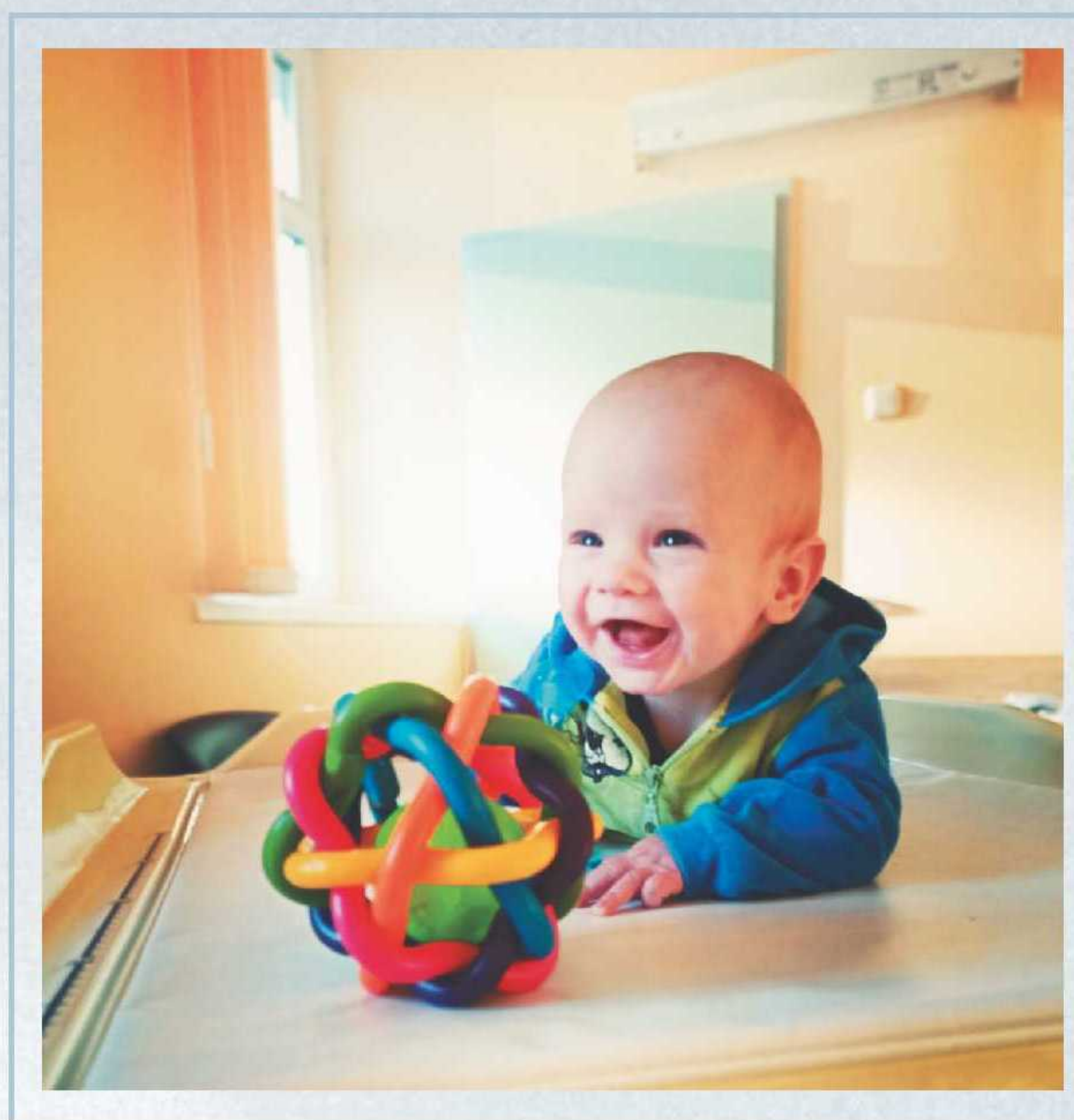




СОВРЕМЕННЫЕ ПЕРИНАТАЛЬНЫЕ МЕДИЦИНСКИЕ ТЕХНОЛОГИИ В РЕШЕНИИ ПРОБЛЕМ ДЕМОГРАФИЧЕСКОЙ БЕЗОПАСНОСТИ



СБОРНИК НАУЧНЫХ ТРУДОВ
выпуск 13

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ

Государственное учреждение
РЕСПУБЛИКАНСКИЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЦЕНТР
«МАТЬ И ДИТЯ»

СОВРЕМЕННЫЕ ПЕРИНАТАЛЬНЫЕ
МЕДИЦИНСКИЕ ТЕХНОЛОГИИ
В РЕШЕНИИ ПРОБЛЕМ
ДЕМОГРАФИЧЕСКОЙ БЕЗОПАСНОСТИ

СБОРНИК НАУЧНЫХ ТРУДОВ

Основан в 2008 году

Выпуск 13

Минск
2020

Настоящий сборник научных трудов состоит из публикаций, в которых изложены актуальные вопросы акушерства, гинекологии, педиатрии, неонатологии, медицинской генетики. Сборник включен в перечень научных изданий Республики Беларусь для опубликования результатов диссертационных исследований по медицинской отрасли науки, научные направления – акушерство и гинекологии, педиатрии, генетика (vak.gov.by/node/5921). В сборнике представлены новые высокотехнологичные методы медицинской профилактики, диагностики и лечения перинатальной, акушерской, гинекологической, педиатрической и генетической патологии, направленные на укрепление демографической безопасности в Республике Беларусь. В сборнике изложены современные подходы к проблемам невынашивания беременности, особенностям беременности и родов у женщин со злокачественными новообразованиями, трансплантированными органами и тканями. Рассматриваются вопросы нефрологии, пульмонологии, неврологии, эндокринологии, функциональной и лучевой диагностики у детей. Отражены актуальные аспекты диагностики врожденных и наследственных болезней.

Сборник предназначен для врачей-акушеров-гинекологов, врачей-педиатров, врачей-неонатологов, врачей-неврологов, врачей-генетиков, иных врачей-специалистов, организаторов здравоохранения, научных работников и студентов медицинских университетов.

Редакционная коллегия:

Улезко Е.А., д-р мед. наук, доц. (председатель),
Курлович И.В., канд. мед. наук, (заместитель председателя)

Редакционный совет:

Вильчук К.У., канд. мед. наук, доц.,
Давыденко О.Г., д-р биол. наук, проф.,
чл. кор. НАН Беларуси,
Девялтовская М.Г., д-р мед. наук,
Кужир Т.Д., д-р биол. наук,
Михалевич С.И., д-р мед. наук, проф.,
Наумчик И.В., канд. мед. наук,
Парамонова Н.С., д-р мед. наук, проф.,
Пересада О.А., д-р мед. наук, проф.,
Почкайло А.С., канд. мед. наук, доц.,
Прибушения О.В., д-р мед. наук, доц.,
Шишко Г.А., д-р мед. наук, проф.

СОДЕРЖАНИЕ

АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ	12
СРАВНЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КИСЛОТНО-ОСНОВНОГО СОСТОЯНИЯ КРОВИ ЗДОРОВЫХ БЕРЕМЕННЫХ ДО РОДОВ, ВО ВТОРОМ ПЕРИОДЕ РОДОВ И ИХ НОВОРОЖДЕННЫХ	
Александрович А.С.	12
РЕЗУЛЬТАТЫ РОДОРАЗРЕШЕНИЯ БЕРЕМЕННЫХ ПАЦИЕНТОК С ЛИМФОМОЙ	
Андреева Н.Л.	18
АНАЛИЗ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ ОПЕРАТИВНОМ РОДОРАЗРЕШЕНИИ ЖЕНЩИН С ВРАСТАНИЕМ ПЛАЦЕНТЫ В РУБЕЦ НА МАТКЕ	
Васильев С.А., Курлович И.В., Гошкевич Е.А., Семенчук В.Л., Ващилина Т.П., Богомолов А.Н.1, Римащевский В.В., Вилькоцкий Е.А., Сушкова О.С.	26
ЭФФЕКТИВНОСТЬ МЕТОДОВ ИНДУКЦИИ РОДОВ	
Васильев С.А., Пересада О.А., Курлович И.В., Ващилина Т.П., Семенчук В.Л., Виктор С.А.	31
ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ НА ФОНЕ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ SARS Co-V-2	
Васильева Л.Н., Никитина Е.В., Никитин Д.В., Писаренко Е.А., Борис И.В.	38
ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ И РОДОВ НА ФОНЕ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ SARS Co-V-2	
Васильева Л.Н., Никитина Е.В., Писаренко Е.А., Никитин Д.А.	42
ЭФФЕКТИВНОСТЬ МЕТОДОВ ПСИХОКОРРЕКЦИИ СИМПТОМОВ ТРЕВОГИ И ДЕПРЕССИИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ БЕСПЛОДИЯ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	
Вашкевич-Василювская М.В.	47
ПРИМЕНЕНИЕ НАДВЕННОГО ЛАЗЕРНОГО ОБЛУЧЕНИЯ КРОВИ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ РОДИЛЬНИЦ С ИНФЕКЦИОННЫМ ПОСЛЕРОДОВЫМ ЭНДОМЕТРИТОМ	
Верес И.А., Пересада О.А.	52
ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ФЕТАЛЬНОЙ МАКРОСОМИИ НА ЭТАПЕ ПРЕГНАВИДАРНОЙ ПОДГОТОВКИ	
Виктор С.А., Курлович И.В., Ващилина Т.П., Семенчук В.Л.	63
КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ И ИСХОДЫ ЛЕЧЕНИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА ЛЕГКИХ У ЖЕНЩИН, ЗАБОЛЕВШИХ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ, ПОСЛЕ РОДОВ И В ТЕЧЕНИЕ ПОСЛЕДУЮЩИХ ТРЕХ ЛЕТ	
Гопоняко С.В., Буйневич И.В.	70

БИОХИМИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ ДИАГНОСТИКИ НОВООБРАЗОВАНИЙ ЯИЧНИКОВ	
Гришкевич А.Н., Теслова О.А., Мазур Н.В., Часнойть О.Ч.	74
ОПЫТ ВНЕДРЕНИЯ СКРИНИНГОВОЙ ШКАЛЫ ОЦЕНКИ РИСКА РАЗВИТИЯ ПЕРИНАТАЛЬНОЙ ДЕПРЕССИИ У РОДИЛЬНИЦ В АКУШЕРСКОМ СТАЦИОНАРЕ	
Жуковская С.В., Дворник Е.В.	78
ПРЕДИМПЛАНТАЦИОННЫЙ ГЕНЕТИЧЕСКИЙ СКРИНИНГ ПРИ РЕЦИДИВИРУЮЩИХ НЕУДАЧАХ ИМПЛАНТАЦИИ В ПРОГРАММАХ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОГО ОПЛОДОТВОРЕНИЯ	
Жуковская С.В. (мл.), Зверко Н.Л., Жуковская С.В.	81
РАННЕЕ СУЩЕСТВОВАВШИЕ И НЕ СВЯЗАННЫЕ С БЕРЕМЕННОСТЬЮ ЗАБОЛЕВАНИЯ ПЕЧЕНИ	
Зновец Т.В., Барановская Е.И., Жаворонок С.В., Шилова С.Д., Пересада О.А., Саевич Н.И., Котова Г.С., Куликов А.А., Зновец И.А.	86
ЗАБОЛЕВАНИЯ ПЕЧЕНИ, ХАРАКТЕРНЫЕ ДЛЯ БЕРЕМЕННОСТИ	
Зновец Т.В., Барановская Е.И., Жаворонок С.В., Шилова С.Д., Пересада О.А., Саевич Н.И., Куликов А.А., Котова Г.С., Зновец И.А.	92
РЕГИСТРАЦИЯ ЭЛЕКТРИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК ОКОЛОПЛОДНЫХ ВОД КАК ДИАГНОСТИЧЕСКИЙ КРИТЕРИЙ СОСТОЯНИЯ ПЛОДА	
Короткевич А.В., Петрович В.А., Редько С.В., Недень Л.Ч., Пацеев С.В.	97
ВЛИЯНИЕ МИОМАТОЗНЫХ УЗЛОВ НА ТЕЧЕНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ И ИСХОДЫ РОДОВ	
Коршикова Р.Л., Савицкая В.М., Дядичкина О.В., Пожидаева В.В.	102
СПОСОБ УШИВАНИЯ КУЛЬТИ ВЛАГАЛИЩА ПРИ ЛАПАРОСКОПИЧЕСКОЙ ГИСТЕРЭКТОМИИ	
Костяхин А.Е., Гутикова Л.В., Смолей Н.А.	107
СТАДИРОВАНИЕ ПРОЛАПСА ТАЗОВЫХ ОРГАНОВ С ПРИМЕНЕНИЕМ ВНУТРИВЕННОЙ АНЕСТЕЗИИ	
Куликов А.А., Воскресенский С.Л., Тесакова М.Л., Соловей С.В.	110
ИНФОРМАТИВНОСТЬ ПОКАЗАТЕЛЕЙ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА У ЖЕНЩИН С НЕВЫНАШИВАНИЕМ БЕРЕМЕННОСТИ ДЛЯ ПРИНЯТИЯ КЛИНИЧЕСКИХ РЕШЕНИЙ	
Курлович И.В., Белуга М.В., Зубовская Е.Т., Панкратова О.А., Бурьяк Д.В., Войнилович Т.И., Демидова Р.Н., Блыга З.В., Зайцева Д.В., Юркевич Т.Ю.	115
МОРФО-ГИСТОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПЛАЦЕНТ У ЖЕНЩИН С НАРУШЕНИЯМИ УГЛЕВОДНОГО И/ИЛИ ЖИРОВОГО ОБМЕНА	
Курлович И.В., Ващилина Т.П., Прилуцкая В.А., Семенчук В.Л., Виктор С.А.	125

ОСЛОЖНЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ И ЖИЗНЕУГРОЖАЮЩИЕ СОСТОЯНИЯ В АКУШЕРСТВЕ	
Курлович И.В., Ровдо А.Г., Белуга М.В., Бурьяк Д.В., Капора Т.Ч., Зубовская Е.Т., Демидова Р.Н., Юркевич Т.Ю., Бобович А.А.	130
ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ МЕТОДОВ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ НАСЛЕДСТВЕННЫХ ТРОМБОФИЛИЙ У БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН НА ОСНОВАНИИ ИСХОДОВ БЕРЕМЕННОСТИ И РОДОВ, СОСТОЯНИЯ ПЛОДА И НОВОРОЖДЕННЫХ	
Курлович И.В., Белуга М.В., Бурьяк Д.В., Демидова Р.Н., Зубовская Е.Т., Юркевич Т.Ю., Матач Е.А., Богомоллов А.Н., Римашевский В.В.	136
ОСОБЕННОСТИ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ГИПОФИЗАРНО-ТИРЕОИДНОЙ И ИММУННОЙ СИСТЕМ, ЦИТОКИНОВОГО СТАТУСА ПРИ ДИСФУНКЦИИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН С НЕВЫНАШИВАНИЕМ	
Курлович И.В., Белуга М.В., Скрипленок Т.Н., Зубовская Е.Т., Демидова Р.Н., Митрошенко И.В., Юркевич Т.Ю., Пашкевич Л.Н.	143
ТАКТИКА РОДРАЗРЕШЕНИЯ ЖЕНЩИН С ВРАСТАНИЕМ ПЛАЦЕНТЫ	
Курлович И.В., Ващилина Т.П., Гошкевич Е.А., Сушкова О.С.	149
АНАЛИЗ ОСОБЕННОСТЕЙ АНАМНЕЗА У ЖЕНЩИН ГРУППЫ РИСКА ПО НЕВЫНАШИВАНИЮ БЕРЕМЕННОСТИ С ЭНДОМЕТРОЗОМ И МИОМОЙ МАТКИ	
Кухарчик Ю.В., Гутикова Л.В., Колесникова Т.А., Кузьмич И.И., Павловская М.А.	154
РЕДКОЕ ОСЛОЖНЕНИЕ В РАННЕМ ПОСЛЕРОДОВОМ ПЕРИОДЕ (КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ)	
Кухарчик Ю.В., Довнар Р.И., Никольская А.К.	158
АКУШЕРСКИЕ РАЗРЫВЫ ВЛАГАЛИЩА (СОВРЕМЕННОЕ ДОПОЛНЕНИЕ К «КЛАССИКЕ»)	
Малевич Ю.К.	162
ХАРАКТЕРИСТИКА КЛИНИЧЕСКИХ ДАННЫХ И ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ ПЛЕЧЕВОЙ АРТЕРИИ К НАПРЯЖЕНИЮ СДВИГА НА ЭНДОТЕЛИИ У ЖЕНЩИН ПОСЛЕ ТОТАЛЬНОЙ ОВАРИЭКТОМИИ	
Милош Т.С., Александрович А.С.	167
ВЕДЕНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ У ПАЦИЕНТКИ С СИНДРОМОМ ЗИВЕРТА-КАРТАГЕНЕРА. КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ	
Михалевич С.И., Бурьяк Д.В., Креер С.А.	172
АНАЛИЗ ТЕЧЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ И РОДОВ У ЖЕНЩИН С НАРУШЕНИЯМИ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА	
Могильницкая О.Э.	180
АНАЛИЗ ТЕЧЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ И РОДОВ У ЖЕНЩИН С ИНФЕКЦИЕЙ МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ В СОЧЕТАНИИ С ОЖИРЕНИЕМ	
Могильницкая О.Э.	182

ПРИМЕНЕНИЕ КЛАССИФИКАЦИИ РОБСОНА ДЛЯ АНАЛИЗА РАБОТЫ АКУШЕРСКОГО СТАЦИОНАРА И ПОИСКА ПУТЕЙ СНИЖЕНИЯ ЧАСТОТЫ КЕСАРЕВА СЕЧЕНИЯ Можейко Л. Ф. , Тихонович Е.В., Федотова Э.В., Купчина А.Н.	185
КОМПЛЕКСНЫЕ МЕТОДЫ ОЦЕНКИ РИСКА И ПРОФИЛАКТИКИ НЕВЫНАШИВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ Моссэ И.Б., Курлович И.В., Дашкевич Э.В., Седляр Н.Г., Белуга М.В., Веремеева В.В., Демидова Р.Н.	189
ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫЕ РОДЫ: ФАКТОРЫ РИСКА Савицкая В.М., Коршикова Р.Л., Акулич Н.С., Лагуто С.Н., Герман А.И., Дражина О.Г., Илькевич Н.Г.	195
РУБЕЦ НА МАТКЕ: ОТДАЛЕННЫЕ ПОСЛЕДСТВИЯ Савицкая В.М., Гузей И.А., Ремизонова А.В.	199
ПРИМЕНЕНИЕ СОВРЕМЕННЫХ ИНФОРМАЦИОННЫХ ТЕХНОЛОГИЙ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ КОНСУЛЬТАЦИЙ Сикорский А.В., Шилова С.Д., Паюк И.И.	203
ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ИНДИВИДУАЛЬНЫЙ ОВАРИАЛЬНЫЙ РЕЗЕРВ ЖЕНЩИНЫ РЕПРОДУКТИВНОГО ПЕРИОДА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ) Солонович Н.Г.	206
ПРЕНАТАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА И АНТЕНАТАЛЬНЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ КРЕСТЦОВО-КОПЧИКОВЫХ ТЕРАТОМ Тихоненко И.В., Чуканов А.Н. , Бучель Ю.Ю., Можейко Л.Ф.	211
ОЦЕНКА АНГИОГЕННЫХ ФАКТОРОВ В ПРОГНОЗИРОВАНИИ ГЕСТАЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У БЕРЕМЕННЫХ С ВАРИКОЗНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ВЕН НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ Тихонович Е.В., Можейко Л.Ф.	215
FATTY-ACID-BINDING PROTEIN, LIVER-TYPE В ДИАГНОСТИКЕ СОМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ И ОСЛОЖНЕНИЙ БЕРЕМЕННОСТИ Ткаченко О.В., Курлович И.В.	219
FATTY-ACID-BINDING PROTEIN, LIVER-TYPE В ДИАГНОСТИКЕ ОСЛОЖНЕНИЙ БЕРЕМЕННОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С ПОЧЕЧНЫМ ТРАНСПЛАНТАТОМ Ткаченко О.В., Курлович И.В.	223
УЛЬТРАЗВУКОВАЯ ДИАГНОСТИКА И КОРРЕКЦИЯ Т-ОБРАЗНОЙ МАТКИ. СОБСТВЕННЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ Турок И.В.	227
ЛАПАРОСКОПИЧЕСКИЙ СЕРКЛЯЖ У ЖЕНЩИН С ИСТМИКО -ЦЕРВИКАЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ: ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ Якутовская С.Л., Мавричева Л.А., Федорков А.Ч., Гончаров О.Ю., Мурза Т.А.	233

НЕОНАТОЛОГИЯ И ПЕДИАТРИЯ.....	236
РЕЗУЛЬТАТЫ КЛАСТЕРНОГО РАНДОМИЗИРОВАННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ «ВМЕШАТЕЛЬСТВО С ЦЕЛЬЮ СОДЕЙСТВИЯ ГРУДНОМУ ВСКАРМЛИВАНИЮ» (ПРОБИТ) В РЕСПУБЛИКЕ БЕЛАРУСЬ Богданович Н.С., Матуш Л.И., Севковская З.А., Шишко Г.А., Вильчук К.У., Гусина Н.Б., Гамеза М.В., Чалмерс Б., Шапиро С., Патель Р., Томпсон Д., Янг С., Крамер М.С., Мартин Р.М., Оукен Э.	236
СОСТОЯНИЕ КОСТНОЙ ТКАНИ У ДЕТЕЙ С НЕЙРОМЫШЕЧНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ Галашевская А.А., Почкайло А.С., Водянова О.В., Борисенко Т.Д.	243
СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ ОСТЕОПОРОЗА У ДЕТЕЙ С МЫШЕЧНОЙ ДИСТРОФИЕЙ ДЮШЕННА Галашевская А.А., Почкайло А.С., Руденко Э.В., Зайцев Д.В.	248
СОСТОЯНИЕ КОСТНОЙ ТКАНИ У ДЕТЕЙ С ДЕТСКИМ ЦЕРЕБРАЛЬНЫМ ПАРАЛИЧОМ Галашевская А.А., Почкайло А.С., Водянова О.В., Борисенко Т.Д.	252
ОЦЕНКА РИСКА РАЗВИТИЯ НЕКРОТИЗИРУЮЩЕГО ЭНТЕРОКОЛИТА У НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ Гнедько Т.В., Берестень С.А., Остроушко Д.В.	256
ПЯТИТИЛЕТНЯЯ ДИНАМИКА ЧАСТОТЫ РОЖДЕНИЯ ДЕТЕЙ РАЗЛИЧНОЙ МАССЫ ТЕЛА В РЕСПУБЛИКЕ БЕЛАРУСЬ Гнедько Т.В., Берестень С.А., Капралова В.И., Паюк И.И.	262
КОЛИЧЕСТВЕННАЯ ОЦЕНКА ТРЕС/КРЕС У НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПОСТНАТАЛЬНОГО ВОЗРАСТА Гнедько Т.В., Рожко Ю.В., Берестень С.А., Капралова В.И., Полякова Е.А.	267
КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ И МАРКЕРЫ ПЕЧЕНОЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У ГЛУБОКО НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ С ЛЕТАЛЬНЫМ ИСХОДОМ ЗАБОЛЕВАНИЯ Гнедько Т.В., Берестень С.А., Капралова В.И., Мезян С.М.	271
ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ДЕТСКОГО НАСЕЛЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ ЗА ПЕРИОД 2010–2019 ГОДЫ Горбач Л.А., Богданович Н.С.	276
НАРУШЕНИЯ ГЕМОСТАЗА У НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ С ВРОЖДЕННОЙ ПНЕВМОНИЕЙ В РАННЕМ НЕОНАТАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ Горячко А.Н., Сукало А.В.	282

ПРОФИЛАКТИКА ГЕМОРРАГИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ И ОСОБЕННОСТИ ГЕМОСТАЗА У НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ С ОЧЕНЬ НИЗКОЙ И ЭКСТРЕМАЛЬНО НИЗКОЙ МАССОЙ ТЕЛА И ВРОЖДЕННОЙ ПНЕВМОНИЕЙ В РАННЕМ НЕОНАТАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ Горячко А.Н., Сукало А.В.	288
ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ФАКТОРОВ, АССОЦИИРОВАННЫХ С РАЗВИТИЕМ ВРОЖДЕННОЙ ПНЕВМОНИИ У НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ С НИЗКОЙ МАССОЙ ТЕЛА, ПО РЕЗУЛЬТАТАМ АНАЛИЗА ОТНОШЕНИЯ ШАНСОВ Горячко А.Н., Сукало А.В.	294
ЗНАЧИМОСТЬ ФАКТОРОВ, АССОЦИИРОВАННЫХ С РАЗВИТИЕМ ВРОЖДЕННОЙ ПНЕВМОНИИ У НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ С ОЧЕНЬ НИЗКОЙ И ЭКСТРЕМАЛЬНО НИЗКОЙ МАССОЙ ТЕЛА, ПО РЕЗУЛЬТАТАМ АНАЛИЗА ОТНОШЕНИЯ ШАНСОВ Горячко А.Н., Сукало А.В.	299
ПОКАЗАТЕЛИ ГЕМОСТАЗА У ДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ С ВРОЖДЕННОЙ ПНЕВМОНИЕЙ В НЕОНАТАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ Горячко А.Н., Сукало А.В.	304
ПРИМЕНЕНИЕ НЕЙРОННЫХ СЕТЕЙ ДЛЯ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ПСИХОНЕВРОЛОГИЧЕСКИХ ИСХОДОВ У ДЕТЕЙ, РОДИВШИХСЯ С ЭКСТРЕМАЛЬНО НИЗКОЙ И ОЧЕНЬ НИЗКОЙ МАССОЙ ТЕЛА Девялтовская М.Г., Крамко Д.А.	310
ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ АУТОЛОГИЧНЫХ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТРОМАЛЬНЫХ КЛЕТОК ПУПОВИННО-ПЛАЦЕНТАРНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ У НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ Девялтовская М.Г., Потапнев М.П., Винокурова И.А., Петёвка Н.В., Шумская Н.В., Костюнина В.С.	315
ОСОБЕННОСТИ МЕДИЦИНСКОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ И АБИЛИТАЦИИ НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ Девялтовская М.Г., Платонов А.В., Крамко Д.А.	321
РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ ИНГИБИТОРА ФОСФОДИЭСТЕРАЗЫ 3 (МИЛРИНОНА) В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ПЕРСИСТИРУЮЩЕЙ ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У НОВОРОЖДЕННЫХ Дегтярева Е.В., Яроцкая А.Ю., Сущевский А.Б., Шишко Г.А., Устинович Ю.А.	326
ПЕРВЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ ОБЩЕЙ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ ГИПОТЕРМИИ У НОВОРОЖДЕННЫХ, ПЕРЕНЕСШИХ ТЯЖЕЛУЮ ИНТРАНАТАЛЬНУЮ АСФИКСИЮ Дегтярева Е.В., Яроцкая А.Ю., Сущевский А.Б., Шишко Г.А., Устинович Ю.А.	331
ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЙ МАРКЕР ПРЕСЕПСИН У НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ С РЕСПИРАТОРНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ Журавлева Л.Н., Новикова В.И.	335

ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ ДЕТЕЙ В ВОЗРАСТЕ ДО ОДНОГО МЕСЯЦА АЛИМЕНТАРНО-ЗАВИСИМЫМИ СОСТОЯНИЯМИ В РЕСПУБЛИКЕ БЕЛАРУСЬ Капралова В.И., Гнедько Т.В., Берестень С.А., Зиновик А.В.	339
ОЦЕНКА ОБЩЕЙ МАССЫ ЭНТЕРОЦИТОВ У ЗДОРОВЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ С УЧЕТОМ ОСОБЕННОСТЕЙ ЭНТЕРАЛЬНОГО ПИТАНИЯ Капралова В.И., Берестень С.А., Гнедько Т.В., Зиновик А.В., Мезян С.М.	343
АНЕМИИ НЕДОНОШЕННЫХ: ИНТЕГРАТИВНАЯ ОЦЕНКА ФЕРРОКИНЕТИКИ Козарезова А.М., Климович Н.Н., Ковшун Д.С., Зубрицкая Г.П., Венская Е.И., Слобожанина Е.И.	346
ВЛИЯНИЕ ВИТАМИНА D НА РАЗВИТИЕ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА Козловский Д.А., Девялтовская М.Г.	350
ДИАГНОСТИКА ТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ С АЛЛЕРГИЧЕСКИМИ РЕАКЦИЯМИ И ЗАБОЛЕВАНИЯМИ Лозовская М.Э.	354
ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНАЯ РЕФЛЮКСНАЯ БОЛЕЗНЬ У ДЕТЕЙ ДОШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА: ОСОБЕННОСТИ КЛИНИКИ И ДИАГНОСТИКИ Мараховский К.Ю., Девялтовская М.Г., Аксёнич М.Г.	358
ЭОЗИНОФИЛЬНЫЙ ЭЗОФАГИТ У ДЕТЕЙ: КЛИНИЧЕСКИЕ, ЭНДОСКОПИЧЕСКИЕ И PH-ИМПЕДАНСОМЕТРИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ Мараховский К.Ю., Свирский А.А., Девялтовская М.Г., Аксёнич М.Г.	363
РОЛЬ ВИТАМИНА D В ИЗМЕНЕНИИ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СТАТУСА ДЕТЕЙ С РАЗНЫМИ ФОРМАМИ ОЖИРЕНИЯ Михно А.Г.	370
СОСТОЯНИЕ ЗДОРОВЬЯ ДЕТЕЙ РАННЕГО ДЕТСКОГО И МЛАДШЕГО ДОШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА, РОЖДЕННЫХ ПОСЛЕ ПРИМЕНЕНИЯ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ Остроушко Д.В., Берестень С.А., Печкурова О.Н.	375
ОСОБЕННОСТИ СУБПОПУЛЯЦИЙ ЛИМФОЦИТОВ У ДЕТЕЙ С ЧАСТЫМИ РЕСПИРАТОРНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ УРОВНЯ СОДЕРЖАНИЯ ИММУНОГЛОБУЛИНОВ Поворова О.В., Титова Н.Д.	379
СОВРЕМЕННЫЕ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ И КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ТУБЕРКУЛЕЗА У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ МИНСКОЙ ОБЛАСТИ Позднякова А.С.	385

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ПРОТИВОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ ВРОЖДЕННОЙ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ Симаченко О.В., Девялтовская М.Г.	391
ОБЪЕКТИВИЗАЦИЯ ОЦЕНКИ СТРУКТУР КОРЫ ГОЛОВНОГО МОЗГА ПЛОДА Степанова А.В.	396
МАТЕМАТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ТЯЖЕСТИ СОСТОЯНИЯ НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ СО СРОКОМ ГЕСТАЦИИ МЕНЕЕ 30 НЕДЕЛЬ Улезко Е.А., Тырсин А.Н., Остроушко Д.В., Свирская О.Я., Санковец Д.Н.	402
УЛЬТРАЗВУКОВЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ЛЕГКИХ И ПЛЕВРАЛЬНОЙ ПОЛОСТИ У ЗДОРОВЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ Улезко Е.А., Девялтовская М.Г., Левандовский Е.В.	406
НЕОНАТАЛЬНЫЕ СУДОРОГИ Шалькевич Л.В.	412
МЕДИЦИНСКАЯ ГЕНЕТИКА	419
РЕДКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ ВРОЖДЕННОЙ МИОТОНИЧЕСКОЙ ДИСТРОФИИ 1 ТИПА Гусина А.А., Колыбенко М.И., Мясников С.О.	419
ХРОМОСОМНЫЙ ДИСБАЛАНС У ПАЦИЕНТОВ С ГОЛОПРОЗЭНЦЕФАЛИЕЙ В СИМПТОМОКОМПЛЕКСЕ МНОЖЕСТВЕННЫХ ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКОВ РАЗВИТИЯ Зобикова О.Л.	423
НОЗОЛОГИЧЕСКАЯ СТРУКТУРА ГЕНЕТИЧЕСКИ ОБУСЛОВЛЕННОЙ НИЗКОРОСЛОСТИ Кульпанович А.И., Рагимова Н.И.	429
ВРОЖДЕННЫЕ ПОРОКИ РАЗВИТИЯ ЛЕГКИХ: ЛЕГОЧНАЯ СЕКВЕСТРАЦИЯ Кульпанович А.И., Ершова-Павлова А.А., Наумчик И.В.	434
СИНДРОМ АГНАТИИ-МИКРОСТОМИИ-СИНОТИИ (ОТОЦЕФАЛИИ) У ПЛОДА Лазаревич А.А., Деева О.В.	440
ПРЕНАТАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ЗАДЕРЖКИ РОСТА ПЛОДА БЕЗ НАРУШЕНИЯ ФЕТОПЛАЦЕНТАРНОГО КРОВОТОКА Лемешевская Т.В., Прибушения О.В.	444
ВЛИЯНИЕ РОСТА МАТЕРИ НА ИСХОД БЕРЕМЕННОСТИ Медведева Н.Н., Прибушения О.В.	449

НАСЛЕДСТВЕННАЯ МИОПАТИЯ У ВЗРОСЛЫХ Пашук С.Н., Гусина А.А., Сталыбко А.С., Криницкая К.А.....	453
ОСОБЕННОСТИ ПОЛОВОГО РАЗВИТИЯ ДЕВОЧЕК С СИНДРОМОМ ШЕРЕШЕВСКОГО-ТЕРНЕРА Песковая Н.А., Солнцева А.В.	461
МОНОЗИГОТНАЯ ДВОЙНЯ ДИСКОРДАНТНАЯ ПО СИНДРОМУ ВАН-ДЕР ВУДА Прибушеня О.В.	466
КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БЕРЕМЕННЫХ г.МИНСКА, ВЫПОЛНЕННАЯ ПРИ АНКЕТИРОВАНИИ В РАМКАХ ПРОВЕДЕНИЯ КОМБИНИРОВАННОГО СКРИНИНГА ПЕРВОГО ТРИМЕСТРА Прибушеня О.В.	472
ВЕДЕНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ И РОДОВ ПРИ ПРЕНАТАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ ОПУХОЛИ ШЕИ У ОДНОГО ПЛОДА ИЗ ДВОЙНИ Прибушеня О.В., Лемешевская Т.В., Наумчик И.В., Бучель Ю.Ю., Юркевич Т.Ю.	478
СЕМЕЙНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ ИНСЕРЦИИ INS(10;4)(P13;Q21.3Q12): КЛИНИКО-ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ У НАСЛЕДОВАННЫХ СЕГМЕНТНЫХ АНЕУСОМИЙ Румянцева Н.В., Хурс О.М., Наумчик И.В., Шорох Н.Г., Мальчук Л.В.	486
МІРНК В ПАТОГЕНЕЗЕ СПИНАЛЬНОЙ МЫШЕЧНОЙ АТРОФИИ Сокольник В.П.	491
ИНСЕРЦИИ ХРОМОСОМ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ И ХАРАКТЕРИСТИКА ПЕРЕСТРОЕК У ПАЦИЕНТОВ В БЕЛАРУСИ Хурс О.М., Румянцева Н.В., Наумчик И.В., Фролова А.В., Ярошевич Е.Ю.	496
ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ	502

АКУШЕРСТВО И ГИНЕКОЛОГИЯ

СРАВНЕНИЕ ПОКАЗАТЕЛЕЙ КИСЛОТНО-ОСНОВНОГО СОСТОЯНИЯ КРОВИ ЗДОРОВЫХ БЕРЕМЕННЫХ ДО РОДОВ, ВО ВТОРОМ ПЕРИОДЕ РОДОВ И ИХ НОВОРОЖДЕННЫХ

Александрович А.С.

*УО «Гродненский государственный медицинский университет»,
г. Гродно, Республика Беларусь*

Резюме. Проведено сравнение показателей кислотно-основного состояния крови здоровых беременных до родов, во втором периоде родов и их новорожденных. В результате исследования установлено, что даже при нормальных показателях рН для оценки кислотно-основного состояния крови рекомендуется использовать величины pCO_2 , HCO_3^- и ВЕ. Показатель pCO_2 в артериальной крови новорожденных детей составил 41,3 мм рт.ст., что достоверно больше ($p<0,05$), чем в венозной крови матери в момент родов, где показатель pCO_2 в среднем 34,1 мм рт.ст. У женщин в родах показатель HCO_3^- был достоверно ниже ($p<0,05$) аналогичного показателя артериальной и венозной крови плода и нормальных показателей у взрослых, что свидетельствует о наличии метаболического ацидоза у женщины в процессе родов. Не выявлено статистически значимой разницы между рН, бикарбонатами, pCO_2 и ВЕ в артериальной и венозной крови плода в момент рождения. Артериовенозная разница по кислороду у новорожденных составила 7,4 мм рт.ст. (21,4%). Показатель содержания гемоглобина в артериальной и венозной крови новорожденного не имел достоверного различия – 149,9 г/л и 156,8 г/л и был достоверно выше ($p<0,05$) уровня гемоглобина в венозной крови матери в родах (111,4 г/л).

Ключевые слова: беременность, новорожденный, кислотно-основное состояние крови.

Введение. Беременность у человека в нормальных условиях протекает на фоне сопряженных глубоких изменений дыхания, кровообращения, терморегуляции и метаболизма. Большинство этих изменений запускаются и поддерживаются гормонами беременности, практически полностью завершаются к концу первого триместра и отвечают возрастающим потребностям плода и, в меньшей степени, материнских тканей и органов.

До первого вдоха родившегося ребенка кровь в его пуповине аналогична таковой до рождения. Поэтому она может служить субстратом для выполнения диагностических биохимических исследований, характеризующих состояние плода накануне рождения, в том числе и показателем кислотно-основного состояния. Однако, несмотря на достаточно интенсивные исследования в этом направлении, на протяжении более 40 лет критерии нормы и патологии до сих пор остаются спорными. Также до сих пор уделяется недостаточно внимания разграничению диагностической значимости результатов исследования, полученных из артериальной и венозной крови, хотя их биохимическое наполнение разное. Венозная кровь в пуповине несет плоду то, что нужно для метаболизма, а артериальная отводит от плода продукты этого метаболизма [1].

Известно, что в раннем неонатальном периоде дыхательная система новорожденных, особенно легкие, являясь жизненно важным органом, очень

чувствительно реагирует на острый адаптационный процесс. Адекватное участие дыхательной системы в этом процессе, а также обеспечение нормального газового состава крови связано с ее морфофункциональными свойствами [2, 3].

Среди многочисленных морфофункциональных особенностей дыхательной системы новорожденных основная роль в адаптационных процессах принадлежит таким особенностям, как вдвое большая потребность в кислороде по сравнению со взрослыми, зависимость минутной вентиляции легких не столько от объема, сколько от частоты дыхания [4].

Учитывая вышеуказанные особенности, своевременная объективная оценка начальных симптомов дыхательной недостаточности, а также оказание адекватной в данной ситуации респираторной поддержки являются актуальными и важными с практической точки зрения задачами акушерства и неонатологии.

Цель работы: сравнить показатели кислородно-основного состояния крови беременных до родов, во втором периоде родов и их новорожденных.

Материалы и методы исследования. Исследование было выполнено в учреждении здравоохранения «Гродненский областной клинический перинатальный центр» с января 2019 по январь 2020 года. Пациенты включались в научное исследование только после получения полной информации о научном исследовании и подписания осознанного и добровольного информированного согласия на участие в исследовании.

Критериями включения были: одноплодная доношенная беременность, головное предлежание плода, роды через естественные родовые пути, раздельное определение параметров кислотно-основного состояния крови новорожденного в артерии и вене пуповины, а также отсутствие системных заболеваний у беременных, которые могли бы влиять на состояние новорожденных, протекание раннего неонатального периода у новорожденных без особенностей.

Объектом исследования были 40 беременных и их новорожденные. Средние показатели возраста рожениц были 26 лет (ДИ_{95%}=25–27), массы новорожденных – 3540 г (ДИ_{95%}=3430–3590 г), длительности родов – 7 часов 15 минут (ДИ_{95%}= 6 ч 52 мин – 8 ч 12 мин). Роды были первыми у 63% женщин (ДИ_{95%}=52–74 %).

Для достижения цели использовались следующие методы исследования:

1. Клинический метод – клиническое обследование беременных в III триместре беременности, во время родов и новорожденных проводилось в соответствии с клиническим протоколом «Медицинское наблюдение и оказание медицинской помощи женщинам в акушерстве и гинекологии» (утвержден постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 19.02.2018 №17).

2. Клинико-лабораторный метод – изучение кислородтранспортной функции венозной крови и состояния гемостаза у беременных и их новорожденных. Лабораторные методы исследования проводили при температуре 37°C на микрогазоанализаторе «Syntesis-15» (Instrumentation Laboratory): определение показателей кислородтранспортной функции венозной крови, а именно, напряжение кислорода (pO_2), степень оксигенации (SO_2), содержание кислорода (CV_{O_2}), количество гемоглобина (Hb), метгемоглобина (MetHb), а также показателей кислотно-основного состояния крови, таких как напряжение углекислого газа (pCO_2), концентрация водородных ионов (pH), стандартный бикарбонат (SBC), реальный/стандартный недостаток (избыток) буферных оснований (ABE/SBE), гидробикарбонат (HCO_3^-) и общая углекислота плазмы крови (TCO_2). Сродство гемоглобина к кислороду оценивалось по показателю $p50$ (pO_2 , соответствующее 50% насыщению гемоглобина кислородом), определяемого спектрофотометрически при реальных значениях pH, pCO_2 ($p50_{реал}$), которое затем корректно приводили к стандартным условиям ($p50_{станд}$) по формулам Severinghaus J.W. Положение кривой диссоциации оксигемоглобина рассчитывали по полученным значениям $p50$,

используя уравнение Хилла. Кровь у новорожденных набирали из вены и артерии пуповины отдельно в гепаринизированные капилляры сразу после рождения до первого вдоха ребенка.

3. Статистический метод – вариационная статистика с применением корреляционного анализа. Полученные числовые данные были оформлены в виде таблицы формата программной среды статистической обработки данных Statistica 8.0. В зависимости от нормальности распределения значений исследуемых переменных для сравнения двух независимых выборок использовался t-тест или тест Манна-Уитни. Для определения характера зависимости между данными использовался линейный регрессионный анализ.

Результаты исследования и обсуждение. Полученные в результате исследования показатели кислотно-основного состояния венозной крови здоровых беременных до родов и в родах представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Показатели кислотно-основного состояния венозной крови здоровых беременных до родов и в родах

Показатель	До родов					Во втором периоде родов				
	Среднее (M)	Медиана (Me)	Мин.	Макс.	Квартильный размах (Q ₂₅ –Q ₇₅)	Среднее (M)	Медиана (Me)	Мин.	Макс.	Квартильный размах (Q ₂₅ –Q ₇₅)
p50реал	29,4	29,3	24,3	34,6	26,9–32,3	30,6	31,3	22,3	39,5	28,5–32,7
p50ст	26,5	25,0	24,7	31,0	24,7–28,9	27,8	28,3	18,5	32,1	25,9–30,1
pH	7,3	7,4	7,2	7,4	7,3–7,4	7,3	7,3	6,9	7,5	7,3–7,4
pCO ₂	38,3	39,0	30,5	43,8	35,9–41,9	34,1	32,1	18,0	86,6	28,8–35,9
pO ₂	42,5	42,5	34,0	57,0	34,0–45,0	49,7	48,0	24,0	84,0	40,0–58,0
HCO ₃ ⁻	24,1	25,4	18,6	27,9	21,2–26,1	35,6	18,0	12,2	107,0	16,2–21,9
TCO ₂	25,2	26,6	19,8	29,2	22,1–27,2	18,7	18,5	13,7	26,7	16,8–20,4
ABE	0,1	1,5	-7,0	3,7	-1,4–2,5	-7,3	-6,6	-17,9	2,5	-9,7– -5,0
SBE	-0,9	0,7	-8,4	3,0	-3,1–1,6	-8,6	-8,6	-19,0	1,6	-11,4– -6,1
SBC	24,5	25,4	19,1	27,4	23,3–26,4	18,8	19,0	10,5	26,4	17,0–20,6
TНb	103,1	107,5	56,0	136,0	88,0–124,0	111,4	113,0	44,0	165,0	100,0–133,0
O ₂ Нb	68,9	71,8	53,0	83,8	56,8–76,5	72,3	76,1	33,4	93,2	62,0–81,9
COHb	0,2	0	0	1,6	0–0	0,4	0,0	0,0	1,7	0,0–0,6
MetHb	1,2	1,4	0,6	1,8	0,8–1,6	1,1	1,1	0,4	2,7	0,8–1,3
SO ₂	70,0	72,8	53,9	85,3	57,1–78,4	73,5	77,9	33,6	94,7	62,6–82,8
O ₂ ct	10,1	9,8	4,4	15,8	7,9–13,2	10,6	9,5	3,0	16,8	8,6–14,4
O ₂ cap	14,1	14,6	7,8	18,5	12,2–17,0	14,4	14,5	6,1	18,9	13,0–16,7

В таблице 2 представлены показатели кислотно-основного состояния крови здоровых новорожденных из вены и артерии пуповины.

Таблица 2 – Показатели кислотно-основного состояния здоровых новорожденных из вены и артерии пуповины

Показатель	Из артерии					Из вены				
	Среднее (M)	Медиана (Me)	Мин.	Макс.	Квартильный размах (Q ₂₅ –Q ₇₅)	Среднее (M)	Медиана (Me)	Мин.	Макс.	Квартильный размах (Q ₂₅ –Q ₇₅)
P50реал	24,3	24,2	19,4	30,9	22,5–25,8	24,2	23,3	19,1	32,5	22,6–25,6
P50ст	21,8	22,1	18,3	24,7	20,7–22,4	21,5	21,4	19,3	24,2	20,5–22,5
pH	7,3	7,3	7,1	7,4	7,2–7,4	7,3	7,3	7,1	7,4	7,3–7,4
pCO ₂	41,3	40,9	33,4	48,4	37,9–45,8	45,1	43,3	30,2	66,1	38,9–50,6
pO ₂	34,5	27,5	17,0	60,0	22,6–36,0	27,1	28,0	14,4	37,0	20,1–35,0
HCO ₃ ⁻	38,5	22,3	11,2	106,0	20,5–24,9	42,9	24,3	18,7	106,0	21,5–63,7
TCO ₂	22,1	23,1	12,2	26,2	21,3–23,9	23,8	23,8	19,7	27,0	20,8–26,4
ABE	-4,9	-3,6	-16,0	-0,7	-7,5–-2,0	-5,0	-4,5	-14,2	-0,3	-6,7–-1,6
SBE	-5,6	-5,0	-18,2	-0,8	-7,9–-2,6	-5,2	-5,1	-12,9	-0,7	-7,0–-1,5
SBC	20,5	21,6	12,4	24,2	19,2–22,6	21,2	21,3	15,9	23,3	20,2–22,9
TНb	149,9	166,5	15,5	192,0	136,5–174,5	156,8	161,0	113,0	186,0	136,0–172,0
O ₂ Нb	58,4	58,8	28,5	90,2	45,5–74,2	55,1	56,5	22,9	81,0	41,5–72,2
СОHb	0,7	0,0	-0,2	4,7	0,0–1,5	0,3	0,0	-0,3	2,1	0,0–0,8
MetHb	1,1	1,4	-3,6	2,0	0,9–1,5	1,1	1,2	0,2	1,7	0,8–1,4
SO ₂	59,5	59,5	28,8	89,1	46,2–75,8	56,0	57,0	23,2	83,9	42,0–73,5
O ₂ ct	13,3	12,9	5,8	21,8	10,0–15,9	13,4	13,2	6,4	19,3	11,0–16,5
O ₂ cap	20,2	21,2	10,3	26,2	18,4–23,5	21,2	21,6	15,5	25,4	18,2–23,9

Анализ полученных результатов показал, что в артериальной крови беременных до родов, во время родов и их здоровых новорожденных относительно низкую величину pH – 7,3. В венозной крови новорожденных показатель pH был аналогичным показателю артериальной крови. Из-за наличия компенсаторных механизмов относительно близкий к норме pH у обследованных не исключает нарушений кислотно-основного состояния, поэтому для оценки кислотно-основного состояния даже при нормальных показателях pH использовались величины pCO₂, а также HCO₃⁻ и BE.

Выявленное снижение pCO₂ в венозной крови матери во время родов до 34,1 мм рт.ст. было расценено как следствие гипервентиляции у большинства женщин во время потуг. Гипервентиляция, как чрезмерная вентиляция легких, ведет к ускоренному выведению углекислоты и снижению парциального давления CO₂ в крови и тканях с тенденцией к изменению кислотно-основного состояния в виде роста pH – эффект гипокапнии и респираторного алкалоза.

В артериальной крови новорожденных детей pCO₂ составило 41,3 мм рт.ст., что достоверно больше (p<0,05), чем в венозной крови матери в момент родов, где pCO₂ составило в среднем 34,1 мм рт.ст. В венозной крови новорожденных показатель pCO₂ был увеличен по сравнению с артериальной кровью в среднем на 4 мм рт.ст. и составил 45,1 мм рт.ст., что согласуется с литературными данными и практически соответствует величине pCO₂ в венозной крови взрослого человека – 46 мм рт.ст. Увеличение pCO₂ в артериальной и венозной крови ребенка в момент рождения приводит к смещению кривой диссоциации оксигемоглобина вправо, вызванное острым респираторным ацидозом, что приводит к снижению ctO₂ в артериальной крови, но облегчает освобождение O₂. Кроме того, высокий pCO₂ способствует увеличению сердечного выброса, что улучшает доставку кислорода тканям – так необходимый эффект в условиях родового стресса.

