

/ И. С. Сидорова, А. Б. Эдокова, И. О. Макаров и др. // Рос. вестн. акушера-гинеколога. — 2001. — № 2. — С. 45—46.

4. Комиссарова, Л. М. Оптимизация кесарева сечения / Л. М. Комиссарова, Е. А. Чернуха, Т. К. Пучко // Акушерство и гинекология. — 2000. — № 1. — С. 14 — 17.

5. Конкс, С. В. Реакция на родовой стресс симпатико-адреналовой и гипоталамо-надпочечниковой систем молодых первородящих / С. В. Конкс // Акушерство и гинекология. — 1996. — № 1. — С. 41 — 42.

6. Сидорова, И.С. Фетоплацентарная недостаточность: клинико — диагностические аспекты / И.С. Сидорова, И.О.Макаров. — М.: Знание — М, 2000. — 127 с.

7. Intrauterine death and infections during pregnancy / S.R. Moyo, S.A. Tswana, L. Nystrom et al. // Int. J. Gynaec. Obstet. — 1995. — Vol. 51, № 3. — P. 211-218.

8. Localization of placenta growth factor (PLGF) in human term placenta / A. Khalil, X.F. Li, M. Shams, P. Sisi, C.A. Acevedo et al. // Growth factors. — 1996. — Vol. 34, № 13. — P. 243-250.

9. Randomized Placebo-controlled Trial of a 42-Day Tapering Course of Dexamethasone to Reduce the Duration of Ventilator Dependence in Very Low Birth Weight Infants: Outcome of Study Participants at 1-Year Adjusted Age / T. O'Shea Michael, M. Kothadia Jamanada, L. Klinepeter Kurt et. al. // Pediatric. — 1999. — Vol. 104. — P. 15.

УДК 615.33.003.13:617-053.2

Феоктистова Ю.В., Калитина М.В., Поддубный Е.А.

СОВРЕМЕННЫЙ ПОДХОД К АНТИБИОТИКОПРОФИЛАКТИКЕ В ОРТОПЕДИИ И ЧЕЛЮСТНО-ЛИЦЕВОЙ ХИРУРГИИ У ДЕТЕЙ

ГУЗ Краевой клинический центр охраны материнства и детства, г. Владивосток,
ГУ Научно-исследовательский институт медицинской генетики ТНЦ СО РАМН

Российская педиатрия отличается от педиатрии зарубежных стран отсутствие четких инструкций по выбору антибиотиков при различных видах операций у детей.

Целью текущего исследования явилось: создание алгоритма periоперационной профилактики у детей с ортопедической и челюстно-лицевой патологией. Проведено наблюдение за 141 ребенком в возрасте от 9 месяцев до 15 лет, находившихся в отделение детской хирургии Краевого клинического центра охраны материнства и детства за период с 2002 по 2004 год (основная группа) для проведения планового хирургического лечения. В контрольную группу вошли дети, находившиеся в этом же отделении на плановом оперативном лечении с 2000 по 2001 года (132 человека) и получившие курсы антибактериальной терапии после операции в течение 5 дней и более. В основной группе антибактериальные препараты для perioperационной профилактики были назначены с учетом типа оперативного вмешательства и характера факторов риска развития послеоперационных гнойных осложнений (соматических, интраоперационных, госпитальных).

Оценка клинической эффективности в обеих группах проводилась на 2 и 7 сутки после операции. Фармако-экономический анализ был проведен путем сравнения суммарной стоимости лечения больных в обеих группах.

Результаты проведенного исследования позволили отработать алгоритм perioperационной профилактики у детей с ортопедической и челюстно-лицевой патологией с учетом совокупности факторов риска, послеоперационный осложнений, а так же значительно снизить затраты стационара на ведение этой группы больных.

Ключевые слова: антибиотикопрофилактика, ортопедия, челюстно-лицевая хирургия, дети.

MODERN APPROACH TO ANTIBACTERIAL PREVENTIVE MEASURES IN ORTHOPEDY AND MAXILLOFACIAL SURGERY IN CHILDREN

Feoktistova J. V., Kalitina M.V., Poddubny E.A.

The Russian pediatrics differs from pediatrics of foreign countries absence of precise instructions at the choice of antibiotics used in children to prevent postoperative infectious complications.

