизодическая	10 16	17,8 28,6	5 7	19,2 26,9	15 23	18,3 28,1
Боль: в эпигастрии и верхних отделах живота преимущественно в околопупочной области преимущественно в нижних отделах живота	26 10 3	46,4 17,8 5,3	12 4 1	46,7 15,3 3,8	38 14 4	46,3 17,1 4,9
Запор	-	-	6	23,1	6	7,3
Диарея (более 3-х раз в сутки): постоянная эпизодическая	6 13	10,7 23,2	3 5	11,5 19,2	9 18	11,0 22,0
Сухость слизистых оболочек ротоглотки	44	78,5	16	61,5	60	73,2
Нарушение вкусовых ощущений	18	32,2	7	26,9	25	30,5

По клиническим проявлениям достоверных различий в сравниваемых группах получено не было.

Полисорб МП назначался пациентам внутрь в виде водной суспензии, для получения которой препарат размешивался в 1/4–1/2 стакана воды, принимался за 1 час до еды или приема других препаратов. Расчет дозы препарата проводился исходя из массы тела больного и составлял 0,1–0,2 г/кг массы тела (6–12 г). Кратность приема — 3–4 раза в сутки.

Все наблюдаемые пациенты получали комбинированную антибактериальную терапию, в том числе и азитромицин. Пациентам, имеющим признаки кишечной дисфункции, проводилось бактериологическое и вирусологическое исследование кала, у всех были получены отрицательные результаты.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Среди наиболее частых клинических симптомов желудочно-кишечной диспепсии, регистрируемых у пациентов с новой коронавирусной инфекцией, были сухость слизистых оболочек ротоглотки (n=60; 73,2%), постоянная тошнота (n=57; 69,5%), боль в эпигастрии и верхних отделах живота (n=38; 46,3%), а также рвота до 3-х раз в сутки (n=30; 36,5%), которая чаще всего была связана с приступами кашля, характерными для классических проявлений коронавирусной инфекции.

Тошнота — симптом, регистрируемый у всех наблюдаемых пациентов, причем в двух третях случаев тошнота определялась постоянно, в 30% случаев — появлялась эпизодически. Рвота регистрировалась у половины больных (52,3%), горечь во рту — у 46,4% наблюдаемых. На запор жаловались всего 6 пациентов (7,3%), причем никогда эта жалоба не была единственной, чаще всего пациенты обращались в связи с появлением горечи во рту и отрыжки.

Боль в животе регистрировалась более чем у половины наблюдаемых пациентов (68,3%), причем чаще всего боль локализовалась в эпигастрии и в верхних отделах живота, очень редко (4,9%) — в нижних отделах. Жидкий стул встречался у каждого третьего пациента (33,0%) с желудочно-кишечными расстройствами, причем диарея чаще всего развивалась эпизодически. У каждого третьего больного, госпитализированного в инфекционный стационар, наблюдалось изменение восприятия вкуса или полная его потеря. Изменения вкусовых ощущений в основном касались снижения восприятия сладкого и повышенной чувствительности к соленому, то есть чаще всего пациенты добавляли в свою пищу сахар и считали, что их пища пересолена. Продолжительность указанного симптома установить не удалось, так как чаще всего при выписке больного из стационара этот симптом у него сохранялся.

Пациентам 1-й группы по поводу диспептических нарушений назначался Полисорб МП в соответствии с инструкцией по применению препарата. На фоне лечения энтеросорбентом продолжительность симптомов дисфункции значительно сокращалась (табл. 2).

Так, пациенты, получавшие Полисорб МП, на тошноту жаловались в среднем $5,22 \pm 1,36$ суток, в то время как пациенты без энтеросорбции страдали от тошноты более 9 суток. Рвота у пациентов 1-й группы купировалась в 3 раза быстрее — в среднем через 2 суток. Чуть дольше, до 4-х суток, у пациентов сохранялись отрыжка и изжога; у пациентов контрольной группы указанные симптомы продолжались до 8 и 5 суток соответственно.

Самыми продолжительными симптомами стали сохраняющиеся горечь во рту, боли в животе и сухость слизистых оболочек ротоглотки — около 7 суток, но у пациентов, не получавших энтеросорбенты, указанные

Таблица 2

Характеристика продолжительности основных клинических симптомов диспепсии у пациентов с новой коронавирусной инфекцией

Симптомы	Продолжительность симптомов (сут.)		p
	1 группа (n=56)	2 группа (n=26)	
Тошнота	5,22±1,36	9,37±2,44	p<0,05
Рвота	2,16±0,76	6,63±1,15	p<0,05
Отрыжка	4,39±1,02	8,57±2,42	p<0,05
Изжога	4,87±0,55	5,42±1,03	
Горечь во рту	7,51±2,28	9,34±2,31	
Боль в животе	6,44±2,07	8,50±2,00	
Диарея	2,94±0,46	7,19±1,25	p<0,05
Сухость слизистых оболочек полости рта	7,18±1,04	9,13±1,46	

симптомы продолжались значительно дольше — около 9 дней.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Диспептические нарушения у пациентов с новой коронавирусной инфекцией встречаются у каждого третьего больного (32,2%), всегда характеризуются появлением тошноты, часто (73,2%) сухостью слизистых оболочек ротоглотки, сопровождаются болью в эпигастрии и верхних отделах живота (46,3%). Изменения вкусовых ощущений (у 30,5% больных со среднетяжелыми

и тяжелыми формами инфекции) в основном касались снижения восприятия сладкого и повышенной чувствительностью к соленому.

Использование препарата Полисорб МП в комплексной терапии новой коронавирусной инфекции у пациентов с желудочно-кишечной дисфункцией достоверно ($p < 0,05$) сокращает продолжительность тошноты, рвоты, отрыжки, диареи, что значительно улучшает самочувствие пациентов и, что самое главное, способствует приверженности проводимой терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Supotnitskiy M. V. Novel coronavirus SARS-CoV-2 in the context of global epidemiology of coronavirus infections // Journal of NBC Protection Corps. — 2019. — V. 4. — №1. — P. 32–65. <https://doi.org/10.35825/2587-5728-2020-4-1-32-65>.
2. Xiao F., Tang M., Zheng X., Liu Y., Li X., Shan H. Evidence for gastrointestinal infection of SARS-CoV-2 // Gastroenterology. — 2020. DOI: <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2020.02.055>.
3. Временные методические рекомендации: Профилактика, диагностика и лечение новой коронавирусной инфекции (COVID-19), 2020.

АВТОРСКАЯ СПРАВКА

Орлова Светлана Николаевна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой инфекционных болезней, эпидемиологии и дерматовенерологии ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» МЗ РФ; e-mail: orloff3.dok@mail.ru.
 Дудник Оксана Валентиновна — кандидат медицинских наук, доцент кафедры инфекционных болезней, эпидемиологии и дерматовенерологии ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» МЗ РФ; e-mail: dudnik_oks@mail.ru.
 Колосова Мария Александровна — ассистент кафедры инфекционных болезней, эпидемиологии и дерматовенерологии ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» МЗ РФ; врач-инфекционист, Областное бюджетное учреждение здравоохранения «1-я городская клиническая больница» г. Иваново; e-mail: maska-koks@mail.ru.
 Лебедев Сергей Евгеньевич — ассистент кафедры инфекционных болезней, эпидемиологии и дерматовенерологии ФГБОУ ВО «Ивановская государственная медицинская академия» МЗ РФ; врач-инфекционист высшей категории, Областное бюджетное учреждение здравоохранения «1-я городская клиническая больница» г. Иваново.
 Земсков Дмитрий Иванович — врач-инфекционист, заведующий инфекционным отделением, Областное бюджетное учреждение здравоохранения «1-я городская клиническая больница» г. Иваново.
 Попилов Михаил Андреевич — генеральный директор АО «Полисорб», Челябинская область, г. Копейск; e-mail: info@polisorb.com.

УДК: 618.396

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ НЕВЫНАШИВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ

А. С. Бахтина, И. Г. Арндт, Ю. А. Петров

Аннотация. В статье рассмотрены основные иммунологические особенности нормально протекающей беременности и патогенетические механизмы при репродуктивных потерях. Иммунологические нарушения могут быть причиной невынашивания беременности. В статье показано, что основным патогенетическим звеном является дисбаланс про- и противовоспалительных цитокинов, и клеток, их продуцирующих.

Проведен обзор лекарственных препаратов, используемых для лечения иммунологических причин невынашивания. Более детальное изучение этого вопроса необходимо для определения нового подхода к профилактике и терапии невынашивания беременности.

Ключевые слова: невынашивание беременности, иммунологическая патология, цитокины, цитокиновая регуляция.