Бикарбонатные ионы HCO₃⁻ являются второй составляющей бикарбонатного буфера. У женщин в родах показатель HCO₃⁻ был достоверно ниже (p<0,05) аналогичного показателя артериальной и венозной крови новорожденного и нормальных показателей у взрослых, что свидетельствует о наличии метаболического ацидоза у женщины в процессе родов. В артериальной и венозной крови

новорожденного уровень стандартного бикарбоната составил 20,5 и 21,2 ммоль/л соответственно. О наличии метаболического ацидоза в венозной крови матерей в родах свидетельствовало и снижение уровня ВЕ до – 7,3. У детей в момент рождения по нашим данным, как в крови из артерии, так и из вены пуповины ВЕ был равен -4,9 и -5,0 соответственно. Выявленное состояние ацидоза, испытываемое плодом, вызвано накоплением в его организме кислых продуктов, что связано со особенностями процессов обмена у плода и недостаточной буферной емкостью крови. Следовательно, в целом щелочные резервы новорожденного ребенка снижены по сравнению с таковыми у его матери.

По данным исследования, не выявлено статистически значимой разницы между рН, бикарбонатами, рСО₂ и ВЕ в артериальной и венозной крови плода в момент рождения. Показатели кислотно-основного состояния крови детей при рождении, за исключением рН, характеризуются большой индивидуальной изменчивостью.

Содержание кислорода в крови отражает способность ее переносить кислород. Оно зависит от рО₂, концентрации гемоглобина и сродства гемоглобина к кислороду. Напряжение О₂ (рО₂) в крови отражает фракцию физически растворенного кислорода, которая составляет менее 0,3 объемных процентов общего количества кислорода в крови. Растворенный О₂ находится в динамическом равновесии с О₂ эритроцитов и тканей. По литературным данным среднее рО₂ в артериальной крови новорожденных составляет 36,0±10,0 мм рт.ст. По результатам наших исследований показатель рО₂ в артериальной крови детей при рождении составил в среднем 34,5 мм рт.ст., в венозной – 27,1 мм рт.ст., артериовенозная разница по кислороду составила 7,4 мм рт.ст. (21,4%), в то время как у взрослого эта разница составляет 30%, что свидетельствует о значительном поглощении кислорода тканями ребенка в момент рождения при относительно низком рО₂.

В соответствии с полученными результатами, показатель SO₂ у новорожденных в артериальной крови составил 59,5%, в венозной – 56,0%. Отмечалось снижение показателя SO₂ в венозной крови матери во II периоде родов 73,5%. Таким образом, можно говорить об относительно низком насыщении кислородом крови, полученной из пупочных сосудов, что свидетельствует о высоких компенсаторных возможностях и особенности процессов газообмена у новорожденных в момент рождения.

В этих условиях возрастает относительная и абсолютная роль гемоглобина как важнейшего составляющего буферной системы крови новорожденного ребенка. Показатель содержания гемоглобина в артериальной и венозной крови новорожденного не имел достоверного различия (149,9 г/л и 156,8 г/л) и был достоверно выше (p<0,05) уровня гемоглобина в венозной крови матери в родах (111,4 г/л).

Выводы:

1. Наличие близкого к норме рН у обследованных не исключает нарушений кислотно-основного состояния, из-за наличия в организме компенсаторных механизмов, поэтому для оценки кислотно-основного состояния даже при нормальных показателях рН рекомендуется использовались величины рСО₂, НСО₃⁻ и ВЕ.

2. Выявленное снижение рСО₂ в венозной крови матери во время родов до 34,1 мм рт.ст. было расценено как следствие гипервентиляции у большинства женщин во время потуг. Показатель рСО₂ в артериальной крови новорожденных детей составил 41,3 мм рт.ст., что достоверно больше (p<0,05), чем в венозной крови матери в момент родов.

3. У женщин в родах показатель НСО₃⁻ был достоверно ниже (p<0,05) аналогичного показателя артериальной и венозной крови плода и нормальных показателей у взрослых, что свидетельствует о наличии метаболического ацидоза у женщины в процессе родов.

4. По данным исследования, не выявлено статистически значимой разницы между рН, бикарбонатами, рСО₂ и ВЕ в артериальной и венозной крови плода в момент рождения.

5. В соответствии с полученными результатами исследования показатель pO_2 в артериальной крови детей при рождении составил в среднем 34,5 мм рт.ст., в венозной – 27,1 мм рт.ст. Артерио-венозная разница по кислороду составила 7,4 мм рт.ст. (21,4%), в то время как у взрослого эта разница составляет 30%, что свидетельствует о увеличенном поглощении кислорода тканями ребенка в момент рождения при относительно низком pO_2 .

6. Показатель содержания гемоглобина в артериальной и венозной крови новорожденного не имел достоверного различия (149,9 г/л и 156,8 г/л) и был достоверно выше ($p < 0,05$) уровня гемоглобина в венозной крови матери в родах (111,4 г/л).

7. Для полноценной оценки кислотно-основного состояния крови пуповины новорожденного необходимо производить забор крови из двух сосудов – артерии и вены.

Литература

1. Луканская, Е.Н. Параметры КОС крови пуповины после родов через естественные родовые пути / Е. Н. Луканская [и др.] // Дальневосточный медицинский журнал. – 2013. – №2. – С. 43–46.
2. Виноградова, И.В. Нарушения адаптации кардиальной и респираторной систем у детей с экстремально низкой и очень низкой массой тела : автореф. дис. ... канд. мед. наук / И.В. Виноградова. – Москва, 2015. – 21 с.
3. Копцева, А.В. Особенности течения периода адаптации у недоношенных детей с задержкой внутриутробного развития / А.В. Копцева, О.В. Иванова, А.Ф. Виноградов // Российский вестн. перинатологии и педиатрии. – 2008. – № 3. – С. 23–32.
4. Александрович, А.С. Современные аспекты ультразвуковой диагностики нарушений кровообращения в системе мать-плацента-плод / А.С. Александрович // Современные вопросы радиационной и экологической медицины, лучевой диагностики и терапии: сборник материалов Республиканской научно-практической конференции с международным участием, Гродно, 24 мая 2019 г. – Гродно, 2019. – С.11–17.

COMPARISON OF INDICATORS OF THE ACID-BASE CONDITION OF BLOOD OF HEALTHY PREGNANT WOMEN BEFORE CHILDBIRTH, IN THE SECOND PERIOD OF CHILDBIRTH AND THEIR NEWBORNS

Aleksandrovich A.S.

*Establishment of education "Grodno state medical university",
Grodno, Republic of Belarus*

Summary. Comparison of indicators of an acid-base condition of blood of healthy pregnant women before childbirth, in the second period of childbirth and their newborns is carried out. As a result of a research it is established what even at normal indicators pH for assessment of an acid-base condition of blood is recommended pCO_2 , HCO_3^- and BE. pCO_2 indicator in an arterial blood of newborn children made 41,3 mm Hg. that is reliable more ($p < 0,05$), than in a venous blood of mother at the time of delivery, where pCO_2 indicator on average 34,1 mm Hg. Women in labor have indicator HCO_3^- authentically below ($p < 0,05$) a similar indicator of an arterial and venous blood of a fetus and normal indicators at adults that demonstrates existence of a metabolic acidosis at the woman in the course of childbirth. Statistically significant difference between pH, bicarbonates, pCO_2 and BE in an arterial and venous blood of a fetus at the time of the birth is not revealed. Arteriovenous difference on oxygen in newborn made 7,4 mm Hg. (21,4%). The indicator a hemoglobin content in an arterial and venous blood of the newborn was almost identical (149,9 g/l and 156,8 g/l) also was authentically above ($p < 0,05$) hemoglobin level in a venous blood of mother in labor (111.4 g/l).

Keywords: pregnancy, newborn, acid-base condition of blood.

Поступила 01.10.2020

РЕЗУЛЬТАТЫ РОДОРАЗРЕШЕНИЯ БЕРЕМЕННЫХ ПАЦИЕНТОК С ЛИМФОМОЙ

Андреева Н.Л.

ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования»,
г. Минск, Республика Беларусь

Резюме. В обсервационном случай-контроль исследовании за 2011–2018 годы изучены результаты лечения лимфомы на фоне беременности. Материалом для исследования послужили сведения о 133 пациентах с лимфомами, ассоциированными с беременностью (основная группа) и группа сравнения – 74 здоровые беременные. Анализ осложнений течения беременности в основной группе и группе сравнения не выявил достоверных различий в них ($p>0,05$). Новорожденные дети от матерей с лимфомами не имели тенденцию к более низким параметрам физического развития по массе – 3330 г. ($p>0,543$) и длине тела 52 ± 3 см ($p>0,823$) по сравнению с детьми здоровых женщин – 3379 г. и 52 ± 3 см. соответственно, по шкале Апгар достоверных различий зафиксировано не было ($p>0,05$).

Разработан метод, включающий своевременное лечение лимфомы на фоне беременности, не прерывая последнюю, при этом не ухудшая прогноз злокачественного новообразования и пролонгируя беременность до срочных родов.

Ключевые слова: беременность, рак, родоразрешение, осложнения беременности.

Введение. Онкогематологические заболевания (гемобластозы) – опухоли гемопоэтической и лимфоидной тканей, составляют большую группу миело- и лимфопролиферативных заболеваний. Гемобластозы довольно распространены у женщин репродуктивного возраста, в современном мире при увеличении возраста планирования беременности, увеличиваются и шансы диагностики неоплазмы во время беременности.

Два возрастных пика заболеваемости лимфомами в 30–34 года и 70–74 года (рис.).

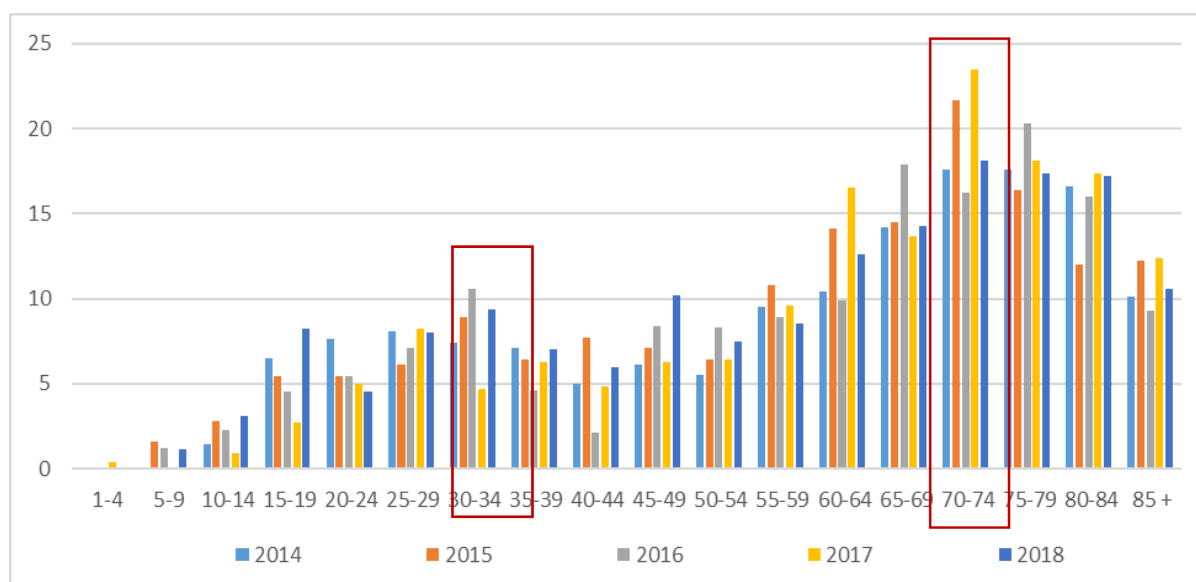


Рисунок – Динамика заболеваемости лимфомой за период с 2014–2018 гг. по возрастным группам

Лимфомы встречаются в 1 случае на 6000 беременностей, 90 % это лимфогранулематоз, в 10% неходжкинские лимфомы [1]. Совсем недавно

существовала догма, при обнаружении лимфомы во время беременности, последнюю экстренно прерывали. Однако многие пациенты отказывались от прерывания. Появление в последние годы новых программ лечения с использованием препаратов, не нарушающих развитие плода и минимально проникающих через плацентарный барьер позволило проводить лечение на фоне беременности, чтобы не прогрессировал злокачественный процесс и пролонгировать беременность, ассоциированную с лимфомами до срочных родов при положительном эффекте от лечения [1, 2].

Цель работы: оценить возможности пролонгирования беременности при лимфомах.

Материал и методы. В обсервационном случае-контроль исследовании в период от 01.01.2011 до 31.12.2018 годы изучены результаты лечения лимфомы на фоне беременности.

Материалом для исследования послужили сведения о 133 пациентах с лимфомами, ассоциированными с беременностью (основная группа) и группа сравнения – 74 здоровые беременные. Возраст пациенток в основной группе варьировался от 18 до 40 лет, средний возраст составил – 30 ± 6 лет. Распределение пациенток по группам, обусловлены случайной выборкой и репродуктивным возрастом (табл. 1).

В группу сравнения вошли 74 здоровые беременные женщины (средний возраст $30,6 \pm 5,3$ лет без экстрагенитальной патологии, которые поступали в родильные отделения для родоразрешения с учетом критериев включения и исключения.

Таблица 1 – Возраст обследованных женщин

Возраст, лет	Основная группа, n=133		Группа сравнения, n=74		P-value
	абс.	%	абс.	%	
До 20 лет	1	0,8%	2	2,7%	
20–25 лет	36	27,1%	15	20,3%	
26–30 лет	41	30,8%	22	29,7%	
31–35 лет	37	27,8%	15	20,3%	
36–40 лет	18	13,5%	15	20,3%	
Старше 41 года	0	0	5	6,8%	
Средний возраст (min-max возраст)	30 ± 6 30(18–40)		$30,6 \pm 5,3$ 30(26–36)		>0,05

В основной группе у 28 пациентов лимфома выявлена во время беременности, 5 (3,76%) из них категорически отказались от проведения полихимиотерапии во время беременности, 3 из них в последствии не лечились вовсе и погибли, у 2 лечение было отсрочено до родоразрешения. 23 пациентки (основная группа В). У 6 (21,4%) пациентов лимфома выявлена в III триместре, у 18 (64,3%) – II триместре, 4 (14,3%) в I триместре. (17,29%) получили лечение во время беременности, которое включало: химиотерапию от 1 до 4 курсов (во время беременности) – 14 пациенток (10,53%), и различные виды комплексного лечения – 9 пациенток (66,77%) (табл. 2). Этап лучевой терапии откладывался на послеродовой период.

Также в послеродовом периоде при необходимости проводилось до обследование, рестадирование и продолжение системной химиотерапии согласно протоколам лечения и стадии лимфомы.

Таблица 2 – Лечение, проведенное пациенткам основной группы

Вид лечения		абс.	%
Отказ от лечения		5	3,76
Получили лечение во время беременности		23	17,29
<i>Химиотерапия</i>		14	10,53
Число курсов	2 курса	1	0,75
	6 курсов	4	3,01
	7 курсов	6	4,51
	11 курсов	2	1,50
	15 курсов	1	0,75
Лучевая терапия		2	1,50
Комплексное лечение		110	82,71
<i>Химиотерапия + Лучевая терапия</i>		103	77,44
Число курсов ХТ	1 курс	1	0,75
	2 курса	9	6,77
	3 курса	8	6,02
	4 курса	21	15,79
	5 курсов	2	1,50
	6 курсов	20	15,04
	7 курсов	9	6,77
	8 курсов	12	9,02
	9 курсов	3	2,26
	10 курсов	3	2,26
	12 курсов	8	6,02
<i>Включающее хирургическое</i>		4	3,01
Хирургическое лечение + 4 курса ХТ		1	0,75
Хирургическое лечение + 4 курса ХТ + лучевое		1	0,75
Хирургическое лечение + 7 курсов ХТ + лучевое		1	0,75
Хирургическое лечение + 9 курсов ХТ + лучевое		1	0,75
<i>12 курсов химиотерапии + трансплант ств. кл.</i>		3	2,26

Перечень диагностических процедур являлся стандартным: проводилась пункция и/или дальнейшая биопсия лимфатического узла с гистологическим исследованием. Операцию проводили под местной анестезией. При отсутствии поверхностно доступных лимфоузлов, проводили общее обезболивание для выполнения эксцизионной биопсии. В целом, благодаря современным хирургическим и обезболивающим методам плановая операция у беременной является безопасной даже в течение I триместра. Уровень риска спонтанного аборта, материнской смертности, рождения ребенка с дефектами или позднего развития нервной системы статистически

не отличается при проведении операций у беременных с лимфомами по сравнению с больными в популяции [3–5].

Статистический анализ проводился с применением программных пакетов STATISTICA 8.0, IBM SPSS 22. При анализе количественных значений в случае нормального распределения использовались параметрические методы статистической обработки и применялся t-критерий Стьюдента, к величинам не подчиняющимся нормальному распределению применялись непараметрические методы анализа.

Результаты и обсуждение. Анализ осложнений течения беременности в основной группе и группе сравнения не выявил достоверных различий в них ($p>0,05$). Основные акушерские осложнения в исследуемых группах представлены в таблице 3. Анализ течения беременности у пациенток с лимфомой позволил выявить осложнения у 72 женщин (54,14%), в группе сравнения у 37 человек (50%). Наиболее часто отмечалась угроза преждевременных родов (21,05%, 28 у пациенток основной группы и у 14 человек (18,92%) – в группе сравнения, гипоксия – у 12,03% (16 пациенток) и 10,81% (8 человек) соответственно, преэклампсия – у 9,02% (12 пациенток) и 10,81 (8 пациенток) соответственно, преждевременное излитие вод – у 6,77% (9 пациенток) и у 5,41% (4 человек). Статистически достоверные различия между группами не выявлены, отмечен факт более частой встречаемости развития осложнений у женщин, страдающих лимфомой, что может быть связано с более частым посещением женской консультации и консультацией специалистов.

Таблица 3 – Осложнения течения беременности в группах здоровых беременных и беременных пациенток с лимфомой

Показатель	Беременные с лимфомой, n=133		Здоровые беременные, n=74		P-value
	абс.	%	абс.	%	
Анемия	7	5,26	3	4,05	0.086
Угроза преждевременных родов	28	21,05	14	18,92	0.079
Гипоксия	16	12,03	8	10,81	0.063
Преэклампсия	12	9,02	8	10,81	0.091
Преждевременное излитие вод	9	6,77	4	5,41	0.083

При анализе полученных клиничко-лабораторных данных в группе больных с лимфомой и здоровых беременных были выявлены достоверные различия по следующим показателям: уровню гемоглобина, в основной и группой сравнения – 116 ± 12 г/л и 122 ± 9 соответственно; $p<0,001$; лейкоцитов $9\pm 3\times 10^9$ /л и $11\pm 4 \times 10^9$ /л соответственно; $p<0,006$; фибриногену $5,6\pm 1,1$ г/л и $6,1\pm 0,9$ г/л; $p<0,001$ (табл. 4). Достоверные различия между группами $p<0,05$, связано с проведенными курсами химиотерапии, а также коррекцией гемостаза низкомолекулярными гепаринами, учитывая высокий риск развития тромбозных осложнений. Однако не имелось показаний проведения коррекции анемии препаратами крови и стимуляции лейкопоэза.

Таблица 4 – Клинико-лабораторные характеристики на момент родоразрешения в группах

Клинико-лабораторные характеристики матери (момент родоразрешения)	Основная группа, n=133	Группа сравнения, n=74	P-value
Возраст, лет, среднее ± с.к.о.	30±6	30,6±6	0,693
Гемоглобин, г/л, среднее ± с.к.о.	116±12	122±9	<0,001
Лейкоциты, 10 ⁹ /л, среднее ± с.к.о.	9±3	11±4	0,006
Тромбоциты, 10 ⁹ /л, Ме (Q25;Q75)	232 (204;271)	226 (199;259)	0,406
СОЭ, мм/час, среднее ± с.к.о.	35±12	32±8	0,053
пал, %, Ме (Q25;Q75)	5 (4;7)	6 (4;7)	0,114
Общий белок, г/л, среднее ± с.к.о.	66±6	67±5	0,310
АЛТ, U/l, Ме (Q25;Q75)	22 (14;30)	20 (13;26)	0,279
АСТ, U/l, Ме (Q25;Q75)	22(17;31)	21 (16;25)	0,093
АЧТВ, с, среднее ± с.к.о.	27,1±2,4	27,8±3	0,084
Фибриноген, г/л, среднее ± с.к.о.	5,6±1.1	6,1±0,9	<0,001
МНО, среднее ± с.к.о.	0.95±0.1	0,97±0,08	0,294
ПВ, с, среднее ± с.к.о.	13,4±1.2	13,7±0,9	0,041
Актив. ПРК	110±25	107±20	0,262

Таблица 5 – Характеристики ребенка в группах

Показатель	Беременные с лимфомой, n=133		Группа сравнения, n=74		P-value
	абс.	%	абс.	%	
Масса новорожденного, г, среднее ± с.к.о.	3330±540		3379±561		0,543
Рост новорожденного, см, среднее ± с.к.о.	52±3		52±3		0,823
Пол ребенка – муж, n (%)	62	46,62	46	62,16	0,073
Кесарево сечение, n (%)	59	44,36	25	33,78	0,149

Новорожденные дети от матерей с лимфомами не имели тенденцию к более низким параметрам физического развития по массе – 3330 г. ($p>0,543$) и длине тела 52±3 см ($p>0,823$) по сравнению с детьми здоровых женщин – 3379 г. и 52±3 см. соответственно, по шкале Апгар достоверных различий зафиксировано не было (8–10 баллов как среди новорожденных основной группы женщин, так и среди здоровых женщин) (табл. 5). Все дети, рожденные у матерей основной группы, при рождении были практически здоровы и имели вес, соответствующий сроку беременности. Аномалии развития не зарегистрированы, психическое и физическое развитие соответствовало возрастной периодизации. Анализ характеристик детей в группах здоровых беременных и беременных пациенток с лимфомой, показал, что противоопухолевую терапию не следует противопоставлять беременности и родам, их можно успешно сочетать.

В основной группе чаще выполнялось оперативное вмешательство – кесарево сечение (в 44,36% против 33,78% в группе сравнения соответственно). При анализе было отмечено, что в 38,9% случаев (у 23 человек) данный фактор был обусловлен

онкологическими показаниями: необходимостью проведения более агрессивной терапии вследствие прогрессирования основного заболевания. В остальных случаях (61,1%–36 человек) кесарево сечение производилось по акушерским показаниям.

Сравнительная характеристика пациенток основной группы согласно срокам родоразрешения представлена в таблице 6.

Таблица 6 – Сравнительная характеристика пациенток основной группы согласно срокам родоразрешения

Показатель	Беременные с лимфомой, n=133	
	абс.	%
Родоразрешение до 32 недель	1	1,3
Родоразрешение в сроке 32–36 недель	8	6,0
Родоразрешение в сроке 37–40 недель	120	90,2
Выкидыш	4	2,5

Представленные данные свидетельствуют о том, что большая часть женщин (90,2%) основной группы была родоразрешена в сроке 37–40 недель. В 2,5% случаев были зарегистрированы выкидыш; родоразрешение до 32 недель – в 1,3% случаев. Полученные результаты статистически не отличаются от данных, полученных при анализе с группой сравнения: в срок 37–40 недель были родоразрешены 70 человек (94,6%), родоразрешение до 32 недель и выкидыши были верифицированы у 2 человек в 2,7% случаев в каждом случае ($p>0,05$).

Тактика ведения беременности при лимфоме зависит от трех основных факторов:

- 1) агрессивности лимфомы;
- 2) времени возникновения (I, II, III триместр);
- 3) желание женщины.

Существует три наиболее распространенных тактики ведения беременных с лимфомой: прерывание беременности, «*watch and wait*» (наблюдения и ожидания), лечение.

Сочетание беременности и лимфомы в ремиссии не служит показанием к прерыванию беременности. По нашим данным наиболее простая ситуация, когда женщина хотела иметь ребенка после длительной ремиссии более 3–5 лет. В данной ситуации не отмечалось достоверных различий в частоте осложнений течения беременности с группой сравнения. Необходимо лишь бережное родоразрешение пациенток с лимфомами в анамнезе, так как эта беременность возможно единственная и часто долгожданная. Не наблюдалось достоверных различий в состоянии здоровья детей, рожденных от матерей со злокачественными новообразованиями в анамнезе (в частности лимфомами) и от здоровых беременных женщин [1].

При рецидивирующем течении или при впервые выявленной лимфоме запущенных стадий в I триместре показано прерывание беременности и проведении лечения основного заболевания. При отсутствии положительного эффекта от лечения лимфомы, угрозе жизни беременной показано прерывание беременности или досрочное родоразрешение в любом сроке.

Возможно проведение химиотерапии во 2 и 3 триместрах у пациенток, у которых впервые выявлена лимфома или имеется рецидив, и которые отказались от прерывания беременности. А затем родоразрешение в сроки жизнеспособного новорожденного. Ниже приведена примерная схема ведения пациенток с лимфомами [1].

Схема ведения пациентов с лимфомой

Диагноз лимфомы в 1 триместре

↓
Имеются симптомы, угрожающие жизни пациента, запущенная стадия неоплазмы

↓
Рекомендации прерывания беременности

↓
При отказе от прерывания – системная химиотерапия со 2 триместра

↓
Родоразрешение в сроки жизнеспособного плода при прогрессировании лимфомы, при эффективном лечении родоразрешение в сроке 39–40 недель, метод родоразрешения в зависимости от акушерской ситуации.

↓
Дообследование пациентки, полноценное рестадирование, лечение в соответствии протокола лечения лимфомы.

Большинство цитотоксических агентов проникают через плацентарный барьер и достигают плода благодаря их относительно малой молекулярной массе [6]. При лечении беременных с применением химиотерапии (ХТ) важно учитывать физиологические изменения, которые происходят во время беременности и могут снижать активную концентрацию препарата по сравнению с теми женщинами, которые имеют такую же массу тела, но не беременны. На сегодня фармакокинетические исследования у беременных, получающих ХТ, не проводились, они направлены на определение необходимой модификации доз цитостатических препаратов. Тератогенное действие многих химиотерапевтических агентов документально подтверждено на животных [7].

ХТ в I триместре может повысить риск спонтанного выкидыша, привести к гибели плода и существенным порокам развития [8]. На возникновение пороков развития влияет гестационный возраст на момент облучения: плод чрезвычайно уязвим со 2-й по 8-ю неделю гестации, когда происходит органогенез [7]. Во время этого периода повреждения любого органа могут привести к смерти или значительным порокам развития плода. После завершения органогенеза остаются уязвимыми для ХТ такие органы, как центральная нервная системы, кровь, органы зрения, репродуктивные органы [8]. Данный риск сохраняется на протяжении всей беременности, однако между 14-й и 16-й неделей беременности риск серьезных пороков развития или умственной отсталости значительно снижается [7].

В I триместре экспозиция к ХТ ассоциируется с 10–20% риска возникновения серьезных пороков развития. В целом, риск тератогенеза после лечения рака во II и III триместрах беременности не ассоциируются с возникновением пороков развития, однако может возрастать риск осложнений течения беременности: неонатальной гибели плода, задержки внутриутробного развития, досрочных родов и малой массы тела при рождении [6, 8].

Решение об использовании ХТ во время беременности нами принималось с учетом побочных эффектов химиотерапии. Если это возможно, ХТ следует отложить до конца I триместра. Если же необходимо начать в I-й триместр беременности, решение о медицинском аборте следует рассматривать, учитывая мнение семьи пациентки.

Сам диагноз лимфомы как в активной фазе, так и в ремиссии заболевания не является показанием для родоразрешения оперативным путем. Показаниями являются или необходимость немедленного начала противоопухолевого лечения при неподготовленных родовых путях, или осложнения, связанные со специальной терапией (постлучевой кардиофиброз, сердечно-легочная недостаточность II–III степени, асептический некроз тазобедренного сустава, переломы поясничного отдела позвоночника и др.).

Выводы:

1. В последние годы отмечается неуклонный рост частоты встречаемости онкологических заболеваний, ассоциированных с беременностью, что способствует пересмотру ряда постулатов, неопровержимость которых еще недавно была абсолютной: прежде всего это осознание возможности сохранения беременности у пациенток с диагностированными злокачественными новообразованиями и допустимости проведения системной химиотерапии на фоне гестации.

2. Анализ осложнений течения беременности в основной группе и группе сравнения не выявил достоверных различий в них ($p > 0,05$). Отмечен факт более частого развития осложнений у женщин, страдающих лимфомой: угроза преждевременных родов (21,05%, 28 у пациенток с лимфомой и у 14 человек (18,92%) в группе контроля, $p > 0,079$; гипоксия – у 12,03% (16 пациенток) и 10,81% (8 человек) соответственно, $p > 0,063$; преэклампсия – 9,02% (12 пациенток) и у 10,81 (8 пациенток) соответственно, $p > 0,091$; преждевременное излитие вод – у 6,77% (9 пациенток) и у 5,41% (4 человек), $p > 0,083$.

3. Клинико-лабораторные характеристики пациентов на момент родоразрешения в группах беременных с лимфомой и группой сравнения имели значения: уровень гемоглобина 116 ± 12 г/л и 122 ± 9 г/л соответственно; $p < 0,001$; лейкоцитов $9,0 \pm 3 \times 10^9$ /л и $11 \pm 4 \times 10^9$ /л соответственно; $p < 0,006$; фибриногена $5,6 \pm 1,1$ г/л и $6,1 \pm 0,9$ г/л; $p < 0,001$. Достоверные различия между группами $p < 0,05$, связано с проведенными курсами химиотерапии, а также коррекцией гемостаза низкомолекулярными гепаринами, учитывая высокий риск развития тромбоэмболических осложнений.

4. Исследование показателей у детей, родившихся от матерей с лимфомой и детей от здоровых женщин свидетельствует о отсутствии достоверных различий между ними. Новорожденные дети от матерей с лимфомами не имели тенденцию к более низким параметрам физического развития по массе – 3330 г. ($p > 0,543$) и длине тела 52 ± 3 см ($p > 0,823$) по сравнению с детьми здоровых женщин – 3379 г. и 52 ± 3 см. соответственно, по шкале Апгар достоверных различий зафиксировано не было (8–10 баллов как среди новорожденных основной группы женщин, так и среди здоровых женщин).

Аномалии развития зарегистрированы не были ни в одной из исследуемых основных групп, физическое развитие соответствовало сроку родоразрешения.

5. Вопрос о лечении лимфомы у беременных сроке и методе родоразрешения должен решаться индивидуально и коллегиально в зависимости от состояния беременной, морфологического строения опухоли, стадии новообразования и срока беременности.

Литература

1. Андреева Н.Л. Планирование, ведение беременности и родоразрешение пациенток с онкологическими заболеваниями: учеб.-метод. пособие / Н.Л. Андреева ; Белорусская медицинская академия последипломного образования. – Минск: БелМАПО, 2016. – 35 с.
2. Amor M.M., Olaso A.S. et al. Adult T-cell Leukemia Lymphoma during pregnancy // *Oncol. Med.*, 2013.
3. Pentheroudakis G., Pavlidis N. Cancer and pregnancy: poena magna, not anymore. *Eur. J. Cancer*, 2006; 42: 126–40.
4. Azim H.A.Jr., Pavlidis N., Peccatori F.A. Treatment of the pregnant mother with cancer: a systematic review on the use of cytotoxic, endocrine, targeted agents and immunotherapy during pregnancy. Part II: hematological tumors. *Cancer Treat. Rev.* 2010; 36(2): 110–21.
5. Cohen-Kerem R., Railton C., Oren D. et al. Pregnancy outcome following non-obstetric surgical intervention. *Am. J. Surg.*, 2005; 190: 467–73.
6. Weisz B., Meirou D., Schiff E., Lishner M. Impact and treatment of cancer during pregnancy. *Exper. Rev. Anticancer. Ther.*, 2004; 4: 889–902.
7. Cardonick E., Iacobucci A. Use of chemotherapy during human pregnancy. *Lancet Oncol.*, 2004; 5: 283–91.
8. Leslie K., Koil C., Rayburn W. Chemotherapeutic drugs in pregnancy. *Obstet. Gynecol. Clin. North. Am.*, 2005; 32: 627–40.

RESULTS OF DELIVERY OF PREGNANT PATIENTS WITH LYMPHOMA

Andreyeva N.L.

*Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education,
Minsk, Republic of Belarus*

Summary. An observational case-control study for 2011–2018 examined the results of treatment of lymphoma during pregnancy. The study was based on data on 133 patients with lymphomas associated with pregnancy (the main group) and the comparison group – 74 healthy pregnant women. The analysis of pregnancy complications in the main group and the comparison group did not reveal significant differences in them ($p > 0,05$). Newborns from mothers with lymphomas did not tend to have lower parameters of physical development by weight-3330g. ($p > 0,543$) and a body length of 52 ± 3 cm ($p > 0,823$) compared to children of healthy women – 3379 g. and 52 ± 3 cm. respectively, there were no significant differences on the Apgar scale ($p > 0,05$).

A method has been developed that includes timely treatment of lymphoma during pregnancy, without interrupting the latter, while not worsening the prognosis of malignancy and prolonging pregnancy until urgent delivery.

Keywords: pregnancy, cancer, delivery, pregnancy complications.

Поступила 14.10.2020

АНАЛИЗ ОСЛОЖНЕНИЙ ПРИ ОПЕРАТИВНОМ РОДРАЗРЕШЕНИИ ЖЕНЩИН С ВРАСТАНИЕМ ПЛАЦЕНТЫ В РУБЕЦ НА МАТКЕ

Васильев С.А.¹, Курлович И.В.¹, Гошкевич Е.А.¹, Семенчук В.Л.¹,
Ващилина Т.П.¹, Богомолов А.Н.¹, Римашевский В.В.²,
Вилькоцкий Е.А.², Сушкова О.С.¹

¹ ГУ «Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя»,

² ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования»,
г. Минск, Республика Беларусь

Резюме. Проведен анализ сведений о пациентках, после выполнения оперативных вмешательств (в ГУ «РНПЦ «Мать и дитя» и в других организациях здравоохранения республики) по поводу вставания плаценты по единым формам для всех административных территорий республики, разработанных в ГУ РНПЦ «Мать и дитя».

За период 2015–2019 годы оперативное родоразрешение беременных женщин с вставанием плаценты с использованием хирургических рентгенэндоваскулярных технологий (эмболизация маточных артерий, баллонная тампонада общей подвздошной артерии) было выполнено у 85 пациентов.

Ключевые слова: вставание плаценты, кесарево сечение.

Введение. В последние десятилетия наблюдается неуклонный рост распространенности вставания плаценты, что в немалой степени обусловлено увеличением частоты КС и, как следствие, беременностей с рубцом на матке. По данным Департамента здравоохранения г. Москвы вставание плаценты в области рубца на матке после операции КС (33%) вторая по частоте встречаемости причина массивных акушерских кровотечений [1]. По данным исследований, после первого

оперативного родоразрешения риск вставания плацентарной ткани при ее предлежании повышается на 10%, а после 4–5-го – на 60% и более [2].

Цель работы: провести анализ осложнений после оперативного родоразрешения женщин с вставанием плаценты в рубец на матке.

Материалы и методы исследования. Был проведен анализ сведений о пациентках, после выполнения оперативных вмешательств (в ГУ «РНПЦ «Мать и дитя» и в других организациях здравоохранения республики) по поводу вставания плаценты по единым формам, разработанным в ГУ РНПЦ «Мать и дитя», для всех административных территорий республики.

За период 2015–2019 годы оперативное родоразрешение беременных женщин с вставанием плаценты с использованием хирургических рентгенэндоваскулярных технологий (эмболизация маточных артерий, баллонная тампонада общей подвздошной артерии) было выполнено у 85 пациентов.

Статистическую обработку материала выполнили с использованием статистической программы «STATISTICA 10».

Результаты исследования и обсуждение. Распределение пациентов с вставанием плаценты по административным территориям, родоразрешенных с использованием рентгенэндоваскулярных технологий, представлено в таблице 1.

Таблица 1 – Распределение пациентов с вставанием плаценты по административным территориям, родоразрешенных с использованием рентгенэндоваскулярных технологий, абс. (%)

Административная территория	Экстирпация матки	Надвлагалищная ампутация матки	Метропластика матки	Всего
Брестская область	10 (11,8%)	1 (1,2%)	5 (5,9%)	16 (18,8%)
Витебская область	3 (3,5%)	2 (2,4%)	–	5 (5,9%)
Гомельская область	7 (8,2%)	2 (2,4%)	7 (8,2%)	16 (18,8%)
Гродненская область	4 (4,7%)	–	3 (3,5%)	7 (8,2%)
Минск	12 (14,1%)	2 (2,4%)	4 (4,7%)	18 (21,2%)
Минская область	8 (9,4%)	–	5 (5,9%)	13 (15,3%)
Могилевская область	4 (4,7%)	–	6 (7,1%)	10 (11,8%)
Всего	48 (56,5%)	7 (8,2%)	30 (35,3%)	85 (100%)

Кесарево сечение с экстирпацией матки выполнено в 48 (56,5%) случаях, с надвлагалищной ампутацией матки – в 7 (8,2%), в 30 (35,3%) случаях с использованием реконструктивно-пластических органосохраняющих операций (метропластик). Наиболее высокий удельный вес пациентов с вставанием плаценты и использование рентгенэндоваскулярных технологий был зафиксирован в г. Минске и составил 21,2% (15) случаев, на втором месте – по 18,8% (16) случаев в Брестской и Гродненской области.

Осложнения у пациентов с вставанием плаценты были распределены:

– на интраоперационные (вскрытие задней стенки мочевого пузыря, пересечение и обструкция мочеточника),

– ранние послеоперационные (внутрибрюшное кровотечение, кишечная непроходимость, гематома брюшной полости, гематома мочевого пузыря, субинволюция матки),

– поздние послеоперационные (пузырно-маточный свищ, пузырно-влагалищный свищ, мочеточниково-влагалищный свищ).

Осложнения у пациентов с вставанием плаценты при родоразрешении с использованием рентгенэндоваскулярных технологий, представлены в таблице 2.

Таблица 2 – Осложнения у пациентов с вращением плаценты при родоразрешении с использованием рентгенэндоваскулярных технологий, абс. (%)

Осложнения	Брест-ская обл.	Витеб-ская обл.	Гомель-ская обл.	Грод-ненская обл.	Минск	Мин-ская обл.	Могилевская обл.	Всего
Вскрытие задней стенки мочевого пузыря	1 (1,2%)	–	2 (2,3%)	–	3 (3,5%)	2 (2,3%)	–	8 (9,4%)
Пересечение мочеточника (пластика мочеточника конец в конец, стентирование мочеточника)	–	1 (1,2%)	–	–	–	–	–	1 (1,2%)
Обструкция мочеточника (Катетеризация мочеточника)	–	–	–	–	1 (1,2%)	–	–	1 (1,2%)
Внутрибрюшное кровотечение (1-е сутки)	–	–	–	–	–	1 (1,2%)	–	1 (1,2%)
Гематома мочевого пузыря.	–	–	1 (1,2%)	–	–	–	–	1 (1,2%)
Гематома малого таза	–	–	–	2 (2,3%)	–	1 (1,2%)	–	3 (3,5%)
Субинволюция матки	1 (1,2%)	–	2 (2,3%)	–	–	1 (1,2%)	–	4 (4,7%)
Кишечная непроходимость.	1 (1,2%)	–	–	–	–	–	–	1 (1,2%)
Пузырно-маточный свищ	–	–	1 (1,2%)	–	–	–	1 (1,2%)	2 (2,3%)
Пузырно-влагалищный свищ	–	–	1 (1,2%)	–	–	–	–	1 (1,2%)
Мочеточниково-влагалищный свищ	–	–	–	–	–	–	1 (1,2%)	1 (1,2%)
Всего	3 (3,6%)	1 (1,2%)	7 (8,2%)	2 (2,4%)	4 (4,7%)	5 (5,9%)	2 (2,4%)	24 (28,3%)

Удельный вес всех осложнений составил 28,3% (24 случая), интраоперационные осложнения составили 11,8% (10 случаев), ранние послеоперационные 11,8% (10 случаев), поздние послеоперационные 4,7% (4 случая). Наибольший удельный вес осложнений был зафиксирован у пациентов из Гомельской области и составил 8,2% (7 случаев).

Распределение пациентов с вращением плаценты по административным территориям, родоразрешенных без использования рентгенэндоваскулярных технологий, представлено в таблице 3.

Таблица 3 – Структура оперативного родоразрешения пациентов с вращением плаценты без использования рентгенэндоваскулярных технологий по административным территориям за 2015–2019 годы, абс. (%)

Административная территория	Экстирпация матки	Надвлагалищная ампутация матки	Метропластика матки	Всего
Брестская область	–	3 (8,6%)	–	3 (8,6%)
Витебская область	7 (20%)	1 (2,9%)	–	8 (22,8%)
Гомельская область	6 (17,1%)	1 (2,9%)	–	7 (20%)
Гродненская область	–	–	–	–
Минск	–	–	–	–
Минская область	2 (5,7%)	1 (2,9%)	–	3 (8,6%)
Могилевская область	–	–	–	–
«РНПЦ «Мать и дитя»	9 (25,7%)	3 (8,6%)	2(5,7%)	14 (40%)
Всего	24 (68,6%)	9 (25,7%)	2 (5,7%)	35 (100%)

По данным полученной информации у 33 (94,3%) пациентов с вращением плаценты была произведена гистерэктомия, у 2 пациентов – реконструктивно-органосохраняющая операция (метропластика).

Послеоперационные осложнения у пациентов с вращением плаценты при родоразрешении без применения рентгенэндоваскулярных технологий, отражены в таблице 4.

Таблица 4 – Послеоперационные осложнения у пациентов с вращением плаценты при родоразрешении без применения рентгенэндоваскулярных технологий, абс. (%)

Осложнения	Брестская обл.	Витебская обл.	Гомельская обл.	Гродненская обл.	Минск	Минская обл.	Могилевская обл.	РНПЦ «Мать и дитя»	Всего
Вскрытие задней стенки мочевого пузыря.	1 (2,9)	–	–	–	–	–	–	2 (5,7)	3 (8,6)
Травма мочеточника (стентирование мочеточника)	–	–	–	–	–	–	–	1 (2,9)	1 (2,9)
Гематома предпузырной клетчатки	1 (2,9)	–	–	–	–	–	–	–	1 (2,9)
Массивное кровотечение	1 (2,9)	–	4(11,6)	–	–	–	–	1 (2,9)	6 (17,1)
Геморрагический шок	1 (2,9)	–	1 (2,9)	–	–	–	–	1 (2,9)	3 (8,6)
ДВС-синдром	1 (2,9)	–	1 (2,9)	–	–	–	–	–	2 (5,7)
Внутрибрюшное кровотечение (1-е сутки)	–	–	–	–	–	1 (2,9)	–	–	1 (2,9)

Из таблицы следует, что высокий удельный вес массивных кровотечений без применения рентгенэндоваскулярных технологий был зафиксирован в Гомельской области (более 2000 мл), у 4 из 6 пациентов.

В 3 случаях массивное кровотечение сопровождалось геморрагическим шоком (Брестская область, Гомельская область, РНПЦ «Мать и дитя») и в 2 случаях развитием ДВС-синдрома (Брестская область, Гомельская область).

Средний объем кровопотери $Me (Q_{25}-Q_{75})$ при оперативном родоразрешении у пациентов с вращением плаценты без применения рентгенэндоваскулярных технологий составил 1500 (1200,0–1900,0) мл, а у пациентов с применением рентгенэндоваскулярных технологий при родоразрешении – 800,0 (700,0–1200,0) мл. Были выявлены статистически значимые различия по объему кровопотери ($p=0,0001$; $U_{M-W}=624,5$). Применение рентгенэндоваскулярных технологий позволило минимизировать объем кровопотери в 1,87 раз по сравнению с пациентами, родоразрешенными без применения указанных технологий.

В ГУ «РНПЦ Мать и дитя» в 14 случаях пациентки, с вращением плаценты (гистологически подтверждено) были родоразрешены без применения рентгенэндоваскулярных технологий. В 1 случае имело место вскрытие мочевого пузыря и в 1 случае – массивное кровотечение.

Выводы:

1. Применение рентгенэндоваскулярных технологий при родоразрешении пациентов с вращением плаценты позволило выполнить реконструктивно-пластические органосохраняющие операции в 35,3% случаев (30 пациентов из 85), что достоверно чаще ($\chi^2=11,09$ $p=0,001$), чем у пациентов с вращением плаценты без применения рентгенэндоваскулярных технологий – 5,7% случаев (2 пациента из 35).

2. Применение рентгенэндоваскулярных технологий при гибридных операциях позволило контролировать и минимизировать объем кровопотери в 1,87 раз по

сравнению с пациентами, родоразрешенными без применения указанных технологий. При анализе полученных данных выявлено, что применение рентгенэндоваскулярных технологий позволяет значительно ($p=0,0001$; $U_{M-W}=624,5$) снизить объем кровопотери до значений стандартной кровопотери при операции кесарево сечение.

3. Массивное акушерское кровотечение при родоразрешении пациентов с вращением плаценты без применения рентгенэндоваскулярных технологий регистрировалось в 17,1% случаев и сопровождалось геморрагическим шоком с развитием ДВС-синдрома. При использовании рентгенэндоваскулярных технологий случаев массивных акушерских кровотечений не было.

4. Удельный вес вскрытия задней стенки мочевого пузыря у пациентов с использованием (9,4%) и без использования (8,6%) рентгенэндоваскулярных технологий существенно не отличался, что подтверждает данные научной литературы (Н.Н. Намад / J. Pharm. Sci. & Res. Vol. 10 (7), 2018, 1640–1642). Таким образом, вскрытие задней стенки мочевого пузыря при родоразрешении женщин с вращением плаценты можно рассматривать как естественный этап операции.

5. Таким образом, применение разработанного комплексного метода, включающего УЗИ и МРТ диагностику плаценты, применение рентгенэндоваскулярных технологий позволяет осуществлять во всех случаях диагностику во время беременности вращающейся плаценты, оценить риск развития массивного акушерского кровотечения, выполнить родоразрешение пациентов без развития массивного кровотечения, в 35,3% случаев выполнить реконструктивно-пластическую органосохраняющую операцию. Удельный вес других осложнений при родоразрешении (вскрытие задней стенки мочевого пузыря, пересечение и обструкция мочеточника, гематома мочевого пузыря) не зависит от применения рентгенэндоваскулярных технологий.

Литература

1. Менеджмент крови пациентки в акушерской практике при вращении плаценты / Т.А. Федорова [и др.] // Медицинский совет. – 2019. – №7. – С. 134–141.
2. Вращение предлежащей плаценты (placenta accreta) у пациенток с рубцом на матке после кесарева сечения. Клинико-морфологическое сопоставление / Г.М. Савельева [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2015. – №11. – С. 41–45.

ANALYSIS OF COMPLICATIONS IN SURGICAL DELIVERY OF WOMEN WITH PLACENTA ACCRETION IN THE UTERINE SCAR

Vasiliev S.A.¹, Kurlovich I.V.¹, Goshkevich E.A.¹, Semenchuk V.L.¹,
Vashchylina T.P.¹, Bogomolov A.N.¹, Rimashevsky V.V.²,
Vilkotsky E.A.², Sushkova O.S.¹

¹ *Republican Scientific and Practical Center "Mother and Child",*
² *Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education",*
Minsk, Belarus

Abstract. The analysis of information about patients after performing surgical interventions (in the state institution "RSPC "Mother and child" and in other health organizations of the Republic) about placenta accretion according to uniform forms for all administrative territories of the Republic developed in the state institution "Mother and child".

During the period 2015–2019, surgical delivery of pregnant women with placenta accreta using x-ray endovascular technologies (uterine artery embolization, balloon tamponade of the common iliac artery) was performed in 85 patients.

Key words: placenta accreta, cesarean section.

Поступила 15.10.2020

ЭФФЕКТИВНОСТЬ МЕТОДОВ ИНДУКЦИИ РОДОВ

Васильев С.А.¹, Пересада О.А.², Курлович И.В.¹, Ващилина Т.П.¹,
Семенчук В.Л.¹, Виктор С.А.¹

¹ ГУ «Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя»,

² ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования»,
г. Минск, Республика Беларусь

Резюме. В статье представлен ретроспективный анализ течения и исходов 593 индуцированных родов в государственном учреждении «Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя» за 2015–2018 гг. Определена эффективность родоиндукции, которая составила при использовании амниотомии 83,2%, простагландинов E₂ интрацервикального или интравагинального введения – 80,1%, при внутривенном введении раствора простагландина E₂ 0,75 мг – 76,9% и при использовании механических методов преиндукции/индукции родов (баллон Cook, палочки ламинарий) – 63,8%. Эффективность родоиндукции была выше у повторнородящих и у повторнородящих, при наличии женского пола новорожденного и массе менее 4000 г. Эффективность родоиндукции снижалась с увеличением срока гестации более 40,0 недель при всех методах родоиндукции.

Ключевые слова: индукция родов, срок родоразрешения, кесарево сечение, дистресс плода.

Введение. По данным Всемирной организации здравоохранения (далее – ВОЗ) частота индукции срочных родов в развитых странах достигает 25% [1]. Эффективность индукции родов оценивается по удельному весу родов, закончившихся через естественные родовые пути. Оперативным родоразрешением по причине аномалий родовой деятельности и/или дистресса плода заканчиваются около 20–25% индуцированных родов [2, 3].