The purpose of our research was development of algorithm perioperative antibacterial preventive measures in children with an orthopedic and maxillofacial pathology. 141 children in age of from 9 months till 15 years who was treated in children's surgery department of Regional Clinical Center Protection of Maternity and Childhood for the period since 2002 to 2004 (the basic group) was under observation. The control group included children who was treated in the same department for the period since 2000 to 2001 (132 persons) and whose course of antibacterial therapy after operation was longer than 5 days. In the basic group antibacterial drugs for perioperative antibacterial preventive measures have been selected taking into consideration type of operation and character of postoperative infectious complications risk factors (somatic, intraoperative and hospital).

The estimation of clinical efficiency in both groups was carried out on 2 and 7 day after operation. Pharmaco-economic analysis has been carried out by comparison of total cost of patient's treatment in both groups.

Results of our research have allowed to have made algorithm perioperative antibacterial preventive measures in children with an orthopedic and maxillofacial pathology taking into consideration postoperative complications risk factors, and have allowed to minimize expenses of a hospital for management of patients with orthopedic and maxillofacial pathology.

Key words: antibacterial preventive measures, postoperative infectious complications, orthopedics, maxillofacial surgery, children.

ВВЕДЕНИЕ.

Послеоперационная раневая инфекция остается одной из наиболее частых причин развития послеоперационных осложнений и летальности. Необходимость повышения эффективности профилактики послеоперационных гнойных осложнений у детей не вызывает сомнения и особенно актуальна сегодня, в условиях быстро пополняющегося арсенала антибактериальных средств, меняющегося спектра микроорганизмов и их чувствительности к препаратам [5]. Установлено, что, несмотря на строгое соблюдение условий асептики в операционных и перевязочных бактериальной контаминации раны не удается избежать [4,8]. Отечественную педиатрию невыгодно отличает от ряда западных стран отсутствие четких инструкций (или протоколов) по выбору антибиотиков при различных видах оперативных вмешательств у детей [3,10]. В большинстве случаев на сегодняшний момент педиатрические рекомендации по применению антибиотиков экстраполированы с данных, полученных для взрослых пациентов. За небольшим исключением, данных многоцентровых рандомизированных исследований, позволяющих оценить степень достоверности результатов антибиотикопрофилактики у детей не существует [7]. Вопрос антибактериальной защиты у детей в челюстно-лицевой хирургии практически не изучен. Имеются работы по антибактериальной защите в ортопедии, но нет конкретных рекомендаций в отношении сроков введения антибиотика в зависимости от совокупности факторов риска у ортопедических больных. Белобородовой Н.В., Исаковым Ю.Ф., [10] предложен алгоритм выбора антибиотика и длительности антибиотикопрофилактики на примере урологических больных высокой степени риска, однако мы не смогли использовать его у пациентов с ортопедической и челюстно-лицевой патологией. В то же время, учитывая развитие современной реконструктивной хирургии, этот вопрос является достаточно актуальным. Поэтому целью нашей работы являлось: обоснование и дифференцированный подход к профилактике гноино-воспалительных осложнений при проведении реконструктивных плановых операций в ортопедии и челюстно-лицевой хирургии у детей.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Нами проведено наблюдение за 273 детьми, требующими планового хирургического лечения, в возрасте от 9 месяцев до 15 лет, находившихся в отделение детской хирургии Краевого клинического центра охраны материнства и детства за период с 2000 по 2004 год (основная группа – 141 пациент, контрольная – 132.). Критериями отбора являлись: отсутствие воспалительных изменений в анализах крови и мочи, обострения хронических заболеваний в момент поступления и накануне опе-

рации, исключались дети, перенесшие острые респираторные заболевания (ОРВИ) в течение последнего месяца, а также пациенты с длительным более 5 дней пребыванием в стационаре перед операцией.

Опираясь на принципы классификации общехирургических вмешательств, все проведенные операции у наблюдавшихся детей обеих групп были разделены на две подгруппы:

А. К чистым операциям отнесены все плановые ортопедические операции (основная группа 76 детей, контрольная – 72).

Б. К контаминированным операциям относили операции на ротоглотке (основная группа 65 детей, контрольная 60).