IMMUNOLOGICAL ASPECTS OF PREGNANCY LOSS

A. S. Bakhtina, I. G. Arndt, Yu. A. Petrov

Annotation. The review examines the main immunological features of normal pregnancy and pathogenetic mechanisms in reproductive losses. Immunological disorders can be a cause of miscarriage. The article shows that the main pathogenetic link is an imbalance of pro- and anti-inflammatory cytokines and cells

that produce them. A review of drugs used to treat immunological causes of miscarriage is provided. A more detailed study of this issue is necessary to determine a new approach to the prevention and treatment of miscarriage.

Keywords: miscarriage, immunological pathology, cytokines, cytokine regulation.

Частота встречаемости привычного невынашивания беременности составляет в популяции 2–5% от общего числа беременностей. Согласно статистике, после двух выкидышей вероятность повторного выкидыша составляет 25%, после трех — 45%, при наличии данных о четырех и более выкидышах — 54% [1]. Основная трудность в определении непосредственной причины преры-

вания беременности связана с тем, что невынашивание является многофакторным процессом, в котором одни факторы могут иметь первостепенное значение, а другие будут являться фоном [2]. На практике в конкретном клиническом случае разьединить их бывает достаточно сложно. Некоторые исследователи полагают, что причиной невынашивания беременности является недооценка

иммунологической природы репродуктивных нарушений. Актуальность проблемы обоснована отсутствием адекватных средств терапии, что требует более детального изучения этиологических и патогенетических факторов данной патологии. В обзоре рассмотрены основные иммунологические особенности нормально протекающей беременности и патогенетические механизмы при репродуктивных потерях [3].

В последние годы механизмы преждевременного прерывания беременности все чаще объясняются нарушением иммунобиологических взаимоотношений организмов матери и плода.

По данным современных исследований, процессы имплантации и плацентации требуют развития сильной воспалительной реакции, которая создает условия для повреждения тканей эндометрия, трансформации эпителия матки, удаления продуктов обмена и формирования кровеносных сосудов, необходимых для адекватного функционирования фетоплацентарного кровообращения. Следовательно, первый триместр является провоспалительной фазой. Провоспалительная направленность иммунных реакций обуславливает активацию и повышение адгезивности эндотелия, что может приводить к нарушению лейкоцитарно-эндотелиальных взаимодействий [4].

Целью исследования явилось изучение современных иммунологических аспектов невынашивания беременности.

Поскольку уже сформированная система «мать — плод — плацента» определяется симбиотическими отношениями, индукция противовоспалительного иммунного ответа является преобладающей иммунологической функцией. Третий триместр характеризуется притоком иммунных клеток в ткань миометрия, способствующих сокращению матки в родах. Таким образом, беременность сочетает как провоспалительные, так и противовоспалительные состояния, в зависимости от ее срока [5]. Так, функциональное состояние сосудистого эндотелия определяет полноценность ангиогенеза ворсинчатого дерева плаценты и инвазии трофобласта и находится в зависимости от цитокиновой регуляции. С наступлением беременности на системном уровне резко усиливается продукция провоспалительных цитокинов клетками фагоцитарного ряда, в конце беременности секреторная активность периферических фагоцитов падает. На локальном уровне отмечается противоположная направленность активности макрофагов: в начале беременности происходило угнетение синтеза провоспалительных цитокинов и хемокинов, а в конце гестации — его усиление.

Цитокиновый баланс у матери детерминирован генетически. Он регулирует ответ на стресс, эндотоксины, отцовские антигены и избирательную экспрессию на трофобласте эмбриональных антигенов. Клетки децидуальной и плацентарной ткани продуцируют широкий спектр цитокинов, участвующих в сдвиге иммунного ответа от Т-х1 к Т-х2. Это обстоятельство делает мать восприимчивой к инфекции, ответ на которую Т-х1-зависим. Увеличение продукции Т-х1 цитокинов является одним из звеньев в инициации самопроизвольного выкидыша.

При физиологической беременности децидуальная оболочка содержит большое количество иммунных клеток, при этом 70% децидуальных лейкоцитов представлены NK-клетками, 20—25% — макрофагами, 1,7% — дендритными клетками, Т-лимфоциты составляют 3—10% от децидуальных иммунных клеток [5].

Активация системы неспецифического иммунитета компенсируется подавлением специфического звена иммунного ответа матери. Уровень иммуноглобулинов в периферической крови и количество субпопуляций Т-лимфоцитов целесообразно сравнивать с показателями цитокинового статуса. Особенно выражены нарушения при сопоставлении цитокинов к нейтрофилам, моноцитам и NK-клеткам [6]. Повышение у беременных с репродуктивными потерями числа Т-хелперов связано, вероятно, с увеличением в периферической крови уровня IL-4, который продуцируется трофобластом, эндотелиальными клетками, Т-лимфоцитами.

Активированные Т-клетки памяти (CD4+, CD8+) способствуют повышенному синтезу цитокинов макрофагами. Известно, что ключевой функцией IL-2 является усиление и поддержание цитотоксической активности субпопуляций Т-лимфоцитов (CD3+CD8+, CD3-CD56+) [7, 8].

Децидуальная оболочка осуществляет секрецию цитокинов Th2-типа (IL-4, TGF- β , IL-10). В норме они осуществляют ингибирование простагландина и цитокиновой продукции моноцитов, регуляцию их активации, Т-клеточной цитотоксичности, и их содержание увеличивается при физиологической беременности. IL-4 запускают каскад трансформации антиген-стимулированных наивных Th-клеток в Th2-эффекторные клетки посредством ингибирования синтеза интерферона и IL-12. TGF- β подавляет инвазию трофобласта и дифференцировку плацентарных клеток, продукцию цитокинов макрофагами. IL-10 необходим для полноценной трансформации Th-0 в Th-2, ингибирует продукцию цитокинов и простагландинов макрофагами. Кроме того, они активируют экспрессию HLA-G-антигена на поверхности трофобласта, который играет существенную роль в плодово-материнской толерантности.

В случае наличия очагов хронического воспаления в эндометрии осуществляется резкая локальная активация гуморальных и клеточных реакций. Как следствие, образуется избыточное количество провоспалительных цитокинов Th1-типа (IL-2, IL-12, IFN- δ , TNF- α). Они осуществляют иммунологическую атаку фетоплацентарного комплекса материнским организмом, сопровождающуюся развитием диссеминированного внутрисосудистого свертывания и локальных микротромбозов в месте плацентации, инфарктов с последующей отслойкой плаценты [9, 10]. Исследования показали низкое содержание IL-10, IL-10-продуцирующих клеток и соотношения Th1 цитокинов/IL-10 у женщин с самопроизвольным абортom. Действие IL-4 и IL-10 направлено на передачу сигналов между иммунными клетками, регуляцию активации и подавление и иммунных, и не иммунных клеток. Пониженный уровень IL-4 и IL-10 вызывает персистирующее воспаление и в зависимости от срока беременности, системных и локальных эффектов, уровня может вести к спектру гестационных осложнений. Помимо этого, TGF- α , IL-10 и IL-4 поддерживают генерацию

регуляторных Т-супрессоров, которые играют важную роль в успешной беременности [11, 12].

Также роль цитокинов заключается во влиянии на биоактивность простагландинов за счет регуляции экспрессии простагландинов в мио- и эндометрии. Было продемонстрировано, что IL-1 усиливает экспрессию рецепторов EP1 и EP3 амниотических WISH-клеток. Особая роль отводится ферменту 15-гидроксипростагландиндегидрогеназе (15-ГПГД), который осуществляет превращение простагландинов в их неактивные 15-кетаметаболиты. При срочных родах активность 15-ГПГД в ворсинках хориона и нижнем маточном сегменте снижается, что способствует увеличению уровня простагландинов, провоцирующих маточные сокращения и раскрытие маточного зева. Было доказано, что уровень активности хориональной 15-ГПГД в амниотических мембранах у женщин с репродуктивными потерями был значительно ниже нормы [13]. На снижение уровня 15-ГПГД оказывают значительное влияние TNF- α и IL-1.