В Республике Беларусь частота индуцированных родов находится на уровне развитых стран. В организациях здравоохранения используются методы индукции родов в соответствии с действующим клиническим протоколом. Выбор метода преиндукции/индукции родов зависит прежде всего, от степени «зрелости» шейки матки.

Цель работы: оценить эффективность различных методов преиндукции и индукции родов у пациентов с акушерской и экстрагенитальной патологией.

Материал и методы исследования. Проведен ретроспективный анализ акушерских и перинатальных исходов индуцированных родов по данным 593 историй родов (форма № 096/у) за 2015–2018 гг. в государственном учреждении «Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя». Все пациенты были разделены на 4 группы согласно методу преиндукции/индукции родов:

- группа 1 – 208 (35,1%) женщин, которым выполнена амниотомия;
- группа 2 – 221 (37,3%) женщина, у которых применялись простагландины E₂ интрацервикального или интравагинального введения;
- группа 3 – 117 (19,7%) женщин, которым с целью родовозбуждения внутривенно вводился раствор простагландина E₂ 0,75 мг;
- группа 4 – 47 (7,9%) женщин, у которых использовались механические методы преиндукции/индукции родов (баллон Cook, палочки ламинарий).

Для оценки эффективности различных методов преиндукции/индукции родов был проведен анализ анамнестических данных, антропометрических показателей, показаний для преиндукции и индукции родов, срока родоразрешения, перинатальных и акушерских исходов.

Статистическую обработку материала выполнили с использованием статистической программы «STATISTICA 10». Определяли долю (%), медиану (Me) и интерквартильный размах ($Q_{25}-Q_{75}$). Для сравнения независимых выборок с количественными показателями использовали непараметрический критерий Манна-Уитни (U). Для сравнения качественных показателей (долей) в группах использовали критерий χ^2 с поправкой Йетса на непрерывность. Статистически значимыми принимали различия при $p < 0,05$.

Результаты исследования и обсуждения. Исследуемые группы были сопоставимы по возрасту, росту, массе тела до беременности, индексу массы тела (ИМТ) до беременности, прибавке массы тела за беременность ($p > 0,05$). Данные представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Антропометрические показатели беременных исследуемых групп, Me ($Q_{25}-Q_{75}$)

Показатели	Группы исследования			
	1, n=208	2, n=221	3, n=117	4, n=47
Возраст, лет	30 (26–33)	29 (26–33)	30 (27–33)	29 (25–32)
Рост, см	166 (163–170)	167 (163–170)	166 (163–170)	165 (162–170)
Масса тела до беременности, кг	63 (55–73)	62 (54–74)	63 (53–73)	60 (54–67)
Прибавка массы тела за беременность, кг	13 (10–15)	14 (10–16)	13 (10–16)	13 (10–17)
ИМТ до беременности	22,3 (20,2–26,2)	21,9 (20,0–25,9)	22,7 (19,8–26,5)	21,6 (19,7–25,0)

Примечание: статистически значимых различий между группами не выявлено

Удельный вес первобеременных и первородящих в группах 3 и 4 был статистически значимо выше по сравнению с группами 1 и 2, $p < 0,01$. Отягощенный акушерский анамнез (медицинский аборт, неразвивающаяся беременность, самопроизвольный выкидыш) чаще регистрировался в группах 1, 2 и 3, однако статистически значимых различий выявлено не было. Данные представлены в таблице 2.

Таблица 2 – Распределение беременных исследуемых групп по паритету беременности и родов, n (%)

Показатели	Группы исследования				Статистическая значимость результатов
	1, n=208	2, n=221	3, n=117	4, n=47	
Первобеременные	68 (32,7%)	82 (37,1%)	56 (47,9%)	29 (61,7%)	$\chi^2_{1-3}=7,30, p < 0,01$ $\chi^2_{1-4}=13,69, p < 0,001$ $\chi^2_{2-4}=9,67, p < 0,01$
Первородящие	107 (51,4%)	125 (56,6%)	85 (72,6%)	37 (78,7%)	$\chi^2_{1-3}=13,93, p < 0,001$ $\chi^2_{1-4}=11,61, p < 0,001$ $\chi^2_{2-3}=8,42, p < 0,01$ $\chi^2_{2-4}=7,96, p < 0,01$
Отягощенный акушерский анамнез	89 (42,8%)	90 (40,7%)	49 (41,9%)	13 (27,7%)	–

Примечание: в таблице указаны только статистически значимые различия между группами

Все показания для родоиндукции в анализируемых группах можно было разделить на показания со стороны матери, показания со стороны плода и акушерские показания. Основным показанием для индукции родов в группах 1, 2 и 4 был срок беременности 40 недель и более (72 (34,6%), 89 (40,3%) и 37 (78,8%) случаев соответственно), однако в группе 4 данное показание регистрировалось в 2 раза чаще по сравнению с группами 1 и 2 ($p < 0,001$). В каждом третьем случае в группах 1 и 2 показанием для индукции являлись соматические и онкологические заболевания, требующие досрочного родоразрешения (65 (31,3%) и 65 (29,4%) случаев соответственно), в группах 3 и 4 данные показания регистрировались статистически значимо реже, $p < 0,01$. В группе 3 в 67 (57,3%) случаях показанием к индукции родов было преждевременное излитие вод. Хроническая внутриутробная гипоксия плода с/без задержки роста плода (далее – ЗРП) как показание для индукции чаще регистрировалось в группах 1 и 2 по сравнению с группой 4, $p < 0,01$. Распределение беременных в анализируемых подгруппах по наличию показаний для родоиндукции представлено в таблице 3.

Таблица 3 – Распределение беременных в анализируемых подгруппах по наличию показаний для родоиндукции, n (%)

Показатель	Группы исследования				Статистическая значимость результатов
	1, n=208	2, n=221	3, n=117	4, n=47	
Показания со стороны матери:					
– гипертензивные расстройства	23 (11,1%)	18 (8,1%)	3 (2,6%)	2 (4,3%)	$\chi^2_{1-3}=7,34, p < 0,01$ $\chi^2_{2-3}=4,09, p < 0,05$
– соматическая патология	65 (31,3%)	65 (29,4%)	15 (12,8%)	5 (10,6%)	$\chi^2_{1-3}=13,71, p < 0,001$ $\chi^2_{1-4}=8,18, p < 0,01$ $\chi^2_{2-3}=11,66, p < 0,001$ $\chi^2_{2-4}=7,08, p < 0,01$
Показания со стороны плода:					
– хроническая внутриутробная гипоксия плода с/без ЗРП	24 (11,5%)	28 (12,7%)	9 (7,8%)	1 (2,1%)	$\chi^2_{1-4}=3,84, p < 0,05$ $\chi^2_{2-4}=4,46, p < 0,05$
– гемолитическая болезнь плода	1 (0,5%)	4 (1,8%)	0	0	–
– антенатальная гибель плода	0	1 (0,5%)	1 (0,9%)	1 (2,1%)	–
Акушерские показания:					
– преждевременное излитие околоплодных вод	0	0	67 (57,3%)	0	$p < 0,001$
– срок беременности: 40/0–40/6 недель, 41/0 недель и более	64 (30,8%) 8 (3,8%)	69 (31,2%) 20 (9,0%)	15 (12,8%) 2 (1,7%)	31 (66,0%) 6 (12,8%)	$\chi^2_{1-3}=15,19, p < 0,001$ $\chi^2_{1-4}=4,44, p < 0,05$ $\chi^2_{2-3}=23,55, p < 0,001$ $\chi^2_{2-4}=23,00, p < 0,001$ $\chi^2_{3-4}=62,56, p < 0,001$
– хориоамнионит	3 (1,4%)	0	0	0	–
Другие сочетанные показания	20 (9,6%)	16 (7,2%)	5 (4,3%)	1 (2,1%)	–

Примечание: в таблице указаны только статистически значимые различия между группами

Средний срок родоразрешения был статистически значимо меньше в группе 3 (275 (269–280) дней), что связано с преобладанием у женщин преждевременного излития околоплодных вод. Наибольший срок беременности при родоразрешении был определен в группе 4 (283 (280–285) дня) в связи с преобладанием среди показаний к родоиндукции в 37 (78,8%) случаях срока беременности более 40/0 недель.

Таблица 4 – Срок родоразрешения и антропометрические показатели новорожденных исследуемых групп, Me (Q₂₅–Q₇₅)

Показатели	Группы исследования				Статистическая значимость результатов
	1, n=208	2, n=221	3, n=117	4, n=47	
Срок родоразрешения, дни	276 (270–280)	277 (272–282)	275 (269–280)	283 (280–285)	U ₁₋₄ =2206; p<0,001 U ₂₋₃ =10633; p=0,007 U ₂₋₄ =3043; p<0,001 U ₃₋₄ =1155; p<0,001

Примечание: в таблице указаны только статистически значимые различия между группами

Распределение беременных анализируемых групп по наличию дополнительных методов индукции, а также применение метода родостимуляции в анализируемых группах представлено в таблице 5.

Таблица 5 – Распределение беременных анализируемых подгрупп по наличию дополнительных методов индукции и родостимуляции, n (%)

Метод	Группы исследования			
	1, n=208	2, n=221	3, n=117	4, n=47
Амниотомия	0	9 (4,1%)	0	22 (46,8%)
Простагландин E ₂ 0,75 мг внутривенно	30 (14,4%)	13 (5,9%)	0	13 (27,7%)
Простагландины E ₂ интрацервикально или интравагинального	0	0	0	2 (4,3%)
Родостимуляция: окситоцин внутривенно	6 (2,9%)	26 (11,8%)	3 (2,6%)	6 (12,8%)

В группе 1 дополнительная родоиндукция путем внутривенного введения раствора простагландина E₂ 0,75 мг была проведена в 30 (14,4%) случаях, родостимуляция окситоцином в группах 1 и 3 осуществлялась в единичных случаях – в 6 (2,9%) случаях и 3 (2,6%) случаях соответственно. В группе 4 родоиндукция путем амниотомии была применена в 22 (46,8%) случаях, а путем внутривенного введения раствора простагландина E₂ 0,75 мг – в 13 (27,7%) случаях. Родостимуляция в группах 2 и 4 при «незрелой» шейкой матки осуществлялась в 26 (11,8%) и 6 (12,8%) случаях соответственно.

В группе 4 статистически значимо чаще по сравнению с другими подгруппами были зарегистрированы осложнения в родах: первичная слабость родовой деятельности – 8 (17,0%) случаев, дистресс плода в родах – 12 (25,5%) случаев, плотное приращение плаценты – 1 (2,1%) случай. Вследствие этого, в группе 4 также статистически значимо чаще выполнялось экстренное родоразрешение путем операции кесарево сечение – 18 (38,3%) случаев, p<0,05. Данные представлены в таблице 6.

Таблица 6 – Распределение беременных исследуемых подгрупп по наличию осложнений в родах и оперативных методов родоразрешения, n (%)

Показатель	Группы исследования				Статистическая значимость результатов
	1, n=208	2, n=221	3, n=117	4, n=47	
Нет эффекта от индукции родов	1 (0,5%)	2 (0,9%)	1 (0,9%)	0	–
Выпадение петель пуповины	1 (0,5%)	0	0	0	–
Первичная слабость родовой деятельности	14 (6,7%)	13 (5,9%)	12 (10,3%)	8 (17,0%)	$\chi^2_{1-4}=5,15, p<0,05$ $\chi^2_{2-4}=6,66, p<0,01$
Вторичная слабость родовой деятельности	6 (2,9%)	6 (2,7%)	2 (1,7%)	3 (6,4%)	–
Слабость потуг	1 (0,5%)	3 (1,4%)	1 (0,9%)	1 (2,1%)	–
Гиперстимуляция (дискоординация)	1 (0,5%)	1 (0,5%)	0	0	–
Клинический узкий таз	2 (1,0)	1 (0,5%)	0	0	–
Дистресс плода в родах	28 (13,5%)	32 (14,5%)	20 (17,1%)	12 (25,5%)	$\chi^2_{1-4}=4,22, p<0,05$
Разгибательное головное предлежание плода	1 (0,5%)	1 (0,5%)	0	0	–
Отслойка нормально расположенной плаценты	3 (1,4%)	7 (3,2%)	0	1 (2,1%)	–
Задержка доли последа	5 (2,4%)	10 (4,5%)	6 (5,1%)	1 (2,1%)	–
Плотное прикрепление плаценты	0	2 (0,9%)	0	1 (2,1%)	–
Вакуум-экстракция плода	3 (1,4%)	8 (3,6%)	4 (3,4%)	1 (2,1%)	–
Экстренное родоразрешение путем операции кесарево сечение	41 (19,7%)	49 (22,2%)	28 (23,9%)	18 (38,3%)	$\chi^2_{1-4}=7,45, p<0,01$ $\chi^2_{2-4}=5,38, p<0,05$

Примечание: в таблице указаны только статистически значимые различия между группами

Проведена оценка состояния новорожденных в анализируемых группах. Данные представлены в таблице 7.

Таблица 7 – Распределение новорожденных анализируемых групп по наличию асфиксии, n (%)

Показатель	Группы исследования			
	1, n=208	2, n=221	3, n=117	4, n=47
Асфиксия при рождении (7 баллов и менее по шкале Апгар на 1 минуте)	1 (0,5%)	4 (1,8%)	1 (0,9%)	2 (4,3%)
Перевод на искусственную вентиляцию легких	4 (1,9%)	3 (1,4%)	1 (0,9%)	1 (2,2%)

В группе 4 несколько чаще наблюдалась асфиксия при рождении (7 баллов и менее по шкале Апгар на 1 минуте) и новорожденные несколько чаще переводились на искусственную вентиляцию легких, однако, статистически значимых различий выявлено не было.

Проведен расчет эффективности родоиндукции в анализируемых группах. Индукция считалась неэффективной при выполнении экстренной операции кесарево сечения по следующим показаниям: дистресс плода, первичная слабость родовой деятельности, отслойка плаценты, отсутствие эффекта от индукции, дискоординация родовой деятельности. В анализируемых группах эффективность родоиндукции составила – 83,2%, 80,1%, 76,9% и 63,8% соответственно. В таблице 8 представлен расчет эффективности родоиндукции в зависимости от паритета беременности и родов, срока родоразрешения и показателей новорожденного.

Таблица 8 – Эффективности родоиндукции в зависимости от паритета беременности и родов, срока родоразрешения и показателей новорожденного, %

Показатель	Группы исследования			
	1, n=208	2, n=221	3, n=117	4, n=47
Первобеременные	73,5%	79,3%	75,0%	58,6%
Повторнобеременные	87,9%	80,6%	78,7%	72,2%
Первородящие	74,8%	72,8%	69,4%	56,8%
Повторнородящие	92,1%	89,6%	96,9%	90,0%
Срок родоразрешения:				
– 37/0–37/6 недель	94,7%	90,0%	80,0%	–
– 38/0–3/6 недель	80,8%	89,1%	82,8%	–
– 39/0–39/6 недель	90,6%	81,9%	77,8%	66,7%
– 40/0–40/6 недель	78,1%	76,8%	69,7%	64,5%
– 41/0 неделя и более	62,5%	60,0%	50,0%	50,0%
Масса новорожденного:				
– до 4000 г	84,0%	79,5%	77,5%	65,8%
– 4000 г и более	76,2%	81,0%	62,5%	42,9%
Пол новорожденного				
– женский	86,3%	78,2%	79,0%	72,7%
– мужской	80,2%	81,7%	75,6%	56,0%

Эффективность родоиндукции была выше у повторнобеременных и у повторнородящих, при наличии женского пола новорожденного и массе менее 4000 г. Эффективность родоиндукции снижалась с увеличением срока гестации более 40,0 недель при всех методах родоиндукции.

Выводы:

1. По данным ретроспективного анализа определена структура основных показаний для родоиндукции: на первом месте – срок беременности 40 недель и более (36,0%), на втором – соматические и онкологические заболевания женщины, требующие досрочного родоразрешения (25,1%), на третьем – преждевременное излитие околоплодных вод (11,2%), хроническая внутриутробная гипоксия плода с/без задержки роста плода (10,4%), гипертензивные нарушения (преэклампсия умеренной степени, гестационная артериальная гипертензия, 7,7%).

2. В структуре методов родоиндукции первое место при «зрелой» шейке матки занимала амниотомия (35,1%), реже использовалось внутривенное введение раствора

простагландина E₂ 0,75 мг (19,7%). При «незрелой» шейке матки чаще применялись простагландины E₂ интрацервикального или интравагинального введения (37,3%), механические методы преиндукции/индукции родов (баллон Cook, палочки ламинарий) использовались в 7,9% случаев.

3. Дополнительные методы родоиндукции чаще применялись в группе с использованием механических методов преиндукции/индукции родов (баллон Cook, палочки ламинарий) – 70,2% случаев. Дополнительная родостимуляция чаще применялась в подгруппах с изначально «незрелой» шейкой матки: в 11,8% при использовании простагландинов E₂ (интрацервикального или интравагинального введения) и 12,8% при механических методах преиндукции/индукции родов.

4. Определена эффективность родоиндукции, которая составила при использовании амниотомии 83,2%, простагландинов E₂ интрацервикального или интравагинального введения – 80,1%, при внутривенном введении раствора простагландина E₂ 0,75 мг – 76,9% и при использовании механических методов преиндукции/индукции родов (баллон Cook, палочки ламинарий) – 63,8%. Эффективность родоиндукции была выше у повторнородящих и у повторнородящих, при наличии женского пола новорожденного и массе менее 4000 г. Эффективность родоиндукции снижалась с увеличением срока гестации более 40/0 недель при всех методах родоиндукции.

Литература

1. WHO recommendations for induction of labour. 2011. https://www.who.int/reproductivehealth/publications/maternal_perinatal_health/9789241501156/en.
2. Batinelli L, Serafini A, Nante N, et al.: Induction of labour: clinical predictive factors for success and failure. J Obstet Gynaecol. 2018; 38(3): 352–358.
3. Alavifard S, Meier K, Shulman Y, Tomlinson G, D'Souza R. Derivation and validation of a model predicting the likelihood of vaginal birth following labour induction. BMC Pregnancy Childbirth. 2019; 19(1):130. Published 2019 Apr 16. doi:10.1186/s12884-019-2232-8.
4. Радзинский В.Е., Акушерская агрессия. – Издательство журнала Status Praesens, 2011. – 688 с.

SUCCESS OF DIFFERENT METHODS OF INDUCTION OF LABOR

Vasiliev S.¹, Peresada O.², Kurlovich I.¹, Vashchilina T.¹,
Semenchuk V.¹, Victor S.¹

¹ Republican Scientific and Practical Center "Mother and Child",

² Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education",
Minsk, Belarus

Abstract. The article presents a retrospective analysis of the histories of induced labor for 2015–2018 in the Republican Scientific and Practical Center "Mother and Child". The success of labor induction in the analyzed groups was determined, which was 83,2% when using amniotomy, 80,1% when using prostaglandin E₂ intracervical or intravaginal injection, 76,9% with intravenous administration of a solution of prostaglandin E₂ 0,75 mg and 63,8% when using mechanical methods of preinduction/induction of labor. The success of labor induction was higher in repregnant women and, especially, in multiparous, with a newborn weight less than 4000 g and a female newborn. The success of labor induction decreased with increasing gestational age of more than 40,0 weeks in all analyzed groups.

Key words: induction of labor, term of delivery, caesarean section, fetal distress.

Поступила 15.10.2020

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ НА ФОНЕ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ SARS CoV-2

Васильева Л.Н.¹, Никитина Е.В.¹, Никитин Д.А.²,
Писаренко Е.А.², Борис И.В.²

¹УО «Белорусский государственный медицинский университет»,

²УЗ «6-я Городская клиническая больница»,

г. Минск, Республика Беларусь

Резюме. В статье проведен анализ особенностей течения беременности у 50 женщин, госпитализированных в УЗ «6-я Городская клиническая больница» г. Минска по поводу коронавирусной инфекции SARS CoV-2 в апреле-июне 2020 г. Авторами изучены анамнестические данные беременных женщин, проанализированы клинические данные и данные инструментальных и лабораторных обследований беременных с коронавирусной инфекцией SARS CoV-2 в Республике Беларусь. Проведен сравнительный анализ лечения беременных коронавирусной инфекцией SARS CoV-2 в условиях стационара.

Ключевые слова: беременные с коронавирусной инфекцией SARS CoV-2, пневмония, анализ крови, коагулограмма.

Введение. Коронавирусная инфекция – острое вирусное заболевание с преимущественным поражением верхних дыхательных путей, вызываемое РНК-содержащим вирусом рода Betacoronavirus семейства Coronaviridae. Коронавирусы (лат. Coronaviridae) – семейство, включающее на январь 2020 года 40 видов РНК-содержащих сложно организованных вирусов, имеющих дополнительную оболочку. Объединены в два подсемейства, которые поражают человека и животных. Название связано со строением вируса: из супероболочки выдаются большие шиповидные отростки в виде булавы, которые напоминают корону. Назначение «короны» у коронавирусов связано со специфическим механизмом проникновения через мембрану клетки путём имитации молекул, на которые реагируют трансмембранные рецепторы клеток.

В настоящее время известно о циркуляции среди населения четырёх коронавирусов (HCoV-229E, -OC43, -NL63, -HKU1), которые круглогодично присутствуют в структуре ОРВИ. В феврале 2020 г. Всемирная организация здравоохранения присвоила официальное название инфекции, вызванной новым коронавирусом, – COVID-19 («Coronavirus disease 2019») [1]. Международный комитет по таксономии вирусов 11 февраля 2020 г. присвоил собственное название возбудителю инфекции COVID-19 – SARS-CoV-2.

Влияние COVID-19 на беременных женщин и новорожденных детей в настоящее время мало изучено, из-за небольшого материала для исследований. Имеются сведения, что риск заражения среди беременных не является более высоким, чем в основной популяции людей, в тоже время известно, что именно среди беременных риск смертности и тяжелого течения гриппа и SARS CoV-2 выше [2–4]. Были так же зарегистрированы единичные случаи неблагоприятных исходов у новорожденных, рожденных от матерей, положительных по COVID-19 во время беременности. В недавно опубликованных литературных данных, имеются сведения, что вирус не был обнаружен ни в амниотической жидкости, ни в грудном молоке.

Цель работы: провести анализ особенностей течения беременности у 50 женщин, госпитализированных в УЗ «6-я Городская клиническая больница» г. Минска по поводу коронавирусной инфекции SARS CoV-2 в апреле-июне 2020 г.

Авторами изучены анамнестические данные беременных женщин, проанализированы клинические особенности и результаты инструментальных и

лабораторных обследований беременных с коронавирусной инфекции SARS CoV-2. Рассмотрены способы и критерии эффективности проводимого лечения беременных с SARS CoV-2.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ особенностей течения беременности у 50 женщин, госпитализированных в УЗ «6-я Городская клиническая больница» г. Минска по поводу коронавирусной инфекции SARS CoV-2 в апреле-июне 2020 г. Для статистической обработки полученных данных использовалась программа «Microsoft Excel 2010». Достоверность различий оценивали по t-критерию Стьюдента.

Результаты исследования и обсуждение. Исследуемые беременные были в возрасте от 19 до 40 лет, 44 (88%) из них состояли в браке. Профессиональных вредностей и вредных привычек ни одна из женщин не отмечали. Индекс массы тела у 48 (96%) беременных в пределах нормы.

Первая беременность была у 23 (46%) женщин, у 27 (54%) – повторная. У 17 (34%) беременных в анамнезе имелись самопроизвольный выкидыш или замершая беременность.

Из перенесенных гинекологических заболеваний женщины отмечали неспецифический кольпит и цервицит (14 человек, 28%), эктопию шейки матки (11 человек, 22%), миому матки (3 человека, 6%), опухоли яичника (2 женщины, 4%), дисплазию шейки матки легкой степени (2 женщины, 4%), цервицит хламидийной этиологии был в анамнезе у 1 (2%) женщины, полип цервикального канала также у одной беременной, аномалия развития половых органов – у 1 женщины.

Перенесенные операции: у 4 (8%) женщин – кесарево сечение, у 2 (4%) – конизация шейки матки, у 1 (2%) – удаление полипа шейки матки, 1 (2%) – удаление перегородки полости матки, 2 (4%) – резекция яичника, холецистэктомия (1 женщина, 2%), аппендэктомия (4 человека, 8%).

Хронические экстрагенитальные заболевания выявлены у 35 (70%) беременных. Наиболее часто женщины отмечали заболевания желудочно-кишечного тракта (15 человек, 30%), хронический тонзиллит (9 человек, 18%), болезни сердечно-сосудистой системы (5 человек, 10%). Реже отмечены болезни мочевых путей (3 женщины, 6%), гипотиреоз (3 женщины, 6%), болезни опорно-двигательного аппарата (2 женщины, 4%), ожирение (2 женщины, 4%). Хроническая железодефицитная анемия отмечена у одной беременной.

Женщины находились в стационаре в сроках гестации от 42 до 240 дней. Длительность пребывания в больнице от 5 до 24 дней.

Наиболее частым осложнением настоящей беременности была угроза ее прерывания (22 человека, 44%), в том числе угрожающие преждевременные роды были у 13 (26%) беременных, а также анемия беременных (14 человек, 28%). Такие заболевания беременных как гестационный сахарный диабет, гестационная артериальная гипертензия, преэклампсия, отеки беременной без значительной протеинурии отмечались редко (2% беременных). Вагинит лечили 16 (32%) беременных. Плацентарные нарушения выявлены у 6 (12%) женщин.

Эпидемиологический анамнез: контактами 1 уровня оказались 9 (18%) женщин, у остальных – эпидемиологический анамнез неясен. Всем беременным выполнен тест на содержание РНК коронавируса SARS CoV-2, у всех инфекция подтверждена.

Примерно половина женщин при поступлении жаловались на кашель (25 человек, 50%) и аносмию (22 человека, 44%). Общую слабость отмечали 16 (32%) беременных, заложенность носа или насморк 14 (28%) человек, одышку 7 (14%) беременных, диспепсические явления 4 (8%) человека, головную боль только 1 (2%) женщина. Повышенная температура тела до 37,5–39⁰С отмечена у 23 беременных (46%).

Состояние беременных при поступлении в основном оценено как удовлетворительное (41 женщина, 82%), у остальных – средней степени тяжести.

Дыхательная недостаточность 1 степени выявлена у 8 (16%) беременных, 3 степени – у 1 (2%). Сатурация меньше 95% отмечена у 2 (4%) беременных, тахикардия у 7 (14%).

Компьютерная томография легких выполнена 37 (74%) беременным. Пневмония выявлена у 25 (50%) беременных, причем у 21 (42%) из них двусторонняя, плеврит у 1 (2%) беременной. Тяжесть пневмонии по данным компьютерной томографии легких оценена как средняя у 14 (28%) женщин, легкая – 6 (12%), тяжелая – 5 (10%).

Всем беременным при поступлении выполнено лабораторное обследование, при котором выявлены следующие лабораторные особенности. В общем анализе крови при поступлении лейкоцитоз выявлен у 24 (48%) беременных, количество лейкоцитов колебалось от 9,2 до $17 \cdot 10^9/\text{л}$. На 5–10 сутки лейкоцитоз от 9,1 до $15 \cdot 10^9/\text{л}$ выявлен у 12 (24%) беременных. При выписке лейкоцитоз от 9,3 до $14,2 \cdot 10^9/\text{л}$ сохранялся у 21 (42%) беременной, однако максимальное число лейкоцитов соответствовало норме для беременных. Лейкоцитопении выявлено не было.

В общем анализе крови при поступлении у 37 (74%) женщин выявлена относительная лимфоцитопения в диапазоне 6–20%. К 7 суткам лечения лимфоцитопения в диапазоне 11–20% сохранялась у 31 (62%) беременной. При выписке относительная лимфоцитопения в диапазоне 11–20% сохранилась у 16 (32%) женщин.

В общем анализе крови при поступлении относительный моноцитоз в диапазоне 11–16% выявлен у 4 (8%) беременных, относительная моноцитопения – 1 (2%) беременной. К 7 суткам лечения моноцитоз сохранился у одной беременной, моноцитопения – у трех. При выписке у всех беременных уровень моноцитов находился в пределах нормы.

В биохимическом анализе крови уровень С-реактивного белка был повышен в пределах 5,1–106 мг/л у 25 (50%) беременных, к 7 суткам лечения уровень С-реактивного белка нормализовался у 39 (78%) женщин, у 9 (18%) беременных снизился по сравнению с первоначальным, хотя и был выше нормы (5,96–81 мг/л). При выписке данный показатель оставался несколько повышенным (6,73–12 мг/л) лишь у 3 (6%) беременных.

Уровень печеночных ферментов (АСТ, АЛТ) был незначительно повышен при поступлении у 5 (10%) беременных, при выписке у 2 (4%) женщин.

Уровень ферритина на протяжении пребывания в стационаре был снижен у 1 (2%) беременной.

Остальные показатели биохимического анализа крови были в пределах нормы.

Коагулограмма у беременных с коронавирусной инфекцией не имела существенных особенностей. При поступлении в стационар имело место снижение показателя активированного частичного тромбинового времени (АЧТВ) в пределах 21–22,4 сек у 3 (6%) женщин, при выписке у 1 (2%). Остальные показатели, в том числе и уровень Д-димера, были в норме.

При исследовании крови на антитела к коронавирусу SARS CoV-2 IgM выявлены у 14 (28%) беременных, IgG у 10 (20%).

При ультразвуковом исследовании плода маловодие выявлено у 3 (6%) беременных, многоводие у 1 (2%). При доплерометрическом исследовании маточно-плацентарного кровотока у 6 (12%) беременных выявлено нарушение 1А степени.

При лечении беременных с коронавирусом SARS CoV-2 использовались антибиотики в виде монотерапии и в комбинациях в средних терапевтических дозах. Так монотерапия азитромицином использовалась у 14 (28%) беременных, цефалоспорины – 6 (12%). Комбинацию цефалоспоринов с азитромицином получала 25 (50%) женщин. У половины беременных к антибактериальной терапии добавлено лечение осельтамивиром. Гидроксихлорохин добавлен к лечению 8 (16%) беременным, 5 беременных не получали антибактериальные средства. Длительность

антибактериальной терапии подбирались индивидуально в соответствии с клинико-лабораторными данными и составляла от 10 до 20 дней.

В профилактической дозе низкомолекулярные гепарины получали 22 (44%) беременные.

Нам представилось интересным сравнить полученные данные беременных женщин с коронавирусной инфекцией SARS CoV-2 с пневмонией (группа 1, 21 человек) и без пневмонии (группа 2, 29 человек). Выявлены достоверные различия по t-критерию Стьюдента ($p < 0,05$) по следующим параметрам. Так пациенты с пневмонией чаще жаловались на кашель (1-я группа – 16 человек (76,0±9,5 %), 2 группа – 9 человек (31,0±8,7 %)), одышку (1-я группа – 7 человек (33,0±10,5 %), 2-я группа – 2 человека (6,9±4,8 %)), общую слабость (1-я группа – 12 человек (57,4±11 %), 2-я группа – 4 человека (13,8±6,5 %)). В общем анализе крови у беременных с коронавирусной инфекцией SARS CoV-2 и пневмонией при поступлении в стационар достоверно чаще отмечена относительная лимфоцитопения (1-я группа – 19 человек (90,5±6,5%), 2 группа – 17 человек (56,0±9,3%)), при биохимическом анализе крови уровень С-реактивного белка также выше у женщин 1-й группы (1-я группа – 18 человек (85,7±7,8 %), 2 группа – 7 человек (24,4±8 %)). В тоже время жалобы на аносмию, заложенность носа и насморк, повышенная температура тела (субфебрильная и фебрильная), лейкоцитоз в общем анализе крови встречались одинаково часто у женщин обеих групп.

Путем операции кесарево сечение 2 беременные в сроке гестации 211 и 240 дней были родоразрешены в связи с нарастанием дыхательной недостаточности на фоне пневмонии у беременной и присоединившейся гипоксией плода.

Заключение. По данным нашего исследования жалобы при поступлении были у 2/3 заболевших SARS CoV-2 беременных, основные жалобы были на кашель, повышение температуры тела и аносмию, беременные с коронавирусной инфекцией SARS CoV-2 с пневмонией достоверно чаще жаловались на кашель, одышку, общую слабость.

В подавляющем большинстве состояние беременных с коронавирусной инфекцией SARS CoV-2 оставалось удовлетворительным (82%), несмотря на то, что у 42% из них выявлена двусторонняя пневмония.

Воспалительные изменения в анализах крови (умеренный лейкоцитоз, повышение уровня С-реактивного белка) при поступлении в стационар отмечены лишь у половины беременных с коронавирусной инфекцией SARS CoV-2, для них более характерна относительная лимфоцитопения (отмечена у 74% женщин). В тоже время необходимо отметить, что относительная лимфоцитопения и повышение уровня С-реактивного белка достоверно чаще выявлены у беременных с коронавирусной инфекцией SARS CoV-2 с пневмонией.

При доплерометрическом исследовании маточно-плацентарного кровотока нарушение 1А степени выявлены у каждой 10 беременной SARS CoV-2, также как и мало- или многоводие.

Беременным с коронавирусной инфекцией SARS CoV-2 проводилось лечение одним или несколькими антибиотиками в комбинации с осельтамивиром в средних терапевтических дозах. Назначение гидроксихлорохина понадобилось примерно каждой десятой беременной. В то же время каждая десятая беременная с коронавирусной инфекцией вылечилась без использования данных лекарственных препаратов.

По нашим данным успешным лечение коронавирусной инфекции SARS CoV-2 у беременных было у подавляющего большинства женщин: лишь двум из 50 беременных потребовалось досрочное родоразрешение.

Литература

1. Wang L, Shi Yet al. Working committee on perinatal and neonatal management for the prevention and control of the 2019 novel coronavirus infection. Chinese expert consensus on the perinatal and neonatal management for the prevention and control of the 2019 novel coronavirus infection (First Edition). Ann Transl Med. 2020; 8(3) -47.
2. Poon LC, Yang H, Lee JC, et al. ISUOG Interim Guidance on 2019 novel coronavirus infection during pregnancy and puerperium: information for healthcare professionals. Ultrasound Obstet Gynecol. 2020.
3. Mackay IM, Arden KE. MERS coronavirus: diagnostics, epidemiology and transmission. Virol J. 2015; 12–222.
4. Franklin SM. A comparison of personal protective standards: caring for patients with ebola virus. Clin Nurse Spec. 2016;30(2) E1–8.

SPECIFIC FEATURES OF THE PREGNANCY WITH THE BACKGROUND OF CORONAVIRUS INFECTION SARS Co-V-2

Vasilyeva L.N.¹, Nikitina E.V.¹, Pisarenko E.A.²,
Nikitin D.A.², Boris I.V.²

¹ Belarusian State Medical University,
² 6 City Clinical Hospital,
Minsk, Republic of Belarus

Abstract. The article analyzes the features of the course of pregnancy in 50 women hospitalized at the "6 City Clinical Hospital" in Minsk due to SARS CoV-2 coronavirus infection in April-June 2020. The authors studied the anamnestic data of pregnant women, analyzed clinical data and data from instrumental and laboratory examinations of pregnant women with SARS CoV-2 coronavirus infection in the Republic of Belarus. A comparative analysis of the treatment of pregnant women for coronavirus infection with SARS CoV-2 in a hospital setting was carried out.

Key words: pregnant women with coronavirus infection SARS CoV-2, pneumonia, blood test, coagulogram.

Поступила 20.09.2020

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ И РОДОВ НА ФОНЕ КОРОНАВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ SARS CoV-2

Васильева Л.Н.¹, Никитина Е.В.¹, Писаренко Е.А.²,
Никитин Д.А.²

¹ УО «Белорусский государственный медицинский университет»,
² УЗ «6 Городская клиническая больница»,
г. Минск, Республика Беларусь

Резюме. Статья посвящена актуальной для мирового сообщества теме течения коронавирусной инфекции SARS CoV-2 у беременных. Авторами проведен анализ особенностей течения беременности и родов у 22 женщин, госпитализированных в УЗ «6-я Городская клиническая больница» г. Минска по поводу коронавирусной инфекции SARS CoV-2, изучены исходы беременностей и гистологические изменения последов, а так же состояние новорожденных.

Ключевые слова: беременные и родильницы с коронавирусной инфекции SARS CoV-2, пневмония, роды, гистологическое исследование последа, новорожденные.

Введение. В феврале 2020 г. ВОЗ присвоила официальное название инфекции, вызванной новым коронавирусом – COVID-19 (Coronavirus disease 2019), а Международный комитет по таксономии вирусов дал название возбудителю – SARS-CoV-2. Коронавирусы – большое семейство РНК-содержащих вирусов, являющихся возбудителями зоонозных инфекций, которые передаются между животными (циветтовые кошки, верблюды-дромадеры и др.) и людьми. Коронавирусы были впервые выделены в 1975 г., в настоящее время их делят на 4 подсемейства (альфа, бета, дельта и гамма) и более 30 видов, список которых постоянно пополняется. Причина появления новых коронавирусов, вызывающих тяжелые и быстро распространяющиеся заболевания, – спонтанные мутации. Поэтому все виды коронавирусов потенциально могут быть опасными для человека. На долю коронавирусов может приходиться от 10 до 30% ежегодных случаев острых респираторных вирусных инфекций. Коронавирусы могут вызывать у людей заболевания различной степени тяжести: от обычных простудных заболеваний (первое описание случая острого ринита появилось в 1975 г.) до более тяжелых состояний, таких как [1–4]:

1) Ближневосточный респираторный синдром (Middle East Respiratory Syndrome), вызываемый коронавирусом ближневосточного респираторного синдрома (БВРС-Ков, MERS-CoV), который впервые был диагностирован в Саудовской Аравии в 2012 г.

2) Тяжелый острый респираторный синдром (ТОРС, также «пурпурная болезнь», «атипичная пневмония», в англоязычной литературе – Severe Acute Respiratory Syndrome, SARS), вызываемый коронавирусами SARS-CoV (впервые был диагностирован в 2002 г. в китайской провинции Гуандун, в России единственный случай инфицирования в легкой форме был подтвержден в 2003 г.) и SARS-CoV-2.

Быстрое распространение COVID-19 и большое количество заболевших накладывает значительную нагрузку на системы здравоохранения развитых государств. Особое внимание уделяется службе родовспоможения, учитывая особенную ответственность акушеров-гинекологов, как за жизнь матери, так и за жизнь новорожденного. Врачам необходимо разработать оптимальные методы лечения беременных с COVID-19 с учетом общего состояния матери и плода, а так же выбрать эффективный и своевременный метод родоразрешения.

В настоящее время мало изучено влияние COVID-19 на беременных женщин и новорожденных детей, в виду недостаточного материала для исследований. Имеется сведения, что риск заражения среди беременных не является более высоким, чем в основной популяции людей. Известно также, что именно среди беременных риск смертности и тяжелого течения гриппа и SARS CoV-2 выше [2]. Были так же зарегистрированы единичные случаи неблагоприятных исходов у новорожденных, рожденных от матерей, положительных по COVID-19 во время беременности. В недавно опубликованных литературных данных вирус не был обнаружен ни в амниотической жидкости, ни в грудном молоке [3].

Цель работы: провести анализ особенностей течения беременности и родов у женщин, госпитализированных в УЗ «б-я Городская клиническая больница» г. Минска по поводу коронавирусной инфекции SARS CoV-2 в апреле-июне 2020 г.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ особенностей течения беременности и родов у 22 женщин, госпитализированных в УЗ «б-я Городская клиническая больница» г. Минска по поводу коронавирусной инфекции в апреле-июне 2020 г. Авторами изучены анамнестические данные беременных женщин, проанализированы клинические данные и данные инструментальных и лабораторных

обследований беременных и родильниц с коронавирусной инфекции SARS CoV-2. Рассмотрены оптимальные способы родоразрешения беременных с SARS CoV-2, изучены гистологические изменения последов, а так же состояние новорожденных от матерей с SARS CoV-2.

Результаты исследования и их обсуждение. Исследуемые беременные были в возрасте от 20 до 36 лет, все состояли в браке. Профессиональных вредностей и вредных привычек ни одна из женщин не отмечала. Индекс массы тела у 21 (95%) беременной был в пределах нормы.

Первая беременность была у 12 (55%) женщины, у 10 (45%) – повторная. У 5 (23%) беременных в анамнезе имелись самопроизвольный выкидыш, замершая беременность, у 1 (4,5%) – внематочная беременность.

Из перенесенных гинекологических заболеваний женщины отмечали неспецифический кольпит (6 человек, 27%), эктопию шейки матки (3 человека, 14%), опухоли яичника (1 женщина, 4,5%), дисплазию шейки матки легкой степени (1 женщина, 4,5%).

Перенесенные операции: у 4 (18%) женщин – кесарево сечение, 1 (4,5%) – конизация шейки матки, 1 (4,5%) – сальпингэктомия, 1 (4,5%) – резекция яичника, холецистэктомия (1 женщина, 4,5%), аппендэктомия (1 человек, 4,5%).

В анамнезе у беременных среди хронических экстрагенитальных заболеваний чаще всего отмечался хронический тонзиллит – 7 (32%) человек. Заболевания сердечно-сосудистой системы (5 человек, 23%), артериальная гипертензия диагностирована у 4 (18%) беременных, заболевания желудочно-кишечного тракта у 5 (23%) женщин, щитовидной железы – 4 (18%) человека. Реже отмечены болезни мочевых путей (3 женщины, 14%), болезни опорно-двигательного аппарата (1 женщина, 4,5%), ожирение (1 женщина, 4,5%). Хроническая железодефицитная анемия отмечена у 2 (9%) женщин.

Настоящая беременность осложнилась анемией у 7 (32%) женщин, гестационной артериальной гипертензией у 2 (9%) беременных, гестационным сахарным диабетом у 2 (9%) беременных. Инфекция мочевых путей выявлена у 1 (4,5%) беременной, кольпит – 9 (41%).

Плацентарные нарушения по данным КТГ выявлены у 4 (18%) женщин.

Эпидемиологический анамнез: контактами 1 уровня оказались 9 (41%) женщин, у остальных – эпидемиологический анамнез неясен. Всем беременным выполнен ПЦР-тест на коронавирусную инфекцию, у всех инфекция подтверждена.

Основной жалобой при поступлении беременных в стационар был кашель, отмеченный у 13 (59%) беременных. Одышку отмечали 5 (23%) женщин, anosмию 5 (23%) человек, насморк и заложенность носа 6 (27%) беременных, общую слабость отмечали 4 (18%) беременные.

Повышенная температура тела (37,1–39⁰C) диагностирована у 14 (64%) беременных.

Состояние беременных при поступлении в основном оценено как удовлетворительное (17 женщин, 77%), у остальных – средней степени тяжести.

Дыхательная недостаточность 1 степени выявлена у 2 (9%) беременных, 2 степени – 1 (4,5%). Сатурация меньше 95% отмечена у 2 (9%) беременных, тахикардия – 6 (27%).

Компьютерная томография легких выполнена 17 (77%) беременным. Пневмония выявлена у 10 (45%) беременных, причем у 9 (41%) из них – двусторонняя, гидроторакс у 3 (14%) женщин, гидроперикард у 3 (14%) беременных. Тяжесть пневмонии по данным компьютерной томографии легких оценена как средняя у 8 (36%) женщин, легкая – 2 (9%), тяжелая – 1 (4,5%).

Всем беременным при поступлении выполнено лабораторное обследование. В общем анализе крови при поступлении у 14 (64%) женщин выявлена относительная

лимфоцитопения в диапазоне 3–19%. К 7 суткам лечения лимфоцитопения в диапазоне 7–19% сохранялась у 7 (32%) женщин. При выписке относительной лимфоцитопении не отмечалось, у 4 (18%) родильниц выявлен относительный лимфоцитоз в диапазоне 40–47%.

В общем анализе крови при поступлении относительная моноцитопения на уровне 2% выявлена у 4 (18%) беременных. При выписке относительная моноцитопения на уровне 2% сохранилась у 3 (13,6%) родильниц.

В биохимическом анализе крови уровень С-реактивного белка был повышен в пределах от 5,8 до 241,51 мг/л у 16 (73%) беременных, к 7 суткам лечения повышенный уровень С-реактивного белка сохранился у 11 (50%) женщин, хотя и снизился по сравнению с первоначальным (11–173 мг/л). При выписке данный показатель оставался несколько повышенным (8,7–18,85 мг/л) у 4 (18%) родильниц.

Уровень печеночных ферментов (АСТ, АЛТ) был незначительно повышен при поступлении у 1 (4,5%) беременной, при выписке отклонений от нормы не выявлено.

Уровень ферритина на протяжении пребывания в стационаре был снижен у 2 (9%) беременных.

Остальные показатели биохимического анализа крови были в пределах нормы.

Коагулограмма у беременных с коронавирусной инфекцией не имела существенных особенностей. При поступлении в стационар имело место снижение показателя активированного частичного тромбинового времени в пределах 21–22,4 сек у 1 (4,5%) женщины. Остальные показатели, в том числе и уровень Д-димера был в норме.

При ультразвуковом исследовании плода маловодие выявлено у 7 (32%) беременных, многоводие – 1 (4,5%). При доплерометрическом исследовании маточно-плацентарного кровотока у 2 (9%) беременных выявлено нарушение 1А степени, у 1 (4,5%) – 2 степени.

При сравнении изучаемых данных беременных с коронавирусной инфекцией SARS CoV-2 с пневмонией (1-я группа, 10 человек) с беременными с коронавирусной инфекцией SARS CoV-2 без пневмонии (2-я группа, 12 человек) по t-критерию Стьюдента выявлено, что женщины 1-й группы достоверно чаще ($p < 0,05$) жаловались на одышку и повышение температуры тела. По остальным изучаемым параметрам различий не выявлено.

Произошло 22 родов, из них 3 преждевременных в сроке 211, 240 и 256 дней. Проведено двое индуцированных родов. Показаниями к индукции родов явились плацентарные нарушения при доношенной беременности. Первые роды были у 12 женщин, вторые – 7, третьи – 3 женщин. Через естественные родовые пути проведено 12 (55%) родов. Средняя длительность 1 периода родов составила 314 мин, второго периода родов – 25 мин, третьего – 10 мин. Средняя кровопотеря в родах составила 339 мл. Среди осложнений родов, проведенных через естественные родовые пути, преждевременный разрыв плодных оболочек отмечен у 2 (9%) женщин, гипоксия плода – 2 (9%) женщин, первичная слабость родовых сил – 1 (4,5%) женщины, задержка частей послеродового материала – 1 (4,5%) женщины.

Путем операции кесарево сечение роды завершены у 10 (45%) женщин. Показаниями явились: ОАА (оперированная матка) у 4 (18%) женщин, тазовое предлежание плода (1 беременная, 4,5%), острая гипоксия плода в родах (3 женщины, 13,6%). В сроке 211 и 240 дней 2 (9%) пациентки были родоразрешены путем операции кесарево сечение в связи с нарастанием дыхательной недостаточности на фоне пневмонии у беременной и присоединившейся гипоксией плода.

Все новорожденные родились без асфиксии с оценкой по шкале Апгар 8/8 и 8/9 баллов на 1 и 5 минутах жизни. Ни один из новорожденных не заболел коронавирусной инфекцией SARS CoV-2.

Послеродовый период у 2 (9%) родильниц осложнился субинволюцией матки и лохиометрой.

При гистологическом исследовании плаценты воспалительные изменения имелись в 7 случаях (32%), дистрофические изменения – 10 (45%) и расстройства кровообращения выявлено в 5 (23%).

При лечении беременных с коронавирусом использовались антибиотики в виде монотерапии и в комбинациях в средних терапевтических дозах. Так монотерапия азитромицином использовалась у 4 (18%) беременных, цефалоспорины у 3 (13,6%). Комбинацию цефалоспоринов с азитромицином получали 7 (32%) женщин. К антибактериальной терапии 7 (32%) беременным добавлено лечение осельтамивиром. Гидроксихлорохин добавлен к лечению также 7 (32%) беременным. В послеродовом периоде 3 пациентки получали лечение левофлоксацином. Длительность антибактериальной терапии подбиралась индивидуально в соответствии с результатами клинико-лабораторных исследований и составляла от 10 до 17 суток. Фрагмин в профилактической дозе получали 18 (82%) женщин.

Заключение. По данным нашего исследования при поступлении жалобы были у 2/3 заболевших SARS CoV-2 беременных, основные жалобы были на кашель, повышение температуры тела. В то же время беременные с коронавирусной инфекцией SARS CoV-2 с пневмонией достоверно чаще жаловались на одышку и повышение температуры тела, чем беременные с коронавирусной инфекцией SARS CoV-2 без пневмонии.

В подавляющем большинстве состояние 17 (77%) беременных с коронавирусной инфекцией SARS CoV-2 оставалось удовлетворительным, несмотря на то, что у 45% из них выявлена пневмония.

Воспалительные изменения в крови (повышение уровня С-реактивного белка), а также относительная лимфоцитопения при поступлении в стационар отмечены более чем у половины беременных с коронавирусной инфекцией SARS CoV-2. Эти изменения встречались одинаково часто у женщин, как с пневмонией, так и без.

Всем беременным и родильницам с коронавирусной инфекцией SARS CoV-2 проводилось лечение одним или несколькими антибиотиками в комбинации с осельтамивиром в средних терапевтических дозах. Назначение гидроксихлорохина понадобилось каждой третьей беременной или родильнице.

Из 22 родоразрешенных пациенток, операция кесарево сечение выполнена 8 беременным по акушерским показаниям, двум из них потребовалось досрочное родоразрешение путем операции кесарево сечение в связи с нарастанием дыхательной недостаточности на фоне пневмонии у беременной и присоединившейся гипоксией плода.