В основной группе антибактериальные препараты для периоперационной профилактики, продолжительность введения определены с учетом типа оперативного вмешательства и характера факторов риска развития послеоперационных гнойных осложнений (соматических, интраоперационных, госпитальных). Суточная доза рассчитывалась на килограмм массы тела ребенка в соответствии с рекомендациями производителя (максимальная доза), первое введение антибиотика осуществлялось за 30 минут до начала операции внутривенно в объеме 2 суточной возрастной дозы, кратность введения зависела от периода полуыведения препарата, продолжительности операции.

Критерии выбора антибактериальных препаратов:

- Активность в отношении основных возбудителей послеоперационных осложнений.
- Хорошее проникновение в ткани – зоны риска инфицирования.
- Низкая токсичность.
- Отсутствие взаимодействия со средствами для наркоза.
- Достаточно продолжительный период полуыведения, достаточный для проведения операции.
- Оптимальность с позиции стоимость/эффективность.

Для проведения антибактериальной защиты у детей с ортопедической и челюстно-лицевой патологией нами были разработаны алгоритмы, которые включали в себя бальную систему оценки интраоперационных и соматических факторов риска в зависимости от их значимости и позволили дифференцированно подходить к выбору антибактериального препарата и продолжительности антибактериальной защиты.

Для оценки анамнестических и клинических особенностей детей основной группы анализу подвергались истории развития детей (Ф. № 112У), истории болезни. Проанализированы: преморбидный фон, перенесенные и сопутствующие соматические заболевания, при этом особое внимание уделялось заболеваниям, представляющим факторы

риска в плане развития послеоперационных инфекционных осложнений. При сборе анамнестических данных обращалось внимание на перенесённые ранее оперативные вмешательства, учитывался характер и объём оперативных вмешательств и особенности течения послеоперационного периода, антибактериальный анамнез. Пациентам проведено общеклиническое обследование, включающее осмотр педиатра, хирурга, ЛОР-врача, лабораторные исследования: клинический анализ крови, общий анализ мочи, ряд основных биохимических показателей крови (AST, ALT, креатинин, мочевина, общий белок). В процессе выполнения работы проведено изучение бактериальной обсемененности всех детей с контаминированными ранами. Непосредственно перед операцией производился забор мазков из зева и носа для проведения бактериологического исследования с определением чувствительности к антибиотикам.

Оценку клинической эффективности в обеих группах проводили на 2 и 7 сутки после оперативного вмешательства. Течение послеоперационного периода оценивалось с учетом общего состояния, местной клинической картины, температурной кривой, болезненности раны, лабораторных показателей. В качестве критериев эффективности антибактериальной профилактики оценивалось количество раневых и нераневых послеоперационных осложнений.

Фармакоэкономический анализ. В связи с тем, что конечные клинические результаты исследования в обеих группах были одинаковы, сравнение сводилось к оценке суммарной стоимости лечения в первой и второй группах.

При проведении данного исследования учитывались:

- Затраты на закупку лекарственных препаратов
- Стоимость вспомогательных материалов для проведения инъекций (шприцы, системы для инфузий)
- Стоимость препаратов, применяемых для лечения возникших неинфекционных осложнений
- Результаты исследования и их обсуждение.

Результаты и обсуждение. Проведенный до операции анализ факторов риска развития послеоперационных гнойных осложнений, имеющих связь с соматическим состоянием детей в обеих группах показал, что среди обследованных пациентов практически каждый второй ребенок имел хронические очаги инфекции, у каждого пятого имелось нарушение питания, каждого четвертого можно было отнести к группе часто болеющих детей (ЧБД). По структуре соматических факторов риска достоверных различий между группами не выявлено.

Следует отметить, что при каждом виде хирургической патологии (ортопедические или челюстно-лицевые операции) зачастую преобладали те или иные анамнестические факторы риска (Рис. 1. Сравнительный анализ соматических факторов риска у детей с ортопедической и челюстно-лицевой патологией). Как видно на рисунке 1, у детей с пороками развития ротовоглотки по сравнению с ортопедическими больными чаще встречались дефицит

массы тела и хроническая ЛОР-патология и, как правило, это были дети раннего возраста.