Доказано, что Th1-клетки в значительной степени определяют отсутствие толерантности плода. Их проникновение из крови матери в интерфейс «мать — плод» и синтез ими провоспалительных цитокинов в сочетании с уменьшением или полным отсутствием компенсаторного увеличения противовоспалительных цитокинов может вести к спектру осложнений беременности. Эндометриальные лимфоциты и макрофаги могут быть активированы спермальными антигенами, антигенами эмбриона, трофобласта или бактериальными антигенами. Спермальные антигены и антигены трофобласта стимулируют лимфоциты и макрофаги периферической крови, полученной у женщин со спонтанными абортми, которые, в свою очередь, *in vitro* секретируют факторы, оказывающие повреждающий эффект на развитие эмбриона и пролиферацию трофобласта. Причем у большинства женщин с привычным невынашиванием продуцировались эмбриотоксические и трофобласттоксические факторы в ответ на стимуляцию антигенами репродуктивной ткани. Кроме того, их роль в невынашивании беременности может определяться непосредственно эмбриотоксичным действием IFN- δ и TNF- α . IL-1 и TNF- α регулируют апоптоз трофобластических клеток, биосинтез простагландинов и гормонов, продукцию протеаз. Они задерживают развитие эмбриона на стадии морулы [14]. В крови параллельно регистрируют не только повышенный уровень провоспалительных цитокинов, но и естественных киллеров (NK), однако конкретная роль этих клеток в патогенезе невынашивания еще не доказана [6, 15, 16]. Так, введение IL-2 беременным мышам в рамках эксперимента спровоцировало апоптоз ворсин трофобласта, что гарантированно ведет к прерыванию беременности и гибели плода. А при введении IL-12 после 48-часового инкубационного периода происходило усиление цитотоксического действия лимфоцитов на клетки трофобласта, причем сочетанное применение IL-2 и IL-12 только усиливало литический эффект. При спонтанных родах отмечается увеличение продукции IL-8, который, как принято считать, усиливает миграцию нейтрофилов и локальное содержание простагландина E2. TNF- α провоцирует дисбаланс коагуляционного гемостаза маточно-плацентарного бассейна, что ведет

к тромбозам плаценты и развитию фетоплацентарной недостаточности.

Однако не установлено существенных различий по содержанию в периферической крови основных классов иммуноглобулинов (IgA, IgG, IgM) как показателей гуморального звена иммунитета при физиологически и патологически протекающей беременности. Отмечается незначительная тенденция к повышению уровня IgM у трети женщин с привычным невынашиванием [10, 17].

В последнее время активно обсуждается гуморальная регуляция факторов иммунологической активности. Доказано, что подавлению апоптоза CD56+ NK-клеток и их выживание при беременности поддерживается уровнем ХГЧ. Была установлена отрицательная корреляция между числом активированных лимфоцитов у женщин с репродуктивными потерями и концентрация ХГЧ в сыворотке крови. Это позволяет предположить, что ХГЧ — это эндогенный иммуномодулятор, который принимает участие в активации механизмов формирования иммунологической толерантности к полуаллогенному плоду. Данный факт подтверждается антагонизмом ХГЧ с IL-2 и его антипролиферативной активностью. Поэтому уровень ХГЧ можно рассматривать как диагностический маркер возможного эпизода невынашивания беременности [14, 18].

Также активно дискутируется роль прогестерона. Доказано его взаимодействие с комплементарными рецепторами, которые экспрессируются на поверхности децидуальных клеток и лимфоцитов, за счет чего эти клетки продуцируют прогестерон-индуцированный блокирующий фактор (PIBF), моделирующий иммунный ответ матери. Вследствие этого снижается активность Т-хелперов, но увеличивается активность Th-2, что ведет к понижению синтеза провоспалительных цитокинов и уровня NK-клеток с одновременным повышением противовоспалительного компонента. Указанные реакции осуществляются NK-лимфоцитами, несущими кластер дифференцировки 56 (CD56). Как следствие, происходит блокада воспалительно-цитотоксических процессов. Кроме того, прогестерон выступает в качестве индуктора IL-4, с которым совместно ингибирует реакции Th1 при нормальном течении беременности. В связи с этим уровень прогестерона может рассматриваться и в качестве маркера иммунологической несостоятельности беременности [13, 19]. Эффективность применения экзогенного прогестерона при привычном невынашивании беременности сегодня не подлежит сомнению, но вопросы, касающиеся обоснованности применения у первобеременных женщин в терапии угрозы прерывания, требуют дальнейшего изучения.

В последние годы интенсивно изучаются механизмы терапевтического эффекта препаратов иммуноглобулинов при репродуктивных потерях, проводятся исследования, результаты которых позволяют расширить область применения этих препаратов, определить наиболее информативные иммунологические показатели как системного, так и местного иммунитета. Описано супрессирующее влияние иммуноглобулинов на экспрессию антигенов главного комплекса гистосовместимости класса II и ко-стимуляторных молекул CD80, CD86, то есть их антиген-презентирующую функцию. К числу терапевтических эффектов Ig авторы относят CD95+ (Fas) опосредованный апоптоз Т-, В-клеток и моноцитов. Доказано выраженное

регуляторное воздействие Ig на соотношение субпопуляций NK-клеток, цитокинов Th1/Th2 и их цитотоксическую активность. Исследованием S. K. Lee, J. Y. Kim был продемонстрирован достоверно более высокий уровень мертворождаемости (58% относительно 18% в целевых группах) у женщин, не получавших препараты внутривенных иммуноглобулинов и с доказанным изменением количества лимфоцитов с цитотоксической и регуляторной функцией (повышено число NK-клеток в крови в совокупности с изменением баланса Th1/Th2 клеток) [20, 21].

Одним из факторов, регулирующих формирование иммунотолерантности матери, является кортикостерон-релизинг гормон (КРГ), который участвует в локальном иммунном ответе, вызывая дифференцировку эндометриальной стромы в децидуальную ткань. Более того, он увеличивает апоптоз активированных Т-лимфоцитов путем экспрессии Fas-L на трофобласте, который при физиологической беременности играет важную роль в ограничении иммунного от-

вета, опасного для развивающегося плода. При значительном снижении концентрации Fas-L возникает опасность отторжения плода. Соответственно, недостаток КРГ может стать как источником иммунологических нарушений, так и одним из потенциальных механизмов их коррекции [2, 22].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, иммунологическая реакция организма матери на беременность и развитие толерантности плода — тема, все еще не до конца изученная. На данный момент можно утверждать, что основным патогенетическим звеном является дисбаланс про- и противовоспалительных цитокинов, и клеток, их продуцирующих. Однако более точное понимание механизмов иммунологии беременности и основных нарушений иммунологического статуса позволит определить новые подходы к профилактике и терапии невынашивания беременности, которые принесут пользу в различных клинических ситуациях.