Все дети родились без асфиксии. Ни один из новорожденных не заболел коронавирусной инфекцией SARS CoV-2.

Литература

1. Wang L, Shi Yet al. Working committee on perinatal and neonatal management for the prevention and control of the 2019 novel coronavirus infection. Chinese expert consensus on the perinatal and neonatal management for the prevention and control of the 2019 novel coronavirus infection (First Edition). Ann Transl Med. 2020; 8(3) -47.
2. Poon LC, Yang H, Lee JC, et al. ISUOG Interim Guidance on 2019 novel coronavirus infection during pregnancy and puerperium: information for healthcare professionals. Ultrasound Obstet Gynecol. 2020.
3. Mackay IM, Arden KE. MERS coronavirus: diagnostics, epidemiology and transmission. Virol J. 2015; 12–222.
4. Franklin SM. A comparison of personal protective standards: caring for patients with ebola virus. Clin Nurse Spec. 2016; 30(2) E1–8.

SPECIFIC FEATURES OF PREGNANCY AND CHILDBIRTH IN THE BACKGROUND OF CORONAVIRAL INFECTION SARS CoV-2

Vasilyeva L.N.¹, Nikitina E.V.¹, Pisarenko E.A.²,
Nikitin D.A.²

¹ *Belarusian State Medical University,*
² *6 City Clinical Hospital,*
Minsk, Republic of Belarus

Abstract. The article is devoted to the current topic for the world community of the course of SARS CoV-2 coronavirus infection in pregnant women. The authors analyzed the features of the course of pregnancy and childbirth in 22 women hospitalized at the 6th City Clinical Hospital in Minsk due to SARS CoV-2 coronavirus infection, studied pregnancy outcomes and histological changes in the placenta, as well as the condition of newborns.

Key words: pregnant women and postpartum women with SARS CoV-2 coronavirus infection, pneumonia, childbirth, histological examination of the placenta, newborns.

Поступила 22.10.20

ЭФФЕКТИВНОСТЬ МЕТОДОВ ПСИХОКОРРЕКЦИИ СИМПТОМОВ ТРЕВОГИ И ДЕПРЕССИИ ПРИ ЛЕЧЕНИИ БЕСПЛОДИЯ (обзор литературы)

Вашкевич-Василевская М.В.

*ОО «Общество когнитивно-поведенческой терапии»,
г. Минск, Республика Беларусь*

Резюме. Симптомы тревоги и депрессии – наиболее распространенные психо-эмоциональные нарушения у женщин при бесплодии. Наиболее доказательные исследования указывают на возможность использования методик экспрессивного письма и групповой когнитивно-поведенческой терапии (КПТ) для коррекции психо-эмоционального состояния женщин, проходящих лечение бесплодия. В настоящее время нет убедительных данных о степени влияния психокоррекции стресса методом КПТ у женщин на вероятность беременности в протоколах ВРТ, в то время как экспрессивное письмо не оказывает статистически значимого влияния на результативность лечения бесплодия у женщин.

Ключевые слова: бесплодие, психокоррекция, стресс, ВРТ.

Введение. Ученые разных стран напрямую связывают факт бесплодия и психологический стресс [1–10]. Однако только 40% женщин, имеющих клинические проявления бесплодия, обращаются за медицинской помощью и только 35% признают бесплодие как проблему. За помощью обращаются те пациенты, кто под воздействием внешних и/или внутренних факторов на когнитивном уровне теряет ощущение здоровья [11].

Однако при преобладающей концентрации на биологических аспектах бесплодия, нередко игнорируются сопутствующие эмоциональные риски [12], которые могут влиять как на процесс коммуникации «врач/пациент»,

так и на результат самого лечения. Последнее можно объяснить уровнем кортизола, который вырабатывается при стрессе и может влиять на выработку половых гормонов во время естественного цикла женщины [1]. Высокий уровень кортизола у пациенток с бесплодием, выявленный при подготовке к лечению ВРТ, указывает на наличие у них хронического стресса [2].

Стресс и качество жизни влияют на репродуктивную функцию, и это формирует своеобразный порочный круг [3]: стресс – эндокринные нарушения – бесплодие – стресс. Мужской фактор бесплодия также является стрессогенным для женщины [13]. В то же время, спустя 10 лет после лечения бесплодия вне зависимости от его результата пары психологически адаптируются [14]. То есть психокоррекция важна именно в период подготовки к лечению и самого лечения: наиболее успешно лечение бесплодия среди пациенток с низким уровнем перенесенного стресса за год, преимущественно с низким уровнем тревожности и без симптомов депрессии [4]. Коррекция стресса у женщин при лечении бесплодия может стать важным шагом к достижению цели по увеличению числа беременностей в протоколах ВРТ [5], ведь чем выше тревожность пациенток, тем ниже эффективность протоколов ЭКО [15].

Доля женщин с нарушениями репродуктивного здоровья, нуждающихся в психологической помощи, колеблется от 20%, по данным Европейского общества репродукции человека и эмбриологии [12], до 52% – 79,4%, по данным российских исследователей [2, 16]. При этом пациентам легче обратиться за помощью психолога, когда ее предлагает врач, когда четко понятен алгоритм ее получения и есть понимание, как психокоррекция поможет в лечении бесплодия [6].

Если снижение тревожности и депрессивной симптоматики способно не только облегчить эмоциональное состояние женщины при бесплодии, но и потенциально увеличить шансы на рождение ребенка, то выбор максимально эффективного протокола психокоррекции – это способ дополнительной экономии средств и времени, что особенно важно при прохождении лечения методами ВРТ. Обзор ставит своей целью выявление такого протокола на основе исследований применения психотерапии для коррекции психо-эмоционального состояния женщин с бесплодием.

Цель работы: составить обзор исследований с описанием методологии и этапов психокоррекции при лечении бесплодия и анализом ее эффективности.

Материалы и методы исследования. Поиск публикаций проводился в базе данных электронных библиотек: NCBI (<https://ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>), www.elibrary.ru и cyberleninka.ru. Критерии для отбора статей в обзор были следующие:

1. Исследование взаимосвязи бесплодия и психоэмоционального состояния.
2. Применение в исследовании методов психокоррекции эмоционального состояния женщин при лечении бесплодия с описанием методологии процесса психокоррекции.

На первом этапе были отобраны публикации, удовлетворяющие первому критерию. Это позволило выбрать статьи с исследованиями психо-эмоционального состояния женщин, проходящих лечение бесплодия, и выявить два наиболее важных эмоциональных показателя, влияющих на результативность лечения: тревога и депрессия. Однако большинство публикаций не содержало сведений по методам психологической помощи, а также не отражало конкретный протокол психокоррекции. Исследования, удовлетворяющие второму критерию поиска, преимущественно указывали на использование КПТ.

Результаты исследования. На основе полученных данных была составлена таблица.

Таблица – Исследования эффективности психокоррекции при бесплодии

Номер исследования в списке литературы	Количество человек (основная группа)	Количество человек (контрольная группа)	Длительность психокоррекции (сессии)	Метод психокоррекции	Результат
2	266	52	12	КПТ	Снижение стрессовых реакций. Снижение восприимчивости к стрессу.
7	26	19	12	КПТ	Снижение вегетативного и нейроэндокринного ответа на стресс.
8	24	22	6	КПТ	Уменьшение кортизола в плазме крови, улучшение адаптации
9	29	30	10	КПТ + релаксация по Джекобсону	Снижение выраженности стресса, уменьшение симптомов депрессии.
10	62	62	–	Символдрама	44,4% случаев беременности в основной группе, в группе контроля – в 29,1%. Эффективность лечения бесплодия в основной группе в 1,5 раза выше, чем в группе контроля.
17	54		10	КПТ + рефлекс релаксации	Снижение тревоги.
18	55	37	10	Майндфулнес + АСТ	Снижение тревоги, депрессии, повышение осознанности.
19	16	15	15	КПТ + БОС-терапия, релаксация	Снижение тревоги, депрессии, стресса.
20	153	142	3	Экспрессивное письмо	Снижение депрессии у женщин, у мужчин – повышение тревожности.
21	72	30	6–9	Символдрама	Эффективность лечения бесплодия в основной группе в 1,5 раза выше, чем в группе контроля.
22	70		–	Позитивная терапия Н.Пезешкиана	26 беременностей после первого курса психокоррекции, 21 после нескольких. Всего 47 из 70

Разработанная А. Домар в 1990 г. программа на основе КПТ и стимуляции рефлекса релаксации рассчитана на 10 недель. Результаты программы: снижение тревоги, 34% женщин забеременели в течение полугода после завершения курса [17]. Минус работы А. Домар в том, что выборка не была рандомизирована, отсутствовала группа контроля, что в совокупности ставит под сомнение доказательность исследования. На основе этой программы португальские исследователи разработали

Mindfulness-Based Program for Infertility (МВРІ). Она базируется на методах КПТ третьей волны. После прохождения МВРІ у женщин с первичным бесплодием обнаружено значительное снижение симптомов депрессии и тревоги [18]. Повторное исследование спустя 7 лет подтвердило долгосрочный терапевтический эффект участия в МВРІ отношении снижения уровня тревоги и депрессии вне зависимости от результата лечения [23]. Однако работа по оценке эффективности данной методики не была рандомизированным контролируемым исследованием (РКИ).

Предполагается, что КПТ снижает вегетативный и эндокринный ответ на стресс. Женщинам, планирующим лечение методами ВРТ, предлагали пройти тесты Струпа, измеряли давление, частоту сердечных сокращений и уровень кортизола в плазме крови. После психокоррекции при повторном прохождении теста все исследуемые показатели были снижены в основной группе, в то время как в контрольной они остались неизменны [7]. Снижение уровня кортизола в крови после прохождения КПТ подтверждается и в других исследованиях [2, 8]. Ни одно из этих исследований не является РКИ, в то же время, можно найти РКИ также указывающие на снижение уровня кортизола при применении КПТ в лечении генерализованного тревожного расстройства [24].

Групповые вмешательства на основе КПТ с элементами релаксации также демонстрируют значимое улучшение психо-эмоционального состояния женщин с бесплодием [9, 19]. Что более важно, эти результаты базируются на РКИ. Однако размеры выборки в обоих случаях снижают уровень достоверности доказательств.

Единственное РКИ высокого качества в отношении программ психокоррекции при лечении бесплодия – это исследование эффективности метода экспрессивного письма [20]. Установлено, что метод уменьшает симптомы депрессии у женщин, однако у мужчин вызывает рост тревоги. Экспрессивное письмо не оказывает статистически значимого влияния на тревожность и на вероятность беременности при лечении бесплодия у женщин.

Психокоррекция методом символдрамы в основной группе полностью устранила депрессивную симптоматику у женщин, а также повысила эффективность лечения бесплодия в 1,5 раза [21]. В то же время в исследовании отсутствует рандомизация: распределение на группы проходило на основе анкетирования. Метод символдрамы также использовался для подготовки женщин к повторному лечению методами ВРТ после неудачной попытки ЭКО. Результаты также демонстрируют повышение эффективности лечения бесплодия в 1,5 раза. В тоже время, в публикации отсутствует информация о количестве сеансов психокоррекции, необходимых для достижения такого результата, не оговаривается принцип разделения на группы [10].

Позитивная терапия показывает свою эффективность в отношении идиопатического бесплодия. Пятиэтапная программа психокоррекции позволяет достичь беременности в 67%, однако не оказывает значимого влияния на тревожность [22]. В исследовании также отсутствует информация о количестве сеансов психокоррекции, отсутствуют данные о контрольной группе, количество участников исследования с 138 заявленных в исследовании уменьшается до 70 в статистических данных без объяснения причин уменьшения выборки.

Все приведенные русскоязычные исследования [2, 8, 10, 21, 22] концентрируются на обосновании необходимости психокоррекции, но никто из авторов не заявляет анализ эффективности той или иной методики психотерапевтического вмешательства целью исследования.

Выводы. В настоящее время нет убедительных данных о степени влияния психокоррекции стресса методом КПТ у женщин на результат лечения бесплодия. Существуют два РКИ с малой выборкой, указывающие на эффективность КПТ в отношении тревоги и депрессии у женщин, проходящих лечение бесплодия. Однако

гипотеза, что такая психокоррекция оказывает статистически значимое влияние на результативность лечения бесплодия, еще требует доказательств.

На психологическую коррекцию методами КПТ отводится от 6 до 15 сессий. Этот короткий срок – от трех недель до трех месяцев – является более чем достаточным при подготовке женщины к лечению методом ЭКО, если диагностика/просвещение о необходимости психологической помощи была проведена врачом при первом визите женщины/пары в клинику. В большей части исследований речь идет о групповых психотерапевтических вмешательствах, что позволяет увеличить охват пациентов при существенном снижении затрат.

Литература

1. Stress and Distress in Infertility Among Women / O. Damti [et al.] // *Harefuah*. – 2008. – V. 147, №3. – P. 256–260, 276.
2. Психотерапевтическая коррекция аффективных расстройств у женщин, получающих помощь по программе вспомогательных репродуктивных технологий / В.И. Кулаков [и др.] // *Журнал неврологии и психиатрии*. – 2007. – Т. 107, №1. – С. 21–25.
3. Lifestyle and fertility: the influence of stress and quality of life on female fertility / S. Palomba [et al.] // *Reproductive Biology and Endocrinology*. – 2018. – V. 16, №1. – Article №113.
4. Психологические факторы и результат лечения методами вспомогательных репродуктивных технологий / Т.В. Решетова [и др.] // *Russian Journal of Education and Psychology*. – 2015. – №7(51). – С. 52–63.
5. Rooney, K. The Relationship Between Stress and Infertility/ K. Rooney, A. Domar // *Dialogues in Clinical Neuroscience*. – 2018. – V. 20, №1. – P. 41–47.
6. Guidelines for counselling in infertility: outline version/ J. Boivin [et al.] // *Human Reproduction*. – 2001, – V. 16, №6, – P. 1301–1304.
7. Facchinetti, F. Cognitive-behavioral treatment decreases cardiovascular and neuroendocrine reaction to stress in women waiting for assisted reproduction / F. Facchinetti, M. Tarabusi, A. Volpe // *Psychoneuroendocrinology*. – 2004. – V. 29, №2. – P. 162–173.
8. Тревожные расстройства у женщин старшего репродуктивного возраста в программе вспомогательных репродуктивных технологий (эко, икси) / Ж.Р. Гарданова [и др.] // *Наука, техника и образование*. – 2017. – №11(41). – С. 64–69.
9. The Effect of The Cognitive Behavioral Therapy and Pharmacotherapy on Infertility Stress: A Randomized Controlled Trial / F. Mahbobeh [et al.] // *International Journal of Fertility and Sterility*. – 2013. – V. 7, №3. – P. 199–206.
10. Бахарева, Ю.Ю. Роль психотерапии в лечении женского бесплодия методами вспомогательных репродуктивных технологий / Ю.Ю. Бахарева, В.В. Данилов // *Проблемы репродукции*. – 2013. – №1. – С. 59–61.
11. Infertility: Testing a helpseeking model / L. White [et al.] // *Social Science & Medicine*. – 2006. – V. 62, №4. – P. 1031–1041.
12. ESHRE guideline: routine psychosocial care in infertility and medically assisted reproduction – a guide for fertility staff : Clinical practice guideline / European Society of Human Reproduction and Embryology – 2015.
13. Cognitive emotional consequences of male infertility in their female partners: a qualitative content analysis / F. Karimi [et al.] // *Electronic Physician*. – 2015. – V. 7, №7. – P. 1449–1457.
14. A 10-year follow-up study of psychosocial factors affecting couples after infertility treatment / T. Wischmann [et al.] // *Human Reproduction*. – 2012. – V. 27, №11. – P. 3226–3232.
15. Подольхов, Е.Н. Влияние особенностей психоэмоционального состояния женщин с трубно-перитонеальным бесплодием на результат лечения методом экстракорпорального оплодотворения / Е.Н. Подольхов, Д.А. Ниаури, Н.Н. Петрова // *Вестник Санкт-Петербургского университета. Серия 11. Медицина* – 2009. – №4. – С. 124–135.
16. Чернышова, И.В. Гормональная детерминированность психопатологических реакций у гинекологических больных / И.В. Чернышова // *Пермский медицинский журнал*. – 2012. – Т. XXIX, №6. – С. 121–127.
17. Domar, A. The Mind/Body Program for Infertility: a new behavioral treatment approach for women with infertility / A. Domar, M. Seibel, H. Benson // *Fertility and Sterility*. – 1990. – V. 53, №2. – P. 246–249.
18. Galhardo, A. Mindfulness-Based Program for Infertility: efficacy study / A. Galhardo, M. Cunha, J. Pinto-Gouveia // *Fertility and Sterility*. – 2013. – V. 100, №4. – P. 1059–1067.
19. Mosalanejad, L. Effect of cognitive behavioral therapy in mental health and hardness of infertile women receiving assisted reproductive therapy / L. Mosalanejad, A. Koolae, S. Jamali // *Iranian Journal of Reproductive Medicine*. – 2012. – V. 10, №5. – P. 483–488.

20. The effect of expressive writing intervention for infertile couples: a randomized controlled trial / Y. Frederiksen [et al.] // *Human Reproduction*. – 2016. – V. 32, №2. – P. 391–402.
21. Иванова, А.Р. Медико-психологические особенности женщин во время лечения бесплодия : автореф. дис... канд. медиц. наук / А.Р. Иванова. – М.: РУДН, 2010. – 24 с.
22. Информативность психологических методов оценки психокоррекции у женщин с идиопатическим бесплодием / В.А. Крутова [и др.] // *Кубанский научный медицинский вестник*. – 2013. – №5(140). – С. 115–120.
23. Galhardo, A. A 7-year Follow-Up Study of the Mindfulness-Based Program for Infertility: Are There Long-Term Effects? / A. Galhardo, M. Cunha, J. Pinto-Gouveia // *Clinical Psychology & Psychotherapy*. – 2019. – V. 26, №4. – P. 409–417.
24. Cognitive-behavioral therapy augmentation of SSRI reduces cortisol levels in older adults with generalized anxiety disorder: a randomized clinical trial / C. Rosnick [et al.] // *Journal of consulting and clinical psychology*, – 2016. – V. 84, №4. – P. 345–352.

THE EFFECTIVENESS OF PSYCHOTHERAPEUTIC INTERVENTION FOR ANXIETY AND DEPRESSION IN INFERTILITY TREATMENT: REVIEW

Vashkevich-Vasileuskaya M.V.

*Public Association "Society for Cognitive Behavioral Therapy",
Minsk, Belarus*

Summary. Symptoms of anxiety and depression are the largest part of Infertility stress in women. Purpose: to review studies with description of psychotherapeutic intervention in the treatment of infertility and their efficacy analysis. The most of evidence-based studies indicate expressive writing and group cognitive-behavioral therapy (CBT) effectiveness for the correction of psycho-emotional state of women receiving infertility treatment. There is no data on the effect of CBT on pregnancy rates in ART treatment, while expressive writing does not have a statistically significant one in infertility treatment.

Keywords: infertility, counseling, stress, ART.

Поступила 25.08.2020

ПРИМЕНЕНИЕ НАДВЕННОГО ЛАЗЕРНОГО ОБЛУЧЕНИЯ КРОВИ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ РОДИЛЬНИЦ С ИНФЕКЦИОННЫМ ПОСЛЕРОДОВЫМ ЭНДОМЕТРИТОМ

Верес И.А., Пересада О.А.

*ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования»,
г. Минск, Республика Беларусь*

Резюме. Проведено комплексное клинико-лабораторное обследование 68 родильниц с инфекционным послеродовым эндометритом (средний возраст 25,7±3,1). В основную группу включены 33 пациентки, которые получали антибактериальную терапию в соответствии с протоколом лечения в виде цефотаксима 1,0 мл внутривенно струйно 2 раза в сутки в течение 7 дней. Процедуры надвенозного лазерного облучения крови отпускали в течение 5 дней ежедневно, начиная с 3-х суток базисной терапии. Группу сравнения составили 35 пациенток, получавших только медикаментозное лечение в течение 7 дней. С помощью разработанной балльной шкалы оценки степени выраженности клинических и лабораторно-инструментальных признаков инфекционного послеродового эндометрита установлено, что использование комплексной терапии с НЛОК ведет к их

эффективной коррекции: средний балл на одну родильницу в основной группе под влиянием лечения составил $9,6 \pm 0,9$ балла ($p=0,011$), в группе сравнения – $16,5 \pm 1,5$ ($p=0,023$) балла, комплексное лечение было в 1,7 раза эффективнее унифицированной терапии ($p=0,027$). Под влиянием комплексной терапии с включением НЛОК продемонстрирована нормализация значений ИЛ-1 β , ПКТ и вчСРБ – $21,1 \pm 8,7$ пг/мл ($p<0,05$), $0,05 \pm 0,008$ нг/мл ($p<0,05$), $10,4 \pm 1,6$ мг/л ($p<0,05$) соответственно, снижение значений ФНО- α и ИЛ-6 до $96,0 \pm 8,6$ пг/мл ($p=0,034$) и $30,6 \pm 3,1$ пг/мл ($p=0,002$) соответственно в сравнении с исходными уровнями.

Ключевые слова: инфекционный послеродовый эндометрит, лечение, надвенное лазерное облучение крови, интерлейкины, прокальцитонин.

Введение. В структуре акушерской заболеваемости продолжает лидировать послеродовый эндометрит (ПЭ), что обуславливает медицинскую и социальную значимость дальнейшего совершенствования диагностики и патогенетически обоснованного лечения этой патологии. Клинический опыт показывает, что формирование ПЭ происходит по двум патогенетическим механизмам: инфекционный послеродовый эндометрит (ИПЭ) возникает вследствие сопутствующих или перенесённых воспалительных, преимущественно урогенитальных заболеваний; гипотонический послеродовый эндометрит (ГПЭ) развивается вследствие субинволюции матки в послеродовом периоде [1].

Развитие инфекционного эндометрита обусловлено комбинированной вирусно-бактериальной инфекцией, которая часто развивается на фоне хронических инфекционно-воспалительных заболеваний (пиелонефрит, сальпингоофорит, хронический эндометрит, кольпит, цервицит). Напротив, в патогенезе гипотонического варианта ПЭ важное значение приобретают гестационные осложнения невоспалительного генеза (слабость родовой деятельности, гестоз, анемия, дисгормональные состояния, послеродовая субинволюция матки), создающие патогенетические предпосылки для формирования контрактильной недостаточности миометрия.

Для ИПЭ свойственно острое начало заболевания с воспалительными проявлениями со стороны крови и матки, не характерны признаки гипотонии матки с расширением ее полости. Клинико-лабораторными признаками этого варианта ПЭ являются высокая температура тела, лейкоцитоз крови выше 11×10^9 /л, повышение содержания палочкоядерных нейтрофилов крови выше 9%, наличие гнойных лохий и рост микроорганизмов 10^4 – 10^6 КОЕ/мл при посеве содержимого из цервикального канала. В отличие от ГПЭ этот вариант достаточно быстро поддается лечению: за счет сохраненной контрактильной способности миометрия после выскабливания стенки полости матки смыкаются с освобождением от микробного содержимого.

В патогенезе гипотонического варианта ПЭ важное значение приобретают гипотонические симптомы – нарушение сократительной функции матки и гипотония стенок, которые наблюдаются при послеродовой субинволюции матки. Это способствует формированию внутриматочной полости с накоплением в ней послеродового кровянистого экссудата, который является хорошей питательной средой для роста и размножения микроорганизмов. На начальной стадии заболевания преобладают симптомы гипотонии матки, через некоторое время происходит обсеменение полости микроорганизмами, и к началу второй стадии развернутых клинических проявлений развивается выраженная воспалительная симптоматика со стороны крови, матки, а также всего организма: лейкоцитоз, интоксикация, анемия, кровянисто-гнойные выделения, что приводит к затяжному характеру течения заболевания.

В развитии воспалительного процесса имеют значение иммунные реакции организма, при которых особую роль играют цитокины [2–6]. Так, интерлейкины (ИЛ) и фактор некроза опухоли альфа (ФНО- α) принимают участие в развитии

воспалительной реакции, обеспечивая взаимодействие между клетками иммунной и кроветворной систем [4]. При повышении концентрации провоспалительных цитокинов в крови (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО- α) активируется воспалительная реакция. TNF- α синтезируется моноцитами, макрофагами и лимфоцитами под влиянием эндотоксинов, вирусов и других цитокинов. Выраженное увеличение концентрации этого цитокина обнаруживается у больных с сепсисом и коррелирует с неблагоприятным прогнозом [7]. Воспалительный медиатор ИЛ-1 проявляет не только локальные, но и системные эффекты, регулируя уровень лихорадки, мышечной слабости, скорость синтеза острофазных белков. Установлено, что увеличение концентрации ИЛ-6 в сыворотке крови диагностируется при хронических воспалительных заболеваниях в период обострения [8]. Показано, что рост уровня провоспалительных цитокинов у родильниц с ПЭ коррелирует со степенью воспалительных изменений [5, 6, 9]. В публикациях за последнее десятилетие имеются данные об участии ФНО- α в патогенезе неинфекционной патологии, в том числе при патологии беременности [5].

Определение содержания белков острой фазы используется для оценки степени тяжести воспалительного процесса [6, 7, 10–13]. Прокальцитонин (ПКТ) широко используется в качестве маркера бактериальной инфекции и фазы септического поражения [7]. Установлено, что у здоровых людей его значение определяется на уровне 0,01 нг/мл, при тяжелой бактериальной инфекции он может возрастать от 20 до 200 нг/мл. Значение высокочувствительного С-реактивного белка (вчСРБ) быстро изменяется на усиление или ослабление бактериального воспалительного процесса. В доступной литературе отсутствуют четкие критерии содержания СРБ у родильниц при нормальном и осложненном течении послеродового периода.

Низкоинтенсивное лазерное облучение крови (НЛОК) оказывает противовоспалительное, десенсибилизирующее, иммунокорректирующее и репаративное действие [3, 14–20]. Проникая вглубь тканей, НЛОК усиливает действие органов иммунокомпетентных клеток, приводит к активации клеточного и гуморального иммунитета. При этом повышается метаболизм и репаративные свойства тканей, усиливается фагоцитарная активность нейтрофилов, уменьшается длительность фаз воспаления и отека тканей. Лазеротерапия широко используется в гинекологической практике для лечения воспалительных заболеваний органов малого таза [8, 15]. Надвенное применение лазерного излучения имеет преимущество в сравнении с внутривенным способом облучения в виду своей неинвазивности. В научной литературе широко освещен опыт НЛОК с длиной волны 0,63 или 0,89 мкм для профилактики и лечения воспалительных заболеваний репродуктивной сферы [3, 15, 16].

Цель работы: повысить эффективность лечения послеродового инфекционного эндометрита с включением в комплекс лечения НЛОК.

Материалы и методы исследования. Обследовано 68 родильниц с ИПЭ (средний возраст 25,7 \pm 3,1), которые поступили на 4–30 сутки после родов в отделение послеродовых осложнений 3-й городской клинической больницы имени Е.В. Клумова г. Минска за 2018–2020 гг. У всех пациенток изучали анамнез жизни и заболевания. На обследуемых заводили формализованную карту болезни, в которой регистрировали данные анамнеза, объективного клинического обследования, результаты лабораторных и инструментальных исследований. На участие в исследовании у всех пациенток было получено информированное согласие. Контрольную группу составила 31 родильница с физиологическим послеродовым периодом (средний возраст 25,4 \pm 2,8). Для исключения субъективного подхода в назначении лечения формирование групп исследования осуществляли рандомизированно методом конвертов с указанием алгоритма лечения, половина рекомендаций для основной группы, половина – для группы сравнения. Конверт выбирался случайно после осмотра пациентки. Клинически сложилось так, что

всем родильницам в этих случаях было показано и производили выскабливание полости матки с целью удаления патологического субстрата.

В основную группу включены 33 пациентки, которые получали антибактериальную терапию в соответствии с протоколом лечения в виде цефотаксима 1,0 мл внутривенно струйно 2 раза в сутки в течение 7 дней. Процедуры НЛОК длиной волны 0,63 нм на аппарате «VITYAS», время экспозиции 15 минут, отпускали в течение 5 дней ежедневно, начиная с 3-х суток базисной терапии при отсутствии повышения температуры тела. Группу сравнения составили 35 пациенток, получавших только медикаментозное лечение в течение 7 дней. Для клинической оценки эффективности терапии ИПЭ использовали разработанную нами ранее балльную шкалу [21, 22], содержащую 10 признаков заболевания, каждый из которых имел по 2–4 градации с количественной оценкой от 0 до 9 баллов. Величина балльного значения признака прямо пропорциональна степени его клинической выраженности. У родильниц оценивали все признаки до начала и после терапии и отмечали в баллах. В итоге рассчитывали суммарные балльные значения признаков и приводили их межгрупповое сравнение. Обобщение всех признаков в баллах позволяло получить наглядное представление о динамике количественной выраженности каждого признака в процессе лечения пациенток при внутри- и межгрупповом сравнении.

Воспалительные маркёры в сыворотке крови родильниц (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО- α) определяли с помощью наборов реагентов «Вектор-Бест» (РФ) методом иммуноферментного анализа, содержание вЧСРБ и ПКТ в сыворотке крови иммунотурбидиметрическим методом на биохимическом анализаторе «BeckmanCoulter AU480» (США) реагентами фирмы «Spinreact» (Испания) до начала лечения и на 7-е сутки терапии. Инструментальное обследование включало трансвагинальное и трансабдоминальное УЗИ малого таза.

Статистическую обработку результатов исследования проводили с помощью программы STATISTICA 12.6. Все непрерывные переменные, имеющие нормальное распределение, выражали как ($\bar{X} \pm Sd$) и сравнивали с помощью t-критерия Стьюдента внутри группы. Межгрупповое сравнение проводили с помощью однофакторного дисперсионного анализа, различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты исследования и обсуждение. При анализе медико-социальных характеристик двух групп пациенток не выявлены статистически значимые различия по возрасту, особенностям менструальной функции, частоте соматической и гинекологической патологии. При изучении анамнеза у родильниц диагностированы очаги хронической инфекции генитального тракта у 21 (63,6%) женщин основной группы и 22 (62,9%) – группы сравнения; мочевыводящей системы – у 6 (18,2%) и 7 (20,6%) соответственно. Течение настоящей беременности характеризовалось рецидивирующим кольпитом у 24 (72,7%) основной группы и 23 (65,7%) – группы сравнения; многоводием – у 4 (12,1%) и 4 (11,4%) соответственно, рецидивирующим пиелонефритом – у 7 (21,2%) и 8 (22,9%) соответственно.

В таблице 1 представлена шкала балльной оценки выраженности признаков ИПЭ у родильниц в двух группах наблюдения до и после лечения, а также суммарная балльная оценка по всем признакам и средняя балльная оценка на одну родильницу с динамикой в процессе лечения.

Таблица 1 – Шкала выраженности признаков инфекционного послеродового эндометрита у рожениц основной группы (базисное лечение+НЛОК) и группы сравнения (базисное лечение) до и после терапии (балл)

№	Признак и его градации (балльная оценка)	Основная группа (n=33)		Группа сравнения (n=35)	
		до лечения (n/баллы)	после лечения (n/баллы)	до лечения (n/баллы)	после лечения (n/баллы)
1.	Жалобы на боли внизу живота				
	1) нет (0)	0/0	23/0	0/0	19/0
	2) есть (5)	33/165	10/50	35/175	16/30
	<i>Суммарное балльное значение признака в группе</i>	165	50 ^{*,**}	175	80 [*]
2.	Гнойные лохии				
	1) нет (0)	0/0	33/0	0/0	35/0
	2) есть (4)	33/136	0/0	35/140	0/0
	<i>Суммарное балльное значение признака в группе</i>	136	0 [*]	140	0 [*]
3.	Температура тела				
	1) норма (0)	0/0	30/0	0/0	33/0
	2) до 37, 4 ⁰ (1)	2/2	3/3	0/0	2/2
	3) 37,5–38 ⁰ (4)	23/92	0/0	20/80	0/0
	4) 38,1 ⁰ и более (6)	8/48	0/0	15/90	0/0
	<i>Суммарное балльное значение признака в группе</i>	142	3 [*]	160	2 [*]
4.	Количество лейкоцитов крови (x10⁹/л)				
	1) до 9,0 (0)	0/0	7/0	0/0	0/0
	2) 9,0–11 (3)	0/0	26/78	0/0	31/93
	3) 11,1–14 (5)	26/130	0/0	29/145	4/20
	4) более 14 (7)	7/49	0/0	6/42	0/0
	<i>Суммарное балльное значение признака в группе</i>	179	78 ^{*,**}	187	113 [*]
5.	Палочкоядерные нейтрофилы крови (%)				
	1) до 5 (0)	0/0	19/0	0/0	15/0
	2) 5–7 (1)	3/3	14/14	0/0	20/20
	3) 8–10 (2)	20/40	0/0	31/62	0/0
	3) 11 и более (4)	10/40	0/0	4/16	0/0
	<i>Суммарное балльное значение признака в группе</i>	83	14 [*]	78	20 [*]
6.	СОЭ (мм/час)				
	1) норма (0)	0/0	8/0	2/0	1/0
	2) до 30 (3)	1/3	15/45	7/21	19/57
	3) больше 30 (6)	32/192	5/30	25/150	15/90
	<i>Суммарное балльное значение признака в группе</i>	195	75 ^{*,**}	171	147 [*]

№	Признак и его градации (балльная оценка)	Основная группа (n=33)		Группа сравнения (n=35)	
		до лечения (n/баллы)	после лечения (n/баллы)	до лечения (n/баллы)	после лечения (n/баллы)
7.	Размер матки (по УЗИ)				
	1) норма (0)	2/0	24/0	6/0	18/0
	2) незначительно увеличение объема матки (2)	31/62	9/18	29/58	17/34
	3) умеренное увеличение объема, длины и расширение полости матки (10–15 мм) (6)	0/0	0/0	0/0	0/0
	4) значительное увеличение объема, длины и расширение полости матки (более 15 мм) (9)	0/0	0/0	0/0	0/0
	<i>Суммарное балльное значение признака в группе</i>	62	18 ^{*,**}	58	34 [*]
8.	Рост патогенной флоры из цервикального канала (КОЕ/мл)				
	1) нет роста (0)	0/0	4/0	0/0	3/0
	2) до 1x10 ⁴ (1)	6/6	21/21	1/1	9/9
	3) от 1x10 ⁴ до 1x10 ⁶ (3)	10/30	8/24	14/42	19/57
	4) 1x10 ⁶ и более (5)	17/85	0/0	16/80	3/15
	<i>Суммарное балльное значение признака в группе</i>	121	45 ^{*,**}	123	81 [*]
9.	Лейкоцитарный индекс интоксикации (ЛИИ)				
	1) до 1 единицы (0)	0/0	13/0	0/0	0/0
	2) от 1 до 2 единиц (1)	0/0	20/30	0/0	19/19
	2) от 2 до 3 единиц (2)	13/36	0/0	11/22	16/32
	3) 3 единицы и более (4)	20/80	0/0	24/96	0/0
	<i>Суммарное балльное значение признака в группе</i>	116	20 ^{*,**}	118	51 [*]
10.	Наличие жидкости в малом тазу				
	1) нет (0)	0/0	20/0	0/0	9/0
	2) незначительное количество (1)	15/15	13/13	20/20	9/9
	3) умеренное количество (3)	14/42	7/21	9/27	17/51
	4) значительное количество (6)	4/24	0/0	6/36	0/0
	<i>Суммарное балльное значение признака в группе</i>	81	13 ^{*,**}	83	51 [*]
	<i>Суммарный балл на всех родильниц в группе</i>	1200	316 ^{*,**}	1293	579 [*]
<i>Средний балл на 1 родильницу в группе</i>	36,4	9,6 ^{*,**}	36,9	16,5 [*]	
<i>Эффект лечения на 1 родильницу</i>		30,2 ^{**}		23,3	

Примечание: в скобках указаны баллы согласно шкалы; n/баллы – частота встречаемости признака данной градации в выборке (абсолютные значения)/суммарное балльное значение признака соответствующей градации; * - p – статистически значимая разница между данными пациентов в группе до и после лечения; ** – p- статистически значимая разница между данными основной группы и группы сравнения

В таблице 1 представлена шкала балльной оценки выраженности признаков ИПЭ у родильниц в двух группах наблюдения до и после лечения, а также суммарная балльная оценка по всем признакам и средняя балльная оценка на одну родильницу с динамикой в процессе лечения. Следует отметить, что выраженность в баллах всех клинико-лабораторных проявлений эндометрита у пациенток в двух группах до лечения была сопоставима и не имела значимых различий. У всех родильниц при поступлении в стационар отмечались жалобы на тянущие боли внизу живота, повышение температуры тела свыше $37,5^{\circ}$, гнойные выделения из половых путей различной интенсивности. Воспалительные изменения крови характеризовались лейкоцитозом выше $11,0 \times 10^9/\text{л}$, нейтрофилов крови выше 9% и СОЭ выше 35 мм/ч. При вагинальном исследовании у всех родильниц определялась болезненность матки и увеличение размеров матки. У родильниц двух групп выявлены при посеве из цервикального канала полимикробные ассоциации аэробно-анаэробной микрофлоры с умеренной (36,8 %) и высокой степенью обсемененности (51,5 %).

По видовому составу микромы распределились следующим образом: *Escherichia coli* – у 42 (61,8%), *Enterococcus faecalis* – у 29 (42,7%), *Enterococcus faecium* – у 26 (38,2%), *Klebsiella pneumonia* – у 15 (22,0%), *Streptococcus agalactiae* – у 14 (20,5%), *Staphylococcus aureus* – у 13 (19,1%) женщин. Из полости матки родильниц с ИПЭ был выделен широкий спектр специфических микроорганизмов: *Mycoplasma hominis* обнаружена в 31 (60,8%) случае, *Ureaplasma urealyticum* – в 29 (56,9%), *Chlamydia trachomatis* – в 22 (43,2%), *Mycoplasma genitalium* – в 15 (29,4%), *Ureaplasma parvum* – в 14 (27,5%), *Trichomonas vaginalis* – в 9 (17,7%), ВПП и ЦМВ – в 8 (15,7%) случаях. Включение НЛОК в комплекс лечебных мероприятий у родильниц с ИПЭ достоверно улучшало клиническое течение послеродового периода (способствовало снижению интенсивности болевого синдрома, нормализации температуры тела). Отмечено значимое снижение суммарной балльной оценки жалоб на боли внизу живота в основной группе с $165 \pm 8,9$ до $50 \pm 0,7$ баллов ($p=0,001$), в группе сравнения – от $175 \pm 8,1$ до $80 \pm 3,3$ баллов ($p=0,023$), при этом у 16 родильниц группы сравнения сохранялись жалобы на незначительные боли внизу живота тянущего характера.

В процессе лечения суммарное балльное значение по уровню температуры тела в основной группе уменьшилось со $142,3 \pm 10,4$ до $3,0 \pm 0,1$ баллов ($p=0,001$), в группе сравнения снижение оказалось также достоверным – от $160 \pm 10,2$ до $2 \pm 0,4$ баллов ($p=0,117$). В основной группе под влиянием НЛОК определяется позитивное влияние на воспалительные явления в матке, что подчеркивает патогенетическую направленность физиотерапевтического воздействия. Наиболее значимое снижение балльной оценки достигнуто по росту патогенной микрофлоры (под влиянием проведенного лечения этот показатель снизился до $45,5 \pm 2,2$ балла в основной группе ($p=0,012$), а в группе сравнения – лишь до $81,0 \pm 7,8$ ($p=0,044$). В основной группе под влиянием НЛОК наблюдалось статистически значимое снижение маркеров воспаления: в процессе лечения суммарная балльная оценка уровня лейкоцитоза снизилась в 2,3 раза ($p=0,034$), количество палочкоядерных нейтрофилов – с $83,3 \pm 7,4$ до $14,0 \pm 0,9$ баллов ($p=0,012$), СОЭ – в 2,6 раза ($p=0,011$).

Использование в основной группе НЛОК нивелировало у родильниц проявления воспалительных симптомов со стороны матки. Так, в основной группе установлено более выраженное снижение размеров матки по данным эхографии с $62 \pm 6,5$ до $18 \pm 0,8$ баллов ($p=0,021$), диагностировано снижение содержания жидкости в малом тазу с $71 \pm 4,5$ до $13 \pm 0,6$ баллов ($p=0,001$), в то время как в группе сравнения – лишь с $58 \pm 5,2$ до $34 \pm 3,3$ баллов ($p=0,046$) и с $83 \pm 4,1$ до $40 \pm 2,3$ баллов ($p=0,044$), соответственно. Это может являться следствием восстановления проницаемости гистогематических барьеров под влиянием НЛОК и уменьшения выраженности экссудации.

Уровень снижения балльной оценки по большинству признаков заболевания после лечения в группе сравнения был менее выражен, чем в основной группе, что

свидетельствует о более значимом противовоспалительном эффекте комплексной терапии с применением НЛЮК. При изначально сопоставимом уровне среднего балла на одну родильницу в основной и сравниваемой группах (соответственно 36,4±3,2 и 36,9±5,4 балла; $p>0,05$) под влиянием проведенного лечения этот показатель снизился до 9,6±0,9 балла в основной группе ($p=0,011$), а в группе сравнения – лишь до 16,5±1,5 ($p=0,023$), при этом в основной группе эффективность лечения превысила таковую в группе сравнения в 1,7 раза ($p=0,027$).

Результаты определения содержания в крови острофазных белков воспаления, ЛИИ и провоспалительных цитокинов у пациенток двух групп до и после лечения в сравнении со здоровыми родильницами представлены в таблице 2.

Таблица 2 – Воспалительные маркеры сыворотки крови у здоровых и сравниваемых группах до и после лечения ($\bar{X}\pm Sd$)

Параметры	Здоровые родильницы n=18	До лечения		После лечения	
		Основная группа n=23	Группа сравнения n=22	Основная группа n=23	Группа сравнения n=22
ФНО- α пг/мл	50,0±5,7	166,0±15,0 $p=0,007$ p_1 – НЗ	154,0±16,2 $p=0,006$	96,0±8,6 $p=0,042$ $p_2=0,023$ $p_3=0,034$	132,0±12,9 $p=0,012$ p_3 – НЗ
ИЛ-1 β пг/мл	25,4±2,1	47,6±5,4 $p=0,012$ p_1 – НЗ	46,5±5,2 $p=0,013$	21,1±8,7 p – НЗ $p_2=0,033$ $p_3=0,012$	35,9±3,3 $p=0,021$ p_3 – НЗ
ИЛ-6 пг/мл	16,4±4,2	46,2±3,0 $p=0,021$ p_1 – НЗ	47,9±3,2 $p=0,022$	30,6±3,1 $p=0,032$ $p_2=0,047$ $p_3=0,002$	40,5±5,1 $p=0,016$ p_3 – НЗ
ПКТ, нг/мл	0,03±0,005	0,79±0,02 $p=0,015$ p_1 – НЗ	0,78±0,03 $p=0,014$	0,05±0,008 p – НЗ p_2 – НЗ $p_3=0,011$	0,05±0,009 p – НЗ $p_3=0,012$
вчСРБ, мг/л	9,3±1,1	36,8±3,7 $p=0,001$ p_1 – НЗ	35,7±3,9 $p=0,012$	10,4±1,6 p – НЗ $p_2=0,043$ $p_3=0,034$	19,4±1,9 $p=0,024$ $p_3=0,047$

Примечание: p – статистически значимая разница между данными основной/сравниваемой групп и здоровых родильниц; p_1 – статистически значимая разница между данными основной и сравниваемой групп до терапии; p_2 – статистически значимая разница между данными основной и сравниваемой групп после терапии; p_3 – статистически значимая разница между данными до и после терапии основной группы или группы сравнения; НЗ – различия между группами статистически незначимы

Необходимо отметить, что до лечения обе группы были сопоставимы по уровням всех биохимических параметров (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ФНО- α , вчСРБ и ПКТ). Так, уровень ФНО- α у родильниц основной группы превышал контрольные значения в 3,32 раза ($p=0,007$), в группе сравнения – в 3,08 ($p=0,006$) (табл. 2). Продуцируемый макрофагами ФНО- α способствует развитию воспаления путем активации клеточных и гуморальных воспалительных реакций, что сопровождается нарастанием синтеза цитокинов и других биологически активных веществ. В основной и сравниваемых группах содержание ИЛ-1 β было повышено более чем в 1,8 раза до начала терапии в сравнении с

контрольными величинами. Значение показателя ИЛ-6 в основной группе составило $46,2 \pm 3,0$ пг/мл ($p=0,021$), в группе сравнения – $47,9 \pm 3,2$ пг/мл ($p=0,022$), что было выше контрольных пределов.

Уровень ПКТ в сыворотке крови родильниц с ИПЭ значительно превышал контрольный и находился в сравниваемых группах в пределах $0,79 \pm 0,02$ ($p=0,015$) и $0,78 \pm 0,03$ ($p=0,014$) нг/мл соответственно. Величина вчСРБ у родильниц основной группы превышала контрольные значения в 3,96 раза ($p=0,001$), в группе сравнения – в 3,84 ($p=0,012$) (табл. 2). Проведенное исследование свидетельствует о достоверном возрастании концентрации медиаторов системного воспалительного ответа, что согласуется с результатами исследования Т.Е. Белокринницкой с соавт., 2012. Авторами установлено повышение содержания провоспалительных цитокинов у родильниц с ПЭ на 7-е сутки после родов по сравнению со здоровыми родильницами (увеличение ИЛ-1 β в 1,5 раза и ФНО- α в 12 раз) [2]. В исследованиях С.В. Вдовина и соавт., диагностировано возрастание ФНО- α в 2,5 раза у родильниц с ПЭ, что согласуется с результатами наших исследований [23]. В работе Т.Е. Белокринницкой с соавт., 2012 установлено, что при физиологическом течении послеродового периода значение ИЛ-1 β в сыворотке крови составляет $101,8 \pm 9,4$ пг/мл, а ФНО- α – $6,3 \pm 2,1$ пг/мл, при этом у родильниц с ПЭ – $168,7 \pm 13,5$ пг/мл и $85,6 \pm 8,3$ пг/мл соответственно. Это свидетельствует о напряжении защитных реакций и готовности организма противостоять инфекционным агентам. В работе М.С. Селиховой проведен корреляционный анализ между уровнем эндотоксина в крови и показателями иммунитета. Автором определено, что степень выраженности воспаления прямо пропорциональна повышению цитокинов в крови родильниц с эндометритом после родов [6]. Следовательно, ключевая роль в реализации воспалительной защитной реакции иммунной системы при развитии послеродового эндометрита принадлежит ИЛ-1 β , ИЛ-6 и ФНО- α . В работе Б.Е. Гребенкина и соавт., 2009 установлено, что определение уровня ПКТ в крови родильниц является дополнительным критерием степени распространения послеродовой инфекции малого таза. Определение значения ПКТ ниже 0,5 нг/мл является критерием неосложненного течения послеродового периода, в пределах от 0,5 до 2,0 нг/мл – свидетельствует о развитии ПЭ, свыше 2,0 нг/мл – сепсиса [11]. В работе И.В. Мешалкиной диагностировано увеличение вчСРБ у родильниц с ПЭ до $28,9 \pm 2,7$ мг/л [24]. Согласно результатам исследований В.В. Велькова, 2015 значительное увеличение вчСРБ (до 200 мг/л и выше) свидетельствует о развитии септических послеродовых осложнений [10].

Анализ динамики биохимических показателей у всех пациенток в процессе лечения на 7-е сутки продемонстрировал эффективность лечения, однако в основной группе она была выше по результатам лабораторных тестов: уровни ПКТ, вчСРБ и ИЛ-1 β нормализовались, значительно снизились значения ФНО- α и ИЛ-6 в сравнении с исходными данными ($96,0 \pm 8,6$ пг/мл ($p=0,034$) и $30,6 \pm 3,1$ пг/мл ($p=0,002$) соответственно). В группе сравнения произошла нормализация уровня ПКТ, остальные биохимические показатели имели тенденцию к снижению (табл.2).

В процессе наблюдения пациентки основной группы указывали на хорошую переносимость лечения, после которого, была отмечена положительная динамика изучаемых параметров, заключающаяся в снижении концентрации провоспалительных цитокинов в сравнении с исходными данными. Однако следует отметить, что в обеих группах уровень ФНО- α и ИЛ-6 к моменту выписки из стационара не соответствовал значению таковых у здоровых родильниц. Достоверная межгрупповая разница по уровню вчСРБ и ИЛ-1 β после лечения указывает на более высокую эффективность комплексной терапии ИПЭ в основной группе, что подтверждается данными балльной клинической оценки (табл.1, 2).