Среди интраоперационных факторов риска особое внимание заслуживали следующие: применение инородных материалов ($15,0 + 3,49\%$ – в основной и $15,2 + 3,58\%$ – в контрольной); длительные по времени операции (2 ч. и более) ($11,3 + 1,99\%$ – в основной и $11,4 + 2,33\%$ – в контрольной); повышенная кровопотеря (более 400 мл) $17,0 + 2,38\%$ в основной группе и $15,2\% + 2,72$ в контрольной ($p > 0,05$). Причем, как видно на рисунке, у ортопедических больных степень интраоперационного риска была выше, чем у детей с пороками развития ротовоглотки (Рис.2. Сравнительный анализ интраоперационных факторов риска у детей с ортопедической и челюстно-лицевой патологией).

Большинство обследованных больных имели сочетание соматических, госпитальных и интраоперационных факторов риска, причём в $74,5 + 3,6\%$ в основной группе и в $68,2 + 4,1\%$ в контрольной случаев имело место сочетание двух и более факторов ($p > 0,05$). Таким образом, по совокупности факторов риска послеоперационных инфекционных осложнений между детьми основной и контрольной групп достоверных различий не выявлено.

У детей контрольной группы в $67,9\%$ случаев получен рост микрофлоры, в основном высеивался *S. aureus*, *S. epidermididis* в 87% случаев чувствительные к исследуемым антибиотикам (цефазолин, амоксициллин, цефотаксим, цефтриаксон). У одного ребенка из зева выделен *P. mirabilis*, еще у одного – *Moraxella*, чувствительные к цефотаксиму, цефтриаксону, амоксицилаву, ципрофлоксацину.

Таким образом, в каждой группе больных, кроме факторов риска, обусловленных типов хирургического вмешательства, имелось сочетание двух и более соматических факторов риска развития послеоперационных инфекционных осложнений, что было учтено нами при выборе антибиотика для профилактики.

Так, в первой подгруппе основной группы («чистые» операции) только 21 из 76 больных не имели типичных факторов риска развития инфекции и у 13 из них имелись только интраоперационные, а сами оперативные вмешательства были отнесены к малотравматичным (I степень риска). Этим детям для антибиотикопрофилактики был выбран цефазолин в режиме однократного введения.

У остальных пациентов из этой подгруппы (55 человек) имелось сочетание соматических, интраоперационных и госпитальных факторов риска, отягощенный антибактериальный анамнез, операции являлись более травматичными и, несмотря на чистый тип хирургического вмешательства, им perioperative назначался цефуроксим.

При «контаминированном» типе операции, где высок риск смешанной инфекции, в том числе анаэробной, для профилактики применялся амоксициллин/клавуланат (амоксицилав). Наличие пероральной формы антибиотика, а так же ее хорошая биодоступность позволили сократить количество инъекций.

Курс антибактериальной защиты рассчитывался в зависимости от степени травматичности операции, нутритивного статуса ребенка в соответствии с отработанными алгоритмами.

Ретроспективный анализ историй болезни, показал, что пациентам контрольной группы (ортопедические больные, больные с пороками развития ротовой полости) в послеоперационном периоде был проведен профилактический курс антибиотикотерапии до 7 дней. Используемые антибактериальные препараты: ампиокс, оксациллин, гентамицин, цефазолин, цефотаксим (клафоран), амоксициллин/клавуланат (амоксиклав), линкомицин, комбинации цефотаксим (клафоран)/гентамицин, оксациллин/гентамицин в возрастных дозировках. Причем только в 21,1% антибиотик был назначен до операции.

Оценка клинической эффективности показала: Послеоперационные гнойные осложнения зарегистрированы в основной группе в 0,7% (1 случай) и в 3% в контрольной (4 случая). В основной группе послеоперационное осложнение отмечено у одного ребенка, прооперированного по поводу полной расщелины твердого и мягкого неба на фоне отягощенного соматического фона и антибактериального анамнеза. В контрольной группе два случая (2,8%) осложнений у детей с ортопедической патологией (чистыми ранами) и два (3,3%) при пороках развития ротовой полости (контаминированными ранами), причем всем им антибиотик был подключен только в послеоперационном периоде.

У 32-х (24,2%) детей контрольной группы осложнения носили неинфекционный характер (в контрольной группе у 31 ребенка развился диспептический синдром, и у одного была отмечена аллергическая реакция на введение антибиотика), соответственно в основной количестве неинфекционных осложнений значительно ниже (3 случая (2,1%) в виде диспептического синдрома). Явления диспепсии развивались к 5 – м суткам после операции на фоне длительного введения антибактериальных препаратов.