ЛИТЕРАТУРА

1. Судакова О. А., Фролов М. В. Анализ причин невынашивания беременности в urgentной гинекологии // Научно-практический журнал. — 2018. — №2. — С. 149—153.
2. Соснова Е. А., Болевич С. Б., Покаленьева М. Ш. Патологическая роль свободнорадикальных процессов при невынашивании беременности // Архив акушерства и гинекологии им. В. Ф. Снегирева. — 2016. — Т. 3. — №3 — С. 136—140.
3. Киселева А. Н., Бутина Е. В., Исаева Н. В., Зайцева Г. А., Поздеев Н. М., Овчинников В. В. Характер распределения антигенов системы HLA у супружеских пар с репродуктивными расстройствами // Акушерство, гинекология и репродукция. — 2019. — №2. — С. 111—117.
4. Рамазанова Э., Бапаева Г., Ахмедьянова Г., Хожамуратова А., Алишева А. Иммунологические аспекты неразвивающейся беременности в первом триместре гестации // Вестник КазГМУ. — 2017. — №4. — С. 15—18.
5. Левкович М. А., Нефедова Д. Д., Цатурян Л. Д., Бердичевская Е. М. Иммунологические аспекты проблемы невынашивания беременности // Современные проблемы науки и образования. — 2016. — №3. — С. 186.
6. Кречетова Л. В., Тетрашвили Н. К., Хачатрян Н. А., Вторушина В. В., Степанова Е. О., Николаева М. А., Сухих Г. Т. Диагностическая значимость оценки фенотипа лимфоцитов периферической крови женщин с привычным выкидышем // Акушерство и гинекология. — 2015. — №1. — С. 25—31.
7. Иваненкова Н. И. Клинико-иммунологическое обоснование использования транскраниальной электростимуляции при привычном невынашивании беременности // Автореф. дис.... к.м.н.: 14.01.01. — Иваново, 2016. — 24 с.
8. Курлович И. В., Вильчук К. У., Белуга М. В., Зубовская Е. Т., Юркевич Т. Ю., Демидова Р. Н., Митрошенко И. В., Матач Е. А. Неспецифическая резистентность и адаптивный иммунитет у женщин с осложненным течением беременности и репродуктивными потерями // Медицинские новости. — 2019. — №6. — С. 45—49.
9. Дятлова Л. И., Ермолаева Е. И., Глухова Т. Н. Значение изменений цитокинового профиля в патогенезе преждевременного разрыва плодных оболочек при недоношенной беременности // Инновационная наука. — 2015. — №11. — С. 218—221.
10. Макацария А. Д., Бицадзе В. О., Хизроева Д. Х., Акиншина С. В. Тромботические микроангиопатии в акушерской практике. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. — 304 с.
11. Батурина И. Л., Логинова Ю. В., Новоженина В. С., Никушкина К. В., Зотова М. А., Никонова Т. И., Емельянов И. В., Кох Е. В. Изучение CD4+ лимфоцитов разной стадии дифференцировки у женщин с привычным невынашиванием беременности // Медицинская иммунология. — 2017. — №19. — С. 177—179.
12. Мамедалиева Н. М., Курманова А. М., Мошкалова Г. Н., Ким В. Клинико-иммунологические аспекты невынашивания беременности // Вестник Казахского Национального медицинского университета. — 2017. — №2. — С. 1—4.
13. Зубовская Е. Т., Вильчук К. У., Курлович И. В., Белуга М. В., Митрошенко И. В., Юркевич Т. Ю., Демидова Р. Н., Овчинникова Л. В. Диагностика нарушений иммунного механизма у женщин с осложненным течением беременности // Медицинские новости. — 2018. — №5. — С. 11—15.
14. Арабова С. У., Мулкамонова Л. Н. Особенности апоптоза и иммуоэндокринные нарушения у беременных с привычным невынашиванием // Вестник Академии медицинских наук Таджикистана. — 2016. — №2. — С. 54—60.
15. Левкович М. А., Линде В. А., Нефедова Д. Д. Роль про- и противовоспалительных цитокинов и полиморфизма их генов при невынашивании беременности раннего срока // Российский иммунологический журнал. — 2015. — Т. 9. — №3. — С. 125—127.
16. Лебедева О. П., Пахомов С. П., Ивашова О. Н., Старцева Н. Ю., Чурносос М. И. Сигнальные рецепторы врожденного иммунитета в индукции апоптоза при невынашивании беременности ранних сроков // Акушерство и гинекология. — 2015. — №2. — С. 39—43.
17. Курлович И. В., Белуга М. В., Зубовская Е. Т., Митрошенко И. В., Юркевич Т. Ю., Демидова Р. Н. Предполагаемые механизмы невынашивания беременности ранних сроков // Современные перинатальные медицинские технологии в решении проблем демографической безопасности: сборник научных трудов. — Тула: ТулГУ, 2017. — С. 51—58.
18. Кречетова Л. В., Хачатрян Н. А., Тетрашвили Н. К., Вторушина В. В., Степанова Е. О., Голубева Е. Л., Николаева М. А., Сухих Г. Т. Динамика выработки антилейкоцитарных антител к отцовским антигенам при иммунизации аллогенными клетками женщин с привычным выкидышем // Акушерство и гинекология. — 2015. — №3. — С. 16—20.
19. Kaur R., Gupta K. Endocrine dysfunction and recurrent spontaneous abortion: An overview // Int. J. Appl. Basic Med. Res. — 2016. — 6 (2). — P. 79—83.
20. Агнаева А. О., Беспалова О. Н., Соколов Д. И., Сельков С. А., Коган И. Ю. Роль естественных киллеров (NK-клеток) в репродуктивных потерях // Журнал акушерства и женских болезней. — 2017. — Т. 66. — №3. — С. 143—156.
21. Lee S. K., Kim J. Y., Han A. R. et al. Intravenous Immunoglobulin G Improves Pregnancy Outcome in Women with Recurrent Pregnancy Losses with Cellular Immune Abnormalities // Am. J. Reprod. Immunol. — 2016. — №1. — P. 59—68.
22. Петров Ю. А. Здоровье семьи — здоровье нации. Изд. 2-е (перераб. и доп.). — М.: Медицинская книга, 2020. — 320 с.

АВТОРСКАЯ СПРАВКА

ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Ростов-на-Дону (РостГМУ).

Петров Юрий Алексеевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии №2 РостГМУ; e-mail: mr.doktorpetrov@mail.ru.

Арднт Игорь Геннадьевич — ассистент кафедры акушерства и гинекологии №2 РостГМУ.

Бахтина Анна Сергеевна — соискатель кафедры акушерства и гинекологии №2 РостГМУ.

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ И РОДОВ У ЖЕНЩИН С СИНДРОМОМ МАРФАНА

Г. Ю. Спириденко, Ю. А. Петров

Аннотация. Одной из самых частых причин осложнения беременности являются патологии сердечно-сосудистой системы. Редким, но особенно тяжелым состоянием, относящимся к соединительнотканым дисплазиям, считается синдром Марфана. Это заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования, что обуславливает риск передачи его плоду в 50% случаев. Органами-мишенями чаще всего выступают сердце, крупные сосуды эластического типа, органы зрения, опорно-двигательный аппарат. Распространенность данной патологии среди населения не превышает 1:4000 случаев, что объясняет трудности диагностирования данного состояния в раннем детском возрасте и выявления его на ранних стадиях беременности. Этот период жизни женщины является са-

мым опасным вследствие риска развития осложнений (расслоение аорты) со стороны как матери, так и плода, особенно в 3 триместре беременности и раннем послеродовом периоде. Диагностика и адекватная терапия синдрома Марфана бета-адреноблокаторами существенно снижают риски развития осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы и летального исхода. Своевременное определение тактики ведения родов и выбор метода анестезии снижают риски разрыва и расслоения аорты во время 2 периода родов, приводящие к гибели матери и плода.

Ключевые слова: синдром Марфана, беременность, роды, аутосомно-доминантный тип наследования, заболевания соединительной ткани, аневризма аорты, пороки сердца.

FEATURES OF PREGNANCY AND CHILDBIRTH IN WOMEN WITH MARFAN SYNDROME

G. Yu. Spiridenko, Yu. A. Petrov

Annotation. One of the most common causes of pregnancy complications are pathologies of the cardiovascular system. A rare, but especially severe condition related to connective tissue dysplasia is considered Marfan syndrome. This is a disease with an autosomal dominant type of inheritance, which causes the risk of transmitting it to the fetus in 50% of cases. Target organs are most often the heart, large elastic vessels, the visual organ, and the musculoskeletal system. The prevalence of this pathology among the population does not exceed 1:4000 cases, which explains the inability to diagnose this condition in early childhood and subsequent detection of it in early stages of pregnancy. This period of a woman's life is the

most dangerous due to the risk of complications (aortic dissection) for both the mother and the fetus, especially in the 3rd trimester of pregnancy and early postpartum period. Diagnosis and adequate therapy of Marfan syndrome with beta-blockers significantly reduce the risk of developing complications from the cardiovascular system and death. Timely determination of labor management tactics and choice of anesthesia method reduces the risk of aortic rupture and dissection during the 2nd period of labor, which leads to the death of the mother and fetus.

Keywords: Marfan syndrome, pregnancy, childbirth, autosomal dominant type of inheritance, connective tissue diseases, aortic aneurysm, heart defects.

В настоящее время пристальное внимание уделяется беременным женщинам с сопутствующей соматической патологией. Особую группу занимают врожденные заболевания соединительной ткани, в частности, синдром Марфана. Опасность составляют нечастая встречаемость данного патологического состояния (от 1:4000 до 1:6000 человек), высокая смертность и возможность передачи его потомству. Именно поэтому проблема изучения осложнений данного заболевания, возникающих во время беременности и родов, актуальна в работе врача акушера-гинеколога [1].

Цель работы: анализ современных источников литературы, подробно изучающих характер влияния беременности на патологические процессы, происходящие в организме при синдроме Марфана. Поиск наиболее обоснованных в период беременности методов лечения и способов последующего родоразрешения.

Синдром Марфана — генетическое заболевание, передающееся по наследству, характеризуется вовлечением в патологический процесс соединительной ткани, в частности, сердечно-сосудистой системы, опорно-двигательного аппарата и органов зрения. Для определения тактики ведения беременных женщин с данным синдромом необходимо подробно разобраться с его этиопатогенезом [1].

Данное заболевание наследуется по аутосомно-доминантному типу. Только 20% случаев обусловлены спорадической мутацией, а оставшиеся 80% вызваны

наследуемыми (семейными) формами мутаций. В его основе лежит патология биосинтеза белка фибриллина, выполняющего эластическую и сократительную функцию соединительной ткани. В результате этого увеличивается растяжимость соединительной ткани и исчезает возможность выполнения ею физиологических функций. Мутация обнаруживается в длинном плече 15 хромосомы в локусе 15q21, в котором расположен ген *FBN1* [2, 3]. Мутация выявляется в домене, отвечающем за образование связи кальция с фибриллином. При отсутствии связывания с кальцием исчезает устойчивость фибриллина к протеазам, вызывая при этом дестабилизацию микрофибрилл. При этом патологический процесс в одном и том же локусе вызывает проявления разной клинической картины — от скрытой формы, характеризующейся поражением одной системы организма, до генерализованной. Возможно вовлечение в патологический процесс генов *FBN2* или *FBN3*, однако в 80% случаев это поражение гена *FBN1*, из которых 55% составляют точечные мутации, приводящие к замене аминокислоты, 20% — мутации сдвига рамки считывания, 15% — сплайсинговые мутации, 10% — точечные мутации, приводящие к появлению стоп-кодонов [1, 4].