Кроме того, на фоне лечения в группе сравнения сохранялась разница с контрольной группой по значениям всех воспалительных маркеров, в то время как

у пациенток основной группы произошла нормализация уровней ПКТ, вчСРБ и ИЛ-1 β . Таким образом, наш опыт применения НЛОК в комплексной терапии родильниц с инфекционным вариантом послеродового эндометрита продемонстрировал позитивное влияние лазерной терапии на иммунный статус организма и его высокую эффективность при ИПЭ, что согласуется с данными других исследователей [9]. Так, было показано, что профилактическое применение внутривенного лазерного облучения крови у родильниц после кесарева сечения снижает длительность пребывания в стационаре с $6,5 \pm 1,3$ до $5,8 \pm 0,74$ дней и частоту возникновения ПЭ до 4,6% за счет нормализации температуры тела, количества лейкоцитов, СОЭ, гемоглобина и ликвидации болевого синдрома. При этом в группе сравнения частота осложнений составила 13,2%. В литературе обсуждается вопрос о прогностической роли ИЛ-1 β в развитии эндометрита после родов. Группой российских ученых во главе с Ю.И.Тирской с соавт., 2015 в качестве предиктора послеродового эндометрита предложен уровень этого параметра свыше 468 пг/мл в аспирате из полости матки [25]. Н.В.Омарова, 2004 показала, что содержание ИЛ-1 β в лохиях более 1000 пг/мл на 3-е сутки после родов сопровождается воспалительным типом цитограммы и свидетельствует о развитии эндометрита [26]. В работе С.М. Вартамян с соавт. выявлено, что при физиологическом течении послеродового периода на 5–7е сутки уровень вчСРБ составляет менее 4,0 ед., тогда как при развитии эндометрита – свыше 4,0 ед. [27].

Следовательно, полученные нами данные демонстрируют высокую эффективность и патогенетическую обоснованность включения НЛОК в терапию родильниц с ИПЭ.

Выводы:

1. Проведено рандомизированное исследование клинической эффективности включения надвенозного лазерного облучения крови в лечение инфекционного послеродового эндометрита, с оценкой динамики уровня острофазных белков и цитокинового профиля у 68 родильниц.

2. С помощью разработанной балльной шкалы оценки степени выраженности клинических и лабораторно-инструментальных признаков инфекционного послеродового эндометрита установлено, что использование комплексной терапии с НЛОК ведет к их эффективной коррекции: средний балл на одну родильницу в основной группе под влиянием лечения составил $9,6 \pm 0,9$ балла ($p=0,011$), в группе сравнения – $16,5 \pm 1,5$ ($p=0,023$) балла, комплексное лечение было в 1,7 раза эффективнее унифицированной терапии ($p=0,027$).

3. При инфекционном послеродовом эндометрите выявлено значительное повышение уровня ПКТ до $0,79 \pm 0,02$ нг/мл ($p=0,015$) и вчСРБ до $36,8 \pm 3,7$ мг/л ($p=0,001$) и концентрации цитокинов ФНО- α , ИЛ-1 β и ИЛ-6 до $166,0 \pm 15,0$ ($p=0,007$), $47,6 \pm 5,4$ ($p=0,012$) и $46,2 \pm 3,0$ пг/мл ($p=0,021$) соответственно по сравнению с нормальными данными. Под влиянием комплексной терапии с включением НЛОК продемонстрирована нормализация значений ИЛ-1 β , ПКТ и вчСРБ – $21,1 \pm 8,7$ пг/мл ($p<0,05$), $0,05 \pm 0,008$ нг/мл ($p<0,05$), $10,4 \pm 1,6$ мг/л ($p<0,05$) соответственно, снижение значений ФНО- α и ИЛ-6 до $96,0 \pm 8,6$ пг/мл ($p=0,034$) и $30,6 \pm 3,1$ пг/мл ($p=0,002$) соответственно в сравнении с исходными уровнями. В группе сравнения все показатели, кроме ПКТ, превышали контрольные уровни и, несмотря на наблюдаемую тенденцию к снижению без значимой разницы с исходным уровнем.

Литература

1. Верес И.А. Дифференцированный подход к диагностике клинических вариантов послеродового эндометрита / И.А. Верес, О.А. Пересада, Ю.М. Гаин // Инновационные технологии в медицине. 2018. – №4. – С. 2–9.

2. Белокриницкая Т.Е. Цитокины, субпопуляции лимфоцитов и фагоцитарная активность лейкоцитов при послеродовых эндометритах у пациенток молодого возраста / Т.Е. Белокриницкая, Ю.А. Витковский, Л.И. Анохова, Н.И. Фролова // ActaBiomedicaScientifica. – 2012. – №3. Часть 1. – С.71–74.
3. Быкова К.Г. Внутривенное лазерное облучение крови в профилактике инфекционно-воспалительных осложнений у родильниц после абдоминального родоразрешения / К.Г.Быкова, Т.А.Федорова, Т.К. Пучко // Акушерство и гинекология.– 2014. – №5. – С. 9–12.
4. Гидранавич В.И. Биохимия. Учебное пособие. –ТетраСистемс.–2014. – 528 с.
5. Левкович М.А. Современные представления о роли цитокинов в генезе физиологического и патологического течения беременности / М.А.Левкович // Российский вестник акушер-гинеколога. – 2008. – №3, Том 8. – С. 37–40.
6. Селихова М.С. Показатели эндотоксина и провоспалительных цитокинов у клинически здоровых родильниц и при инфекционных осложнениях послеродового периода. / М.С.Селихова // Вестник перинатологии, акушерства и гинекологии. . – 2007. –вып.14. – С.185–190.
7. Wicher J. Procalcitonin as an acute phase marker / J.Wicher // Ann Clin Biochem.– 2001. – V. 38. – P. 483–493.
8. Хутиева С.В. Опыт использования комплексного восстановительного лечения больных с хроническими воспалительными заболеваниями придатков матки / С.В. Хутиева, Л.В. Майсурадзе, Л.В.Цаллагова // Кубанский научный медицинский вестник. – 2017. – 24 (4). – С.146–149.
9. Cierny J.T. Material inflammatory markers and term labor performans / J.T. Cierny, E.R. Unal, P.Flood // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2014. – №5. – P.417.
10. Вельков В.В. Комплексная лабораторная диагностика системных инфекций и сепсиса: С-реактивный белок, прокальцитонин, пресепсин. М., 2015; С. 13–16.
11. Гребенкин Б.Е. Прокальцитонин в диагностике послеродовых гнойно-септических заболеваний / Б.Е.Гребенкин, В.П.Черемискин // Акушерство и гинекология– 2009. – 3 (34). – С. 89–91.
12. Камышников В.С. Справочник по клинико-биохимическим исследованиям и лабораторной диагностике. М., МЕДпресс-информ. 2009: 896.
13. Шетсенко О.П. Прокальцитонин диагностический и прогностический параметр инфекции / О.П. Шетсенко, С.Д.Никонов, Н.П.Мертвцов. – Новосибирск: Наука, 2005.
14. Вологовская, А.В. Антиоксидантное действие и терапевтическая эффективность лазерного облучения крови у больных ишемической болезнью сердца / А.В. Вологовская, В.С. Улащик, В.В. Филипович // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. – 2003. – № 3. – С. 22–25.
15. Габидуллина Р.И. Эффективность индивидуально дозированной лазеротерапии у больных с хроническими воспалительными заболеваниями придатков матки / Р.И.Габидуллина, Т.В.Баимова // Практическая медицина. – 2012. – 9 (65). – С. 188–192.
16. Джибладзе Т.А. Применение лазерных технологий для диагностики и лечения заболеваний органов репродуктивной системы женщин: Автореф. дис....д-ра. мед. наук. – Москва, 2004. – 40 с.
17. Козель А.И. Механизм действия лазерного облучения на тканевом и клеточном уровнях. / А.И. Козель, Г.П.Попов // Вестник Российской Академии медицинских наук. – 2000. – 24 с.
18. Нечипуренко Н.И. Механизмы действия и биологические эффекты низкоинтенсивного лазерного излучения / Н.И. Нечипуренко, И.Д.Пашковская, Ю.И. Степанова, Л.А. Василевская // Медицинские новости. – 2008. – №12. – С. 17–21.
19. Скупченко В.В. Лазеротерапия в коррекции репаративного морфогенеза / В.В. Скупченко, Е.С. Милюдин // Лазерная медицина. – 1999. – №1. – С.13–16.
20. Karu T. Photobiology of low-power laser effects / T. Karu // Health Phys.– 1989. – Vol.56, №5. – P. 619–704.
21. Верес И.А. Оптимизация диагностики инфекционного послеродового эндометрита / И.А.Верес, С.Л.Воскресенский, О.А. Пересада и др. // Здравоохранение. – 2019. – №1 – С. 17–25.
22. Способ количественной оценки выраженности послеродового эндометрита: пат. 20970 Респ. Беларусь, МПК А 61В 10/00 (2006) / И.А. Верес; заявитель И.А. Верес. – № а 20140045; заявл.2014.01.20.
23. Вдовин С.В. Патогенетические механизмы развития инфекционных осложнений после родов // Матер.8-го Росс.научн.форума «Мать и дитя». – М., 2006. – С. 60.
24. Мешалкина И.В. Плазмафарез в комплексной терапии послеродового эндометрита: Автореф. дис....канд. мед. наук. – Москва, 2010. – 26 с.
25. Тирская Ю.И. Профилактика послеродового эндометрита у родильниц с различной степенью инфекционного риска с применением аппликационной формы сорбента / Ю.И.Тирская, С.В.Баринов, Л.Г.Пьянова, С.И.Блауман // Российский медицинский журнал. – 2015. –№3. – С.36–42.
26. Омарова Н.В. Профилактика, диагностика и терапия послеродового эндометрита: Автореф. дис....канд. мед. наук. – Смоленск, 2004. – 20 с.
27. Вартамян С.М. Изучение лейкоцитарного индекса интоксикации по Кальф-Калифу и рН метрии метрoаспирата и их значение в ранней диагностике послеродового эндометрита. Материалы первого регион. Научног офорума «Мать и дитя». Казань, 2007: 25–26.

USE OF BLOOD LASER IRRADIATION IN COMPLEX TREATMENT OF PATIENTS WITH INFECTIOUS PERMANENT ENDOMETRITIS

Veres I., Peresada O.

*Belarussian medical academy of postgraduate education,
Minsk, Republic of Belarus*

Summary. A comprehensive clinical and laboratory examination of 68 puerperas with infectious postpartum endometritis (mean age 25.7 ± 3.1) was carried out. The main group included 33 patients who received antibiotic therapy in accordance with the treatment protocol in the form of 1.0 ml cefotaxime intravenously, 2 times a day for 7 days. The procedures for supravenuous laser blood irradiation were released for 5 days every day, starting from the 3rd day of basic therapy. The comparison group consisted of 35 patients who received only drug treatment for 7 days. Using the developed point scale for assessing the severity of clinical and laboratory-instrumental signs of infectious postpartum endometritis, it was found that the use of complex therapy with NLBI leads to their effective correction: the average score per postpartum woman in the main group under the influence of treatment was 9.6 ± 0.9 points ($p=0.011$), in the comparison group – 16.5 ± 1.5 ($p=0.023$) points, complex treatment was 1.7 times more effective than unified therapy ($p=0.027$). Under the influence of complex therapy with the inclusion of NLOC, the normalization of IL- 1β , PCT and hsCRP values was demonstrated – 21.1 ± 8.7 pg/ml ($p<0.05$), 0.05 ± 0.008 ng/ml ($p<0.05$), 10.4 ± 1.6 mg/l ($p<0.05$), respectively, a decrease in TNF- α and IL-6 values to 96.0 ± 8.6 pg/ml ($p=0.034$) and 30.6 ± 3.1 pg/ml ($p=0.002$), respectively, compared to baseline levels.

Key words: infectious postpartum endometritis, treatment, intravenous laser blood irradiation, interleukins, procalcitonin.

Поступила 09.11.2020

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ФЕТАЛЬНОЙ МАКРОСОМИИ НА ЭТАПЕ ПРЕГРАВИДАРНОЙ ПОДГОТОВКИ

Виктор С.А., Курлович И.В., Ващилина Т.П., Семенчук В.Л.

*ГУ «Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя»,
г. Минск, Республика Беларусь*

Резюме. В статье представлены факторы риска развития фетальной макросомии на основе социальных, анамнестических и антропометрических показателей матери и отца ребенка, а также разработан метод прогнозирования развития фетальной макросомии на этапе прегравидарной подготовки. Разработанный метод имеет чувствительность 71,4% и специфичность 81,6% и определен как полезный ($LR+=3,88$ и $LR-=0,35$) с высокой прогностической ценностью отрицательного результата (85,3%).

Ключевые слова: фетальная макросомия, крупный плод, факторы риска, прогнозирование.

Введение. На выявлении факторов риска, определении предрасположенности пациента к тем или иным патологическим состояниям на доклиническом этапе и разработки комплекса профилактических мер основана новая модель здравоохранения – 4П-медицина, основополагающими принципами которой являются персонализация (индивидуальный подход к каждому пациенту), предикция (создание вероятностного

прогноза здоровья), превентивность (предотвращение или снижение риска заболевания) и партисипативность (мотивированное участие пациента) [1].

Приоритетность мер профилактической направленности является одним из основных принципов государственной политики Республики Беларусь в области здравоохранения.

Таким образом, прогнозирование и профилактика акушерских осложнений и перинатальных исходов является одной из наиболее актуальных задач акушерства и неонатологии.

Представленная на рисунке 1 современная модель пренатальной помощи – «перевернутая пирамида» – направлена на определение факторов перинатального риска в течение первого триместра беременности [2].

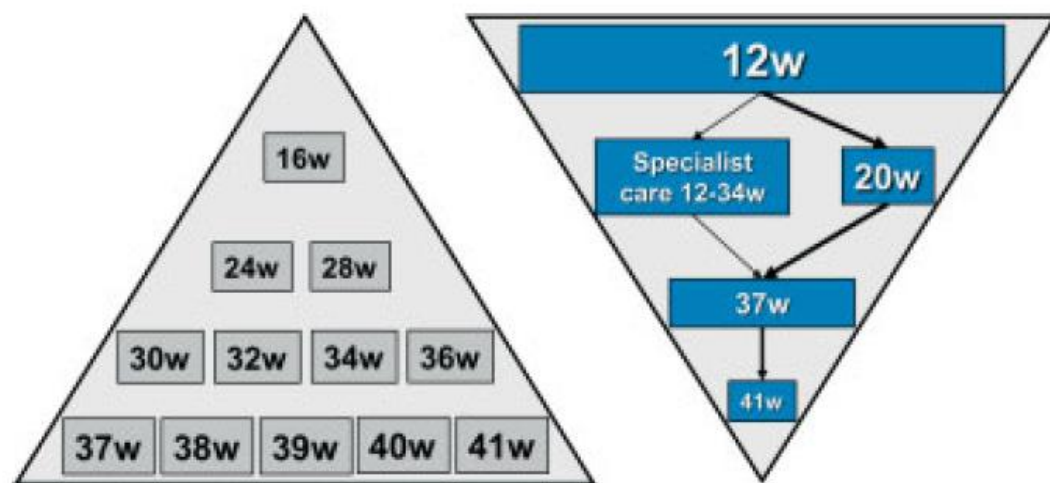


Рисунок 1 – Пирамида пренатальной помощи: прошлое (слева) и будущее (справа)
Figure 1 – Pyramid of prenatal care: past (left) and future (right) [2]

Согласно данным Nicolaidis K. et al. (2011), комплексная оценка анамнеза, материнских данных и результатов биофизических и биохимических тестов в 11–13 недель беременности может выявить риск развития ряда осложнений беременности, включая фетальную макросомию [2, 3]. Однако если учесть, что модифицируемыми факторами риска развития фетальной макросомии являются сахарный диабет (далее – СД) и избыточная масса тела/ожирение до беременности, профилактические меры по снижению массы тела и нормализации углеводного обмена необходимо принимать еще на этапе прегравидарной подготовки [4].

Цель работы: определить факторы риска развития фетальной макросомии и на основе математического анализа разработать метод прогнозирования фетальной макросомии на этапе прегравидарной подготовки.

Материалы и методы исследования. В государственном учреждении «Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя» в 2019 году проведено ретроспективное исследование, в которое вошли 170 родильниц и их новорожденные дети. В зависимости от массы тела новорожденного были сформированы 2 группы:

- группа 1–56 родильниц и их новорожденные с массой тела 4000 г и более (крупновесные новорожденные);
- группа 2–114 родильниц и их новорожденные с массой тела 3000–3999 г.

Критерии включения в исследование: самостоятельно наступившая одноплодная беременность, родоразрешение в сроке 37/0 недель гестации и более, наличие информированного согласия матери новорожденного в анкетировании. Критерии исключения: наличие хромосомных аномалий и врожденных пороков развития плода,

гемолитической болезни и неиммунной водянки плода, наличие соматических заболеваний у матери в стадии декомпенсации.

По данным историй родов (форма № 096/у) и разработанных анкет в группах исследования проведен сравнительный анализ социальных факторов, антропометрических данных матери и отца новорожденного (масса при рождении, возраст, рост, масса и индекс массы тела (ИМТ) до беременности), анамнестических данных (паритет беременности и родов, крупный плод в анамнезе), а также наличие установленного фактора риска развития крупного плода – прегестационного сахарного диабета (СД) [4].

Выявлены факторы риска формирования фетальной макросомии, проведена оценка чувствительности и специфичности с последующим расчетом диагностического коэффициента для каждого фактора риска и определением суммарного порогового коэффициента для прогнозирования развития крупного плода.

Статистическую обработку материала выполнили с использованием статистической программы «STATISTICA 10.0», база данных составлена в среде Excel пакета MicrosoftOffice 2007. Количественные показатели представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха ($Q_{25}-Q_{75}$). Для сравнения независимых выборок с количественными показателями использовали непараметрический критерий Манна-Уитни (U). Качественные показатели представлены в виде относительной частоты и ее 95% доверительного интервала (далее – ДИ), рассчитанного по методу Уилсона; для сравнения качественных показателей в группах использовали критерий χ^2 . Для определения диагностического порога количественных показателей проводили ROC-анализ, данные представляли в виде AUC (площадь под кривой), ее 95% ДИ. Для оценки эффективности выявленных факторов риска в прогнозировании развития фетальной макросомии рассчитывали чувствительность (Se, %), специфичность (Sp, %), точность диагностического теста, прогностическую ценность положительного и отрицательного результатов, отношения правдоподобия положительного и отрицательного результатов теста (LR+ и LR-). Статистически значимыми принимали различия при $p < 0,05$.

Результаты исследования и их обсуждение. В таблице 1 представлена характеристика исследуемых групп.

Таблица 1 – Характеристика исследуемых групп, Me ($Q_{25}-Q_{75}$) или % (95% ДИ)

Показатели	Клинические группы		Статистическая значимость результатов
	Группа 1, n=56	Группа 2, n=114	
Социальные факторы:			
Проживание, % (95% ДИ):			
- город	78,6 (66,2–87,3)	90,4 (83,5–94,5)	$\chi^2=4,45, p=0,035$
- село	21,4 (12,7–33,8)	9,6 (5,5–16,5)	
Брак, % (95% ДИ):			
- зарегистрирован	98,2 (90,6–99,7)	94,7 (89,0–97,6)	$\chi^2=1,15, p=0,265$
- нет	1,8 (0,3–9,4)	5,3 (2,4–11,0)	
Образование матери, % (95% ДИ):			
- среднее/средне-специальное	33,9 (22,9–47,0)	13,2 (8,1–20,6)	$\chi^2=10,13, p=0,002$
- высшее	66,1 (53,0–77,1)	86,8 (79,4–91,9)	
Образование отца, % (95% ДИ):			
- среднее/средне-специальное	48,2 (35,7–61,0)	32,5 (24,6–41,5)	$\chi^2=3,97, p=0,463$
- высшее	51,8 (39,0–64,3)	67,5 (58,5–75,4)	
Материнские характеристики:			
Возраст, Me ($Q_{25}-Q_{75}$), лет	31 (26–33)	30 (27–33)	U=3107, p=0,779
Рост, Me ($Q_{25}-Q_{75}$), см	168 (164–171)	166 (162–170)	U=2800, p=0,194
Масса тела до беременности, Me ($Q_{25}-Q_{75}$), кг	67,5 (60,9–75,9)	61,2 (55,0–68,0)	U=2181, p<0,001

Показатели	Клинические группы		Статистическая значимость результатов
	Группа 1, n=56	Группа 2, n=114	
ИМТ до беременности, Ме (Q ₂₅ –Q ₇₅), кг/м ²	23,6 (21,8–27,0)	22,0(19,8–24,6)	U=2322, p=0,004
Распределение по ИМТ, % (95% ДИ): - дефицит массы тела (до 18,5), - норма (18,5–24,9), - избыток массы тела или ожирение (25,0и более)	1,8 (0,3–9,4) 60,7 (47,6–72,4) 37,5 (26,0–50,6)	8,8 (4,8–15,4) 69,3 (60,3–77,0) 21,9 (15,3–30,4)	$\chi^2=3,03$, p=0,072 $\chi^2=1,24$, p=0,265 $\chi^2=4,61$, p=0,032
Масса тела при рождении, Ме (Q ₂₅ –Q ₇₅), г	3600 (3400–4000)	3400 (3100–3650)	U=2181, p<0,001
Крупновесная при рождении, % (95% ДИ)	26,8 (17,0–39,6)	11,4 (6,8–18,5)	$\chi^2=6,46$, p=0,011
Отцовские характеристики			
Возраст, Ме (Q ₂₅ –Q ₇₅), лет	32 (29–36)	33 (29–37)	U=3080, p=0,712
Рост, Ме (Q ₂₅ –Q ₇₅), см	182 (176–185)	180 (175–186)	U=2909, p=0,350
Масса тела, Ме (Q ₂₅ –Q ₇₅), кг	85,0 (74,0–94,0)	83,0 (75,0–93,0)	U=3152, p=0,896
ИМТ, Ме (Q ₂₅ –Q ₇₅), кг/м ²	25,6 (23,4–27,7)	25,6 (23,2–28,3)	U=3061, p=0,665
Масса тела при рождении, Ме (Q ₂₅ –Q ₇₅), г	3750 (3500–4100)	3600 (3300–3850)	U=2478, p=0,018
Крупновесный при рождении, % (95% ДИ)	30,4 (19,9–43,3)	14,9 (9,5–22,6)	$\chi^2=5,60$, p=0,018
Анамнестические данные			
Первобеременная, % (95% ДИ)	33,9 (22,9–47,0)	36,0 (27,7–45,1)	$\chi^2=0,07$, p=0,794
Первородящая, % (95% ДИ)	44,6 (32,4–57,6)	51,8 (42,7–60,7)	$\chi^2=0,76$, p=0,383
Отягощенный акушерский анамнез (медицинский аборт, неразвивающаяся беременность, самопроизвольный выкидыш), % (95% ДИ)	33,9 (22,9–47,0)	30,7 (23,0–39,7)	$\chi^2=0,18$, p=0,671
Крупный плод в анамнезе, % (95% ДИ)	19,6 (11,3–31,8)	2,6 (0,9–7,5)	$\chi^2=14,38$, p<0,001
Прегестационный СД, % (95% ДИ)	17,9 (10,0–29,8)	3,5 (1,4–8,7)	$\chi^2=10,23$, p=0,003

Социальные условия оказывают значительное влияние на внутриутробный рост плода. Анализ социальных факторов показал, что большинство рожениц в обеих группах проживали в городе (44 (78,6%) и 103 (90,4%) пациентки соответственно), однако среди проживающих в сельской местности в группе 1 было в 2,2 раза больше пациенток по сравнению с группой 2 ($\chi^2=4,45$, p=0,035). При анализе семейного положения не было выявлено статистически значимых различий, но незарегистрированный брак чаще наблюдался в группе 2 (1 (1,8%) и 6 (5,3%) пациенток соответственно, p>0,05). Группы имели статистически значимые различия по уровню образования матери: в группе 1 в 2,6 раза чаще матери имели среднее или средне-специальное образование ($\chi^2=10,13$, p=0,002); по уровню образования отца группы не имели статистически значимых различий (p>0,05).

Группы не имели статистически значимых различий по возрасту матери или отца новорожденного: возраст матери в анализируемых группах составил 31 (26–33) лет и 30 (27–33) лет соответственно (p>0,05); возраст отца – 32 (29–36) лет и 33 (29–37) лет соответственно (p>0,05). Для прогнозирования фетальной макросомии был рассчитан диагностический порог возраста матери и отца: возраст матери – 31 год и более (AUC 0,51, 95% ДИ 0,42–0,61, p=0,421, Se 51,8%, Sp 58,8%), возраст отца – 36 лет и менее (AUC 0,52, 95% ДИ 0,42–0,61, p=0,398, Se 80,4%, Sp 28,1%).

В группе 1 средний рост родителей новорожденных был выше, чем в группе 2, однако статистически значимых различий выявлено не было: рост матери в

анализируемых группах – 168 (164–171) см и 166 (162–170) см соответственно ($p>0,05$), рост отца – 182 (176–185) см и 180 (175–186) см соответственно ($p>0,05$). Диагностический порог роста матери и отца для развития фетальной макросомии составил: рост матери – 162 см и более (AUC 0,56, 95% ДИ 0,47–0,65, $p=0,180$, Se 87,5%, Sp 24,6%), рост отца – 180 см и более (AUC 0,54, 95% ДИ 0,45–0,64, $p=0,255$, Se 66,1%, Sp 48,2%).

Масса тела и ИМТ матери до беременности в группе 1 были статистически значимо больше по сравнению с группой 2, а избыток массы тела или ожирение диагностировались в 1,7 раза чаще (21 (37,5%) и 25 (21,9%) пациенток соответственно, $\chi^2=4,61$, $p=0,032$). Масса тела и ИМТ отца не имели статистически значимых различий между группами.

Проанализировано влияние массы тела при рождении матери и отца на формирование фетальной макросомии. В группе 1 данный показатель был выше как у матери, так и у отца, удельный вес родильниц с массой тела при рождении более 4000 г был в 2,4 раза выше в группе 1 ($\chi^2=6,46$, $p=0,011$), а удельный вес отцов, родившихся крупновесными, в 2,0 раза был выше в группе 1 ($\chi^2=5,60$, $p=0,018$).

При анализе акушерского анамнеза в группах не было выявлено статистически значимых различий по паритету беременности и родов: в обеих группах около трети пациенток были первобеременными (19 (33,9%) и 41 (36,0%) пациентка соответственно, $p>0,05$), около половины пациенток – первородящими (25 (44,6%) и 59 (51,8%) пациенток соответственно, $p>0,05$), отягощенный акушерский анамнез (далее – ОАА) был выявлен у трети пациенток в группах (19 (33,9%) и 35 (30,7%) пациенток соответственно, $p>0,05$). Однако удельный вес крупных плодов в анамнезе имел статистически значимые различия в группах – был выше в группе 1 в 7,5 раза ($\chi^2=14,38$, $p<0,001$).

Значимым фактором риска развития фетальной макросомии является наличие прегестационного СД (1 или 2 типа): в 5,1 раза чаще диагностировался в группе 1 по сравнению с группой 2 ($\chi^2=10,23$, $p=0,003$).

Для каждого выявленного фактора риска проведена оценка эффективности в прогнозировании развития фетальной макросомии. Данные представлены в таблице 2.

Таблица 2 – Оценка эффективности выявленных факторов риска в прогнозировании развития фетальной макросомии

Факторы риска фетальной макросомии	Чувствительность / Специфичность	Точность диагностического теста	Прогностическая ценность положительного / отрицательного результатов
Проживание в сельской местности	21,4% / 90,4%	67,6%	52,2% / 70,1%
Брак зарегистрирован	98,2% / 5,3%	35,9%	33,7% / 85,7%
Образование матери среднее/средне-специальное	33,9% / 86,8%	69,4%	55,9% / 72,8%
Образование отца среднее/средне-специальное	48,2% / 67,5%	61,2%	42,2% / 72,6%
Возраст матери 31 год и более	51,8% / 58,8%	56,5%	38,2% / 71,3%
Рост матери 162 см и более	87,5% / 24,6%	45,3%	36,3% / 80,0%
Избыток массы тела/ожирение матери до беременности	37,5% / 78,1%	64,7%	45,7% / 71,8%
Крупновесная при рождении мать	26,8% / 88,6%	68,2%	53,6% / 71,1%

Факторы риска фетальной макросомии	Чувствительность / Специфичность	Точность диагностического теста	Прогностическая ценность положительного / отрицательного результатов
Возраст отца: 36 лет и менее	80,4% / 28,1%	45,3%	35,4% / 74,4%
Рост отца 180 см и более	66,1% / 48,2%	54,1%	38,5% / 74,3%
Крупновесный при рождении отец	30,4% / 85,1%	67,1%	50,0% / 71,3%
Крупновесный ребенок в анамнезе	19,6% / 97,4%	71,8%	78,6% / 71,2%
Прегестационный СД	17,9% / 96,5%	70,6%	71,4% / 70,5%

Для последующего анализа и разработки метода прогнозирования развития фетальной макросомии были отобраны факторы риска имеющие умеренную (70–90%) или высокую (90–100%) чувствительность или специфичность: наличие зарегистрированного брака Se 98,2%, рост матери 162 см и более Se 87,5%, возраст отца 36 лет и менее Se 80,4%, крупновесный ребенок в анамнезе Sp 97,4, прегестационный СД Sp 96,5%, проживание в сельской местности Sp 90,4%, крупновесная при рождении мать Sp 88,6%, образование матери среднее/средне-специальное Sp 86,8%, крупновесный при рождении отец Sp 85,1%, избыток массы тела/ожирение матери до беременности Sp 78,1%.

Для каждого фактора риска был рассчитан диагностический коэффициент и разработан метод прогнозирования развития фетальной макросомии на этапе прегравидарной подготовки. Данные представлены в таблице 3.

Таблица 3 – Метод прогнозирования развития фетальной макросомии на этапе прегравидарной подготовки

Показатель		Диагностический коэффициент
Проживание	город	0
	село	+ 4
Брак	зарегистрирован	0
	не зарегистрирован	- 5
Образование матери	среднее/средне-специальное	+ 5
	высшее	0
Рост матери	до 162 см	- 3
	162 см и более	+ 1
ИМТ до беременности	дефицит массы тела (до 18,5)	- 7
	норма (18,5–24,9)	- 1
	избыток массы тела или ожирение (25,0 и более)	+ 2
Крупновесная при рождении мать (более 4000г)		+ 5
Прегестационный СД (1 или 2 тип)		+ 8
Крупновесный ребенок (более 4000г) в анамнезе		+ 10
Возраст отца	36 лет и менее	0
	более 36 лет	- 2
Рост отца	до 180 см	- 2
	180 см и более	+ 1
Крупновесный при рождении отец (более 4000г)		+ 4
Суммарный коэффициент		

С помощью ROC-анализа было рассчитано пороговое значение суммарного диагностического коэффициента для прогнозирования фетальной макросомии: «5» баллов и более (AUC 0,75, 95% ДИ 0,72–0,79, $p < 0,001$, чувствительность 70,2%, специфичность 71,1%). Данные ROC-анализа представлены в таблице 4.

Таблица 4 – Данные ROC-анализа расчета порогового значения суммарного диагностического коэффициента

Показатели	Результаты ROC-анализа
Диагностический порог	5 баллов и более
AUC (95% ДИ), p	0,79 (0,71–0,86), $p < 0,001$
Чувствительность / Специфичность	71,4% / 81,6%
Точность диагностического теста	78,2%
Прогностическая ценность положительного / отрицательного результатов	65,6% / 85,3%
LR+ / LR-	3,88 / 0,35

Чувствительность и специфичность разработанного метода прогнозирования развития фетальной макросомии составили 71,4% и 81,6% соответственно (умеренное значение). Точность диагностического теста составляет 78,2% с прогностической ценностью отрицательного результата 85,3%. Клиническая значимость теста оценена как полезная: отношение правдоподобия LR+=3,88 и LR-=0,35.

Таким образом, разработанный метод прогнозирования позволит на этапе прегравидарной подготовки выявить пациенток с высоким риском развития фетальной макросомии и своевременно провести комплекс профилактических мер по снижению массы тела и нормализации углеводного обмена.

Заключение.

1. Установлены социальные, анамнестические и антропометрические факторы риска матери и отца ребенка по развитию фетальной макросомии: наличие зарегистрированного брака, проживание в сельской местности, образование матери среднее/средне-специальное, рост матери 162 см и более, избыток массы тела/ожирение матери до беременности, возраст отца 36 лет и менее, крупновесная при рождении мать или отец, прегестационный СД у матери, крупновесный ребенок в анамнезе.

2. Совокупность показателей матери и отца позволяет определить на этапе прегравидарной подготовки группу женщин высокого риска по развитию крупного плода и своевременно провести профилактические мероприятия по снижению массы тела и нормализации углеводного обмена.

3. Разработанный метод прогнозирования развития фетальной макросомии на этапе прегравидарной подготовки с чувствительностью 71,4% и специфичностью 81,6% определен как полезный (LR+=3,88 и LR-=0,35) с высокой прогностической ценностью отрицательного результата (85,3%).

Литература

1. Пальцев М.А., Белушкина Н.Н., Чабан Е.А. 4П-медицина как новая модель здравоохранения в Российской Федерации // ОРГЗДРАВ: Новости. Мнения. Обучение. Вестник ВШОУЗ. no. 2 (2), 2015, pp. 48–54.
2. Nicolaides KH. A model for a new pyramid of prenatal care based on the 11 to 13 weeks' assessment. *Prenat Diagn.* 2011; 31(1): 3–6, doi: 10.1002/pd.2685, indexed in Pubmed: 21210474.
3. Poon, L.C.Y. G. Karagiannis, V. Stratieva, K.H. Nicolaides (2011) First-trimester prediction of macrosomia. *Fetal Diagn. Ther.*, DOI: 10.1159/000318565.
4. Виктор С.А., Курлович И.В., Семенчук В.Л., Ващилина Т.П. Роль метаболических нарушений у беременных в формировании фетальной макросомии / Сборник «Современные перинатальные медицинские технологии в решении проблем демографической безопасности», г. Минск, 2019. С. 34–39.

PREDICTION OF FETAL MACROSOMY AT THE PREGRAVIDARY STAGE

Victor S., Kurlovich I., Vashchilina T., Semenchuk V.

*Republican Scientific and Practical Center "Mother and Child",
Minsk, Belarus*

Abstract. The article presents methods for predicting the development of fetal macrosomia on the basis of social, anamnestic and anthropometric indicators of the child's mother and father, as well as methods for predicting the development of fetal macrosomia at the pregravid stage. The developed method has a sensitivity of 71.4% and a specificity of 81.6% and is defined as useful (LR + =3.88 and LR- =0.35) with a high predictive value of a negative result (85.3%).

Key words: fetal macrosomia, large fetus, risk factors, prognosis.

Поступила 15.10.2020

КЛИНИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ И ИСХОДЫ ЛЕЧЕНИЯ ТУБЕРКУЛЕЗА ЛЕГКИХ У ЖЕНЩИН, ЗАБОЛЕВШИХ ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ, ПОСЛЕ РОДОВ И В ТЕЧЕНИЕ ПОСЛЕДУЮЩИХ ТРЕХ ЛЕТ

Гопоняко С.В., Буйневич И.В.

*УО «Гомельский государственный медицинский университет»,
г. Гомель, Республика Беларусь*

Резюме. Проанализированы клинические особенности и исходы лечения туберкулеза органов дыхания, выявленных у женщин во время беременности, после родов и в течение последующих трех лет. Изучены факторы риска, данные о бактериовыделении и первичной лекарственной устойчивости, а также исходы лечения. Установлено, что факторы риска имели около трети пациенток. Бактериовыделение часто обнаруживалось не только у тех пациенток, у которых туберкулез выявлен при обращении за медицинской помощью, но и при рентгенологическом скрининге. Доля туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью составила 61,8%. Фактором риска неблагоприятного исхода туберкулеза является ассоциация с ВИЧ-инфекцией.

Ключевые слова: туберкулез, беременность, материнство.

Введение. В течение последних лет эпидемиологическая ситуация по туберкулезу (ТБ) в Республике Беларусь характеризуется как стабильная и контролируемая. По данным государственного регистра «Туберкулез» в 2019 году показатели заболеваемости и смертности составили 18,6 и 2,2 на 100 тысяч населения соответственно. При этом Республика Беларусь остается в числе стран восточно-европейского региона с наибольшим социально-экономическим бременем ТБ [1]. Во многом это обусловлено проблемой ТБ с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя (МЛУ-ТБ) и ВИЧ-ассоциированного ТБ (ВИЧ-ТБ). Так, доля МЛУ-ТБ среди впервые выявленных случаев в 2019 году составила 38,2%, ВИЧ-ТБ – 6,0%.

В Гомельской области показатели заболеваемости, доли МЛУ-ТБ и ВИЧ-ТБ остаются самыми высокими среди регионов Беларуси и превышают республиканские. Так, заболеваемость ТБ в области в 2019 году составила 26,5 на 100 тысяч населения,

доля МЛУ-ТБ составила 43,2% от числа новых случаев заболевания, подтвержденных обнаружением МБТ, доля ВИЧ-ТБ – 9,1%. В значительной степени это обусловлено наличием в Гомельской области наибольшего среди регионов Республики Беларусь резервуара ВИЧ-инфекции и, соответственно, ко-инфекции ВИЧ-ТБ.

Анализ гендерно-возрастной характеристики пациентов с впервые выявленным ТБ органов дыхания в Гомельской области показал, что около 20% заболевших составляют женщины репродуктивного возраста, наибольшая подверженность заболеванию отмечается у женщин в возрасте 25–40 лет [2]. Нередко ТБ выявляется у женщин во время беременности или вскоре после рождения ребенка [2, 3].

Значимость материнского ТБ подчеркивается Всемирной организацией здравоохранения, которая отмечает, что «ТБ поражает женщин, главным образом, в их экономически и репродуктивно активные годы, воздействие этой болезни также сильно ощущается их детьми и семьями. Показатели смертности и заболеваемости не отражают этого скрытого бремени социального воздействия» [4].

ТБ у женщин, заболевших во время беременности и вскоре после рождения ребенка, имеет также и крайне важное эпидемиологическое значение. Высокая восприимчивость детей раннего возраста к туберкулезной инфекции и тесный контакт с матерью создают условия для трансмиссии МБТ. При этом диагностика ТБ у женщин во время беременности сопряжена с объективными трудностями, что нередко приводит к отсроченному выявлению заболевания [5].

В связи с этим, изучение клинической характеристики ТБ у женщин, заболевших во время беременности и вскоре после рождения ребенка, особенностей выявления заболевания, а также исходов лечения представляется крайне важным.

Материалы и методы исследования. Проведен анализ всех новых случаев ТБ с микробиологическим и/или гистологическим подтверждением у женщин, выявленного во время беременности, после родов и в течение последующих трех лет, в Гомельской области в период с января 2013 по сентябрь 2020 года (n=58, у 51 пациентки ТБ был верифицирован обнаружением МБТ в мокроте, у 6 – микробиологическим и гистологическим исследованием биоптата ткани легкого, у 1 – только гистологическим исследованием биоптата ткани легкого). У 7 женщин ТБ был диагностирован во время беременности, у 17 – был выявлен после родов, у остальных 34 – в дальнейшем во время нахождения в отпуске по уходу за ребенком в возрасте до 3 лет. Минимальный возраст женщины в группе исследования составил 19 лет, максимальный – 41 год. Проанализирована клиничко-рентгенологическая структура ТБ органов дыхания в группе исследования, наличие у женщин факторов, предрасполагающих к заболеванию ТБ, данные о бактериовыделении, первичной лекарственной устойчивости МБТ, проведена оценка доли МЛУ-ТБ и ВИЧ-ТБ, проанализирован исход лечения.

Анализ проводился на основании данных учетных форм больных с впервые выявленным ТБ, данных государственного регистра «Туберкулез», медицинских карт стационарных пациентов. При определении долей рассчитывался 95% доверительный интервал по методу Клоппера-Пирсона, данные представлены в виде «соотношение абсолютных значений % (min-max)».

Результаты исследования. В период с января 2013 года по сентябрь 2020 года в Гомельской области было выявлено 401 случай ТБ органов дыхания с гистологическим и/или бактериологическим подтверждением у женщин в возрасте 18–45 лет (наиболее активный репродуктивный возраст). Доля женщин, у которых ТБ был выявлен во время беременности, после родов и во время нахождения в отпуске по уходу за ребенком в возрасте до 3 лет (n=58) составила 58/401 14,5% (11,2–18,3).

Из 58 женщин, у которых заболевших во время беременности, после родов и в течение последующих трех лет во время нахождения в отпуске по уходу за ребенком, у 13/58 22,4% (12,5–35,3) ТБ был выявлен при обращении за медицинской помощью в связи с появлением интоксикационных и/или респираторных жалоб случаев,

у 45/58 77,6% (64,7–87,5) – при скрининговом рентгенологическом обследовании. Все 7 случаев заболевания во время беременности были выявлены при обращении, после родов – при скрининговом рентгенообследовании (все 17 случаев). Во время нахождения в декретном отпуске при обращении и при рентгенологическом скрининге были выявлены 6/34 17,6% (6,8–34,5) и 28/34 82,4% (65,5–93,2) случаев ТБ соответственно. Следует отметить, что из числа 45 женщин, у которых ТБ был выявлен по результатам рентгенологического скрининга после родов и во время нахождения в декретном отпуске, у 37/45 82,2% (67,9–92,0) в дальнейшем диагноз был подтвержден обнаружением МБТ в мокроте (в том числе у 6 было выявлено массивное бактериовыделение, определяемое прямой микроскопией мокроты) – это говорит о том, что наличие кашля с выделением мокроты не воспринималось как повод обратиться к врачу, в связи с чем ТБ был выявлен только при очередном плановом рентгенообследовании.

Факторы, предрасполагающие к развитию ТБ, имелись у 20/58 34,5% (22,5–48,1) пациенток, в том числе ВИЧ-инфекция у 6/58 10,3% (3,9–21,2), 4/58 6,9% (1,9–16,7) женщин имели бытовой ТБ контакт, 2/58 3,4% (0,4–11,9) страдали сахарным диабетом I типа, у 4/58 6,9% (1,9–16,7) ранее выявлялись изменения на рентгенограмме органов грудной клетки (R+ лица), еще у 4 6,9% (1,9–16,7) были другие хронические заболевания (по 1/58 1,7% (0,0–9,2) хронического заболевания респираторной, пищеварительной, мочевыделительной и опорно-двигательной систем). У 2/58 3,4% (0,4–11,9) пациенток была определена 3 группа инвалидности (у одной – по заболеванию опорно-двигательной системы и у одной – по заболеванию пищеварительного тракта).

В клинической структуре ТБ органов дыхания преобладал инфильтративный ТБ, доля составила 37/58 63,8% (50,1–76,0), доля очагового ТБ составила 9/58 15,5% (7,3–27,4), туберкуломы – 7/58 12,1% (5,0–23,3), диссеминированного ТБ – 4/58 6,9% (1,9–16,7), ТБ внутригрудных лимфоузлов – 1/58 1,7% (0,0–9,2). У 46/58 79,3% (66,6–88,8) пациенток выявлялся ТБ с односторонним поражением легких. Деструкция легочной ткани (ТБ легких в фазе распада) по данным рентгенологического обследования была выявлена в 6/58 10,3% (3,9–21,2) случаев. Следует отметить, что 11/58 19,0% (9,9–31,4) пациенток в период, предшествовавший заболеванию, длительно (более 2 лет) не обследовались рентгенологически – это было связано с беременностью или с тем, что во время нахождения в отпуске по уходу за ребенком женщины не привлекались к прохождению планового обследования. У 3/11 27,3% (6,0–61,0) из этих женщин ТБ был выявлен в фазе распада, тогда как из тех, кто регулярно обследовался рентгенологически – у 3/47 6,4% (1,3–17,5).

На момент выявления заболевания МБТ в мокроте была обнаружена у 49/58 84,5% (72,6–92,7) женщин, в том числе у 15/58 25,9% (15,3–39,0) – методом прямой микроскопии мокроты (то есть бактериовыделение было массивным). Еще у двоих пациенток – на момент установления диагноза бактериовыделения не было, но МБТ была обнаружена в дальнейшем (это позволило их включить в группу исследования). У 7/58 12,1% (5,0–23,3) пациенток в связи с отсутствием бактериовыделения для установления диагноза потребовалось проведение биопсии с гистологическим и микробиологическим исследованием ткани легкого. Из их числа МБТ из ткани легкого была выделена у 6/7 85,7% (42,1–99,6) женщин.

У всех 55 пациенток, у которых из мокроты биоптата ткани легкого была получена МБТ, было проведено тестирование лекарственной устойчивости возбудителя. У 17/55 30,9% (19,1–44,8) возбудитель оказался чувствительным ко всем противотуберкулезным лекарственным средствам. Доля МЛУ-ТБ в группе исследования составила 36/55 61,8% (47,7–74,6), при этом у 22/55 40,0% (27,0–54,1) пациенток МБТ была устойчива только к комбинации изониазид+рифампицин или определялась рифампицин-резистентность по данным единственного положительного

теста Xpert MTB/Rif. У 14/55 25,5% (14,7–39,0) пациенток МБТ была устойчива также к одному или нескольким резервным противотуберкулезным лекарственным средствам: у 6/55 10,9% (4,1–22,2) МБТ была устойчива к комбинации изониазид + рифампицин + респираторный фторхинолон, у 3/55 5,5% (1,1–15,1) – к комбинации изониазид + рифампицин + амикацин / канамицин / капреомицин, у 5/55 9,1% (3,0–20,0) – к комбинации изониазид + рифампицин + респираторный фторхинолон + амикацин / канамицин / капреомицин. Еще у 2/55 3,6% (0,4–12,5) пациенток была определена монорезистентность к изониазиду.

На момент проведения исследования исход лечения был известен у 48 пациенток, остальные 10 продолжают лечение. У 41/48 93,8% (82,8–98,7) пациентки заболевание завершилось излечением. У 3/48 6,3% (1,3–17,2) пациенток была зарегистрирована неудача в лечении (в том числе у 2/48 4,2% (0,5–14,3) – с развитием вторичной лекарственной устойчивости МБТ), еще 1/48 пациентка, что составило 2,1% (0,1–11,1), прервала лечение. В последующем ТБ у этих четырех пациенток также был излечен. Рецидив ТБ был выявлен у 2 4,2% (0,5–14,3) женщин, у обеих был успешно излечен. У 2/48 4,2% (0,5–14,3) пациенток заболевание закончилось летальным исходом, причиной смерти у обеих послужила ВИЧ-инфекция с множественными проявлениями, доля от числа случаев ВИЧ-ТБ составила 2/7 28,6% (3,7–71,0), у обеих пациенток был МЛУ-ТБ. Еще 1 одна женщина умерла от причин, не связанных с ТБ.

Выводы:

1. Выявление ТБ у женщин, заболевших во время беременности, нередко происходит только после родов при рентгенологическом скрининге. Во время нахождения в отпуске по уходу за ребенком до 3 лет ТБ также чаще выявляется при рентген-скрининге, чем при обращении за медицинской помощью. При этом в ходе дальнейшего обследования после выявлений изменений на рентгенограммах у женщин нередко удается обнаружить МБТ в мокроте. В связи с этим очень важным представляется целенаправленный поиск у беременных женщин симптомов, подозрительных на ТБ, и активного использования микробиологических методов диагностики при их наличии. Во время нахождения в декретном отпуске женщины также должны активно привлекаться к наблюдению, опрашиваться на наличие респираторных и интоксикационных жалоб и при их наличии незамедлительно обследоваться на ТБ.

2. Нередко в связи с беременностью и затем во время нахождения в декретном отпуске женщины длительно не обследуются рентгенологически. При отсутствии рентгенообследования более 2 лет достоверно чаще выявляется ТБ в фазе распада.

3. Для максимально раннего выявления заболевания у женщин во время беременности и после рождения ребенка целесообразно формирование групп повышенного риска развития ТБ, в которые должны включаться ВИЧ-положительные женщины, имеющие контакт с лицами, страдающими ТБ, имеющие изменения на рентгенограммах (R+ лица), страдающие хроническими заболеваниями.

4. Высокая распространенность первичной лекарственной устойчивости МБТ у женщин, заболевших ТБ во время беременности и вскоре после рождения ребенка дает основание считать данный контингент пациентов уязвимым по МЛУ-ТБ.

5. Фактором риска прогрессирующего течения ТБ и неблагоприятного исхода заболевания у женщин, заболевших во время беременности и вскоре после рождения ребенка, является ВИЧ-инфекция.

Литература

1. Гуревич, Г.Л. Прогноз эпидемиологии туберкулеза в Республике Беларусь на ближайшие годы / Г.Л. Гуревич, О.М. Калечиц, В.Я. Кралько и др. // Современные технологии диагностики, терапии и реабилитации в пульмонологии: материалы респ. науч.-практ. конф. с междунар. участием и I Конференции Ассоциации русскоговорящих специалистов в области респираторной медицины – Гродно, 2019. – С. 15–17.

2. Гопоняко, С.В. Эпидемиология впервые выявленного туберкулеза легких у женщин репродуктивного возраста / С.В. Гопоняко, И.В. Буйневич, С.В. Бутько // Проблемы здоровья и экологии. – 2017. – № 3 (53). – С. 79–83.

3. Гопоняко, С.В. Клиническая характеристика впервые выявленного туберкулеза легких в зависимости от ВИЧ-статуса у молодых женщин в Гомельской области / С.В. Гопоняко, И.В. Буйневич, С. В. Бутько // Здоровоохранение. – 2018. – № 10. – С. 5–8.

4. Туберкулез и гендер. [Электронный ресурс] // WHO. – Режим доступа: https://www.who.int/tb/challenges/gender/page_1/ru/. – Дата доступа: 20.09.2020.

5. Bothamley, G.H. Pregnancy in patients with tuberculosis: a TBNET cross-sectional survey [Electronic resource] / G.H. Bothamley, C. Ehlers, I. Salonka and corresp. auth. // NCBI. – Mode of access: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5059923/>. – Date of access: 20.09.2020.

CLINICAL FEATURES AND TREATMENT OUTCOMES OF PULMONARY TUBERCULOSIS AMONG WOMEN WHO BECOME ILL DURING PREGNANCY, AFTER CHILDBIRTH AND WITHIN THE NEXT THREE YEARS

Goponyako S.V., Buinevich I.V.