Средняя продолжительность введения антибактериального препарата при чистых операциях составила $1,74 \pm 0,21$ суток в основной группе и $4,59 \pm 0,24$ в контрольной, при контаминированных операциях $3,10 \pm 0,69$ в исследуемой $6,0 \pm 0,89$ суток в контрольной.

Фармакоэкономический анализ показал, что больные в контрольной группе получали дополнительно значительно больше не только антибактериальных препаратов, но и медикаментов, не относящихся к группе антибиотиков. Учитывая сравнительно одинаковую тяжесть состояния больных, это можно объяснить традиционно продолжительными курсами антибактериальной защиты, усиливанием инфузионной терапии, дополнительным назначением антигистаминных препаратов, муколитико-протекторов и эубиотиков при возникновении диспептического синдрома и аллергических реакций.

Следовательно, общая стоимость лечения в основной группе и группе сравнения существенно отличаются. Суммарная стоимость периооперационной антибиотикопрофилактики на одного больно-

го основной группы составила 48960,3 рублей, в группе сравнения – 122754,3 рублей, что на 61% больше.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ клинической эффективности антибиотикопрофилактики показал, что используемые нами антибиотики подтвердили свою эффективность и безопасность. Модифицированные и отработанные на практике алгоритмы позволили рассчитать длительность антибактериальной защиты у ортопедических больных и у детей с челюстно-лицевой патологией. Адекватно подобранный курс антибиотиков с учетом совокупности факторов риска послеоперационных осложнений позволил сократить продолжительность введения антибактериальных препаратов, снизить количество послеоперационных осложнений, сократить затраты стационара, что свидетельствует о преимуществе метода индивидуального подхода к антибактериальной защите у детей с ортопедической и челюстно-лицевой патологией.

ЛИТЕРАТУРА.

1. Белобородова Н.В. Эффективность современных режимов антибиотикопрофилактики на основе цефалоспоринов II поколения (сравнительное исследование с фармакологическим и экономическим анализом) / Н.В. Белобородова, А.В. Бирюков // Детская хирургия. -1999.- № 4. – С. 6-9.
2. Белобородова Н.В. Антибактериальная защита при реконструктивных операциях высокого риска у детей // Детская хирургия.- 1997. -№ 1.- С. 17-23.
3. Богданов М.Б. Влияние «антибактериального анамнеза» на устойчивость возбудителя / М.Б. Богданов, Т.В. Черненская // Клиническая фармакология и терапия.- 2000.- №9(2).- С. 33-35.
4. Гостищев В.К. Пути и возможности профилактики инфекционных осложнений в хирургии / В.К. Гостищев, В.В. Омельяновский // Хирургия. -1997.- № 8. – С.11-15.
5. Гостищев В.К. Пути и возможности профилактики инфекционных осложнений в хирургии / Рациональные подходы к профилактике инфекционных осложнений в хирургии: Метод. рекомендации. – М.: Универсум паблишинг, 1997. – С. 2-12.
6. Гуляев А.Е. Антибиотикопрофилактика в хирургии / А.Е. Гуляев, С.В. Лохвинский, В.Г. Ширинский // М.: Триада Х, 2004.- 125 с.
7. Деллинджер Э.П. Длительность антибиотикотерапии у хирургических пациентов // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия.- 2000. -T2. -№ 3.- С. 63-67.
8. Деллинджер Э.П. Профилактическое применение антибиотиков в хирургии // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. - 2001.-T2. -С. 114-115.
9. Исаков Ю.Ф. Сепсис у детей / Ю.Ф. Исаков, Н.В. Белобородова // М.: Издатель Мокеев, 2001.- 368 с.
10. Ковалев С.В. Профилактика нагноения «чистых» операционных ран в травматологии и орто-

педии / С.В. Ковалев, В.А. Андрианов, Н.Н. Мишустина, В.Н. Мишустин. // Человек и его здоровье (сб. научных работ). - Курск.- 2000. -Вып.3.- С. 114-115.