Несмотря на редкую встречаемость выраженных форм синдрома Марфана, составляющих 9 на 1000 больных, существует большое количество женщин со стертыми формами заболевания. Тяжесть таких состояний заключается в том, что они протекают без явной клинической

картины и часто бывают не диагностированы при прегравидарной подготовке, вызывая высокий процент смертности среди этих женщин, так как риск осложнений беременности, родов и послеродового периода у них недооценен [5, 6].

Симптоматика данной патологии очень вариабельна и затрагивает многие системы органов; это обусловлено тем, что белок фибриллин расположен в соединительной ткани различных органов. У преобладающего числа больных наблюдаются поражение сердца и сосудов, что проявляется недостаточностью митрального клапана, поражением эластических структур створок и сухожильных нитей клапана, в 15% случаев развивается аортальная и трикуспидальная недостаточность. Последствием клапанного порока сердца является инфекционный эндокардит. Исход заболевания определяется поражением аорты, характеризующимся формированием аневризмы, расслоения, разрывов в начальной части аорты. При развитии относительной аортальной недостаточности формируется тяжелая левожелудочковая недостаточность и кардиомегалия. При развитии расслаивающей аневризмы аорты с внутрестеночной гематомой наблюдается стойкий болевой синдром и гемодинамические нарушения, исходом которых чаще всего является смерть. Сходные изменения возникают и в легочном стволе, и в других крупных артериях эластического типа [7, 8].

Поражения опорно-двигательного аппарата характерны для 66% пациентов. Они проявляются в виде астенического типа телосложения, высокого роста, долихоцефалии, долихостеномелии, прогнатии, готического неба, деформации грудной клетки, арахнодактилии, сколиозов, протрузии вертлужной впадины, плоскостопия, птичьего лица, дисфункции височно-нижнечелюстного сустава.

Поражение органов зрения проявляется независимо от возраста больного. Самыми распространенными считаются миопия, гипоплазия радужки, цилиарной мышцы и пигментной каймы зрачкового края, эктопия хрусталиков кверху, внутрь или кнаружи. Наиболее часто встречаются изменение калибра сосудов сетчатки, катаракта, зрачковая перепонка, косоглазие, дегенерация. Эктопия хрусталика вызвана патологическими изменениями связочного аппарата и выражается в снижении зрения, плохо корректируемом линзами и очками. Обнаруживается данный патологический процесс в подростковом возрасте и характеризуется двусторонним поражением.

Для диагностики синдрома Марфана на ранних сроках беременности или в момент прегравидарной подготовки, что необходимо для предотвращения развития жизнеугрожающих осложнений, необходимо исследовать ряд диагностических критериев [9].

Опорно-двигательный аппарат. Большими критериями являются: деформации грудной клетки (воронкообразная, килевидная), длина верхнего сегмента тела/длина нижнего сегмента тела менее 0,86, размах рук/длина тела более 1,05, тест запястья и тест большого пальца «+», сколиоз, уменьшение подвижности локтевого сустава менее 170 градусов, плоскостопие, протрузия вертлужной впадины. Малыми критериями являются: повышенная подвижность суставов, готическое небо, изменения прикуса, «птичье лицо» [10].

Органы зрения. Большим критерием является эктопия хрусталика; малыми критериями — плоская роговица 2 типа, увеличение аксиального размера глазного яблока, гипоплазия стромы радужки или цилиарной мышцы.

Сердце и сосуды. Большими критериями являются: дилатация в области корня аорты и расслаивающая аневризма восходящей аорты. Малыми критериями являются: пролапс митрального клапана, дилатация легочного ствола (в случае, если исключены клапанные пороки сердца, стенозирование легочных сосудов в возрасте до 40 лет), кальцификация митрального клапана в возрасте до 40 лет, аневризма и расслоение других частей аорты до 50 лет.

Дыхательная система. Малыми критериями являются спонтанный пневмоторакс, апикальные буллы легкого.

Кожа. Малыми критериями являются рецидивирующие грыжи, стрии вытяжения, не связанные с изменениями массы тела или беременностью.

Центральная нервная система. Большим критерием является эктазия твердой мозговой оболочки в люмбосакральном отделе.

Генетические признаки. Большие критерии: присутствие данных критериев у детей, сибсов или родителей, мутации гена *FBN1*, наследование гаплотипа *FBN1*, сцепленного с диагностированным синдромом Марфана в семье [11, 12, 13].

При этом для постановки диагноза «синдром Марфана» необходимо присутствие по одному большому критерию в двух системах и одного малого критерия в третьей [14].

У женщин с синдромом Марфана период беременности опасен из-за риска развития осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы. В это время резко возрастает вероятность развития прогрессирующего расслоения и разрыва аорты, что обусловлено гемодинамическими изменениями при беременности и возрастающей нагрузкой на сосудистую стенку. Степень риска во время беременности была определена ВОЗ. Согласно «Модифицированной классификации материнского риска во время беременности» при отсутствии до беременности у женщин дилатации аорты устанавливается 1 или 2 степень риска, в зависимости от наличия или отсутствия сопутствующей патологии (низкий и умеренный риск), если диаметр аорты менее 40 мм. При увеличении диаметра аорты более 40 мм (до 45 мм) устанавливается 3 степень риска (высокий риск смертности, значительный — заболеваемости), что является относительным противопоказанием к беременности. В данном случае беременность следует планировать после протезирования восходящей аорты, так как высок риск развития расслоения или разрыва аорты, который приведет к вынужденности оперативного вмешательства во время беременности [15]. Дилатация аорты более 45 мм или прогрессивное расширение корня аорты более 5 мм в год соответствует 4 степени риска (очень высокий риск материнской смертности). Осложнения в данном случае развиваются в 3 триместре беременности, во время родов или в раннем послеродовом периоде. Также следует помнить, что небольшой диаметр аорты — не гарантия безопасности, так как может развиваться быстропрогрессирующая дилатация во время беременности [16]. Этому

способствуют следующие гемодинамические и гормональные факторы.

Во время беременности происходит увеличение частоты сердечных сокращений на 10–20 ударов в минуту, объема циркулирующей крови — на 30–50% с последующим выходом на плато к 32-й неделе беременности. Это приводит к увеличению сердечного выброса к 6–8-й неделе беременности, максимальные значения достигаются к 28–32-й неделе. Увеличение ударного и минутного объема сердечного выброса приводит к росту конечнодиастолического объема и гипертрофии левого желудочка. При этом происходит рост нагрузки на сосудистую стенку, в первую очередь, на аорту. Это приводит к усилению расширения аорты и росту риска расслоения или разрыва [5]. Под влиянием прогестерона происходит увеличение общего периферического сосудистого сопротивления. Также под влиянием прогестерона наблюдаются гистологические изменения аорты, увеличивая риск развития дилатации, разрыва или расслоения [17].

При синдроме Марфана у женщин повышается риск преждевременных родов, послеродовых кровотечений, преждевременного излития околоплодных вод, истмио-цервикальной недостаточности, синдрома задержки плода. Это обусловлено изменением структуры межклеточного вещества соединительной ткани. Истмио-цервикальная недостаточность обусловлена нарушением функционального состояния шейки матки и расширением ее на 2–3 см к середине или концу 2 триместра беременности [14, 18]. Коллагеновые волокна также входят в состав околоплодных оболочек. Слабость коллагеновых структур приводит к преждевременному излитию околоплодных вод, при котором повышается риск детской смертности до 8%. В 15% случаев наблюдается предлежание и низкое расположение плаценты, плохое заживление ран.

Роды являются наиболее опасным периодом для женщины с синдромом Марфана. Это обусловлено тем, что во время схватки происходит сильное сокращение матки, что вызывает выброс в общий кровоток до 0,5 л крови; после ее завершения объем циркулирующей крови (ОЦК) возвращается к исходному значению. Вследствие этого на протяжении всего периода родов происходит пульсирующее изменение ОЦК с резким увеличением до 50% ударного и минутного объема сердечного выброса во время каждой схватки. В период изгнания объем сердечного выброса увеличивается до 75% и доходит до 9 л/мин. При патологических изменениях в аорте данные гемодинамические изменения приводят к расслоению и разрыву аневризмы, что обуславливает 50% смертность. Необходимо учитывать не только диаметр корня аорты, но и степень аортальной регургитации, наличие сердечной недостаточности, нарушений ритма сердца. Однако операция по замене части аорты до беременности может приводить к росту риска развития расслоения и разрыва вышележащих частей аорты [5, 19]. Но Базылевым В. В. и соавт. [6] приведен клинический случай успешной кардиохирургической коррекции у первородящей 36 лет с синдромом Марфана, поступившей в стационар на 27-й неделе беременности с пролонгированием беременности до 38-й недели. Показанием к оператив-

ному лечению были недостаточность аортального клапана 3–4 степени, аневризмы восходящего отдела аорты, синусов Вальсальвы (66 мм) с быстрым увеличением размера корня аорты (12 мм за 9 недель). Женщине было проведено клапансохраняющее протезирование корня аорты по методике Дэвид. Родоразрешение в плановом порядке на 38-й неделе путем кесарева сечения; ребенок родился здоровым, 7–8 баллов по шкале Апгар [6].