*Educational institution "Homiel State Medical University",
Homiel, Republic of Belarus*

Resume. Risk factors, detecting *Micobacterium tuberculosis*, primary drug resistance and outcomes of treatment were studied in women who got sick with tuberculosis during pregnancy, after delivery and within following 3 years. Risk factors were found in about a third of the women. *Mycobacterium tuberculosis* was often detected in sputum in the cases found by X-ray screening. The proportion of multiple drug resistant TB was 61,8%. HIV-infection was a risk factor of a poor treatment outcome.

Key words: tuberculosis, pregnancy, maternity.

Поступила 30.09.2020

БИОХИМИЧЕСКИЕ КРИТЕРИИ ДИАГНОСТИКИ НОВООБРАЗОВАНИЙ ЯИЧНИКОВ

Гришкевич А.Н.¹, Теслова О.А.¹, Мазур Н.В.², Часнойть О.Ч.³

¹ УО «Белорусский государственный медицинский университет»,
г. Минск, Республика Беларусь

² УО «Гомельский государственный медицинский университет»,
г. Гомель, Республика Беларусь

³ ГУ «Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя»,
г. Минск, Республика Беларусь

Резюме. Смертность от рака яичника занимает лидирующую позицию среди онкологических заболеваний женского населения, что в первую очередь связано с патогенетическими особенностями рака яичника, гетерогенностью заболевания, отсутствием эффективного скрининга и диагностических методов исследования опухолевого процесса на ранних стадиях. Отсутствие специфических клинических и диагностических маркеров для пограничных опухолей, латентное течение и низкая выявляемость рака яичников на ранних стадиях, отсутствие специфических и высокочувствительных методов диагностики и лечения приводят к неутешительным результатам выживаемости пациенток этой категории и требуют тщательного анализа имеющихся возможностей.

Ключевые слова: новообразования яичника; опухоли яичника; диагностика.

Диагностика новообразований яичника представляет значительные трудности в гинекологии и онкогинекологии. Заболеваемость раком яичников (РЯ) высока, кроме того, рак этой этиологии в 65–80% случаев распознается уже в III–IV стадиях [1].

Высокая чувствительность современных методов исследования не обеспечивает должную специфичность в дифференциальной диагностике заболеваний яичника. В результате чего в настоящее время около 10% женщин в течение жизни подвергаются хирургическому лечению по поводу новообразований яичников, несмотря на то, что только 1 из 6 (13–21%) новообразований обладает теми или иными характеристиками злокачественности [2].

Большинство биохимических маркеров являются опухоль-ассоциированными, т.е. неспецифическими. Их содержание повышается лишь при значительном объеме опухолевых масс, распространении процесса, в то время как на ранних стадиях их концентрация обычно не превышает пороговые показатели. Поэтому для первичной диагностики их использование ограничено [3].

СА-125 – маркер злокачественных эпителиальных опухолей яичников и эпителиальных опухолей другой локализации (кишечника, легких, поджелудочной железы, молочной железы). СА-125 не используется как скрининговый маркер, так как может повышаться при беременности, эндометриозе, остром панкреатите, циррозе печени, хронических заболеваниях почек, аппендиците, пневмонии, туберкулезе [4, 5]. Повышение СА-125 до 35 МЕ/мл и выше обнаруживается у 78–100% больных раком яичника (в основном при серозной форме). СА-125 более >65 МЕ/мл выявляется у 50% женщин с первичным раком яичников в перименопаузе и у 98% – в постменопаузе [5]. СА-125 коррелирует с величиной опухолевых масс, нормализуясь после радикальной операции и химиотерапии и повышаясь при рецидиве заболевания. Успешно используется как маркер эффективности химиотерапии, для прогнозирования рецидивов, прогноза выживаемости. Уровень СА-125 сыворотки крови не является специфическим тестом и критерием злокачественности опухоли, его нормальное значение не исключает рак яичников. Этот маркер используется только в совокупности с другими показателями для расчета индекса риска малигнизации кисты яичников у женщин в постменопаузе [5, 6].

Впервые взаимосвязь человеческого эпидидимального секреторного белка (HE4 – Human epididymis protein 4) и эпителиального РЯ была доказана в 2003 г. в США. Для HE4 чувствительность составляла 72,9%, а специфичность – 95%. Для СА-125 чувствительность достигала 43,3% при специфичности 95%. В комбинации HE4 и СА-125 показали чувствительность 76,4% при специфичности 95 % [6–9].

Ввиду нарастания уровня гонадотропинов с возрастом, важное значение для диагностики новообразований имеет менопаузальный статус женщины (пременопауза или постменопауза). Менопаузальный статус используется в расчете как RMI (Risk of Malignancy Index – индекс риска злокачественности), так и индекса ROMA (Risk of Ovarian Malignancy Algorithm – алгоритм расчета риска аденокарциномы яичников).

Методика расчета индекса RMI [10]. Для подсчета RMI используются значение СА-125 сыворотки крови (СА-125), менопаузальный статус (М) и ультразвуковые характеристики в баллах (U). RMI является произведением СА-125 (IU/ml), М и U: $RMI = CA\ 125 \times M \times U$ (таблица 1). Значение СА-125 может варьировать от 0 до сотен или тысяч единиц (IU/ml). Менопаузальный статус равен 1 в пременопаузе, менопаузальный статус равен 3 в постменопаузе. К постменопаузальным относят женщин с отсутствием менструаций более 1 года или женщин старше 50 лет, перенесших ранее гистерэктомию. Значение U определяется путем подсчета баллов при выявлении ниже перечисленных эхографических характеристик: многокамерное кистозное образование – 1 балл; двусторонний характер поражения – 1 балл; наличие солидного компонента – 1 балл; наличие метастазов – 1 балл; асцит – 1 балл; при этом U = 0 (при 0 баллов), U = 1 (при 1 балле), U = 3 (при баллах от 2 до 5).

Таблица 1 – Индекс риска малигнизации для объёмных образований в малом тазу (по Jacobs et al., 1990)

Признак		Бальная система	Пример
Менопауза	Пременопауза	1 балл	
	Постменопауза	3 балла	3
УЗИ данные	Многокамерное	Нет ни одного признака=0 баллов	1+1+1=3
	Солидный компонент		
	Двухсторонние	1 признак=1 балл	
	Асцит	2–5 признаков = 3 балла	
	Метастазы		
СА 125	Абсолютное значение		90
ИРМ = (УЗИ данные) x (менопаузальные данные) x СА-125			3 x 3 x 90=810

Расчёт RMI должен быть базовой методикой, так как его чувствительность и специфичность достигают 70–78% и 87–90%. Прогноз вероятности рака яичников по RMI при пороге 200 – чувствительность 78%, специфичность 87%; при пороге 250 чувствительность ниже – 70%, но специфичность более высокая – 90% [5]. При RMI 250 и более пациентка относится к группе высокого риска по РЯ [4, 5, 10].

Существуют противоречивые данные по эффективности прогнозирования риска развития РЯ. Так, например, в исследовании R. Moore et al. (2010) RMI имеет значительно меньшую чувствительность по сравнению с ROMA (84,6% против 94,3%). Однако большинство исследований подтверждают информативность данного метода для дифференциальной диагностики новообразований яичников (таблица 2) [12].

Таблица 2 – Методика расчета индекса ROMA

Расчет прогностического индекса (ПИ)	
Пременопауза	Постменопауза
$\text{ПИ} = -12,0 + 2,38 \times \text{LN}[\text{HE4}] + 0,0626 \times \text{LN}[\text{CA-125}]$	$\text{ПИ} = -8,09 + 1,04 \times \text{LN}[\text{HE4}] + 0,732 \times \text{LN}[\text{CA-125}]$
Расчёт индекса ROMA (%)	
$\text{Roma} = \exp(\text{ПИ}) / [1 + \exp(\text{ПИ})] \times 100$	

В таблице 3 представлена стратификация риска рака яичников в зависимости от индекса ROMA.

Таблица 3 – Стратификация риска рака яичников в зависимости от значений индекса ROMA

Пременопауза	Постменопауза
Меньше 7,39% – низкий риск эпителиального рака яичников	Меньше 25,9% – низкий риск эпителиального рака яичников
Больше 7,39% – высокий риск эпителиального рака яичников	Больше 25,29% – высокий риск эпителиального рака яичников

При значении индекса ROMA 7,39% и более в пременопаузе, 25,29% – в постменопаузе пациентка относится к группе высокого риска по РЯ [5, 12, 13].

Выводы. Таким образом, использование стандартных протоколов диагностики, определение иммунных клеток (СА-125, HE4, ROMA) и знание факторов риска развития РЯ позволит установить характер новообразования яичника, избежать необоснованных операций, своевременно выявить пациенток с подозрением на неопластический процесс или с признаками РЯ.

Литература

1. Злокачественные новообразования в России в 2016 году / под ред. В.И. Чиссова [и др.]. – М. : МНИОИ им. П.А. Герцена, 2018. – 250 с.
2. Гинекология : рук. для врачей / под ред. В.Н. Серова, Е.Ф. Кира. – М. : Литтерра, 2008. – 840 с.
3. Ueland, F.R. Ovarian masses: Surgery or surveillance? / F.R. Ueland, N. I. Fredericks // *OBG Manag.* – 2018. – Vol. 30, № 6. – P. 17–26.
4. Мартынов, С.А. Хирургическая тактика при лечении беременных с опухолевидными образованиями и опухолями яичников : дис. ... д-ра мед. наук : 14.01.01 / С.А. Мартынов. – М., 2015. – 212 л.
5. Management of Suspected Ovarian Masses in Premenopausal Women [Electronic resource] : Green-top Guideline No. 62 : RCOG/BSGE Joint Guideline I Nov. 2011 // Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. – Mode of access: https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/gtg_62.pdf. – Date of access: 25.08.2020.
6. The Management of Ovarian Cysts in Postmenopausal Women [Electronic resource] : Green-top Guideline No. 34, July 2016 // Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. – Mode of access: https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/green-top-guidelines/gtg_34.pdf. – Date of access: 25.08.2020.
7. Serum human epididymal protein 4 (HE4) as biomarker for the differentiation between epithelial ovarian cancer and ovarian metastases of gastrointestinal origin / A. Stiekema [et al.] // *Gynecol. Oncol.* – 2015. – Vol. 136, № 3. – P. 562–566.
8. ACOG Practice Bulletin No. 103: Hereditary breast and ovarian cancer syndrome // *Obstet. and Gynecol.* – 2009. – Vol. 113, № 4. – P. 957–966.
9. Ovarian Cancer, Version 1.2016. NCCN Clinical practice guidelines in oncology / R. J. Morgan [et al.] // *J. of the Nat. Comp. Cancer Network.* – 2016. – Vol. 14, № 9. – P. 1134–1163.
10. Jin, J. Screening for Ovarian Cancer / J. Jin // *JAMA.* – 2018. – Vol. 319, № 6. – P. 624.
11. Ovarian cancer: recognition and initial management. Clinical guideline. Published: 27 April 2011 [Electronic resource] // NICE. – Mode of access: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg122/resources/ovarian-cancer-recognition-and-initial-management-pdf-35109446543557>. – Date of access: 20.08.2020.
12. Diagnostic value of the risk of Malignancy Index (RMI) for detection of pelvic malignancies compared with pathology / M. Karimi-Zarchi [et al.] // *Electron. Physician.* – 2015. – Vol. 7, № 7. – P. 1505–1510.
13. Ульянова, А.В. Совершенствование дифференциально-диагностических методов при новообразованиях яичников / А.В. Ульянова, Ю.Н. Пономарёва, Л.А. Ашрафян // *Доктор Ру.* – 2018. – № 6. – С. 40–43.

BIOCHEMICAL CRITERIA FOR THE DIAGNOSIS OF OVARIAN NEOPLASMS

Grishkevich A.N.¹, Teslova O.A.¹, Mazur N.V.², Chasnoit O.Ch.³

¹ *Belarusian State Medical University,
Minsk, Republic of Belarus*

² *Gomel State Medical University,
Gomel, Republic of Belarus*

³ *Republican Scientific and Practical Center "Mother and Child",
Minsk, Republic of Belarus*

Summary. Ovarian cancer mortality rates hold a leading position among women's cancer, which is primarily associated with the pathogenetic features of ovarian cancer, the heterogeneity of the disease, the lack of effective screening and diagnostic methods for early cancer detection. The causes of most ovarian tumors remain unknown. Ovarian benign tumors and tumor-like formations are not among the risk factors of ovarian cancer. The purpose of this literature review is to highlight the latest data from world expert organizations on the possibilities of ovarian neoplasm diagnosis.

Keywords: ovarian neoplasms; ovarian tumors; diagnosis.

Поступила 09.10.2020

ОПЫТ ВНЕДРЕНИЯ СКРИНИНГОВОЙ ШКАЛЫ ОЦЕНКИ РИСКА РАЗВИТИЯ ПЕРИНАТАЛЬНОЙ ДЕПРЕССИИ У РОДИЛЬНИЦ В АКУШЕРСКОМ СТАЦИОНАРЕ

Жуковская С.В.¹, Дворник Е.В.²

¹ УО «Белорусский государственный медицинский университет»,

² УЗ «1-я городская клиническая больница»,
г. Минск, Республика Беларусь

Резюме. Проведено поперечное обсервационное исследование на базе УЗ «1-я городская клиническая больница г. Минска», основанное на анкетировании 132 родильниц с использованием Эдинбургской шкалы перинатальной депрессии. Цель работы заключалась в анализе риска развития перинатальной депрессии и в оценке целесообразности внедрения скрининговой шкалы для своевременного выявления групп высокого риска. Установлено, что риск развития перинатальной депрессии отмечается с высокой частотой – до 28% от всех родов. К факторам, способствующим возрастанию риска перинатальной депрессии, следует отнести возраст родильниц до 18 лет и более 35 лет, отсутствие официального трудоустройства и регулярного дохода, отягощённый акушерско-гинекологический анамнез, а также осложнения во время беременности, родов и послеродового периода.

Ключевые слова: перинатальная депрессия, скрининг, Эдинбургская шкала.

Введение. Перинатальная депрессия (ПНД) представляет собой осложнение беременности, которое может привести к тяжелым неблагоприятным последствиям, как для женщины, так и для ребёнка, особенно в случаях несвоевременной диагностики и запоздалого начала лечения. К перинатальной депрессии относят большие и малые депрессивные эпизоды, возникающие во время гестации и в течение первых 12 месяцев после родов. Согласно данным исследований Kendig S. et al. (2017) и Woody C. et al. (2017), ПНД следует рассматривать как одно из наиболее распространённых осложнений беременности, встречающееся, в среднем, у 14–15% женщин [1, 2].

В 2018 г. были опубликованы рекомендации комитета Американского колледжа акушеров и гинекологов, в которых отмечено, что применение стандартизированных опросников с целью скрининга женщин хотя бы однократно в течение перинатального периода должно быть внедрено как в амбулаторные, так и в стационарные учреждения здравоохранения, оказывающие медицинскую помощь беременным, роженицам и родильницам [3].

Эдинбургская шкала послеродовой депрессии (Edinburgh Postnatal Depression Scale, EPDS) нашла наиболее широкое применение с целью скринингового выявления групп высокого риска по развитию перинатальной депрессии, как в исследовательских целях, так и в практическом здравоохранении. Удобство опросника EPDS объясняется тем, что анкета состоит из 10 вопросов, ответы на которые, в среднем, занимают у пациенток не более 5 минут. Отдельно следует отметить, что в шкалу включены также вопросы, позволяющие выявить наличие тревожной симптоматики, что является характерной особенностью для расстройств настроения в перинатальном периоде, и в то же время не включает в себя некоторые типичные для депрессии симптомы, которые могут наблюдаться у здоровых женщин во время беременности и послеродового периода (изменения паттернов сна, изменения аппетита и др.) [4].

Цель работы: оценить риск развития постнатальной депрессии у родильниц, изучить анамнестические и клинические факторы риска возникновения постнатальной депрессии и проанализировать целесообразность внедрения скрининговой шкалы для своевременного выявления родильниц, относящихся к группам высокого риска по ПНД, в учреждениях родовспоможения.

Материалы и методы исследования. Проведено поперечное обсервационное исследование на базе УЗ «1-я городская клиническая больница г. Минска» в 2019–2020 гг., основанное на анкетировании родильниц с использованием специального опросника – Эдинбургской шкалы послеродовой (постнатальной) депрессии (Edinburgh Postnatal Depression Scale, EPDS), – который широко используется в мире для выявления групп высокого риска манифестации послеродовой депрессии. Проанализированы результаты анкетирования 132 родильниц, давших письменное информированное согласие на участие в исследовании. К группе высокого риска манифестации ПНД были отнесены женщины, набравшие 10 и более баллов по шкале EPDS; к группе низкого риска – родильницы, набравшие до 10 баллов.

С целью выявления анамнестических и клинических факторов риска развития ПНД изучена медицинская документация: истории родов (форма № 096/у) и индивидуальные карты беременной и родильницы (форма № 111/у). Обработка и статистический анализ полученных данных проводились с использованием MS Office Excel 2013, надстройки AtteStat для Excel, лицензионного пакета программ Statistica 10.0. С целью оценки нормальности распределения данных применялись методы Колмогорова-Смирнова, глазомерный метод. При распределении данных, отличном от нормального, применялись непараметрические методы описательной статистики: определение медианы, верхнего и нижнего квартиля – Me [LQ;UQ].

Результаты исследования и обсуждение. В результате проведенного анкетирования выявлено, что у 37 (28,0%) родильниц выявлен высокий риск развития постнатальной депрессии согласно Эдинбургской шкале послеродовой депрессии. Эти женщины составили исследуемую группу, которая была подвергнута дальнейшему анализу.

Медиана возраста родильниц в исследуемой группе составила 29 [25; 31] лет, при этом следует отметить, что 1 (2,7%) пациентка являлась юной первородящей в возрасте 17 лет; 7 (18,9%) женщин относились к позднему репродуктивному возрасту – 35 лет и более.

При анализе репродуктивного анамнеза выявлено, что первая беременность и первые роды отмечены у большинства родильниц – в 21 (56,8%) случае. Вторая беременность – у 4 (10,8%) женщин; третья – у 7 (18,9%), четвертая – у 4 (10,8%) и пятая – у 1 (2,7%) пациентки. Повторнородящими были 13 (35,1%) женщин исследуемой группы, при этом вторые роды произошли у 7 (18,9%) пациенток, третьи – у 4 (10,8%), четвертые – у 2 (5,4%) родильниц.

В официально зарегистрированном браке на момент проведения исследования состояло 36 (97,3%) опрошенных, только у 1 (2,7%) женщины беременность наступила вне брака. При анализе социально-трудоового анамнеза отмечено, что 12 (32,4%) женщин из исследуемой группы не имели официального трудоустройства и регулярного дохода.

Репродуктивный анамнез отягощён у 12 (32,4%) женщин, из которых у 6 (16,2%) – медицинский аборт по желанию пациентки; у 3 (8,1%) – самопроизвольные аборты; у 1 (2,7%) – эктопическая беременность; у 1 (2,7%) – преждевременные роды. Также следует обратить внимание на наличие гинекологических заболеваний у 10 (27,0%) родильниц: эрозия шейки матки – 4 (10,8%) случаев, дисплазия шейки матки – 2 (5,4%) случая, предшествующее бесплодие – 3 (8,1%) случая, миома матки – 1 (2,7%) случай.

При анализе экстрагенитальной патологии у исследуемых родильниц гипертензивные расстройства во время беременности были выявлены в 5 (13,5%) случаях: у 4 (10,8%) женщин – артериальная гипертензия, существовавшая до беременности, у 1 (2,7%) пациентки – преэклампсия умеренной степени тяжести. Беременность протекала на фоне гипотиреоза у 6 (16,2%) женщин; на фоне анемии – у 11 (29,7%) пациенток.

Угроза прерывания во время беременности отмечалась у 9 (24,3%) опрошенных, хроническая плацентарная недостаточность – также у 9 (24,3%) женщин.

В ходе работы изучены и проанализированы особенности течения родов и послеродового периода у исследуемых пациенток. Медиана срока гестации, на котором происходило родоразрешение, составила 275,5 [268; 281] дней. Во всех случаях беременность была доношенной, преждевременных и запоздалых родов отмечено не было. Роды через естественные родовые пути произошли у 27 (73%) женщин, абдоминальное родоразрешение путем операции кесарева сечения – у 10 (27%) пациенток, причём у 5 (13,5%) респонденток кесарево сечение выполнялось в экстренном порядке в связи с гипоксией плода. Следует также отметить, что у 4 (10,8%) исследуемых отмечалась патологическая кровопотеря (500 мл и более) при родах через естественные родовые пути; у 12 (32,4%) женщин выявлена анемия в послеродовом периоде. Регионарные методы анальгезии применялись у 7 (18,9%) женщин при влагалищном родоразрешении, медикаментозное обезболивание – у 6 (16,2%) пациенток.

Важно обратить внимание на тот факт, что у 5 (13,5%) исследуемых дети были рождены в состоянии средней степени тяжести и в тяжёлом состоянии, что требовало наблюдения и лечения в условиях отделения интенсивной терапии и реанимации новорожденных и, следовательно, препятствовало совместному пребыванию матери и ребёнка, а также своевременному проведению грудного вскармливания.

Выводы. Перинатальная депрессия представляет собой серьёзную медико-социальную проблему, которая оказывает значительное негативное влияние на физическое и психологическое благополучие матери и ребёнка. Установлено, что риск развития этого осложнения отмечается с высокой частотой – до 28% от всех родов. К факторам, способствующим повышению риска манифестации послеродовой депрессии, следует отнести возраст родильниц до 18 лет и более 35 лет, отсутствие официального трудоустройства и регулярного дохода, отягощённый акушерско-гинекологический анамнез, а также осложнения во время беременности, родов и послеродового периода.

Внедрение в акушерские стационары опросника, позволяющего провести скрининговое анкетирование и выявить женщин, относящихся к группе высокого риска по развитию перинатальной депрессии, позволит снизить частоту манифестации тяжелых форм депрессивных расстройств, улучшит качество оказания медицинской помощи пациенткам из группы риска и будет способствовать улучшению демографической ситуации в Республике Беларусь.

Литература

1. Kendig, S. Consensus Bundle on Maternal Mental Health / S. Kendig, J. Keats, L. Lemieux // *Obstetrics and Gynecology*. – 2017. – Vol. 129. – N 3. – P. 422–430. doi:10.1097/AOG.0000000000001902
2. Woody, C. A systematic review and meta-regression of the prevalence and incidence of perinatal depression / C. Woody [et al.] // *Journal of Affective Disorders*. – 2017. – Vol. 2019. – P. 86–92.
3. ACOG Committee Opinion No. 757. Screening for perinatal depression / American College of Obstetricians and Gynecologists // *Obstetrics and Gynecology*. – 2018. – Vol. 132. – P. 208–212.
4. Cox, J. Thirty years with the Edinburgh Postnatal Depression Scale: voices from the past and recommendations for the future / J. Cox // *British Journal of Psychiatry*. – 2019. – Vol. 214. – No 3. – P. 127–129. doi: 10.1192/bjp.2018.245.

IMPLEMENTATION OF PERINATAL DEPRESSION SCREENING IN OBSTETRIC FACILITIES

Zhukovskaya S.V.¹, Dvornik E.V.²

¹ *Belarusian State medical university,*

² *1st city clinical hospital,
Minsk, Belarus*

Resume. A cross-sectional observational study that included 132 postpartum women was carried out in 1st Minsk City Clinical Hospital. The research was aimed at assessing the risk of perinatal depression manifestation based on Edinburgh Postnatal Depression Scale (EPDS). The results of the study showed that up to 28% of women in postpartum period expressed substantial risk of perinatal depression. Several risk factors were established, such as young age (under 18), late reproductive age (35 years and older), unemployment and absence of regular income, burdened obstetric and gynecological anamnesis, and complicated course of pregnancy, labor and puerperium. According to the 28% prevalence of women exhibiting depressive symptoms during puerperium, it is evident that perinatal depression screening should be widely implemented for the timely prevention of postpartum depression.

Keywords: perinatal depression, screening, Edinburgh scale.

Поступила 09.10.2020

ПРЕДИМПЛАНТАЦИОННЫЙ ГЕНЕТИЧЕСКИЙ СКРИНИНГ ПРИ РЕЦИДИВИРУЮЩИХ НЕУДАЧАХ ИМПЛАНТАЦИИ В ПРОГРАММАХ ЭКСТРАКОРПОРАЛЬНОГО ОПЛОДОТВОРЕНИЯ

Жуковская С.В. (мл.), Зверко Н.Л., Жуковская С.В.

*УО «Белорусский государственный медицинский университет»,
г. Минск, Республика Беларусь*

Резюме. В статье представлены результаты предимплантационного генетического скрининга blastocyst, полученных у 83 женщин с идиопатическими рецидивирующими неудачами имплантации в программах экстракорпорального оплодотворения. Предимплантационный генетический скрининг проводился методом next-generation sequencing (секвенирование нового поколения), материал для исследования получен путем биопсии трофобластической оболочки эмбрионов. В результате выявлено, что наиболее часто встречающиеся хромосомные аномалии в исследуемой выборке представлены единичными моносомиями, мозаицизмом, а также множественными анеуплоидиями. Также отмечено, что частота развития эмбрионов до стадии бластоцисты достоверно снижается с увеличением возраста пациенток.

Ключевые слова: рецидивирующие неудачи имплантации, секвенирование нового поколения, экстракорпоральное оплодотворение.

Введение. В настоящее время не существует общепринятого единого подхода к определению понятия рецидивирующих неудач имплантации (РНИ). По мнению группы исследователей Coughlan et al. (2014), рецидивирующими неудачами имплантации следует считать отсутствие наступления клинической беременности при переносе хотя бы четырех эмбрионов хорошего качества минимум в трех циклах экстракорпорального оплодотворения (ЭКО) (с криоконсервацией или без таковой)

у женщин в возрасте до 40 лет [1]. Существуют дефиниции и без уточнения количества перенесенных эмбрионов и возраста матери. Так, в публикации Bashiri et al. (2018) отмечено, что РНИ можно считать 3 и более попыток ЭКО в анамнезе с переносом бластоцист хорошего качества, не завершившихся наступлением клинической беременности [2]. Отбор бластоцист хорошего качества осуществляется на 5-е сутки по трем критериям: уровень расширения бластоцеле по мере роста, качество эмбриобласта, качество трофобласта [3]. Клинической называют беременность, визуализированную с помощью ультразвукового исследования.

По некоторым оценкам с РНИ сталкивается вплоть до 10% женщин, преодолевающих бесплодие при помощи программ экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), что делает эту проблему крайне актуальной в сфере вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). Известно, что вероятность успешной имплантации эмбриона в программах ЭКО составляет лишь до 15% (из расчета на 1 эмбрион) [4].

Существует ряд факторов, напрямую и косвенно влияющих на исходы ЭКО. Известно, что на неудачи имплантации оказывают существенное воздействие возраст матери (35 лет и старше), индекс массы тела более 25 кг/м², курение, стресс, различные иммунные механизмы (в том числе антифосфолипидный синдром и наследственные тромбофилии), инфекции, анатомические и функциональные аномалии матки и эндометрия, а также аномалии кариотипа [2, 5]. При исключении вышеназванных факторов рецидивирующие неудачи имплантации можно считать идиопатическими, то есть имеющими неустановленную этиологию.

Цель работы: изучить вклад генетических факторов в структуру причин рецидивирующих неудач имплантации у женщин в программах экстракорпорального оплодотворения.

Задачи: 1. Оценить частоту развития эмбрионов до стадии бластоцисты у женщин разных возрастных групп.

2. Выявить долю хромосомных аномалий эмбрионов при идиопатических РНИ у женщин при исключении иных причин, способных оказывать неблагоприятное влияние на исходы имплантации.

3. Изучить наиболее часто встречающиеся хромосомные аномалии эмбрионов и их связь с возрастом женщин.

Материалы и методы исследования. Проведено проспективное исследование на базе МЧУП «Центр репродуктивной медицины» (г. Минск, Беларусь) в 2019–2020 гг. Выборку составили 83 женщины с рецидивирующими неудачами ЭКО. У всех исследуемых пациенток были исключены факторы, влияющие на неудачи имплантации.

Выделены 2 группы: группа №1 (n=15) – женщины до 35 лет (медиана возраста 30 [29;32] лет); группа №2 (n=68) – женщины 35 лет и старше (медиана возраста 39,5 [38;42] лет).

У всех исследуемых методом полимеразной цепной реакции были исключены инфекции, передаваемые половым путем (ИППП). Эндокринные нарушения, способные повлиять на исходы имплантации, были исключены путем определения концентрации в сыворотке крови фолликулостимулирующего гормона, лютеинизирующего гормона, антимюллера гормона, тиреотропного гормона, пролактина, свободного тироксина, антител к тиреопероксидазе, общего и свободного тестостерона, инсулина и лептина, эстрадиола и прогестерона, кортизола. Исследования проводились на основании хемилюминесцентного метода, использован анализатор иммунохимический Cobas e411 (Япония); реагенты – Roche Diagnostics (Германия).

С целью исключения хронического эндометрита всем пациенткам проводилась аспирационная биопсия эндометрия с последующим иммуногистохимическим исследованием для поиска маркеров плазматических клеток – CD138.

Также всем женщинам исследуемой группы и их супругам проводилось кариотипирование лимфоцитов периферической крови – результаты в пределах нормы.

Затем всем пациенткам была выполнена процедура ЭКО, которая включала в себя проведение контролируемой овариальной стимуляции, трансвагинальную пункцию фолликулярной жидкости под УЗ-контролем, оплодотворение яйцеклеток методом ICSI (интрацитоплазматическая инъекция сперматозоидов), культивацию эмбрионов. Преинкубация, оплодотворение ооцитов, а также культивирование эмбрионов осуществлялись в средах для культивирования фирмы «ORIGIO» (Дания).

Проводился предимплантационный генетический скрининг методом NGS (секвенирование нового поколения) с использованием полногеномного секвенатора MiSeq (Illumina Inc., США). Материал для исследования был получен путем биопсии трофэктодермы эмбрионов. Эмбрионы подвергались криоконсервации с последующим хранением в сосудах с жидким азотом.

Результаты исследования и обсуждение. В первой группе женщин получено 85 эмбрионов: среднее количество эмбрионов в расчете на одну пациентку составило 5,7. Из них развились до стадии бластоцисты 33 эмбриона. Таким образом, процент развития эмбрионов до стадии бластоцисты в группе женщин до 35 лет составил 38,8%. Результаты предимплантационного генетического скрининга полученных бластоцист представлены на рисунке 1.

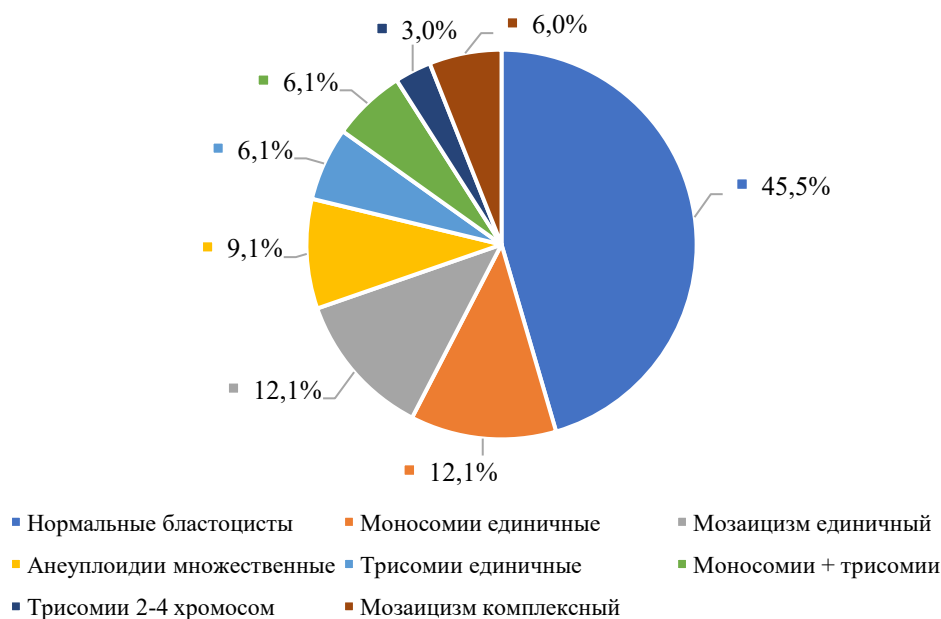


Рисунок 1 – Результаты предимплантационного генетического скрининга бластоцист в 1-й исследуемой группе (женщины до 35 лет)

Как видно на рисунке 1, доля нормальных бластоцист в первой исследуемой группе составила 45,5%, в то время как на долю аномальных пришлось 54,5%. Наиболее часто встречающимися аномалиями в группе женщин до 35 лет оказались единичные моносомии (12,1%), единичный мозаицизм (12,1%), а также множественные анеуплоидии (9,1%).

Во 2-й исследуемой группе получено 272 эмбриона (в среднем, 4 эмбриона на одну женщину), из них развились до стадии бластоцисты 70 эмбрионов, что составило 25,7% – то есть в 1,5 раза меньше, чем в группе пациенток до 35 лет (χ^2 3,98; $p=0,04$). В результате проведения секвенирования нового поколения получены результаты, представленные на рисунке 2.

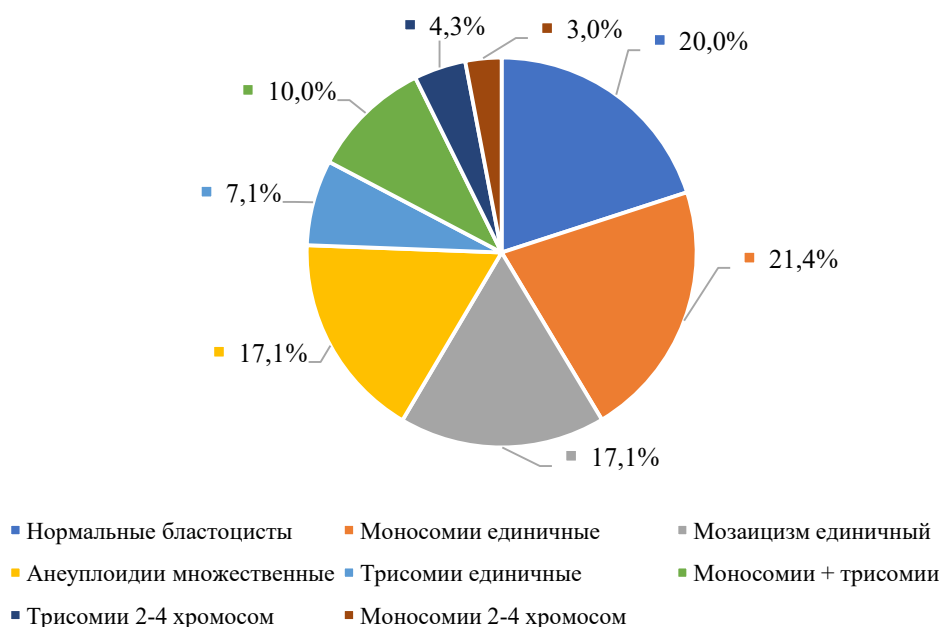


Рисунок 2 – Результаты предимплантационного генетического скрининга бластоцист во 2-й исследуемой группе (женщины в возрасте 35 лет и более)

Исходя из данных, приведенных на рисунке 2, доля нормальных бластоцист в группе пациенток 35 лет и старше составила всего 20%, что в 2,3 раза меньше, чем в группе женщин до 35 лет (χ^2 5,98; $p=0,01$). Наиболее часто встречающимися аномалиями в группе женщин старше 35 лет оказались единичные моносомии (21,4%), единичный мозаицизм (17,1%), а также множественные анеуплоидии (17,1%).

На данный момент проведено 9 переносов эмбрионов с исключенными генетическими аномалиями, в результате которых наступило 6 (66,7%) беременностей. 2 беременности уже завершились срочными родами, у новорожденных не была выявлена генетическая патология. Необходимость в генетическом обследовании таких новорожденных диктуется потенциальной возможностью мозаицизма эмбрионов. Нормальные результаты биопсии трофобласта эмбрионов не гарантируют эуплоидность эмбриобласта (inner cell mass), в связи с чем рекомендуется отслеживать исходы таких беременностей, особенно в ситуациях с переносом мозаичных эмбрионов. Еще 4 беременности на момент написания статьи пролонгируются, исследование продолжается.

Выводы. Предимплантационный генетический скрининг эмбрионов является ценным методом выявления причин рецидивирующих неудач имплантации в программах экстракорпорального оплодотворения.

Собственные исследования подтверждают, что процент развития эмбрионов до стадии бластоцисты в программах ЭКО значительно снижается с увеличением возраста пациенток и составляет 38,8% в группе до 35 лет в сравнении с 25,7% в группе старше 35 лет (χ^2 3,98; $p=0,04$).

Доказано, что генетический фактор вносит значительный вклад в исходы ЭКО у женщин с идиопатическими рецидивирующими неудачами имплантации, составляя 54,5% у пациенток до 35 лет и 80% – у женщин старше 35 лет (χ^2 5,98; $p=0,01$). Важно отметить, что столь высокий процент выявления генетических причин РНИ обусловлен тщательным отбором исследуемых женщин и исключением иных наиболее частых причин нарушений имплантации.

Наиболее часто встречающимися генетическими аномалиями blastocyst в обеих возрастных группах являются единичные моносомии (12–21%), единичный мозаицизм (12–17%), а также множественные анеуплоидии (9–17%).

Литература

1. Coughlan, C. Recurrent implantation failure: definition and management / C. Coughlan [et al.] // Reproductive BioMedicine Online. – 2014. – Vol. 28. – № 1. – P. 14 – 38.
2. Bashiri, A. Recurrent Implantation Failure – update overview on etiology, diagnosis, treatment and future directions / A. Bashiri [et al.] // Reprod. Biol. Endocrinol. – 2018. – Vol. 16. – P. 1 – 18.
3. Hossain, A. A review of the society for assisted reproductive technology embryo grading system and proposed modification / A. Hossain [et al.] // International journal of fertility & sterility. – 2016. – Vol. 10, iss. 2. – P. 141–147. – <https://doi.org/10.22074/ijfs.2016.4956>.
4. Orvieto, R. A novel approach to normal responder patient with repeated implantation failures – a case report / R. Orvieto [et al.] // Gynecological Endocrinology. – 2015. – Vol. 31, iss. 6. – P. 435–437. – doi: 10.3109/09513590.2015.1005595.
5. Fox, C. Local and systemic factors and implantation: what is the evidence? / C. Fox [et al.] // Fertility and sterility. – 2016. – Vol. 105, iss. 4. – P. 873–884. – <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2016.02.018>.

PREIMPLANTATION GENETIC SCREENING IN WOMEN WITH RECURRENT IMPLANTATION FAILURE AFTER IN-VITRO FERTILIZATION

Zhukovskaya S.V., Zverko N.L., Zhukovskaya S.V.

*Belarusian State medical university,
Minsk, Belarus*

Resume. This article presents the results of preimplantation genetic screening of embryos from 83 women of different age groups with idiopathic recurrent implantation failure. The most common chromosomal abnormalities are single monosomies, mosaicism and multiple aneuploidies. The percentage of embryos successfully developing to blastocyst stage was also evaluated – it significantly decreased as maternal age increased.

Keywords: recurrent implantation failure, next generation sequencing.

Поступила 30.09.2020

РАНЕЕ СУЩЕСТВОВАВШИЕ И НЕ СВЯЗАННЫЕ С БЕРЕМЕННОСТЬЮ ЗАБОЛЕВАНИЯ ПЕЧЕНИ

Зновец Т.В.¹, Барановская Е.И.², Жаворонок С.В.², Шилова С.Д.²,
Пересада О.А.³, Саевич Н.И.¹, Котова Г.С.³,
Куликов А.А.¹, Зновец И.А.⁴

¹УЗ «3-я городская клиническая больница им. Е.В. Клумова»,

²УО «Белорусский государственный медицинский университет»,

³ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования»,

⁴УЗ «9-я городская поликлиника»,

г. Минск, Республика Беларусь

Резюме. В статье представлены современные данные о дифференциальной диагностике и лечении ранее существовавших и не связанных с беременностью заболеваний печени.

Ключевые слова: беременность, заболевания печени.

Введение. Своевременная диагностика и соответствующее лечение патологии печени у женщин репродуктивного возраста позволяет избежать потенциально серьезных последствий для матери и плода и прогрессирования заболевания печени во время беременности.

Цель работы: обсуждение текущих и новых знаний о заболеваниях печени вирусной и не вирусной этиологии, не связанных с беременностью.

Заболевания гепатобилиарной системы во время беременности. Желчнокаменная болезнь возникает во время беременности из-за повышенного уровня эстрогенов. Эстрогены стимулируют рецепторы гепатоцитов к аполипопротеинам, что способствует переходу холестерина через синусоидальную мембрану, повышенной его секреции в желчь и образованию желчных камней. Заболеваемость у беременных составляет 3,5% [1]. Холецистит является вторым наиболее распространенным хирургическим заболеванием во время беременности с частотой 1 случай на 1600–10000 беременностей. Билиарный панкреатит, симптоматический холедохолитиаз и холангит могут иметь неблагоприятные исходы для плода без своевременного хирургического лечения. Безопасность эндоскопической ретроградной холангиопанкреатографии подтверждена в ряде исследований, однако имеются данные о повышенном риске панкреатита (16%). Желчнокаменный панкреатит ассоциирован с антенатальной гибелью плода в 10–60% случаев. Симптоматический холецистит ранее лечили консервативно, но более поздние данные свидетельствуют о высокой доле рецидивов (40–90%), увеличении частоты госпитализации, самопроизвольных аборт и преждевременных родов при отсрочке хирургического лечения. Поэтому раннее оперативное вмешательство с лапароскопической холецистэктомией является предпочтительным [2].

Образования печени при беременности. Образования печени у беременных, такие как гемангиома, очаговая узловая гиперплазия и аденома печени, встречаются редко и чаще являются доброкачественными. Гемангиомы больших размеров могут иметь бессимптомное течение. Самопроизвольный разрыв гемангиомы, даже при больших размерах, происходит редко, поэтому необходимо только динамическое наблюдение, а естественные роды не противопоказаны и безопасны. Очаговая узловая гиперплазия обнаружена у 3% населения, и в большинстве случаев беременность имеет физиологическое течение с благоприятным исходом. Аденома печени у беременных женщин имеет более высокий риск быстрого роста из-за гормональной стимуляции, что обуславливает необходимость регулярного ультразвукового мониторинга во время беременности. Если у женщины репродуктивного возраста диагностирована аденома

печени больших размеров (более 5 см) или отмечается ее быстрый рост, следует рассмотреть возможность хирургической резекции или ангиоэмболизации до беременности [3]. Если лечение требуется во время беременности, оптимальным сроком является II триместр.

Синдром Бадда-Киари (СБК) – это сосудистое заболевание печени, характеризующееся обструкцией печеночного венозного оттока. Заболевание может прогрессировать до цирроза при отсутствии лечения и снижения синусоидального давления в печени. Факторы риска развития СБК включают травмы, гиперкоагуляционные состояния, миелопролиферативные нарушения, прием оральных контрацептивов и беременность. СБК обычно проявляется болью в животе, гепатомегалией и асцитом. Для установления диагноза в большинстве случаев достаточно ультразвуковой доплерографии печени. В литературе сообщается об успешных беременностях на фоне установленного СБК. Пациентам с СБК требуется мультидисциплинарная помощь. Следует адекватно лечить гиперкоагуляцию, поскольку беременность может усугубить данное состояние [4].

Болезнь Вильсона-Коновалова (БВК). Некоторые исследователи сообщают о снижении фертильности у женщин с БВК, так как отложение меди в матке нарушает имплантацию эмбриона и приводит к увеличению самопроизвольных абортов. Беременность не влияет на течение и прогрессирование БВК [5]. Однако имеются данные, что отмена лечения приводит к обострению заболевания с сопутствующим риском декомпенсации печени или печеночной недостаточности. Согласно рекомендациям по ведению пациентов с БВК лечение во время беременности необходимо продолжить, но снизить дозы пенициллина или триентина на 25–50%, что будет способствовать заживлению ран при необходимости кесарева сечения [6]. Имеются также сообщения о миелосупрессии или эмбриопатии плода, связанных с лечением пенициллинамидом во время беременности. Ряд работ демонстрирует возможность перехода на лечение препаратами цинка во время беременности. Тем не менее, решение о необходимости лечения БВК у беременных должно сопоставлять потенциальные риски и побочные эффекты лечения не только с преимуществами терапии, но и с риском отсутствия лечения БВК.

Аутоиммунный гепатит (АИГ). АИГ ассоциирован с высоким риском преждевременных родов и потерь плода при неадекватном контроле активности АИГ, особенно при отсутствии или прекращении лечения АИГ до или во время беременности [7]. Ранее считалось, что АИГ у беременных находится в стадии ремиссии, и женщины имеют благоприятные исходы гестации. Однако серьезной проблемой является обострение заболевания, риск которого во время беременности составляет 20%, в послеродовом периоде – 30–50%. Лечение АИГ основано на иммуносупрессии кортикостероидами и/или азатиоприном. Одни исследователи рекомендуют монотерапию преднизолоном для беременных с АИГ [8]. Другой систематический обзор показал, что кортикостероиды+азатиоприн подходят для стартового лечения, тогда как монотерапия азатиоприном или кортикостероидами+азатиоприном превосходит монотерапию кортикостероидами для поддерживающего лечения АИГ [9]. Кормление грудью в целом безопасно для пациентов, принимающих азатиоприн. Применение микофенолата мофетила при беременности противопоказано из-за риска возникновения врожденных пороков развития. Важно учитывать, что обострение АИГ во время беременности может быть потенциально более неблагоприятным для неонатальных исходов, чем потенциальный риск медикаментозной терапии [9].

Первичный билиарный цирроз (ПБЦ). Существует ограниченное число исследований у беременных с ПБЦ, так как заболевание имеет тенденцию к возникновению в более старшем возрасте, а женщинам с ПБЦ ранее рекомендовали прерывание беременности. В последних работах сообщается о благоприятных исходах для матери и плода, однако ПБЦ ассоциирован с обострением заболевания после родов

[10]. Большинство исследователей считают целесообразным назначение урсодезоксихолевой кислоты при ПБЦ во время беременности.

Острый вирусный гепатит.

Гепатит А у беременных встречается редко. Имеются сообщения, что данная инфекция не оказывает существенного влияния на исходы для матери или плода. Однако инфицирование вирусом гепатита А (HAV) может быть связано с осложнениями гестации, если инфекция возникает в III триместре [11]. Беременность не влияет на течение острой HAV-инфекции. Тем не менее, беременные женщины с острым гепатитом должны проходить обследование на HAV-IgM, так как имеются сообщения о случаях вертикальной трансмиссии HAV. Центры по контролю и профилактике заболеваний США (CDC) рекомендуют лечение новорожденного иммуноглобулином против HAV, если инфекция у матери развивается в течение 2 недель после родов. В остальном лечение симптоматическое. Кормление грудью не рекомендуют [12].

Гепатит Е. Ежегодно в мире регистрируют 20,1 миллиона случаев инфекции, ассоциированной с вирусом гепатита Е (HEV). В Республике Беларусь среди беременных с патологией печени острый гепатит Е выявлен в 2,5% случаев [13]. Клиническая картина заболевания не отличается у беременных или небеременных женщин. Однако за короткий промежуток времени клинические проявления прогрессируют до острой печеночной недостаточности и, как следствие, у 70% HEV-инфицированных беременных развиваются диссеминированная внутрисосудистая коагуляция, энцефалопатия и отек головного мозга. Коагулопатия приводит к высокой вероятности послеродового кровотечения. Смертность от печеночной комы происходит в 100% случаев. Преждевременные роды, низкий вес при рождении, мертворождение или смерть новорожденного наблюдаются в 25–56% случаев [14]. Передача HEV от матери ребенку составляет 23,3–50%. Лечение обычно симптоматическое. Рибавирин противопоказан при беременности из-за тератогенного действия. Разработана эффективная вакцина, но она не является широко доступной, и безопасность во время беременности еще предстоит определить [15]. Тем не менее, беременные женщины с острым гепатитом должны пройти тестирование на HEV-IgM, чтобы установить диагноз, оценить прогноз и подготовиться к возможному прогрессированию острой печеночной недостаточности и необходимости трансплантации печени.

Гепатит, вызванный вирусом простого герпеса (HSV), у беременных встречается очень редко, тем не менее серопревалентность к HSV распространена у женщин детородного возраста и составляет 20% для HSV-2 и 60% для HSV-1 [16]. Симптомы HSV-инфекции неспецифичны: лихорадка, тошнота, рвота, боли в животе, симптомы инфекции верхних дыхательных путей или тяжелый безжелтушный гепатит. Часто наблюдаются высокие трансаминазы, тромбоцитопения и нормальный уровень билирубина. Патогномичные поражения слизистых оболочек и кожи имеют менее 50% беременных, что требует высокой настороженности в отношении HSV у беременных с острым гепатитом. Проблема HSV-гепатита у беременных заключается в трудности постановки диагноза и высоком уровне смертности до 40%. Диагностические затруднения усугубляются ограниченной специфичностью и чувствительностью рутинного тестирования на HSV-IgM, поэтому необходимо выполнять ПЦР-исследование на HSV [17]. Эмпирическое назначение ацикловира рекомендовано при подозрении на HSV-гепатит у беременных до получения подтверждающих тестов, особенно у пациентов с лихорадкой, тяжелым безжелтушным гепатитом и сыпью.