11. Anonymous Antimicrobial prophylaxis for orthopedic surgery // Drug-Ther-Bull.-2001, Jun.- Vol. 39.-№6.-P. 43-6.

12. Subirana F.X. Profilaxis antibiotica en cirugia oncologica faringolaringea: ceftriaxona versus

clindamicina + gentamicina. [Antibiotic prophylaxis in oncology Acta-Otorrinolaringol-Esp] / F.X. Subirana, J. Lorente, M. Perez, J.L. Quesada, J. Grasa, P. Fortuny, J. Rosello, P. Quesada // Eur-Rev-Med-Pharmacol-Sci. - 2001, Mar.- Vol.52.- №2.- P. 142-5.

13. Zakirullah. Post-tonsillectomy and adenotonsillectomy morbidity & complications at District Headquarter Hospital Daggar // J-Ayub-Med-Coll-Abbottabad.- 2001, Jul-Sep.- Vol. 13.- №3.- P. 4-6.

УДК: 612.017.1+616] – 053

**Г.И.Бишарова, И.К.Богомолова, А.С.Бишарова, Н.В.Маслова,
Е.А.Шипулина, Е.Ю.Огнева**

**ПОКАЗАТЕЛИ ИММУНИТЕТА И ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ
У ДЕТЕЙ СЕВЕРА ЗАБАЙКАЛЬЯ**

**ГУЗ Областной консультативно-диагностический центр для детей (Чита)
Читинский филиал ГУ НЦ МЭ ВСНЦ СО РАМН (Чита)**

Анализ результатов исследований иммунологического статуса детей севера Забайкалья позволил выявить закономерности, лежащие в основе формирования экологически обусловленных иммунопатологических состояний. Проживание в неблагоприятной климатической зоне изменяет реактивность организма ребенка, способствует увеличению заболеваемости. Показатели здоровья формируются под воздействием комплекса социально-биологических, медико-социальных и экологических факторов.

Ключевые слова: иммунитет, заболеваемость, дети, север

**IMMUNE INDEXES AND MORBIDITY RATE
IN CHILDREN OF NORTH ZABAYKALIA**

G.I.Bisharova, I.K.Bogomolova, A.S.Bisharova, N.V.Maslova, E.A.Shipulina, E.U.Ogneva

**Regional children's consulting-diagnostic centre (Chita)
Chitinsky department of government enterprises Scientific center of medical ecology of West-Siberian
scientific center of Siberian Unit RAMS (Chita)**

The analysis of immunologic status studies in children of north Zabaykalia revealed regularities, lying on the base of formation of immunopathologic conditions. Living in unfavorable climatic zone changes reactivity of child's body, contributes to increase of morbidity rate. Health indexes are formed under the influence of the social-biological, medico-social and ecological factors.

Key words: immunity, morbidity, children, north

Иммунная система - один из важнейших механизмов адаптации организма и мощный фактор, направленный на сохранение его антигенного гомеостаза.

Особенность иммунной системы ребенка состоит в том, что она находится в стадии формирования и развития. Это и определяет своеобразие ее реагирования на антигенную стимуляцию [6].

Дети, отличающиеся незрелостью и лабильностью иммунной системы более сложно, чем взрослые проходят адаптацию к новым климато-географическим условиям. Эта адаптация проходит с более выраженным изменениями иммунитета, сопровождающимся нарушением компенсаторных механизмов и повышенной заболеваемостью [1,3,4].

Иммунная система обеспечивает не только защиту от инфекции, но и в основном выполняет функцию контроля и поддерживания антигенного гомеостаза органов и тканей. Как и все функцио-

нальные системы организма, иммунная система, обладая определенной автономностью и способностью к саморегуляции, тесно связана с деятельностью нервной, эндокринной и других систем организма, между ними существует определенная зависимость и взаимовлияние.

Разнообразные изменения окружающей среды (холод, загрязнение атмосферы и т.д.), питание, прививки, многочисленные инфекции - все это оказывает существенное влияние на иммунологический аппарат, который в соответствии с изменением условий жизни определенным образом перестраивает свою деятельность. Эти изменения не только входят в состав общих сдвигов физиологических систем ребенка, но и зависят от них, а по своему биологическому значению являются адаптационными. Поэтому можно согласиться с Петровым Р.В. [4], что отдельные механизмы естественного иммунитета, чрезвычайно тонко реагируя на