Исходя из вышеизложенного, необходимо особое внимание уделять прегравидарной подготовке женщин. При планировании беременности женщина должна получить консультацию кардиолога, генетика, акушера-гинеколога по вопросам вероятности наследования данной патологии ребенком, риска развития осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы во время беременности и родов. При высоком риске необходимо предложить альтернативные пути (суррогатное материнство, усыновление). При наличии 4 степени риска в первом триместре беременности следует поднять вопрос о ее прерывании [17, 20].

Весь период беременности необходимо контролировать гемодинамические показатели, диаметр аорты в различных ее участках, сердечную и клапанную функции. Для этого необходимо проведение трансторакальной эхокардиографии, по данным которой оценивается риск развития осложнений во время беременности и показания для проведения кардиохирургического вмешательства. При выявлении у женщины патологических изменений в аорте необходимо проводить эхокардиографию каждый месяц. Также необходим ежедневный мониторинг частоты сердечных сокращений и артериального давления [17]. Возможно проведение компьютерной томографии (ограниченно, из-за влияния ионизирующего излучения на беременную и плод), магнитно-резонансной томографии (без контрастирования гадолинием, так как он легко преодолевает гематоплацентарный барьер) и трансэзофагеальной эхокардиографии. При очень высокой степени риска развития осложнений и отказе женщины от прерывания беременности необходимы назначение постельного режима в течение всей беременности, постоянный мониторинг гемодинамических показателей и совместное наблюдение с врачами акушером-гинекологом, перинатологом, кардиологом, кардиохирургом, анестезиологом [16].

Для уменьшения риска развития осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы всем беременным с синдромом Марфана показана лекарственная терапия. Назначаются селективные бета-адреноблокаторы, снижающие скорость увеличения диаметра аорты. Необходимо исключить назначение атенолола и пропранолола из-за проникновения через гематоплацентарный барьер и тератогенного влияния на плод. Подобным эффектом обладают ингибиторы ангиотензинпревращающего фактора и блокаторы рецепторов к ангиотензину, что ведет к необходимости исключения их приема в период беременности [21]. Для контроля артериального давления назначается гидралазин. Также следует сократить прием соли и жидкости для нормализации ОЦК. В послеродовой период необходимо пролонгировать терапию бета-блокаторами минимум на 3 месяца [14, 15].

Способ родоразрешения планируется заранее, в зависимости от степени расширения аорты и наличия сердечной недостаточности. При отсутствии патологии сердечно-сосудистой системы возможно родоразрешение через естественные родовые пути с укорочением периода изгнания (вакуум-экстрактор). При этом показано проведение эпидуральной анестезии, однако наличие эктазии твердой мозговой оболочки (65% больных) осложняет проведение данной манипуляции. Необходимо проведение постоянной внутривенной инфузии бета-адреноблокаторов, что снижает риск повышения артериального давления и возникновения гемодинамических сдвигов, а также предотвращает развитие левого синдрома. Для уменьшения напряжения стенок аорты следует придать роженице положение на левом боку или полувертикальное положение. Женщинам со 2, 3 и 4 степенями риска рекомендовано проведение кесарева сечения под общей анестезией [22, 23, 24].

В послеродовом периоде риск гемодинамических нарушений сохраняется в течение шести месяцев, так как в раннем послеродовом периоде происходит декомпрессия нижней полой вены, что служит причиной перераспределения крови в системном кровотоке и резкого увеличения сердечного выброса [11, 15, 25].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, можно сделать вывод, что проблема воздействия изменяющихся в условиях беременности гемодинамических факторов на измененные при синдроме Марфана сердце и аорту остается актуальной. Корректная прегравидарная подготовка, включающая в себя генетическое консультирование, своевременное проведение диагностических мероприятий, а также лечение беременной женщины, значительно снижает риски разрыва аорты и прерывания беременности, что сокращает процент как материнской, так и детской смертности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ватутин Н. Т., Склянная Н. В., Кетинг Е. В. Синдром Марфана // Кардиология. — 2006. — №1. — С. 92—98.
2. Клеменов А. В. Наследственные нарушения соединительной ткани: нерешенные вопросы и дискуссионные проблемы // Медицинский вестник Северного Кавказа. — 2016. — №2. — С. 358—360.
3. Румянцева В. А., Заклязьминская Е. В. Клиническое и генетическое разнообразие наследственных дисплазий соединительной ткани // Клиническая и экспериментальная хирургия. — 2015. — №2. — С. 5—17.
4. Румянцева В. А., Чарчян Э. Р., Заклязьминская Е. В., Ховрин В. В., Рогожина Ю. А., Хачатрян З. Р., Белов Ю. В. Синдром Марфана, вызванный нонсенс-мутацией в гене фибриллина: клиническое применение ДНК-диагностики в хирургии аорты // Клиническая и экспериментальная хирургия. — 2015. — №2. — С. 97—103.
5. Юдаева Л. С., Макацария А. Д. Беременность и родоразрешение у больных с врожденными заболеваниями соединительной ткани (синдромы Марфана, Элерса-Данло, Рендю-Вебера-Ослера) // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. — 2008. — №1. — С. 16—20.
6. Базылев В. В., Россейкин Е. В., Евдокимов М. Е., Патюхина М. А. Клапансохраняющее протезирование корня аорты по методике Дэвид на 27 неделе беременности у 36-летней первородящей пациентки с синдромом Марфана // Хирургия. Журнал им Н. И. Пирогова. — 2018. — №8. — С. 75—77.
7. Нечаева Г. И., Викторова И. А. Синдром Марфана в практике кардиолога: диагностика, лечение, возможность беременности и родов // Кардиология. — 2005. — №12. — С. 79—86.
8. Тер-Галстян А. А., Галстян Ар. А., Давтян А. Р. Болезнь Марфана // Российский вестник перинатологии и педиатрии. — 2008. — №4. — С. 58—59.
9. Фомина И. Г., Макаров И. Э., Прокофьева Е. Б. О своевременной диагностике синдрома Марфана // Клиническая медицина. — 2011. — №79. — С. 52—55.
10. Бочков Н. П., Пузырев В. П., Смирнихина С. А. Клиническая генетика: учебник. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. — 592 с.
11. Викторова И. А., Нечаева Г. И. Синдром Марфана в практике терапевта и семейного врача: диагностика, тактика ведения, лечение, беременность и роды // Русский медицинский журнал. — 2004. — №2. — С. 99—104.
12. Радецкая Л. С. Беременность и мезенхимальные дисплазии (синдромы Марфана, Элерса-Данло, Рендю-Ослера) // Акушерство, гинекология, репродукция. — 2015. — №4. — С. 74—84.
13. Голяновский О. В., Рубинштейн А. М., Страшевич К. В. Ведение беременности и родоразрешение пациенток с синдромом Марфана (случай из практики) // Здоровье женщины. — 2016. — №6. — С. 62.
14. Петров Ю. А. Здоровье семьи — здоровье нации. — М.: Медицинская книга, 2020. — Изд. 2-е (испр. и доп.). — 320 с.
15. Нечаева Г. И., Друк И. В., Логинова Е. Н., Смольнова Т. Ю., Шупина М. И., Викторова И. А., Семенкин А. А., Семенова Е. В. Современные подходы к ведению беременности и родов у пациенток с синдромом Марфана // Медицинский вестник Северного Кавказа. — 2016. — №2—2. — С. 363—368.
16. Друк И. В. Беременность у пациенток с синдромом Марфана: тактика ведения при расширении и диссекции аорты // Лечащий врач. — 2011. — №2. — С. 12.
17. Смольнова Т. Ю., Адамян Л. В. Диагностика и тактика ведения больных с дисплазией соединительной ткани в акушерстве и гинекологии // Российский медицинский журнал. — 2010. — №6. — С. 41—46.
18. Михайлин Е. С., Иванова Л. А., Шило М. М. Первичная диагностика синдрома Марфана у беременной в возрасте 16 лет: клинический случай // Вопросы современной педиатрии. — 2019. — №2. — С. 138—141.
19. Кастрова Е. П., Кузина О. А., Мазуровская О. П., Веккер И. Р., Воронцова Н. А., Журлова О. Н. Клиническое наблюдение беременности у пациентки с синдромом Марфана, перенесшей операцию на сердце // Оренбургский медицинский вестник. — 2015. — №1. — С. 9—11.
20. Доброхотова Ю. Э., Боровкова Е. И. Прегравидарная подготовка и ведение беременности у пациенток с дисплазией соединительной ткани // Гинекология. — 2017. — С. 44—46.
21. Brooke V. S. Angiotensin II blockade and aortic-root dilatation in Marfan's syndrome // N. Engl. J. Med. — 2011. — Vol. 358. — P. 2787—2795.
22. Зильбер А. П., Шифман Е. М., Егорова И. М. Синдром Марфана и беременность: аспекты интенсивной терапии, анестезии и реанимации // Вестник интенсивной терапии. — 1999. — №2. — С. 19—22.
23. Радецкая Л. С., Макацария А. Д. Предоперационная подготовка и тактика ведения пациенток с врожденными заболеваниями соединительной ткани после кесарева сечения // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. — 2016. — №6. — С. 73—77.
24. Репина М. А., Кузьмина-Крутецкая С. Р. Синдром Марфана и беременность // Журнал акушерства и женских болезней. — 2011. — №6. — С. 3—12.
25. Перекальская М. А., Волкова И. И., Останина Ю. О., Лукша Е. Б. Сосудистая патология при наследуемых нарушениях соединительной ткани // Российский кардиологический журнал. — 2013. — №2. — С. 83—88.