Хронический вирусный гепатит.

Гепатит В. Хроническая инфекция, вызванная вирусом гепатита В (HBV), поражает 350 миллионов человек во всем мире и является источником заболеваемости и смертности, ассоциированной с циррозом печени и гепатоцеллюлярной карциномой.

На вертикальную трансмиссию приходится 50% случаев инфицирования HBV. Риск развития хронического гепатита В коррелирует с длительностью заражения и составляет 90% при инфицировании в младенчестве в сравнении с 5% в зрелом возрасте. Высокая вирусная нагрузка HBV и положительный HBeAg-статус матери – наиболее значимые факторы риска передачи вируса от матери ребенку. Перинатальная трансмиссия составляет 70–90% случаев для HBeAg-положительных матерей против 10–40% для HBeAg-негативных женщин. Стандартная активно-пассивная иммунопрофилактика иммуноглобулином против HBV и вакцинацией, проводимая детям от HBsAg-положительных матерей, предотвращает трансмиссию HBV в 95% случаев. Однако активно-пассивная иммунопрофилактика не предотвращает передачу HBV у 8–30% детей, что вероятно обусловлено высокой вирусемией у матери, внутриутробной инфекцией и мутацией поверхностного белка HBV [18]. Способ родоразрешения не влияет на частоту трансмиссии HBV от матери ребенку. Риск передачи HBV можно снизить, начав противовирусное лечение в III триместре. Многочисленные исследования подтверждают безопасность и эффективность противовирусной терапии на поздних сроках беременности для снижения перинатальной трансмиссии HBV у женщин с высокой вирусемией [19]. Противовирусное лечение не показано при вирусной нагрузке HBV ≤ 200000 МЕ/мл, если у беременной женщины нет патологии печени, при которой показано подавление репликации вируса. Первым препаратом выбора является тенофовир. Отмена противовирусной терапии обычно наступает сразу после родов у женщин, которые планируют грудное вскармливание, если не показано продолжить лечение по клиническим показаниям. Прекращение терапии во время беременности требует тщательного мониторинга, поскольку существует вероятность активации HBV-инфекции. Передача HBV при грудном вскармливании имеет низкий риск у детей, которые получают иммунопрофилактику.

Гепатит С. По оценкам ВОЗ вирусом гепатита С (HCV) инфицированы 71 миллион человек и 399 тысяч пациентов умерли от цирроза или гепатоцеллюлярной карциномы. HCV инфицировано 8% беременных во всем мире [20]. Концентрация РНК HCV увеличивается в II и III триместрах беременности, что связано с иммунной толерантностью и уменьшением HCV-опосредованного гепатоцеллюлярного повреждения. Одними исследованиями показано, что отсутствует неблагоприятное воздействие HCV на беременность и состояние плода, в других работах получены противоположные данные. HCV-экспонированные дети с большей вероятностью рождаются недоношенными, имеют низкий вес при рождении или маленькие для своего гестационного возраста, врожденные аномалии, неблагоприятные неврологические исходы, нуждаются в искусственной вентиляции легких и интенсивной терапии. Перинатальная трансмиссия HCV происходит в 3–14% случаев. Высокая вирусная нагрузка HCV у матери во время родов сильно коррелирует с риском вертикальной трансмиссии. HCV-инфицированные беременные с коинфекцией ВИЧ в 3–4 раза чаще передают HCV ребенку в сравнении с беременными с HCV-моноинфекцией, уровень вертикальной трансмиссии возрастает до 19%, что обусловлено увеличением репликации HCV на фоне ВИЧ-опосредованной иммуносупрессии, при этом высокоактивная антиретровирусная профилактика снижает риск вертикальной трансмиссии HCV у беременных с коинфекцией ВИЧ [21]. Способ родоразрешения не влияет на частоту передачи HCV от матери ребенку. Несмотря на обнаружение небольшого количества РНК HCV в грудном молоке, риск передачи вируса при грудном вскармливании отсутствует. Лучшая стратегия снижения вертикальной передачи HCV – эрадикация вируса до беременности. На сегодняшний день противовирусное лечение хронического гепатита С не одобрено у беременных женщин. Рибавирин относится к категории риска беременности X. Пегилированный интерферон увеличивает риск выкидыша и низкий вес при рождении. Лекарственные

средства прямого противовирусного действия не были изучены у беременных, и их использование в период гестации и лактации не рекомендуется [22].

Цирроз печени (ЦП) и портальная гипертензия. В настоящее время нет систематических обзоров по ведению ЦП или портальной гипертензии во время беременности, что связано с низкой распространенностью ЦП и снижением фертильности у женщин репродуктивного возраста с данной патологией. Беременность у пациентов с ЦП ассоциирована с увеличением самопроизвольных абортов, преждевременных родов, материнской и перинатальной смертности [23]. Основные проблемы у беременных с ЦП – декомпенсация печени, печеночная энцефалопатия и прогрессирование портальной гипертензии. Кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода является опасным осложнением портальной гипертензии у 18–32% беременных и имеет повышенный риск во II триместре и в родах. Каждый эпизод кровотечения увеличивает материнскую смертность на 20–50%. Октреотид относится к категории риска беременности В, однако он может вызывать ишемию матки и отслойку плаценты из-за вазоконстрикции. Описаны случаи использования трансъюгулярных внутривенных системных шунтов и трансплантации печени у беременных с данной патологией [24]. Лигирование и бета-адреноблокаторы являются первичным лечением варикозного расширения вен пищевода у небеременных пациентов, однако существуют ограниченные данные об их эффективности и безопасности во время беременности [25]. Предпочтительным неселективным бета-блокатором во время беременности является пропранолол. Перевязка вен пищевода – это метод выбора при средних и крупных варикозных расширениях. Естественные роды с укорочением либо облегчением потужного периода с применением акушерских щипцов или вакуум-экстракции являются предпочтительным методом родоразрешения у пациенток с портальной гипертензией. Длительные вагинальные роды связаны с повышенным риском кровотечения из варикозно расширенных вен, поэтому возможно выполнение кесарева сечения в качестве альтернативного метода родоразрешения у данной категории пациенток.

Заключение. Женщины репродуктивного возраста с патологией печени должны пройти медицинское обследование у гастроэнтеролога, гепатолога, инфекциониста и акушера-гинеколога до беременности с целью компенсации и оптимального контроля основного заболевания.

Литература

1. Transjugular liver biopsy: what to do and what not to do / S.N. Keshava [et al.] // *Indian J. Radiolog. Imaging.* – 2008. – Vol. 18. – P. 245–248.
2. Date, R.S. A review of the management of gallstone disease and its complications in pregnancy / R. S. Date, M. Kaushal, A. Ramesh // *Am. J. Surg.* – 2008. – Vol. 196. – P. 599–608.
3. Marerro, J. ACG Clinical guideline: the diagnosis and management of focal liver lesions / J. Marerro, J. Ahn, K. R. Reddy // *Am. J. Gastroenterol.* – 2014. – Vol. 109. – P. 1327–1347.
4. Pregnancy in women with known and treated Budd-Chiari syndrome: maternal and fetal outcomes / P. E. Rautou [et al.] // *J. Hepatol.* – 2009. – Vol. 51, № 1. – P. 47–54.
5. Malik, A. Wilson's disease in pregnancy: case series and review of literature / A. Malik, A. Khawaja, L. Sheikh // *BMC Res Notes.* – 2013. – Vol. 6. – P. 421.
6. Roberts, E.A. Diagnosis and treatment of Wilson disease: an update / E.A. Roberts, M.L. Schilsky // *Hepatology.* – 2008. – Vol. 47. – P. 2089–2111.
7. Outcomes of pregnancy in women with autoimmune hepatitis / R.H. Westbrook [et al.] // *J. Autoimmun.* – 2012. – Vol. 38. – P. 239–244.
8. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis. American Association for the Study of Liver Diseases / M. P. Manns [et al.] // *Hepatology.* – 2010. – Vol. 51. – P. 2193–2213.
9. Treatment options for autoimmune hepatitis: a systematic review of randomized controlled trials / M.M. Lamers [et al.] // *J. Hepatol.* – 2010. – Vol. 53. – P. 191–198.
10. Good maternal and fetal outcomes for pregnant women with primary biliary cirrhosis / P.J. Trivedi [et al.] // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* – 2014. – Vol. 12. – P. 1179–1185.
11. Acute hepatitis A infection in pregnancy is associated with high rates of gestational complications and preterm labor / E. Elinav [et al.] // *Gastroenterology.* – 2006. – Vol. 130, № 4. – P. 1129–1134.

12. Rac, M.W. Prevention and management of viral hepatitis in pregnancy / M.W. Rac, J.S. Sheffield // *Obstet. Gynecol. Clin.* – 2014. – Vol. 41, № 4. – P. 573–592.
13. Гепатит Е у беременных с патологией печени в Республике Беларусь / Т.В. Зновец [и др.] // *Здравоохранение.* – 2016. – № 5. – С. 9–15.
14. Chaundhry, S. Hepatitis E infection during pregnancy / S. Chaundhry, N. Verma, D. Koren // *Can. Family Physician.* – 2015. – Vol. 61, № 7. – P. 607–608.
15. Protection against hepatitis E virus infection by naturally acquired and vaccine-induced immunity / J. Zhang [et al.] // *Clin. Microbiol. Infect.* – 2014. – Vol. 20, № 6. – P. 397–405.
16. Herpes simplex virus hepatitis: an analysis of the published literature and institutional cases / J. P. Norvell [et al.] // *Liver Transpl.* – 2008. – Vol. 14. – P. 1428–1434.
17. Quantification of viral DNA and liver enzymes in plasma improves early diagnosis and management of herpes simplex virus hepatitis / M.F. Beersma [et al.] // *J. Viral Hepat.* – 2011. – Vol. 18. – P. 160–166.
18. An algorithm for risk assessment and intervention of mother to child transmission of hepatitis B virus / C.Q. Pan [et al.] // *Clin. J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2012. – Vol. 10. – P. 452–459.
19. Efficacy and safety of tenofovir disoproxil fumarate in pregnancy to prevent perinatal transmission of hepatitis B virus / A. J. Greenup [et al.] // *J. Hepatol.* – 2014. – Vol. 61. – P. 502–507.
20. Hughes, B. L. Hepatitis C in pregnancy: screening, treatment and management / B. L. Hughes, C. M. Page, J. A. Kuller // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2017. – Vol. 217, № 5. – P. 2–12.
21. Vertically acquired hepatitis C virus infection: Correlates of transmission and disease progression / P. A. Tovo [et al.] // *World J. of Gastroenterol.* – 2016. – Vol. 22, № 4. – P. 1382–1392.
22. Vertical transmission of hepatitis C: towards universal antenatal screening in the era of new direct acting antivirals (DAAs)? Short review and analysis of the situation in Switzerland / K. Aebi-Popp [et al.] // *J. of Virus Erad.* – 2016. – Vol. 2, № 1. – P. 52–54.
23. Shaheen, A. A. The outcomes of pregnancy in patients with cirrhosis: a population-based study / A. A. Shaheen, R. P. Myers // *Liver Int.* – 2010. – Vol. 30. – P. 275–283.
24. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt: a case report of rescue management of unrestrainable variceal bleeding in a pregnant woman / F. Lodato [et al.] // *Dig. Liver Dis.* – 2008. – Vol. 40. – P. 387–390.
25. Prophylactic endoscopic band ligation of esophageal varices during pregnancy / G. Ghidirim [et al.] // *J. Gastrointest. Liver Dis.* – 2008. – Vol. 17. – P. 236–237.

PRE-EXISTING AND UNRELATED TO PREGNANCY LIVER DISEASES

**Znovets T.V.¹, Baranovskaya E.I.², Zhavoronok S.V.², Shilova S.D.²,
Peresada O.A.³, Saevich N.I.¹, Kotova G.S.³, Kulikov A.A.¹, Znovets I.A.⁴**

¹ *3rd city clinical hospital named after E.V.Klumov,*

² *Belarusian State Medical University Belarusian State Medical University,*

³ *Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education,*

⁴ *9th City Polyclinic,*

Minsk, Republic of Belarus

Summary. The article presents modern data on the differential diagnosis and treatment of pre-existing and non-pregnancy related liver diseases.

Key words: pregnancy, liver disease.

Поступила 12.10.2020

ЗАБОЛЕВАНИЯ ПЕЧЕНИ, ХАРАКТЕРНЫЕ ДЛЯ БЕРЕМЕННОСТИ

Зновец Т.В.¹, Барановская Е.И.², Жаворонок С.В.²,
Шилова С.Д.², Пересада О.А.³, Саевич Н.И.¹,
Куликов А.А.¹, Котова Г.С.³, Зновец И.А.⁴

¹УЗ «3-я городская клиническая больница им. Е.В. Клумова»,

²УО «Белорусский государственный медицинский. Минск, Республика Беларусь

³ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования»,

⁴УЗ «9-я городская поликлиника»,
г. Минск, Республика Беларусь

Резюме. Представлен литературный обзор по теме заболевания печени, связанные с беременностью. В статье освещены вопросы дифференциальной диагностики и лечения патологии печени у беременных женщин.

Ключевые слова: беременность, заболевания печени.

Введение. Нарушение функции печени во время беременности является актуальной проблемой современного акушерства и гепатологии. Заболевания печени, характерные только для периода гестации, составляют 3% всех беременностей, однако тяжелое повреждение печени встречается у небольшой группы пациентов [1]. Необходимо раннее распознавание патологии печени у беременных и соответствующее лечение, чтобы избежать потенциально неблагоприятных последствий для матери и плода.

Цель работы: обсуждение текущих и новых знаний о заболеваниях печени, характерных для беременности.

Обсуждение. Доля патологических печеночных тестов у беременных составляет 3–5%. Как правило, большинство биохимических тестов функции печени остаются в пределах нормы во время беременности, за исключением печеночных показателей, которые вырабатываются плацентой (щелочная фосфатаза, альфа-фетопротеин) или изменяются в результате гемодилюции (альбумин). Любое отклонение от физиологической нормы печеночного теста у беременной нуждается в дальнейшей оценке и диагностическом поиске заболеваний печени.

Чрезмерная рвота беременных (ЧРБ). ЧРБ характеризуется постоянной рвотой, ассоциированной с потерей $\geq 5\%$ массы тела, обезвоживанием, электролитными нарушениями и кетозом. ЧРБ встречается редко (0,3–2% беременностей), возникает в начале первого триместра и обычно проходит к 20 неделям беременности. Точная этиология ЧРБ остается неясной, однако данная патология может быть связана с гормональными изменениями во время беременности. Факторы риска развития ЧРБ включают многоплодную беременность, трофобластическую болезнь, гипертиреоз, сахарный диабет, ЧРБ в анамнезе и аномалии развития плода (триплоидия, трисомия 21 и водянка плода) [2]. Изменения печеночных тестов часто встречаются при ЧРБ и исчезают после прекращения рвоты. В ряде исследований сообщается, что уровень трансаминаз незначительно повышен у 50–60% госпитализированных женщин с ЧРБ, при этом уровни аланинаминотрансферазы (АлАТ) и аспартатаминотрансферазы (АсАТ) редко превышают верхний предел нормы в 20 раз и более [3]. Другие биохимические нарушения обычно связаны с обезвоживанием и включают гипокалиемию, гипофосфатемию и острое повреждение почек. Желтуха и синтетическая дисфункция печени встречаются редко. Женщины с ЧРБ имеют повышенный риск преждевременных родов, рождения детей с низкой массой тела или маловесных новорожденных к сроку гестации, с низкой оценкой по шкале Апгар на 5-й минуте [4], однако исходы беременности и родов в целом благоприятные.

Внутрипеченочный холестаз беременных (ВХБ). ВХБ является наиболее распространенным заболеванием печени во время беременности с частотой 0,3–5,6% [5]. ВХБ возникает во втором и третьем триместрах, характеризуется постоянным зудом, вовлекающим обычно ладони и подошвы ног, повышенным уровнем желчных кислот в сыворотке и быстрым исчезновением симптомов после родов, обычно через 4–6 недель. Кожная сыпь отсутствует, а ее наличие, помимо ссадин от расчесов, может указывать на альтернативную этиологию зуда. Желтуха возникает у 25% пациенток с ВХБ, обычно после начала зуда, имеет легкое течение и уровень билирубина редко превышает 100 мкмоль/л [6]. Факторы риска ВХБ включают пожилой возраст матери, многоплодную беременность, личный или семейный анамнез ВХБ. Ряд исследований сообщают о более высокой распространенности ВХБ среди пациентов с гепатитом С, желчнокаменной болезнью и неалкогольной жировой болезнью печени [5]. Эстроген и прогестерон, генетические мутации в транспортных белках желчных кислот и факторы окружающей среды играют роль в патогенезе ВХБ [7]. Диагноз ВХБ ставится на основании характерных клинических признаков и повышенного содержания желчных кислот в сыворотке (>11 мкмоль/л). Уровень трансаминаз также может быть повышен, достигая значений 1000 Е/л и выше.

Материнские исходы благоприятные, однако существует повышенный риск дистресса плода, преждевременных родов и антенатальной гибели плода [8]. Большинство обществ и ассоциаций акушеров-гинекологов рекомендуют родоразрешение в сроке 37 недель беременности, учитывая повышенный риск внутриутробной гибели плода в последние 4 недели гестации [9]. Риск рецидива при последующих беременностях высокий и достигает 90%. Если холестаз сохраняется после родов, необходим поиск альтернативной этиологии.

Терапия первой линии ВХБ – урсодезоксихолевая кислота (УДХК) в дозе 10–15 мг/кг массы тела матери. Данное лекарственное средство безопасно как для матери, так и для плода. По данным метаанализа женщины, которые принимали УДХК, имели исчезновение зуда в 42% случаев либо уменьшение симптомов в 61% случаев, нормализацию или снижение ферментов печени и общего уровня желчных кислот в сыворотке и более благоприятные исходы для плода [10]. Лечение УДХК нормализовало уровень желчных кислот в сыворотке новорожденных с минимальным накоплением в амниотической жидкости и пуповинной крови. Дексаметазон можно использовать для ускорения созревания сурфактанта в легких плода перед родами, поскольку ВХБ ассоциирован с высоким риском преждевременных родов. При рефрактерном зуде можно применять холестирамин и S-аденозилметионин.

Преэклампсия и эклампсия. Преэклампсия характеризуется гипертензией (систолическое артериальное давление ≥ 140 мм рт.ст. или диастолическое артериальное давление ≥ 90 мм рт.ст.) и протеинурией (≥ 300 мг в сутки), возникшими после 20 недель беременности [11]. Дисфункция органов определяет тяжелую преэклампсию и может включать гепатомегалию и гепатоцеллюлярное повреждение. Преэклампсия осложняет 7,5% всех беременностей, но только 25% случаев преэклампсии являются тяжелыми. Вовлечение печени не является распространенным явлением, и данные симптомы, как правило, неспецифичны. Степень нарушений биохимических показателей печени соответствует риску неблагоприятных исходов для матери, но не для плода. При этом печеночный тест не может быть использован исключительно для принятия клинических решений, поскольку наличие нормальных ферментов печени не исключает заболевания [12]. До 34 недель беременности рекомендуется выжидательная тактика для снижения заболеваемости новорожденного [13]. Тем не менее, родоразрешение является единственным методом лечения, и после 36–37 недель отсутствуют преимущества пролонгирования беременности.

HELLP-синдром. HELLP-синдром характеризуется гемолитической анемией, повышенным уровнем печеночных ферментов и низким уровнем тромбоцитов. HELLP-

синдром развивается у 0,2–0,8% беременных. Частота HELLP-синдрома среди пациентов с тяжелой преэклампсией/эклампсией составляет 8–24%. Хотя HELLP-синдром обычно развивается в сроке от 28 до 36 недель беременности, у 30% пациенток симптомы проявляются в первую неделю после родов [14]. Нарушение иммунной толерантности приводит к повреждению трофобласта плода на ранних сроках беременности и является начальным феноменом HELLP-синдрома. Повреждение эндотелия и отложение фибрина вызывает микроангиопатический процесс, приводящий впоследствии к кровоизлиянию и некрозу печени. Факторы риска включают пожилой возраст матери, высокий индекс массы тела, предстоящие первые роды, многоплодную беременность и перенесенную преэклампсию или HELLP-синдром в анамнезе [15].

Заболевания печени, ассоциированные с гипертензией, имеют сходные клинические проявления, что вызывает трудности дифференциальной диагностики. Диагноз HELLP-синдрома чаще всего устанавливают путем распознавания типичных лабораторных результатов – признаки гемолитической анемии и тромбоцитопении с уровнем тромбоцитов $<100 \cdot 10^9/\text{л}$, повышение АсАТ, АлАТ, билирубина и лактатдегидрогеназы (ЛДГ) в сыворотке [14]. Некоторые женщины с HELLP-синдромом могут быть бессимптомными. Общими жалобами являются боль в правом верхнем квадранте и эпигастриальной области, тошнота, рвота, недомогание, головная боль, отек и увеличение веса. Гипертензия и протеинурия имеют место в 80% случаев. Желтуха встречается редко и лишь у 5% пациентов. Уровень трансаминаз варьирует от незначительного повышения до уровня >1000 Е/л.

Существуют две классификации для диагностики HELLP-синдрома. Согласно классификации Tennessee для постановки диагноза необходимо наличие следующих критериев: АсАТ >70 Е/л, ЛДГ >600 Е/л и тромбоциты $<100 \cdot 10^9/\text{л}$. Классификация Tennessee определяет HELLP-синдром как «истинный» или «полный», если присутствуют все три критерия, и «частичный» или «неполный» HELLP-синдром, когда один или несколько параметров отсутствуют [16]. Классификация Mississippi подразделяет HELLP-синдром по степени тяжести (классу) на основе минимального количества тромбоцитов (таблица).

Таблица – Классификация Mississippi

Степень тяжести (класс)	Критерии
1	тромбоциты $<50 \cdot 10^9/\text{л}$, АсАТ или АлАТ ≥ 70 Е/л, ЛДГ ≥ 600 Е/л
2	тромбоциты $<100 \cdot 10^9/\text{л}$, АсАТ или АлАТ ≥ 70 Е/л, ЛДГ ≥ 600 Е/л
3	тромбоциты $<150 \cdot 10^9/\text{л}$, АсАТ или АлАТ ≥ 40 Е/л, ЛДГ ≥ 600 Е/л

HELLP-синдром ассоциируется с высокой смертностью и заболеваемостью. Неотложная диагностика и лечение имеют решающее значение, учитывая потенциально опасные для жизни матери осложнения в результате повреждения органа-мишени. Смертельные случаи у пациентов с HELLP-синдромом происходят в основном в классе 1. Поздняя диагностика является ключевым фактором материнской смертности, которая достигает 1–3% [16]. Прогрессирование может быть быстрым, однако лабораторные показатели обычно начинают нормализоваться через 48 часов после родов. Прогноз для плода коррелирует с гестационным возрастом при родах и весом при рождении. Ведение пациентов с HELLP-синдромом требует тесной координации между акушерами-гинекологами и гепатологами. Поддерживающее лечение следует начинать немедленно. Необходим контроль артериального давления, предотвращение судорожного синдрома, коррекция коагулопатии. Родоразрешение –

единственный и окончательный метод лечения. Риск рецидива высокий при последующих беременностях.

Редкие осложнения HELLP-синдрома со стороны печени включают субкапсулярную гематому, инфаркт печени и паренхиматозное кровоизлияние [17]. Для постановки диагноза необходимо выполнить КТ или МРТ органов брюшной полости. Группу высокого риска составляют пациенты с антифосфолипидным синдромом [18]. Наличие боли в животе, лихорадки и уровня трансаминаз >1000 Е/л должно вызывать подозрение на паренхиматозное кровоизлияние и субкапсулярную гематому печени. Разрыв печени – редкое, но потенциально смертельное осложнение HELLP-синдрома. Консервативная терапия эффективна для лечения большинства гематом. Хирургическое лечение показано при гематоме больших размеров либо при наличии признаков разрыва гематомы с гемодинамической нестабильностью. Имеются сообщения об успешной чрескожной эмболизации печеночных артерий у женщин со стабильной гемодинамикой [19]. Трансплантация печени эффективна у пациенток с сохраняющейся декомпенсацией при использовании стандартных методов лечения.

Острая жировая дистрофия печени беременных (ОЖДПБ). ОЖДПБ является редким, угрожающим для жизни состоянием, характеризуется микровезикулярным стеатозом, приводит к прогрессирующей печеночной недостаточности и развитию печеночной энцефалопатии. Средний срок диагностирования ОЖДПБ составляет 36 недель гестации. Факторы риска включают многоплодную беременность и низкий индекс массы тела [20]. ОЖДПБ – это митохондриальное заболевание. Длинноцепочечная 3-гидроксиацил-КоА-дегидрогеназа катализирует стадию β -окисления жирных кислот в митохондриях. Существует патофизиологическая связь между дефицитом этого фермента и ОЖДПБ. Если плод гомозиготен по дефициту длинноцепочечной 3-гидроксиацил-КоА-дегидрогеназы, промежуточные метаболиты жирных кислот попадут в кровоток матери. Гепатотоксичность возникает, когда женщина гетерозиготна по дефициту фермента [21]. Однако не все генетические дефекты, которые приводят к дефициту длинноцепочечной 3-гидроксиацил-КоА-дегидрогеназы, создают риск для развития ОЖДПБ.

Тошнота и рвота наблюдаются в 75% случаев, тогда как желтуха возникает у 37% пациентов. Сопутствующую преэклампсию имеет примерно половина заболевших женщин. Характерны значительное повышение трансаминаз и гипербилирубинемия. Печеночная недостаточность может проявляться такими признаками печеночной дисфункции, как энцефалопатия, коагулопатия и гипогликемия. Распространены почечная дисфункция и панкреатит. Диагноз ОЖДПБ ставится на основании клинической картины, результатов лабораторных и инструментальных исследований. Критерии Swansea – полезный диагностический инструмент для диагностики ОЖДПБ и включает следующие показатели: рвота, боль в животе, полидипсия/полиурия, энцефалопатия, повышение непрямого билирубина >14 мкмоль/л, гипогликемия <4 ммоль/л, мочевиная кислота >340 мкмоль/л, лейкоцитоз $>11 \cdot 10^6$ /л, асцит или гиперэхогенная структура печени при ультразвуковом сканировании, повышение трансаминаз >42 Е/л, аммиак >47 мкмоль/л, почечная недостаточность (креатинин >150 мкмоль/л), коагулопатия (протромбиновое время >14 с или АЧТВ >34 с), микровезикулярный стеатоз по данным биопсии печени [22]. Диагноз ОЖДПБ устанавливается при наличии 6 и более критериев при отсутствии другой причины. Исследование с участием беременных с подозрением на заболевание печени, которым была выполнена биопсия печени, продемонстрировало для критериев Swansea 85% положительную прогностическую ценность и 100% отрицательную прогностическую ценность в диагностике печеночного микровезикулярного стеатоза [23].

Ранняя диагностика, быстрое родоразрешение и поддерживающая терапия необходимы для улучшения прогноза для матери и плода, поскольку клиническое течение заболевания после родов зависит от интервала между появлением симптомов

и родоразрешением [24]. Если функция печени быстро не улучшается, решение о трансплантации печени дает пациентке более высокие шансы на выживание [24].

Заключение. Связанные с беременностью заболевания печени возникают в период гестации и обычно проходят после родов. Обязательным является своевременная постановка правильного диагноза и оценка потенциального воздействия на здоровье матери и плода.

Литература

1. Prospective study of liver dysfunction in pregnancy in Southwest Wales / C. Ch'Ng [et al.] // *Gut*. – 2002. – Vol. 51, № 6. – P. 876–880.
2. Einarson, T.R. Quantifying the global rates of nausea and vomiting of pregnancy: a metaanalysis / T.R. Einarson, C. Piwko, G. Koren // *J. Popul. Ther. Clin. Pharmacol.* – 2013. – Vol. 20. – P. 171–183.
3. Liver enzyme elevation induced by hyperemesis gravidarum: aetiology, diagnosis and treatment / J.M. Conchillo [et al.] // *Neth. J. Med.* – 2002. – Vol. 20. – P. 374–378.
4. Consequences of hyperemesis gravidarum for offspring: a systematic review and meta-analysis / M.V. Veenendaal [et al.] // *BJOG*. – 2011. – Vol. 118. – P. 1302–1313.
5. Intrahepatic cholestasis of pregnancy and associated hepatobiliary disease: a population-based cohort study / H.U. Marschall [et al.] // *Hepatology*. – 2013. – Vol. 58. – P. 1385–1391.
6. Geenes, V. Intrahepatic cholestasis of pregnancy / V. Geenes, C. Williamson // *World J. Gastroenterol.* – 2009. – Vol. 15, № 17. – P. 2049–2066.
7. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: a review of diagnosis and management / A.M. Wood [et al.] // *Obstet. Gynecol. Surv.* – 2018. – Vol. 73, № 2. – P. 103–109.
8. Association of severe intrahepatic cholestasis of pregnancy with adverse pregnancy outcomes: a prospective population-based case-control study / V. Geenes [et al.] // *Hepatology*. – 2014. – Vol. 59. – P. 1482–1491.
9. Clinical outcome in a series of cases of obstetric cholestasis identified via a patient support group / C. Williamson [et al.] // *BJOG*. – 2004. – Vol. 111. – P. 676.
10. Efficacy of ursodeoxycholic acid in treating intrahepatic cholestasis of pregnancy: a meta-analysis / Y. Bacq [et al.] // *Gastroenterology*. – 2012. – Vol. 143. – P. 1492.
11. Sibai, B. Pre-eclampsia / B. Sibai, G. Dekker, M. Kupferminc // *Lancet*. – 2005. – Vol. 365. – P. 785–799.
12. TIPPS (Tests in Prediction of Preeclampsia's Severity) Review Group. Accuracy of liver function tests for predicting adverse maternal and fetal outcomes in women with preeclampsia: a systematic review / S. Thangaratinam [et al.] // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* – 2011. – Vol. 90. – P. 574–585.
13. Interventionist versus expectant care for severe pre-eclampsia between 24 and 34 weeks' gestation / D. Churchill [et al.] // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2013. – Vol. 7. – DOI: 10.1002/14651858.CD003106.pub2.
14. Sibai, B.M. Diagnosis, controversies, and management of the syndrome of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count / B.M. Sibai // *Obstet. Gynecol.* – 2004. – Vol. 103. – P. 981.
15. Risk factors, management, and outcomes of hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets syndrome and elevated liver enzymes, low platelets syndrome / K.E. Fitzpatrick [et al.] // *Obstet. Gynecol.* – 2014. – Vol. 123. – P. 618–627.
16. Martin, J.N.Jr. Understanding and managing HELLP syndrome: the integral role of aggressive glucocorticoids for mother and child / J.N.Jr. Martin, C.H. Rose, C. Briery // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2006. – Vol. 195, № 4. – P. 914–934.
17. Krueger, K.J. Hepatic infarction associated with eclampsia / K.J. Krueger, B.J. Hoffman, W.M. Lee // *Am. J. Gastroenterol.* – 1990. – Vol. 85. – P. 588.
18. Hepatic infarctions during pregnancy are associated with the antiphospholipid syndrome and in addition with complete or incomplete HELLP syndrome / R. Pauzner [et al.] // *J. Thromb. Haemost.* – 2003. – Vol. 1, № 8. – P. 1758–1763.
19. Hepatic rupture in hemolysis, elevated liver enzymes, low platelets syndrome / S. Grand'Maison [et al.] // *Obstet. Gynecol.* – 2012. – Vol. 119. – P. 617.
20. UK Obstetric Surveillance System. A prospective national study of acute fatty liver of pregnancy in the UK / M. Knight [et al.] // *Gut*. – 2008. – Vol. 57. – P. 951–956.
21. A fetal fatty-acid oxidation disorder as a cause of liver disease in pregnant women / J.A. Ibdah [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 1999. – Vol. 340. – P. 1723.
22. How accurate are the Swansea criteria to diagnose acute fatty liver of pregnancy in predicting hepatic microvesicular steatosis? / A. Goel [et al.] // *Gut*. – 2011. – Vol. 60. – P. 138–139.
23. Acute fatty liver of pregnancy, hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelets syndrome, and long chain 3-hydroxyacyl-coenzyme A dehydrogenase deficiency / W.R. Treem [et al.] // *Am. J. Gastroenterol.* – 1996. – Vol. 91. – P. 2293.

LIVER DISEASES CHARACTERISTIC TO PREGNANCY

Znovets T.V.¹, Baranovskaya E.I.², Zhavoronok S.V.², Shilova S.D.²,
Peresada O.A.³, Saevich N.I.¹, Kulikov A.A.¹, Kotova G.S.³, Znovets I.A.⁴

¹3rd city clinical hospital named after E.V.Klumov,
²Belarusian State Medical University Belarusian State Medical University,
³Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education,
⁴9th City Polyclinic,
Minsk, Republic of Belarus

Summary. A literature review on the topic of pregnancy-related liver disease is presented. The article highlights the issues of differential diagnosis and treatment of liver pathology in pregnant women.

Key words: pregnancy, liver disease.

Поступила 12.10.2020

РЕГИСТРАЦИЯ ЭЛЕКТРИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК ОКОЛОПЛОДНЫХ ВОД КАК ДИАГНОСТИЧЕСКИЙ КРИТЕРИЙ СОСТОЯНИЯ ПЛОДА

Короткевич А.В.¹, Петрович В.А.¹, Редько С.В.¹,
Недень Л.Ч.², Пацеев С.В.³

¹ УО «Белорусский государственный университет информатики и радиоэлектроники»,
² ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования»,
³ УЗ «Городской клинический родильный дом №2»,
г. Минск, Республика Беларусь

Резюме. Околоплодные воды являются той средой обитания, которая обеспечивает жизнедеятельность плода. Она же отражает степень функционирования фетоплацентарного комплекса, состояние плода. Поэтому многими исследователями пристально изучается возможность экспресс-контроля амниотической жидкости. В настоящей работе представлены результаты исследования электрических характеристик околоплодных вод. Регистрировался тангенс угла потерь ($tg\delta$), величина последовательных эквивалентных сопротивлений (R_s) и емкости (C_s) в диапазоне частот от 25 Гц до 1 МГц. В качестве фоновой диагностической среды использовалась деионизованная вода. Показано, что все указанные параметры чувствительны к содержанию в воде околоплодных вод, но наибольшую информативность представляет частотная зависимость $tg\delta$.

Ключевые слова: околоплодные воды, деионизованная вода, тангенс угла потерь.

Введение. Околоплодные воды – это коллоидный раствор сложного химического состава [1]. Их физиологическое значение огромно – это защитная функция от механических, химических и инфекционных воздействий; осуществление гомеостаза плода; участие в обмене белков, липидов, углеводов, в метаболизме гормонов; обеспечение пространства для свободного развития плода [2, 3]. Состояние плода и состав околоплодных вод взаимосвязаны между собой [1, 4]. К настоящему времени

проведены исследования амниотической жидкости при нормальной и осложнённой беременности, при этом накоплены данные, как о качественных, так и количественных изменениях околоплодных вод. Однако морфологический субстрат взаимоотношении плодных и материнских тканей изучен в меньшей мере. При физиологической беременности происходит постоянное, в среднем в течение 3 ч., полное обновление амниотической жидкости [3]. Околоплодные воды всасываются через кожу плода, заглатываются им со скоростью до 20 мл/ч и выделяются почками. Поэтому состав околоплодных вод отражает состояние не только матери, но и плода [3, 5]. Так, при острой гипоксии плода происходят изменения обменных процессов и в организме плода, и у матери, при этом меняется характер околоплодных вод. А степень ацидоза околоплодных вод в одинаковой мере коррелирует с ацидозом в крови матери и плода [6].

В настоящее время наиболее распространенным методом оценки состояния плода в интранатальном периоде является кардиотокография, помогают УЗИ сканирование, доплерометрия фетоплацентарного комплекса [7]. Однако в случаях, когда кардиотокограмма сомнительна, необходимо проведение дополнительных диагностических мероприятий, в частности, определения кислотно-основного состояния крови предлежащей части плода. Большее значение в современном акушерстве имеет определение состава околоплодных вод, например, количества лактата. [5].

Связь между количеством и качеством околоплодных вод и частотой перинатальных исходов (перинатальной заболеваемости и смертности) предопределяет актуальность дальнейших исследований для поиска предикторов перинатальной патологии [5, 6]. Актуальным представляется изучение биохимических, иммунологических и других характеристик амниотической жидкости, содержащей соединения не только плодового, но и плацентарного происхождения.

Цель работы: выявить, может ли являться метод регистрации электрических характеристик околоплодных вод дополнительным источником информации к уже существующим методам диагностики перинатального периода.

Материалы и методы. Объектами исследования были:

- деионизованная вода производства ОАО «Интеграл», г. Минск, РБ;
- околоплодные воды;
- смесь околоплодных вод и деионизованной воды в соотношении 1:250.

Исследования проводили при комнатной температуре. Для определения электрических характеристик использовали приборы Е7–24 и Е7–25 производства ОАО МНИПИ (г. Минск, РБ), а также потенцио-гальваностат Autolab PGSTAT302N (Нидерланды). Данные полученные на всех приборах совпадали. Измерения осуществляли с помощью 2 цилиндрических электродов из нержавеющей стали, помещенных в ячейку с исследуемым раствором. В настоящей работе мы приводим три исследованных параметра: тангенс угла потерь ($tg\delta$), величину эквивалентного последовательного сопротивления (R_s) и величину последовательной эквивалентной емкости (C_s).

Результаты исследования и обсуждение. Ранее нами отмечалось, что значение тангенса угла потерь не изменяется при изменении, например, длины использованных электродов, их диаметра, конфигурации [8]. Это могут быть штыри, спирали, плоские пластинчатые электроды и т.п. В то же время, величины эквивалентных параметров (R_s и C_s) весьма чувствительны к упомянутым конструктивным элементам измерительной ячейки. Это весьма затрудняет получение достоверных данных и их интерпретацию. По этой причине, приводя в таблицах данные о трех параметрах ($tg\delta$, R_s и C_s), мы осуществляли визуализацию и обсуждение полученных результатов только для тангенса угла потерь.

В таблице 1 приведены электрические параметры деионизованной воды, не содержащей в своем составе околоплодных вод.

Таблица 1 – Частотная зависимость $tg\delta$, R_s и C_s для деионизованной воды

f	25 Гц	50 Гц	100 Гц	200 Гц	500 Гц	1 кГц	2 кГц	5 кГц	10 кГц
$tg\delta$	244	258	236	180	86,8	45,6	23,3	9,4	4,71
R_s , кОм	146	146	146	146	145,7	145,6	145,4	143,9	139
C_s	10,6 мкФ	5,6 мкФ	2,57 мкФ	980 нФ	190 нФ	49,9 нФ	12,7 нФ	2,08 нФ	540 пФ
f	20 кГц	50 кГц	100 кГц	200 кГц	500 кГц	1000 кГц		$f_x = 57$ Гц	
$tg\delta$	2.37	0,96	0,505	0,3	0,26	0,08		$tg\delta = 265$	
R_s , кОм	123	68,6	27,6	9,37	3,23	0,525		$R_x = 145,5$ кОм	
C_s	153 пФ	44,6 пФ	29,1 пФ	25,4 пФ	25,3 пФ	24,1 пФ		$C_x = 5,2$ мкФ	

По данным второй строки этой таблицы на рисунке 1 (а) построена соответствующая частотная зависимость $tg\delta$. На этой зависимости присутствует максимум $tg\delta$, наблюдаемый на частоте $f_x=57$ Гц и равный 265. По положению этого максимума на оси частот можно оценить энергию релаксационного процесса структурных элементов воды, которая составляет 0,6 эВ, что соответствует величине энергии водородных связей [9].

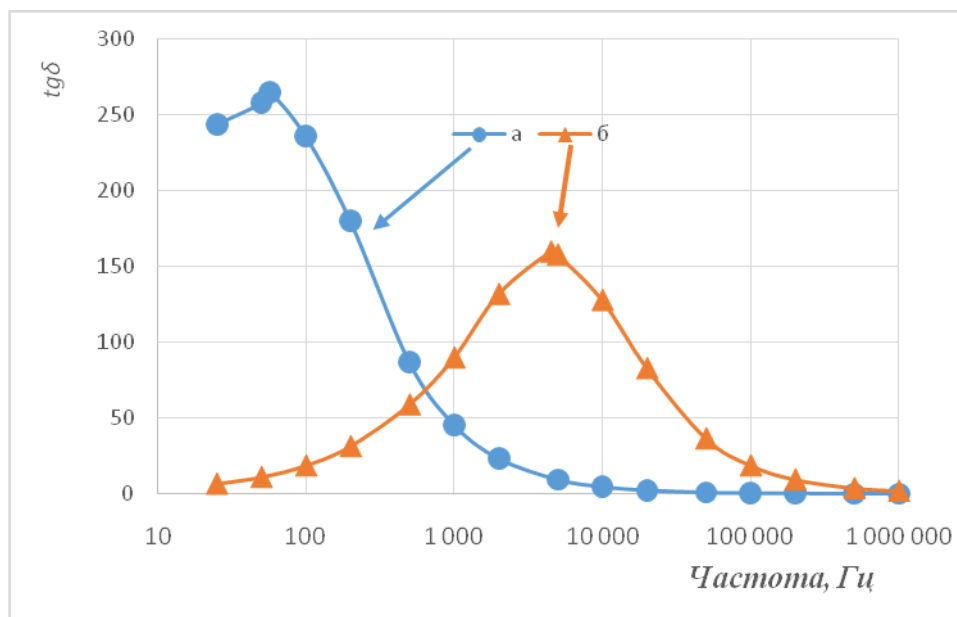


Рисунок 1 – Частотная зависимость $tg\delta$: а) для деионизованной воды, б) для смеси околоплодных вод и деионизованной воды в соотношении 1:250

После введения в деионизованную воду добавок происходит сдвиг по частоте максимума $tg\delta$ в область более высоких частот. Величина сдвига зависит от вида и концентрации вводимых добавок. При этом происходит перестройка структуры воды, как самоорганизующейся дипольной жидкости. Эта перестройка сопровождается изменением частоты максимума f_x релаксирующих наноструктур. В таблице 2 и соответствующем рисунке 1, б этот вывод находит конкретное подтверждение: при добавлении в деионизованную воду околоплодных вод даже в объемном соотношении

250:1 f_x возрастает до 4500 Гц. При этом свободная энергия релаксирующих наноструктурных образований воды уменьшается до 0,5 эВ. По нашему мнению, это свидетельствует о появлении новых ассоциатов воды с компонентами введенных околоплодных вод и одновременном разрушении ранее существующих ассоциатов.

Таблица 2 – Частотная зависимость $tg\delta$, R_s и C_s смеси околоплодных вод и деионизованной воды в соотношении 1:250

f	25 Гц	50 Гц	100 Гц	200 Гц	500 Гц	1 кГц	2 кГц	5 кГц	10 кГц
$tg\delta$	6,7	11,1	18,7	31,5	59	90	132	158	128
R_s , кОм	4,48	4,38	4,32	4,3	4,27	4,25	4,25	4,24	4,24
C_s	9,51 мкФ	8,09 мкФ	6,88 мкФ	5,84 мкФ	4,4 мкФ	3,38 мкФ	2,48 мкФ	1,18 мкФ	478 нФ
f	20 кГц	50 кГц	100 кГц	200 кГц	500 кГц	1000 кГц		F _x = 4,5 кГц	
$tg\delta$	83	36,7	18,8	9,46	3,81	1,94		tg _{max} = 160	
R_s , кОм	4,23	4,23	4,2	4,18	3,9	3,22		R _x = 42,4 кОм	
C_s	159 нФ	27,5 нФ	7,1 нФ	1,8 нФ	310 пФ	95,8 пФ		C _x = 1,3 мкФ	

Как следует из анализа численных значений R_s (третья строчка в таблицах 1 и 2), сопротивление раствора вода/околоплодные воды снижается более, чем в 30 раз: от 145 кОм до 4,25 кОм. Аналогичная зависимость наблюдаются и при сравнении величин C_s (последние строчки в таблицах 1 и 2). При частоте 1 кГц наблюдается увеличение значений C_s от 49,9 нФ до 3,38 мкФ, т.е. примерно в 70 раз. Все это соответствует известным положениям электрохимии в отношении границы раздела «металл-раствор» и емкости соответствующего двойного электрического слоя: при введении в чистый растворитель диссоциирующих частиц толщина двойного электрического слоя (например, Гуи-Гельмгольца) уменьшается. При этом значения емкости этого слоя возрастает. При этом уменьшается и последовательное сопротивление раствора R_s [6].

В таблице 3 и, соответственно, на рис. 2 приведена частотная зависимость $tg\delta$ для неразбавленных околоплодных вод. Положение максимума $tg\delta$ на оси частот при этом свидетельствует о снижении энергии в релаксирующих комплексах примерно до 0,4 эВ. Это по-прежнему позволяет говорить о наличии водородных связей в релаксирующих новых комплексах околоплодных вод. Однако, в неразбавленной водой околоплодных водах, значение максимума $tg\delta$ достигает 1800 единиц (таблица 3), что значительно больше, чем в двух предыдущих случаях. Значительное снижение R_s (на частоте 1 кГц до 30,8 Ом по сравнению с чистой водой 145,6 кОм и увеличение C_s от 49,9 нФ до 11,8 мкФ) свидетельствует о наличии в околоплодных водах сильно диссоциирующих на ионы частиц.

Таблица 3 – Частотная зависимость $tg\delta$, R_s и C_s для неразбавленных околоплодных вод

f	25 Гц	50 Гц	100 Гц	200 Гц	500 Гц	1 кГц	2 кГц	5 кГц	10 кГц
$tg\delta$	0,42	0,53	0,74	1,07	1,8	2,77	4,28	7,88	12,8
R_s , кОм	99,2	72,5	58	48,9	41,9	38,4	30	34,2	33,4
C_s	26,7 мкФ	23,3 мкФ	20,3 мкФ	17,4 мкФ	13,8 мкФ	11,8 мкФ	9,42 мкФ	7,33 мкФ	6,11 мкФ
f	20 кГц	50 кГц	100 кГц	200 кГц	500 кГц	1000 кГц		F _x = 150 кГц	
$tg\delta$	21,3	45,7	116,5	167	24	9,7		tg _{max} = 1800	
R_s , кОм	33	32,6	32,4	32,2	31,9	31,4		R _x = 32,4 Ом	
C_s	5,15 мкФ	4,43 мкФ	5,7 мкФ	-4 мкФ	-244 нФ	-50 пФ		C _x = 0	

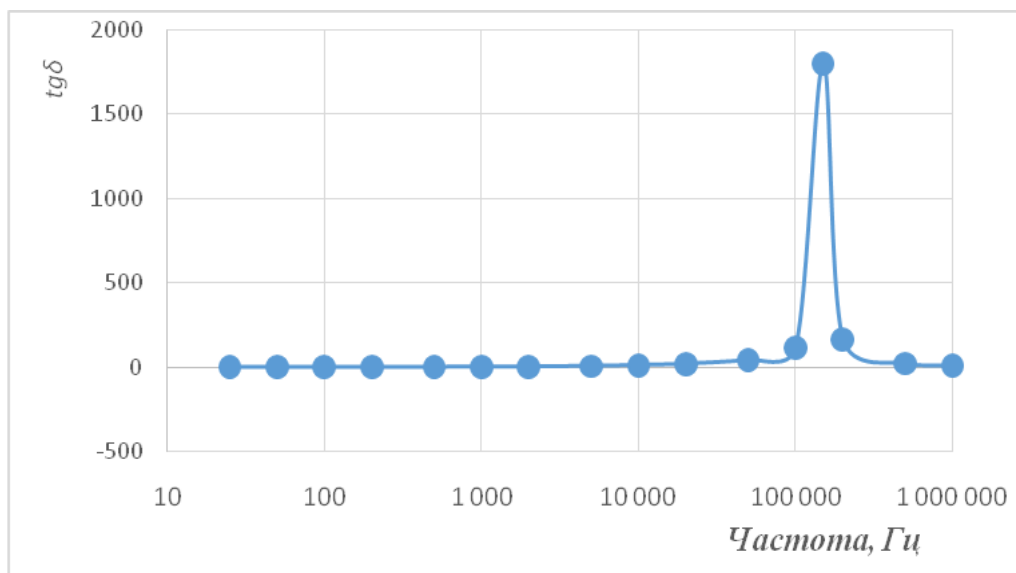


Рисунок 2 – Частотная зависимость $tg\delta$ для неразбавленных околоплодных вод

Выводы:

1. Установлено, что добавление в деионизованную воду околоплодных вод существенно изменяет электрические характеристики воды: $tg\delta$, R_s и C_s . Изменения достигают десятков и сотен раз.

2. Изменения в электрических свойствах воды могут явиться в совокупности с иными методами анализа дополнительным источником информации о свойствах околоплодных вод и проявляющимся через воздействие околоплодных вод на уникальное природное соединение – воду. При этом воду следует рассматривать как диагностическую среду, а околоплодные вод как диагностируемую жидкость.

3. Изучение электрических свойств различных по составу околоплодных вод методом регистрации их электрических характеристик, может существенно расширить и уточнить, а, возможно, и заменить химические и биологические методы анализа, и по крайней мере, дополнить их новой информацией.