АВТОРСКАЯ СПРАВКА

ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» МЗ РФ (РостГМУ), г. Ростов-на-Дону.
Петров Юрий Алексеевич — доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии №2 РостГМУ;
e-mail: mr.doktorpetrov@mail.ru.
Спириденко Галина Юрьевна — соискатель кафедры акушерства и гинекологии №2 РостГМУ.

ЦИФРОВАЯ МЕДИЦИНА ДЛЯ ДЕТСКОЙ ОРТОПЕДИИ

Сарнадский В. Н., генеральный директор ООО «МЕТОС», к.т.н., академик АМТН, лауреат премии Правительства РФ в области науки и техники за 2018 г., г. Новосибирск, metos.org@gmail.com

Современные цифровые технологии создают сегодня принципиально новые возможности для медицины. Их внедрение в практику здравоохранения стремительно меняет способы диагностики и лечения, а также формы взаимодействия врачей с коллегами и, главное, с пациентами.

Одним из примеров цифровой медицины может служить метод компьютерной оптической топографии (КОМОТ), который является одним из направлений 3D-технологий. Метод КОМОТ был разработан в Новосибирском НИИТО в середине 90-х годов прошлого века и обеспечивает достоверную количественную оценку состояния осанки. Он позволяет выявлять и дифференцировать различные отклонения от нормы на ранних стадиях. При этом существенно снижается трудоемкость ортопедического обследования.

Особо эффективное применение метода КОМОТ реализуется при проведении массовых обследований детей и подростков. Нет сомнений, что правильная осанка у детей является одним из главных факторов их полноценного развития и здоровья в зрелом возрасте. Именно в детском возрасте происходит формирование осанки, а поэтому даже начальные формы нарушений осанки и деформаций позвоночника требуют пристального внимания со стороны специалистов. Без этого можно пропустить такое тяжелое ортопедическое заболевание, как сколиоз, опасное своей возможностью прогрессирования, что приводит к ухудшению качества жизни, ограничению в профессиональной деятельности и даже к инвалидности и сокращению продолжительности жизни. Прогрессирование сколиоза зачастую протекает безболезненно для детей и незаметно для их родителей, а эффективность лечения этой патологии во многом зависит от ранней диагностики и своевременного начала лечения. До сих пор за рубежом основным методом выявления сколиоза является скрининг с использованием теста Адамса и простейших приспособлений (типа сколиометра), а для постановки диагноза «сколиоз» обязательно рентгенологическое обследование, что не безвредно для растущего детского организма.

Появившаяся в конце XX века абсолютно безвредная альтернатива рентгену — метод КОМОТ — может без облучения выявлять сколиоз на ранних стадиях и дифференцировать его по типам (структуральный или неструктуральный). За счет чего это происходит? При топографическом обследовании раздетый до пояса пациент встает спиной к топографу, и на его туловище проецируется черно-белое изображение вертикальных параллельных полос. Полосы на теле пациента деформируются, повторяя его форму, и по полученной картине полос компьютер восстанавливает с высокой точностью и пространственным разрешением 3D форму туловища пациента и строит модель его позвоночника. Эта модель позволяет определять угол латеральной асимметрии (LA) — топографический аналог угла по Коббу — и диагностировать сколиоз в любой стадии развития, от начальных до тяжелых форм (от 5 до 150°). При массовых обследованиях данная технология

обеспечивает не только выявление группы риска по деформациям позвоночника (как это делается с помощью теста Адамса и сколиометра), но и дает детальную количественную оценку состояния осанки. По результатам обследования выводится печатная форма, содержащая наглядные графические представления и количественные параметры, документирующие состояние осанки в трех плоскостях. Результаты обследования сохраняются в электронной базе данных и могут быть использованы вместо рентгена для последующей оценки динамики состояния пациента, сокращая облучение пациентов до минимума — рентгенологическое обследование только больных с положительной динамикой по данным КОМОТ. При этом на первичное рентгенологическое обследование рекомендовано направлять больных сколиозом с углом искривления $LA \geq 15^\circ$, а это составляет только 1% от числа выявляемых сколиозов и 0,35% от всей популяции детей и подростков. Остальным пациентам с начальными формами показано топографическое обследование не реже 1 раза в 2 года и ЛФК по коррекции нарушений осанки при необходимости.

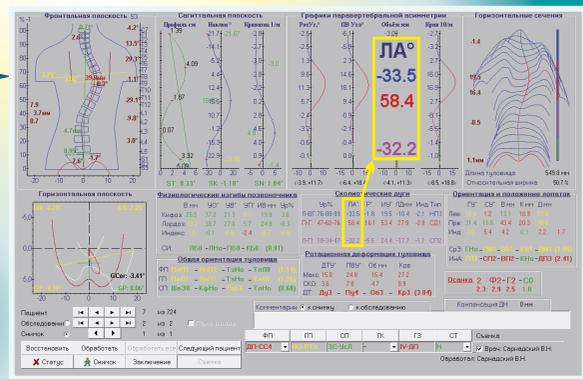
Метод КОМОТ доказал свою эффективность при реализации Новосибирской программы скрининга (2010—2017 гг.), в рамках которой впервые обследовались все школьники города в декретированном возрасте (1, 5, 7, 9, 10-е классы — мальчики, 11-е классы — все дети) с выездом в школы и ежегодным охватом более 45 тысяч школьников. При этом для реализации программы на город с населением более 1,5 млн человек хватило двух топографов ТОДП (по 2 медсестры на каждом топографе). Новосибирская программа скрининга была одобрена X съездом травматологов-ортопедов России, который рекомендовал ее внедрение во всех регионах России. Однако и сегодня в России задача профилактики сколиоза решается путем профосмотров школьников ортопедами. О слабой эффективности такого подхода свидетельствуют опубликованные данные по распространенности сколиоза в России за 2012 год, где получен разброс в 34 раза (от 0,2% в республике Тыва до 7,5% в Самарской области), а среднее значение составило 1,9%. При этом реальная распространенность сколиоза, по нашим данным, составляет 4,5% для искривлений от 9 до 15° и 0,42% — более 15°.

В 2019 году на заседании круглого стола по школьной медицине комитета Государственной Думы по охране здоровья автор выступил с докладом о Новосибирской программе топографического скрининга (<http://www.youtube.com/user/MetosTopography>). Для внедрения подобной программы в регионах РФ необходимо внести изменения в приказ Минздрава России от 10.08.2017 №514н и разрешить регионам заменить (или дополнить) осмотр школьников ортопедом на топографическое обследование с использованием ТОДП.

На наш взгляд, только общенациональная программа топографического скрининга школьников позволит решить задачу профилактики тяжелых форм сколиоза и других деформаций позвоночника.



Лауреат Международной Премии
"ПРОФЕССИЯ-ЖИЗНЬ" в номинации
"За достижения в области науки и
технологии медицины"



Обеспечивает безлучевое обследование пациентов с
3D оценкой состояния осанки и формы позвоночника.

Предназначен для скрининг-диагностики и мониторинга состояния
группы риска, оценки эффективности коррекции нарушений осанки и
лечения больных с патологией позвоночника.

Характеризуется абсолютной безвредностью, большой пропускной
способностью, полной автоматизацией, высокой точностью
построения модели туловища пациентов и оценки сколиоза углом
латеральной асимметрии (ЛА) - топографическим аналогом угла Кобба
- от начальных до грубых форм.

26 ЛЕТ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКИ - 319 ТОПОГРАФОВ ТОДП ПО РОССИИ

Медицинское изделие ТОДП выпускается в соответствии с Регистрационным удостоверением Федеральной службы по надзору в сфере
здравоохранения № ФСР 2011/10456. Декларация о соответствии РОСС RU.АЯ79.Д11742.

630091, г.Новосибирск, ул.Крылова, 31, оф. 54, ООО "МЕТОС". Тел. (383) 325-41-52, 325-41-50, факс 325-41-52, http://www.metos.org, E-mail: metos.org@gmail.com

РЕКЛАМА



**Медицинские
лазерные аппараты Латус**



Современные компактные лазеры с широким спектром
применения.

Мощность 0,1 - 60 Вт
Режим работы импульсный/непрерывный
Длина волны 661, 810, 940, 980, 1470 нм

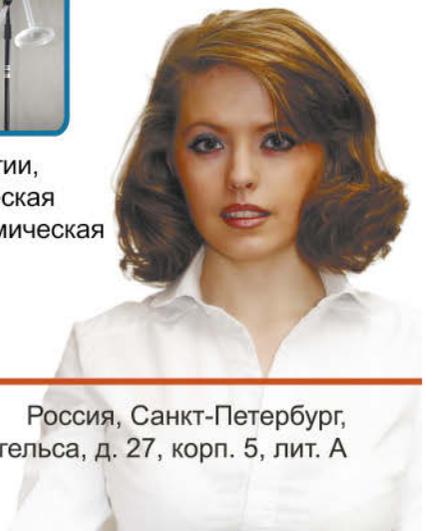


Области применения: косметология, дерматология и сосудистые патологии,
флебология, онкология, гинекология, урология, ЛОР, общая и эндоскопическая
хирургия, нейрохирургия, бронхопульмонология, стоматология, фотодинамическая
терапия, фотомодификация крови, долго заживающие раны.

www.atcus.ru

Тел.: 8 (812) 294-25-32
E-mail: sales@atcsd.ru

Россия, Санкт-Петербург,
пр. Энгельса, д. 27, корп. 5, лит. А



РЕКЛАМА



НОВЫЙ
ФОРМАТ
РЫНКА



ВЕДУЩИЕ
СПИКЕРЫ



ИННОВАЦИОННОЕ
МЕДИЦИНСКОЕ
ОБОРУДОВАНИЕ

9-12.03.2021



ЗДРАВООХРАНЕНИЕ ОХРАНЕНИЕ

ЧЕРНОЗЕМЬЯ 2021

КОНФЕРЕНЦИИ:

Пулмонология

Терапия и ОВП

Хирургия

Организация здравоохранения

Физическая и реабилитационная медицина

Дерматология

Клиническая лабораторная диагностика

Неврология

Трансфузиология

Ревматология

Функциональная диагностика

Кардиология

Травматология

Гигиена

Урология и гинекология

2-100-501 zdrav@veta.ru www.veta.ru

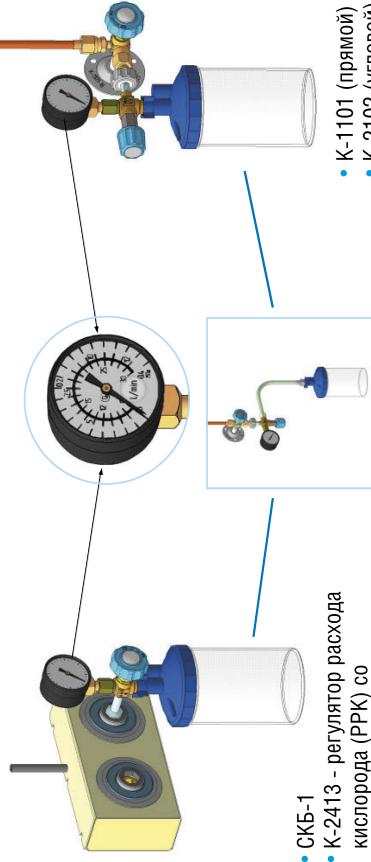
г. Ижевск
e-mail: order@promjet.ru
www.promjet.ru



ДЖЕТ-сделано в России

Варианты присоединения увлажнителя к источнику кислорода

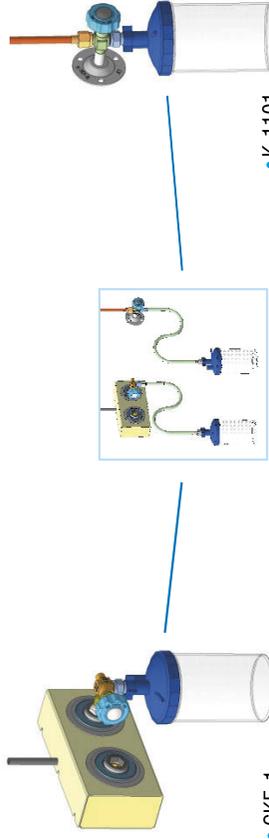
С указателем расхода часового типа на клапане запорном K-2413 (л/мин).
Экономия кислорода. Достоянная замена поплавковому ротаметру.



- СКБ-1
- К-2413 - регулятор расхода кислорода (PPK) со штекером DIN
- Увлажнитель - отделен от РРК с помощью переходников и шланга
- К-1101 (прямой)
- К-2102 (угловой)
- К-2413 с гайкой

Без указателя расхода.

Визуальная регулировка потока **клапаном K-1101 или K-2102**



- СКБ-1
- Клапан K-2102 со штекером DIN
- Увлажнитель отделён от клапана K-1101 (2102)
- К-1101 с переходником под увлажнитель

РЕКЛАМА

предлагает кислородные концентраторы от ведущего мирового производителя

AIRSEP®

ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ КИСЛОРОДНЫЕ КОНЦЕНТРАТОРЫ

VISIONAIR (ВижнЭйр)

Компактный и практически бесшумный концентратор, удобный для использования в домашних условиях. Масса 13,6 кг, производительность 1–5 л/мин. Давление кислорода на выходе 0,6 атм. Потребляемая мощность 290 Вт. Уровень шума 40 дБ. Размеры, см: 52,8x35,8x29,2.



Компания AirSep (США) выпускает медицинские установки, позволяющие автономно производить кислород концентрацией 93±3% производительностью от 50 до 2500 куб. м в сутки и более

ОПЕРАЦИОННО-РЕАНИМАЦИОННЫЕ КИСЛОРОДНЫЕ КОНЦЕНТРАТОРЫ

RELIANT (РЕЛАЙЕНТ)

Обеспечивает работу одного аппарата (наркозного или ИВЛ). Производительность 8 л/мин. Давление кислорода на выходе 3,4 атм. Электропитание 220 В/50 Гц, потребляемая мощность 0,73 кВт/час. Внешний накопитель 227 л.



NEWLIFE (НьюЛайф)

6 моделей, применяются при легочных и сердечно-сосудистых заболеваниях. Базовая модель: производительность 5 л/мин., давление кислорода 0,6 атм. Модели с повышенной производительностью: 8 и 10 л/мин., давление 1,4 атм. Модели могут иметь 2 выхода для двух пациентов.



MZ-30, MZ-30 Plus

Обеспечивают одновременную работу двух аппаратов (наркозных или ИВЛ). Производительность 15 л/мин. Давление кислорода на выходе 3,4 атм. Производительность медвоздуха 40 л/мин. Давление медвоздуха 3,5 атм. Потребляемая мощность 1,1 кВт/час. Внешний накопитель 227 л.



СТАЦИОНАРНЫЕ КИСЛОРОДНЫЕ УСТАНОВКИ



Дополнительно мы предлагаем размещение завода по производству кислорода в блок-контейнере, который имеет все необходимое для автономной работы. Блок-контейнер может устанавливаться в любом удобном месте на территории ЛПУ.

AirSep — оборудование для автономного производства кислорода. Прямые поставки и обслуживание — «ЛайфКор Интернешнл». На всю продукцию имеются регистрационные удостоверения Росздравнадзора и сертификаты соответствия

СОЧЕТАНИЕ ПРАКТИЧНОСТИ И НАДЕЖНОСТИ

2 ГОДА ГАРАНТИИ



HEALTH CARE
UNICOS
URK-800
AUTO REF/KERATOMETER

HEALTH CARE
UNICOS
AUTO CHART PROJECTOR **LED**
ACP-900



ДИСТРИБЬЮТОР В РОССИИ:

ООО «АВЕА» 127015, г. Москва, ул. Новодмитровская, д. 5А, стр. 4, 4-й этаж.
Тел.: +7 (495) 665-40-42 • E-MAIL: AVEA@AVEA.RU • WWW.AVEA.RU