Литература

1. Радзинский В.Е., Милованов А.П., Ордынец И.М., Гагаев Ч.Г., Морозов С.Г. Экстраэмбриональные и околоплодные структуры при нормальной и осложненной беременности // Коллективная моногр. Мед. информ. аген. М. 2004.
2. Артеменко В.В. Диагностическое значение клинико-лабораторного исследования амниотической жидкости при физиологическом и патологическом течении беременности // Здоровье женщины. – 2013. – № 5. – С. 87.
3. glowm.com [Internet]. The Global Library of Women's Medicine. Fischer R. Amniotic Fluid: Physiology and Assessment [cited 2019 Mar 3]. available from: http://www.glowm.com/section_view/heading/Amniotic%20Fluid:%20Physiology%20and%20Assessment/item/208.
4. Горбенко Е.В. Прогнозирование церебральных поражений у плодов рожениц относительного перинатального риска на основе оценки оксидантно-антиоксидантного статуса амниотической жидкости: Автореф. дис. ... кан мед. наук. Барнаул 2006; 24.
5. Boylan P, McParland P. Fetal assessment in postterm pregnancy. Curr Opin Obstet Gynecol. 2001 Feb;3(1):41–4. Review.
6. Туманова У.Н., Шувалова М.П., Щеголев А.И. Нарушения объема околоплодных вод в генезе мертворождения // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2017. – № 12–1. – С. 94–97.
7. Deshpande TV, Harding PG, Jaco NT. Estimation of gestational age from study of amniotic fluid and clinical assessment. Can Med Assoc J. 1977;117(8):886–890.
8. М.Клеман Основы физики частично упорядоченных сред: жидкие кристаллы, коллоиды, фрактальные структуры, полимеры и биологические объекты/ м.Клеман, О.Д. Лаврентович – М.: ФИЗМАТЛИТ, 2007. 680 с.

9. В.А.Петрович Определение диэлектрической проницаемости немагнитных жидкостей/ В.А.Петрович, С.А. Завацкий, С.А.Волчек, В.Ю.Серенков, А.Н.Петлицкий// Приборостроение -2018: материалы 11-й МНТК, 14–16 ноября 2018 года, Минск, РБ/ БНТУ; редкол.: О.К.Гусев [и др.] – Минск: БНТУ, 20108, – С. 128–129.

10. Скорчеллетти В.В., Теоретическая электрохимия, 4-е изд. испр. и доп. – Л. Химия, 1974. – 568 с.

REGISTRATION OF AMNIOTIC FLUID ELECTRICAL CHARACTERISTICS AS A DIAGNOSTIC CRITERION FOR FETAL HEALTH

Korotkevich A. ¹, Petrovich V. ¹, Redzko S. ¹, Nedene L. ², Patseev S. ³

¹ *Belarusian State University of Informatics and Radioelectronics,*

² *Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education,*

³ *City clinical maternity hospital №2,*

Minsk, Republic of Belarus

Summary. Amniotic fluid is the habitat that ensures the vital activity of the fetus. It also reflects the degree of functioning of the fetoplacental complex, the state of the fetus. Therefore, many researchers are closely studying the possibility of express control of amniotic fluid. This paper presents the results of a study of the electrical characteristics of amniotic fluid. The tangent of the loss angle ($\text{tg}\delta$), the value of the series equivalent resistance (R_s) and capacitance (C_s) in the frequency range from 25 Hz to 1 MHz were recorded. Deionized water was used as a background diagnostic medium. It is shown that all of these parameters are sensitive to the content of amniotic fluid in the water, but the most informative is the frequency dependence of $\text{tan}\delta$.

Key words: amniotic fluid, deionized water, loss tangent.

Поступила 12.10.2020

ВЛИЯНИЕ МИОМАТОЗНЫХ УЗЛОВ НА ТЕЧЕНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ И ИСХОДЫ РОДОВ

Коршикова Р.Л., Савицкая В.М., Дядичкина О.В.,
Пожидаева В.В.

*УО «Белорусский государственный медицинский университет»,
г. Минск, Республика Беларусь*

Резюме. В статье представлены результаты сравнительного анализа течения беременности и родов у 107 пациенток с миомой матки в зависимости от размеров и расположения миоматозных узлов. Согласно полученным данным фиброма матки чаще встречается у беременных старше 30 лет. С увеличением размеров узлов увеличивается частота осложнений беременности и родов, что требует оперативного родоразрешения. Наиболее часто оперативное родоразрешение было у пациенток при наличии миоматозных узлов 5 см и более.

Ключевые слова: беременность, исходы родов, миоматозные узлы.

Введение. Вопросы течения беременности и тактики родовспоможения у пациенток с миомами матки становятся все более актуальными. Частота встречаемости миомы матки растёт с каждым годом, причём наблюдается тенденция к омоложению этой патологии у пациенток в возрасте 20–45 лет. Проявления миомы матки во время

беременности зависят от размеров и локализации узлов, которые могут осложнять течение беременности и влиять на исходы родов.

Цель работы: провести сравнительный анализ особенностей течения беременности и исхода родов у женщин с миоматозными узлами матки, в зависимости от их локализации и размеров.

Материалы и методы. Был проведен ретроспективный анализ особенностей течения беременности и исхода родов у 107 пациенток с миоматозными узлами, родоразрешенных на базе УЗ «1 ГКБ» г. Минска в 2019 г.

По размерам миоматозных узлов пациентки разделены на 3 группы: первая группа – до 3 см – 70 женщин; вторая группа – от 3 до 5 см – 25 женщин; третья – более 5 см – 12 женщин.

Результаты и их обсуждение. Возраст, исследуемых пациенток в сравниваемых группах представлен в таблице 1.

Таблица 1 – Возраст исследуемых женщин

	Первая группа	Вторая группа	Третья группа
Возрастные первородящие	17%	12%	33%
Возраст	от 24 до 44 лет	от 25 до 44 лет	от 26 до 43 лет
Средний возраст	33,81±0,5	34,04±0,98	35,83±1,38

Частота генитальной патологии в группах: в первой группе – 13%, во второй – 12%, в третьей – 25%. Среди генитальной патологии встречались цервицит и кольпит. Большая встречаемость данной патологии выявлена у пациенток третьей группы.

Процент экстрагенитальной патологии в группах составил: в первой группе – 77%, во второй – 80%, в третьей – 83%. Наиболее часто наблюдались анемия – 22%, заболевания щитовидной железы – 20,5%, заболевания дыхательной системы – 18% (рисунок 1).

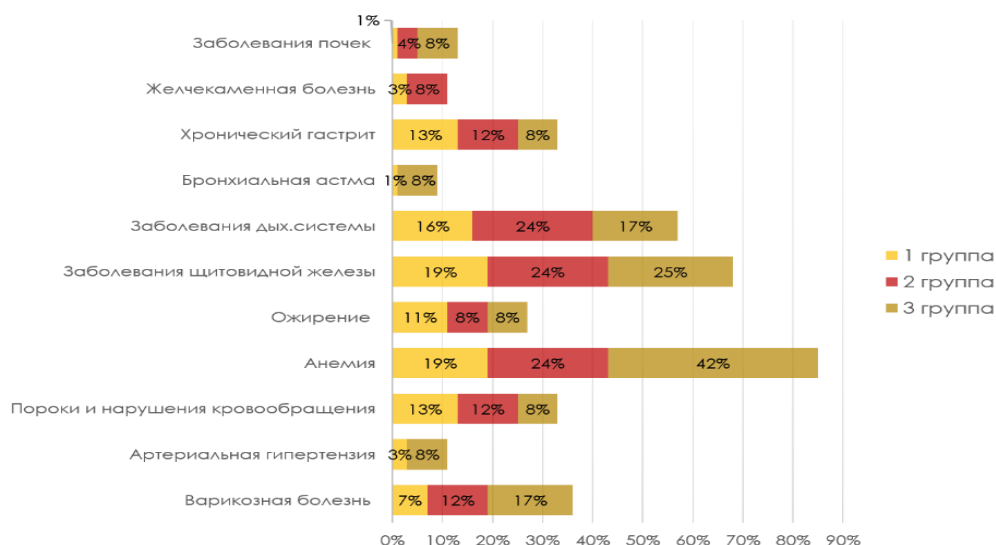


Рисунок 1 – Распределение экстрагенитальной патологии в разных группах пациентов

В ходе исследования мы обратили внимание на размеры и локализацию миоматозных узлов (таблица 2).

Таблица 2 – Размеры миоматозных узлов в разных группах

	Первая группа	Вторая группа	Третья группа
Размер	от 10 до 29 мм	от 33 до 49 мм	от 50 до 81 мм
Средний размер	17,7±0,66	38,08±1,7	58,08±2,12

По расположению узлов в матке наиболее частая локализация отмечена по передней стенке матки: в первой группе – 72%, во второй группе – 56%, в третьей – 42% (рисунок 2).

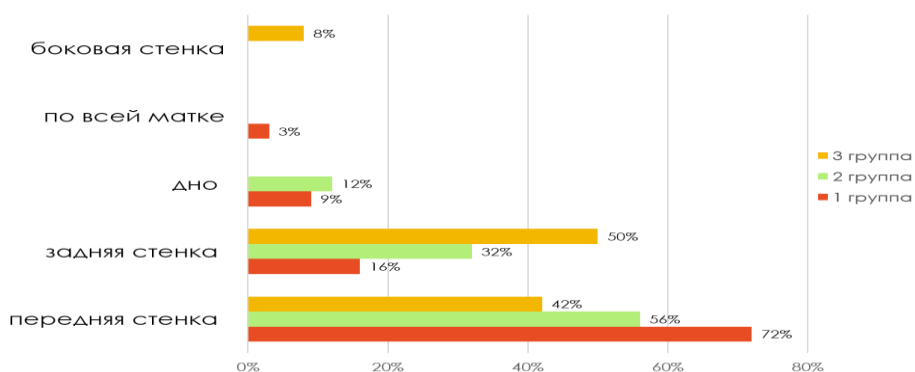


Рисунок 2 – Расположение миоматозных узлов у пациенток разных групп

Течение беременности у исследуемых женщин осложнялось в 73% случаев. Чаще всего беременность осложнялась: плацентарными нарушениями – 43%, гестационной артериальной гипертензией – 14% (рисунок 3).

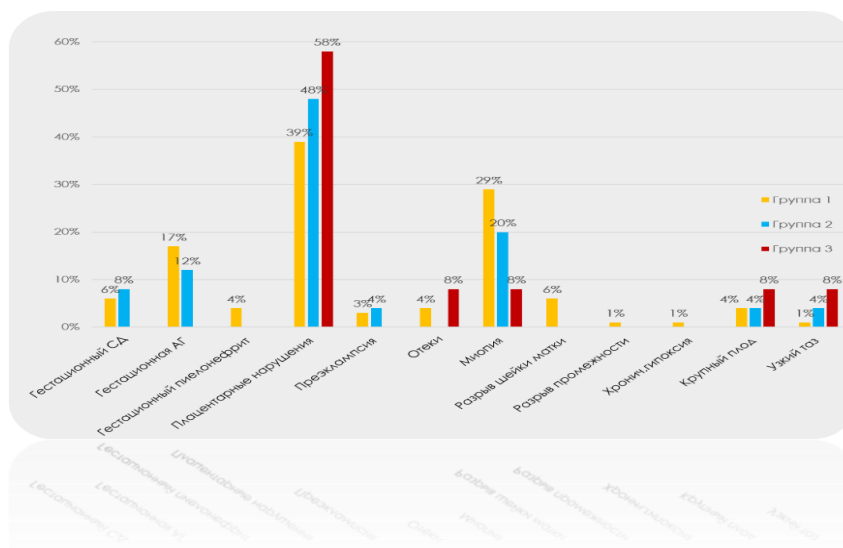


Рисунок 3 – Осложнения течения беременности у женщин с миоматозными узлами

Большинство пациенток родоразрешены через естественные родовые пути – 74%. Однако, все пациентки третьей группы, с большими размерами миоматозных узлов, родоразрешены путем операции кесарево сечение (КС) с удалением узлов (рисунок 4).



Рисунок 4 – Соотношение пациенток разных групп с удалением миоматозных узлов и без него

В первой и второй группах 8-ми пациенткам удаляли миоматозные узлы при проведении КС по показаниям. Женщины, которые рожали через естественные родовые пути, не имели никаких противопоказаний, несмотря на наличие миоматозных узлов. Всем пациенткам третьей группы (100%) удалили миоматозные узлы при операции КС. В соответствии с приложением 2 п. 20 указа Президента РБ №419 от 24.09.2009 г. решено проводить полостное реконструктивное хирургическое вмешательство на матке с удалением миоматозного узла более 5 см в диаметре, с метропластикой.

На свет появилось 110 новорожденных, среди которых было 3 монохориальные двойни. Среди новорожденных преобладали мальчики – 55%. В 91,7% случаев беременности оканчивались рождением доношенных плодов. Недоношенными родились 9 детей (8,3%), процент недоношенных детей в первой группе 7%, во второй – 8%, в третьей – 17% (таблица 3).

Таблица 3 – Характеристика новорожденных по массе тела

	Первая группа	Вторая группа	Третья группа
Вес детей	от 1380 до 4340 г	от 1970 до 4250 г	от 2240 до 4340 г
Средняя масса новорожденных	3390,7±62,4	3282,6±116,36	3287,0±168,12

В первой группе 5 детей родились недоношенными (3 роженицы родоразрешались досрочно КС вследствие осложнений беременности, а 1 роженица per vias naturales родила двойню из-за раннего начала родовой деятельности). Во второй и третьей группах недоношенными родились двое, матерей родоразрешали при помощи КС досрочно, вследствие осложнений беременности, влияющих на состояние женщины и плода.

По шкале Апгар оценка 8 баллов и выше (на первой и пятой минуте соответственно) была поставлена 95% всех новорожденных (рисунок 5).



Рисунок 5 – Оценка новорожденных по шкале Апгар в разных группах

Выводы:

1. Миома матки чаще встречается у возрастных беременных. Средний возраст обследованных составил $34,0 \pm 0,64$ лет. Возрастные первородящие составили – 44% (47 беременных). Наибольший средний возраст – 35,8 лет – отмечен у обследованных третьей группы (с узлами 5 и более см).

2. Для беременных с миомой матки характерно наличие экстрагенитальной патологии (79% беременных). В структуре экстрагенитальной патологии I место занимает анемия беременных – 22% (24 беременных), II место – заболевания щитовидной железы – 20,5%, III место – заболевания дыхательной системы – у 18%. Экстрагенитальная патология наиболее часто встречалась у пациенток III группы – 83%.

3. У 73% обследованных пациенток выявлены осложнения течения беременности. Достоверно чаще осложнения развивались в третьей группе – 92%. Чаще всего беременность осложнялась: плацентарными нарушениями – 43%, гестационной артериальной гипертензией – 14%.

4. В 91,7% случаев беременность у обследованных пациенток закончилась рождением доношенных детей. Преждевременные роды составили 8,3%. Наибольшее количество преждевременных родов отмечено у пациенток III группы (недоношенными родились в первой группе 7%, во второй – 8%, в третьей – 17%).

5. Оценка по шкале Апгар 8 баллов и выше (на первой и пятой минутах соответственно) была поставлена 95% всех новорожденных, 97% в первой группе и в 92% в третьей группе. 8% новорожденных пациенток третьей группы родились в асфиксии умеренной степени.

Литература

1. Савельева, Г.М. Гинекология. Национальное руководство: учебное пособие / Г.М. Савельева, Г.Т. Сухих, И.Б. Манухин. – Москва: «ГЭОТАР-Медиа», 2018. – 395 с.

2. Ищенко, А.И. Миома матки. Этиология, патогенез, диагностика, лечение / А.И. Ищенко, М.А.Ботвин, В.И. Ланчинский. – М.: Издательский дом Видар. 2010. – 244 с. – Библиогр.: с. 6, 7, 9, 19–27.

3. Козаченко А.В. Беременность и миома матки / А.В. Козаченко, С.Н. Буянова, И.А. Краснова // Акушерство и гинекология: Новости. Мнения. Обучения. – 2015. – № 2. – С. 61–65.

INFLUENCE OF MYOMATOUS NODES ON PREGNANCY AND RESULTS OF CHILDBIRTH

**Korshykava R.L., Savickaya V.M., Dziadzichkina O.V.,
Pozhidaeva V.V.**

*Belarusian State Medical University,
Minsk, Belarus*

Summary. A retrospective study of 107 birth histories of patients with myomatous nodes was conducted. The following article includes both the results of comparative analysis of the course of pregnancy and childbirth in patients, depending on the size and location of myomatous nodes.

Keywords: pregnancy, birth outcomes, myomatous nodes.

Поступила 09.10.2020

СПОСОБ УШИВАНИЯ КУЛЬТЫ ВЛАГАЛИЩА ПРИ ЛАПАРОСКОПИЧЕСКОЙ ГИСТЕРЭКТОМИИ

Костяхин А.Е.¹, Гутикова Л.В.², Смолей Н.А.²

¹ УО «Городская клиническая больница №4 г. Гродно»,

² УО «Гродненский государственный медицинский университет»,
г. Гродно, Республика Беларусь

Резюме. В данной статье приводится сравнительный анализ способов ушивания культи влагалища при операции гистерэктомии с указанием преимуществ и недостатков каждого из них. Авторы демонстрируют разработанный способ ушивания культи влагалища при лапароскопической гистерэктомии, обладающий высокой эффективностью, надежностью, меньшей травматичностью и простотой выполнения.

Ключевые слова: гистерэктомия, культя влагалища, ушивание.

Введение. В настоящее время лапароскопия представляет собой наиболее перспективный метод оперативной гинекологии. Лапароскопическая гистерэктомия в последнее время внедряется в лечебную практику все чаще и чаще, что требует от врача совершенствования хирургической техники. По различным данным, в европейских странах доля лапароскопической гистерэктомии от общего числа гистерэктомий варьирует в широких пределах [5]. Так, во Франции она составляет 13,5% [8], в Великобритании – 36,5% [6], а в США – 75% [7].

Существует несколько способов ушивания культи влагалища при выполнении гистерэктомии, однако ни один из них не обеспечивает высокой степени безопасности во время выполнения данной манипуляции в брюшной полости.

Анализ данных литературы показывает, что во время лигирования культи влагалища возникают две противоположные тенденции. Одна из них сводится к тому, что необходимо оставлять над ниткой большую часть культи, чтобы после операции не произошло соскальзывания лигатуры. Другая тенденция склоняется к необходимости оставлять минимальное количество культи над ниткой, поскольку она лишается питания, некротизируется и является причиной возникновения гнойных абсцессов в послеоперационном периоде [3; 5].

Существует способ ушивания культи влагалища путем наложения боковых швов, в которые могут быть захвачены кровоточащие участки и культи сосудистых маточных пучков, а затем – двух матрацных швов и одного срединного. Боковые лигатуры при этом обрезаются, а за остальные влагалище фиксируется кверху [1]. Возможно ушивание культи стенок влагалища непрерывным обвивным швом, а затем их соединение отдельными швами [2].

Недостатком данных способов является трудоемкость процесса ушивания, что приводит к увеличению количества необходимого шовного материала и увеличению продолжительности оперативного вмешательства.

Существует способ ушивания культи влагалища при лапароскопической гистерэктомии, согласно которому с помощью модульной ушивающей иглы на стенки культи влагалища накладывают отдельные узловые швы, завязывают их экстракорпорально и затягивают с помощью пушера. После выполнения тотальной лапароскопической гистерэктомии, извлечения матки из брюшной полости через влагалище и контроля на гемостаз культи влагалища модульная игла с лигатурой вводится в брюшную полость через правый троакар, один конец лигатуры, более короткий, вместе с иглой погружается в брюшную полость, а длинный конец нити остается вне брюшной полости. Далее, нажимая рычаг, игла ушивающая открывается в брюшной полости. Перед тем, как произвести прокол ткани иглой, необходимо с помощью зажима (который находится в другой руке), произвести захват ткани

и удерживать ткань до тех пор, пока происходит прокол иглой ушивающей. Модульная игла открывается и накладывается первый шов на культю влагалища, ближе к правым маточным сосудам, путем прокалывания передней и задней стенки культи влагалища. Далее производится извлечение модульной иглы из брюшной полости в закрытом состоянии и завязывание узла экстракорпорально с помощью пушера. В результате получается отдельный узловый шов на культю влагалища. Далее накладываются все последующие швы на культю влагалища таким же образом. Перитонизацию при этом обычно не выполняют [4].

Недостатком этого способа является сложность накладывания швов, что требует специальной подготовки специалиста. Кроме того, при данном способе ушивания культи влагалища значительно увеличивается продолжительность оперативного вмешательства. Поэтому актуальным является расширение арсенала способов ушивания культи влагалища при лапароскопической гистерэктоми, обладающих простотой выполнения, меньшей травматичностью тканей, улучшением фиксации культи влагалища со связочным аппаратом, быстротой выполнения.

Материалы и методы исследования. Проведено хирургическое лечение миомы матки у 170 пациенток, которые были разделены на 3 группы. Первую группу составили 70 женщин, которым была выполнена лапаротомная экстирпация матки. Во вторую группу вошли 70 пациенток, которым была выполнена лапароскопическая тотальная гистерэктоми с ушиванием культи влагалища согласно прототипу. Третью группу определили 30 женщин, которым была выполнена лапароскопическая тотальная гистерэктоми с применением модульной конструкции иглы для ушивания культи влагалища согласно предложенного способа.

Результаты исследования и обсуждение. Средний возраст обследованных женщин составил $47,0 \pm 0,64$, $46,1 \pm 0,75$ и $47,2 \pm 0,78$ лет в 1, 2 и 3 группах соответственно.

Общая продолжительность гистерэктомии составила от 65 до 150 минут. При этом в первой группе пациенток ее среднее значение $102 \pm 12,4$ минуты, во второй группе – $91 \pm 10,6$ минут, а в третьей группе – $76 \pm 8,2$ минуты соответственно. Таким образом, предлагаемый способ позволяет достоверно сократить продолжительность оперативного вмешательства и наркотического пособия на 25% ($p < 0,05$).

Для осуществления предложенного способа ушивания культи влагалища используют специальную ушивающую иглу, которая перед операцией находится в закрытом состоянии. При нажатии на рычаг, который находится на ручке инструмента, игла открывается. На операционном столе иглу ушивающую заправляют нитью, после чего с помощью рычага игла снова убирается в ствол. После выполнения тотальной лапароскопической гистерэктомии, извлечения матки из брюшной полости через влагалище и контроля на гемостаз культи влагалища модульную иглу с лигатурой вводят в брюшную полость через правый троакар, один конец лигатуры, более короткий, вместе с иглой погружают в брюшную полость, а длинный конец нити оставляют вне брюшной полости. Накладывают швы справа налево, начиная от правых маточных сосудов. Для этого, нажимая рычаг, иглу ушивающую открывают в брюшной полости и осуществляют прокол передней и задней стенки культи влагалища, удерживая ткани влагалища с помощью зажима, который находится в другой руке. При этом длинную лигатуру из иглы подтягивают мягким зажимом на 1–2 сантиметра, формируя петлю таким образом, чтобы малый конец нити остался с обратной стороны культи влагалища, после чего короткую лигатуру протягивают через петлю и иглу с длинной лигатурой выводят обратно из культи. Таким образом, получается «накидной» шов. Короткую и длинную лигатуры натягивают, тем самым, затягивая первую петлю шва. Затем, не выходя инструментами из брюшной полости и не перезаряжая иглы, на расстоянии 1–1,5 см от предыдущего шва в левую сторону производят следующий прокол передней и задней стенки влагалища и накладывают следующую петлю шва.

Накладывают столько петель швов, сколько необходимо для полного ушивания культи. После наложения последней петли шва иглу извлекают из брюшной полости, затягивают последнюю петлю шва и завязывают интракорпоральный узел. Лигатуру отсекают ножницами.

Объем кровопотери при выполнении оперативного вмешательства лапаротомным путем составил $226 \pm 12,5$ мл, у пациенток второй группы – $154 \pm 10,2$ мл, а у женщин третьей группы – $125 \pm 7,6$ мл. Таким образом, предлагаемый нами способ ушивания культи влагалища позволяет статистически значимо снизить объем кровопотери (в 1,8 раза) ($p < 0,05$), что минимизирует риск возникновения анемии различной степени тяжести в послеоперационном периоде.

Средняя продолжительность послеоперационного пребывания в стационаре у женщин первой группы составила $8,1 \pm 1,3$ дня. У пациенток второй группы данный показатель был существенно ниже и составил $6,9 \pm 1,5$ дня, а у пациенток третьей группы – $5,4 \pm 1,2$ дня соответственно, что является статистически значимым ($p < 0,05$). Указанная задача достигается тем, что при ушивании культи влагалища после лапароскопической гистерэктомии накладывают швы, на стенки культи влагалища, начиная от правых маточных сосудов, захватывая ткани передней и задней стенок влагалища, доходя до уровня левых маточных сосудов, с помощью модульной ушивающей иглы с лигатурой, которую вводят в брюшную полость с коротким концом лигатуры через правый троакар, оставляя длинный конец лигатуры вне брюшной полости, при этом отличие состоит в том, что длинную лигатуру из иглы подтягивают мягким зажимом на 1–2 сантиметра, формируя петлю таким образом, чтобы короткий конец лигатуры остался с обратной стороны культи влагалища, и протягивают его через образованную петлю, затем иглу с длинной лигатурой выводят обратно из культи, короткую и длинную лигатуры натягивают, затягивая первую петлю шва, затем, не выходя инструментами из брюшной полости и, не перезаряжая иглы таким же образом накладывают следующие петли шва до полного ушивания культи, после чего иглу извлекают из брюшной полости, затягивают последнюю петлю шва и завязывают интракорпоральный узел.

Исходя из полученных данных можно сделать вывод, что разработанный нами способ ушивания культи влагалища при лапароскопической гистерэктомии имеет возможность накладывать непрерывный интракорпоральный шов, не вынимая иглы из брюшной полости, не травмируя троакарное отверстие, что значительно снижает общую продолжительность оперативного вмешательства за счет того, что нет необходимости хирургу перезаряжать иглу, менять иглодержатель и использовать пушер для затягивания каждого шва. Во время операции снижается объем кровопотери вследствие более плотного и герметичного ушивания культи влагалища и снижения продолжительности операции. Кроме того, у данных пациенток значительно облегчается течение послеоперационного периода, что приводит к раннему восстановлению пациентов после операции и уменьшению продолжительности временной нетрудоспособности, а также снижению продолжительности койко-дня и необходимости в стационарном лечении.

Выводы. Таким образом, предлагаемый способ ушивания культи влагалища при лапароскопической гистерэктомии приводит к уменьшению травматичности и продолжительности оперативного вмешательства, снижению объема кровопотери, более легкому восстановлению пациентов в послеоперационном периоде и сокращению пребывания в стационаре за счет уменьшения койко-дней.

Литература

1. Гинекология: учебник / Б.И. Баисова и др.; под ред. Г.М. Савельевой, В.Г. Бреусенко. – 4-е изд., перераб. и доп. – 2011. – С. 410–425.
2. Дуда, В.И. Гинекология : учеб. для студентов высш. учеб. заведений по специальности «Лечебное дело» / В.И. Дуда. – Минск : Адукацыя і выхаванне, 2012. – С. 628–638.

3. Жилиев, Н.И. Оперативная хирургия в акушерстве и гинекологии / Н.И. Жилиев, Н.Н. Жилиев // М.: Медицинское информационное агенство, 2004. – С. 276–280.
4. Пучков, К.В. Использование лапароскопических технологий в лечении миомы матки / К.В. Пучков, А.К. Политова, О.П. Козлачкова // Рязан. Мед. Вестн. – 2001. – № 33. – С. 10–11.
5. Эффективность и преимущества лапароскопической гистерэктомии / А.Е. Костяхин и др. // Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. – 2019. Т. 9, № 2. – С. 159–166.
6. Chapron, C. Total laparoscopic hysterectomy for benign uterine pathologies: obesity does not increase the risk of complications / C. Chapron, L. Laforset // Hum. Reprod. – 2009. – Vol. 24. – P.12.
7. Evaluate hysterectomy trial comparing abdominal, vaginal and laparoscopic methods of hysterectomy / Garry R. [et al.] // Health Technol. Assess. – 2004. – Vol. 8, №26. – P. 1–154.
8. Morbidity of 10 110 hysterectomies by type of approach / Makinen J. [et al.] // Hum. Reprod. – 2001. – Vol.16. – P. 1473–1478.

METHOD OF SUTURING THE STUMP OF THE VAGINA DURING LAPAROSCOPIC HYSTERECTOMY

Kostyakhin A.E.¹, Gutikova L.V.², Smolei N.A.²

¹ *Health care Institution "City clinical hospital No. 4 of Grodno",*

² *Educational Institution "Grodno state medical University»,
Grodno, Republic of Belarus*

Resume. This article provides a comparative analysis of methods for suturing the stump of the vagina during hysterectomy, indicating the advantages and disadvantages of each of them. The authors demonstrate a developed method for suturing the stump of the vagina during laparoscopic hysterectomy, which is highly effective, reliable, less traumatic and easy to perform.

Key words: hysterectomy, the stump of the vagina, suturing.

Поступила 12.10.2020

СТАДИРОВАНИЕ ПРОЛАПСА ТАЗОВЫХ ОРГАНОВ С ПРИМЕНЕНИЕМ ВНУТРИВЕННОЙ АНЕСТЕЗИИ

Куликов А.А., Воскресенский С.Л., Тесакова М.Л., Соловей С.В.

*УО «Белорусская медицинская академия последипломного образования»,
г. Минск, Республика Беларусь*

Резюме. Проблемой в лечении пролапса тазовых органов является выбор оптимальной операции по коррекции, которая в свою очередь во многом зависит от правильного стадирования пролапса тазовых органов. Трудной задачей является дифференциальная диагностика между передне-апикальным и передним пролапсом тазовых органов, особенно при элонгации шейки матки. Стадия пролапса тазовых органов при пробе Вальсальвы отлична от интраоперационной. Стадирование пролапса тазовых органов с применением внутривенной анестезии позволяет выявлять скрытый апикальный пролапс при цистоцеле и определять истинную степень пролапса тазовых органов, позволив выбрать оптимальный способ хирургического лечения данного заболевания.

Ключевые слова: пролапс тазовых органов, стадирование пролапса тазовых органов, апикальный пролапс.

Введение. Проплапс тазовых органов (ПТО), на сегодняшний день, занимает одно из лидирующих положений в структуре показаний для плановых оперативных вмешательств во всем мире. ПТО не является проблемой исключительно женщин пожилого возраста, а, во многом, трудоспособной и социально активной части женского населения. С течением времени отмечено постоянное омоложение ПТО, в 2007 во Франции около 5% женщин оперированных по поводу ПТО были моложе 35 лет [1], а учитывая данные о частоте рецидивов ПТО до 30% [2], возникает острый вопрос о неизбежной необходимости повторных операции на тазовом дне, что представляет собой известные технические трудности. Частота повторных операций выше, при манифестации ПТО в молодом возрасте, при первичной операции, проведенной до 49 лет, частота повторных операций составляет 26,9%, тогда как в более старшей возрастной группе около 10,1% [3]. Не смотря на то, что внедрение сетчатых протезов позволило сократить частоту рецидивов ПТО [4, 5], нельзя говорить о решении всех проблемных моментов касающихся лечения пациентов с ПТО.

Острой проблемой в лечении ПТО является выбор оптимальной операции по коррекции ПТО, которая в свою очередь во многом зависит от правильного стадирования ПТО и определения «уровней поломки» требующих коррекции. Если ориентироваться на теорию трехуровневой поддержки по DeLancey, то наиболее сложной в дифференциальной диагностике, по нашему мнению, является определения дефектов второго и третьего уровней поддержки, а именно их комбинации. Особенно трудным является дифференциальная диагностика между передне-апикальным ПТО и передним ПТО, особенно при элонгации шейки матки. По нашему мнению, именно эта проблема обуславливает высокий процент рецидива при выполнении Манчестерской операции у многих авторов, т.к. апикальный пролапс не был распознан и был принят за элонгацию шейки матки. Что бы понять, почему происходят ошибки при стадировании ПТО, необходимо понимать патофизиологию развития ПТО.

Как известно, физиологическое положение тазовых органов обеспечивается связочным аппаратом и фасциями, а при их не функциональности нагрузка перераспределяется на мышцы тазового дна, которые временно способны удерживать органы таза в физиологическом положении. Мышца, поднимающая задний проход, является единственной мышцей из поперечно-полосатой мускулатуры, которая находится в постоянном напряжении, а расслабляется только во время акта дефекации. Соответственно при выполнении пробы Вальсальвы, данная мышца оказывает сопротивление выпячиванию органов таза в половую щель, что может приводить к занижению стадии ПТО.

Для объективной оценки поддерживающего аппарата некоторыми авторами предложены тракции за шейку матки [7, 8]. Попытки замены классического стадирования ПТО по классификации POP-Q путем замены пробы Вальсальвы в литотомическом положении на оценку в положении стоя и путем тракции за шейку матки продемонстрировали изменение стадии ПТО в большую стороны по классификации POP-Q. Так, среднее значение точки С при обычном осмотре POP-Q составляла -5 (от -9 до +1), при тракции за шейку матки – -0,5 (от -3 до +4), а в при оценке в положении стоя – -4 (от -7 до +2). При стадировании с тракцией за шейку матки у 61,5% женщин была увеличена степень ПТО на одну ступень по системе POP-Q, а у 9,0% – на две по сравнению с осмотром в положении стоя [8].

Однако данные методики могут вызывать выраженные болевые ощущения, как от фиксации шейки матки, так и от тракций за нее. В дополнение к этому стоит отметить, что при болевой реакции происходит физиологическое сокращение мышц, что требует приложения дополнительных сил для тракции и занижает степень ПТО, преуменьшая степень апикального дефекта, что подтверждается сравнением данных полученных при тракциях за шейку матки с данными, полученными во время оперативного лечения, что подтверждено поведенном в проведенном в Австралии исследовании [7], где было

продемонстрировано, что интраоперационная оценка точки С по классификации POP-Q имела статистические отличия от оценки проведенной без анестезиологического пособия путем тракции за шейку матки. Однако полученные при таком способе оценки (тракции за шейку матки без анестезиологического пособия) были статистически ближе к интраоперационному относительно стандартной оценки по POP-Q при выполнении пробы Вальсальвы.

В исследовании, проведенном Crosby и соавторами, была проведена оценка точки С по системе POP-Q в начале выполнения операции у 206 пациентов [6], относительно стандартной оценки при выполнении пробы Вальсальвы. Средняя разница в точке С между двумя измерениями составила 3,5 см. Разница ≥ 5 см присутствовала в 33%. Средняя разница в точке С была больше у пациенток с меньшими стадиями пролапса, так при 1 стадии – 5,8 см, при 2 стадии – 3,0 см, а при стадиях 3 и 4 – 1,4 см ($p < 0,001$). Разница ≥ 5 см в точке С по классификации POP-Q чаще наблюдалась у женщин с меньшей стадией пролапса: 70,3% у женщин со стадии 1, 9,3% у женщин со стадией 2 и 8,5% у женщин со стадией 3 ($p < 0,001$). Данная работа особенно подчеркивает необходимость пристального внимания к женщинам с ПТО 1–2 степени по POP-Q при планировании у них хирургического лечения, с целью выбора наиболее оптимального способа хирургического лечения.

В одном из исследований производилось повторное стадирование апикального пролапса в условиях операционной [9], при анализе данных полученных у пациенток с цистоцеле и/или ректоцеле, но без апикального пролапса при выполнении пробы Вальсальвы, выявлено наличие смещения шейки матки относительно нормального значения в 50% наблюдений. В исследовании, проведенном в Великобритании в период с 2011 по 2014 годы [10], проводилось повторное стадирование ПТО по системе POP-Q в операционной с использованием тяги после выполнения анестезиологического пособия. После сравнения данных 100 обследованных пациенток с данными, полученными у них при выполнении пробы Вальсальвы, было установлено средние различия: точка Аа 0,64 см, точка Ар 1,32 см, точка Ва 0,96 см, точка Вр 1,34 см, точка С 3,57 см, точка D 3,40 см (во всех приведенных сравнениях все $p < 0,001$). Тело промежности и общая длина влагалища существенно не различались. Полученные данные еще раз доказывают гипотезу о необходимости поиска нового способа оценки апикального ПТО, в связи с тем что классическая методика с пробой Вальсальвы демонстрирует результаты ниже реальных.

В мировой литературе имеются единичные публикации, относящиеся к данной теме, так в 2017 году коллективном авторов Мичиганского университета было выполнено исследование по оценке взаимосвязи состояния апикального уровня поддержки тазового дна и пролапса тазовых органов (а именно его стадирование под действием миорелаксантов) [9]. В данном исследовании тракции за шейку матки, в условия операционной после выполнения анестезиологического пособия, выполнялись специально сконструированным аппаратом, с возможностью регуляции силы тракции от 1 до 18 ньютонов. В исследовании пациенты были распределены на 3 группы (с апикальным пролапсом, с передним или задним пролапсом без апикального пролапса, пациентки без пролапса). Полученные данные свидетельствовали о том, что приблизительно у 50% женщин с цистоцеле и/или ректоцеле, но без апикального пролапса при стандартной оценке (проба Вальсальвы), был выявлен апикальный пролапс. Так же, в данном исследовании оценивалась необходимая сила (от 1 до 18 ньютона) для оценки, авторы установили, что силы в 1 ньютон достаточно для оценки состояния 1 уровня поддержки тазового дна по DeLancey (выявлении апикального пролапса). В данном исследовании так же была проведена оценка жесткости опорных структур таза (1 уровня по DeLancey), полученные данные свидетельствовали о выраженном снижении жесткости связочного аппарата у пациенток с апикальным пролапсом в 58% случаев. У пациенток с цистоцеле и/или ректоцеле имело место

снижение жесткости связочного аппарата в 10% наблюдений при силе в 1 ньютон и до 58% при силе в 18 ньютонов, что позволяет предположить возможность компенсации слабости опорных структур таза мышцами тазового дна, но не их полной замены.

Материалы и методы. Нами было обследовано 54 женщины с пролапсом тазовых органов обратившихся в УЗ «3-я Городская клиническая больница имени Е.В. Клумова» г. Минск. Средний возраст пациенток составил $57,63 \pm 7,48$ года. Среднее значение точки «С» при пробе Вальсальвы составило 0,375 см (от -2 до +2) Среднее значение точки «С» под внутривенной анестезией составило 2,625 см (от 0 до +6) и было сопоставимо значению, полученному во время операции ($p > 0,05$), когда пациент находился под действием спинальной анестезии или при нахождении пациента под действием миорелаксирующих препаратов.

Оценка стадии пролапса тазовых органов по классификации POP-Q выполнялась при литотомическом положении женщины на гинекологическом кресле при выполнении пробы Вальсальвы. Повторная оценка стадии пролапса тазовых органов по POP-Q (только по точке «С») проводилась во время нахождения пациента под действием внутривенной анестезии при тракции пулевыми щипцами, фиксированными за переднюю губу шейки матки (рисунок). Тракции осуществляются путем потягивания рукой за пулевые щипцы, тракции направлены в горизонтальном направлении каудально.

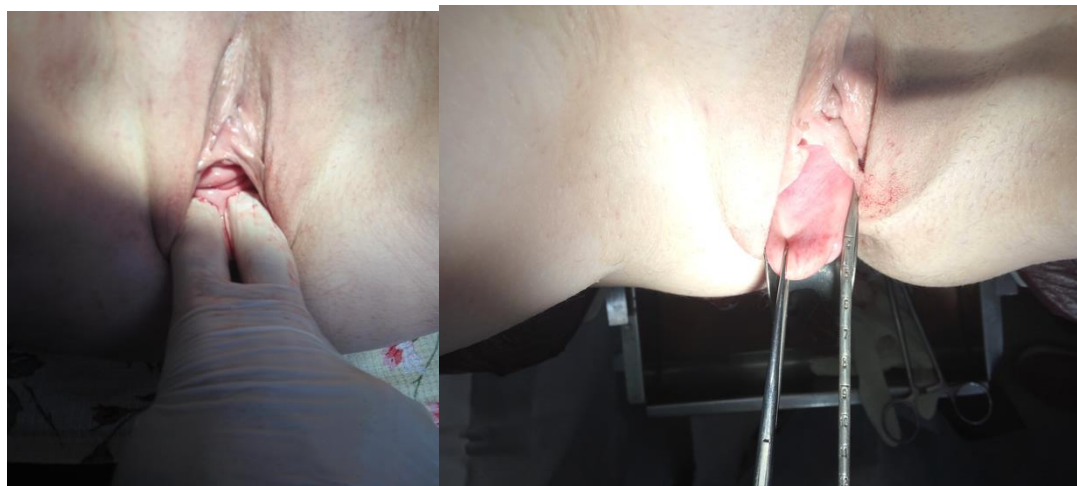


Рисунок – Оценка пролапса тазовых органов при пробе Вальсальвы (левая фотография) и под действием внутривенной анестезии (правая фотография)

Результаты исследования и обсуждение. Среднее значение точки «С» под внутривенной анестезией превосходило значения, полученные ранее при влагалищном осмотре при пробе Вальсальвы, в среднем на 2,54 см ($p < 0,05$). Это привело к увеличению стадии пролапса (с II до III POP-Q) в 27,78% случаев и соответственно к пересмотру тактики оперативного лечения. В 18,52% случаев под внутривенной анестезией был выявлен апикальный дефект принятый ранее лишь за элонгацию шейки матки, при влагалищном осмотре с пробой Вальсальвы, что потребовало пересмотра первоначально выбранной операции, на операцию с использованием сетчатых полипропиленовых протезов. Послеоперационное наблюдение за пациентами после перенесенных операций в течение года, не выявили рецидивов ПТО, как при применении сетчатых протезов, так и без них.

Выводы. Оценка стадии пролапса тазовых органов по классификации POP-Q с применением внутривенной анестезии позволяет выявлять скрытый апикальный пролапс при цистоцеле и определять истинную степень пролапса тазовых органов, позволив выбрать оптимальный способ хирургического лечения данного заболевания.

Мы считаем целесообразным применение данного метода у пациентов с ПТО 2–3 стадии по POP-Q. Полученные данные, позволяют надеяться, на значительное снижение рецидивирования ПТО после хирургического лечения.

На описанную методику подана Евразийский патент заявка о выдаче евразийского патента: «Способ определения стадии пролапса тазовых органов» No.i190375, заявка подана в НЦИС 23.01.2019 №2019/ЕА/0090.

Литература

1. Crépin G et all / Genital prolapse in young women: a topical issue. // Bull Acad Natl Med. 2007 Apr-May; 191(4–5):827–36.
2. A.L. Olsen et all / Epidemiology of surgically managed pelvic organ prolapse and urinary incontinence // Obstetrics & Gynaecology. – 1997. – Vol. 89. – P. 501–506.
3. Løwenstein E. et all / Reoperation for pelvic organ prolapse: a Danish cohort study with 15–20 years' follow-up. // Int Urogynecol J. 2017 Jul 3.
4. Буянова С.Н., Щукина Н.А., Журавлева А.С. / Эффективность использования сетчатых протезов при осложненных формах пролапса гениталий // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2009. – №1. – С. 76 – 81.
5. Nguyen L.N. et all / Additional treatments, satisfaction, symptoms and quality of life in women 1 year after vaginal and abdominal pelvic organ prolapse repair. // Int Urol Nephrol. 2018 Mar 16.
6. Crosby E.C. et all / Apical descent in the office and the operating room: the effect of prolapse size // Female Pelvic Med Reconstr Surg. 2013 Sep-Oct;19(5):278–81.
7. Chao F.L. et all / Does pre-operative traction on the cervix approximate intra-operative uterine prolapse? A randomised controlled trial // Int Urogynecol J. 2012 Apr;23(4):417–22.
8. Leerasing P et all / Relationship of degree of uterine prolapse between pelvic examination in lithotomy position with cervical traction and pelvic examination in standing position // Int Urogynecol J. 2018 Aug;29(8):1173–1177.
9. Swenson C.W. et all / Intraoperative cervix location and apical support stiffness in women with and without pelvic organ prolapse // Am J Obstet Gynecol. 2017 Feb;216(2):155.e1–155.e8.
10. Doumouchsis S.K. et all / Comparison between the Valsalva maneuver and intraoperative traction measurements in pelvic organ prolapse assessment // Int J Gynaecol Obstet. 2017 Dec;139(3):358–362.

STAGING OF THE PELVIC ORGAN PROLAPSE USING INTRAVENOUS ANESTHESIA

Kulikou A., Voskresensky S., Tesakova M., Salavei S.

*State Educational Establishment "Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education",
Minsk, Republic of Belarus*

Abstract. The problem in the treatment of pelvic POP prolapse is the choice of the optimal POP correction operation, which in turn largely depends on the correct staging of the POP. Differential diagnosis between anterior-apical POP and anterior PTO is a difficult task, especially in elongation of the cervix. The stage of POP in the Valsalva maneuver is different from the intraoperative one. POP staging with the use of intravenous anesthesia makes it possible to detect latent apical prolapse in cystocele and to determine the true degree of pelvic organ prolapse, making it possible to choose the optimal method of surgical treatment of this disease.

Key words: pelvic organ prolapse, staging of pelvic organ prolapse, apical prolapse.

Поступила 12.10.2020

ИНФОРМАТИВНОСТЬ ПОКАЗАТЕЛЕЙ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА У ЖЕНЩИН С НЕВЫНАШИВАНИЕМ БЕРЕМЕННОСТИ ДЛЯ ПРИНЯТИЯ КЛИНИЧЕСКИХ РЕШЕНИЙ

Курлович И.В., Белуга М.В., Zubовская Е.Т., Панкратова О.А.,
Бурьяк Д.В., Войнилович Т.И., Демидова Р.Н., Блыга З.В.,
Зайцева Д.В., Юркевич Т.Ю.

*ГУ «Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя»,
г. Минск, Республика Беларусь*

Резюме. В статье приводится значимость показателей функциональной активности тромбоцитов и тестов коагулограммы у 202 беременных женщин с невынашиванием в динамике проведения тромбопрофилактики.

Установлено, что беременные женщины с угрозой раннего самопроизвольного выкидыша и преждевременных родов подвержены риску развития тромботических тромбоэмболических осложнений. Доказана информативность исследования агрегации тромбоцитов, как с применением современных индукторов агрегации (аденозиндифосфат, адреналин, коллаген), так и спонтанной агрегации тромбоцитов для принятия клинического решения о проведении тромбопрофилактики антикоагулянтами и антиагрегантами.

Лабораторными критериями эффективности применения тромбопрофилактики являются показатели адреналин-индуцированной агрегации тромбоцитов и агрегации с субмаксимальной концентрацией аденозиндифосфата. Под влиянием курса профилактического лечения у женщин с невынашиванием беременности выявлена положительна динамика показателей коагулограммы (активированное частичное тромбопластиновое время, протромбиновое время, Д-димер).

Раннее выявление признаков повышенной активации свертывания крови у женщин с осложненным течением беременности может существенно повысить эффективность лечения.

Проведение профилактики тромботических и тромбоэмболических осложнений позволяет сохранить баланс звеньев гемостаза, что способствует не только профилактике тромбоэмболических осложнений, но и лечению невынашивания беременности.

Ключевые слова: невынашивание беременности, агрегация тромбоцитов, система гемостаза, тромбопрофилактика.

Введение. В процессе беременности формируется баланс между разными звеньями гемостаза, которые предотвращают развитие тромботических и геморрагических осложнений. Нарушение данного баланса может привести к осложненному течению беременности (невынашивание, угроза прерывания беременности, замершая беременность и др.). Физиологически протекающая беременность и роды сопровождаются увеличением содержания факторов свертывания крови на 150–200% без признаков выраженной тромбоинемии, увеличением объема циркулирующей крови, формированием маточно-плацентарного кровообращения, местным интра и экстравазальным отложением фибрина, внутрисосудистой активацией тромбоцитов, увеличением содержания фибриногена, снижением антикоагуляционного потенциала крови [1, 2]. При формировании материнской части плаценты клетки трофобласта мигрируют в спиральные артерии, в результате чего возникают значительные их структурные изменения, происходит обнажение коллагеновых волокон, являющихся инициаторами адгезии и агрегации тромбоцитов [3]. Состояние системы гемостаза нередко определяет исход беременности, родов и течение послеродового периода [4, 5].

По данным ряда авторов [6, 7] у 24,8% беременных женщин, проходивших лечение в стационаре, выявлен повышенный риск или реализованное тромбообразование. Тромботические осложнения у беременных составляют 0,3–0,7% и нередко первый эпизод венозной тромбоэмболии развивается в связи с беременностью и родами [8].

Патогенетические механизмы артериального и венозного тромбоза существенно отличаются, что определяет стратегию терапии и профилактики. При артериальном тромбозе первоначально ведущим является поражение и дисфункция сосудистой стенки, активация тромбоцитов с последующим включением коагуляционного звена гемостаза [8, 9]. Тромбообразование в венозном русле связано с системной гиперкоагуляцией, недостаточностью противосвертывающих механизмов, замедлением и нарушением кровотока. Важнейшая роль при таких нарушениях гемостаза принадлежит наследственным тромбофилиям [4, 5].

Различная направленность, диагностическая значимость, чувствительность и специфичность методов исследования гемостаза требуют дифференцированного подхода к обследованию пациентов в разных клинических ситуациях. В соответствии с патогенезом тромбообразования в различных отделах сосудистого русла необходимо планировать стратегию лабораторного обследования пациентов, которая может быть выполнена в каждой конкретной клинико-диагностической лаборатории.

Клиническими задачами при исследовании системы гемостаза является установление причин кровоточивости, выявление риска тромбообразования, послеоперационное обследование пациентов, оценка состояния системы гемостаза при различной патологии без явных клинических проявлений, а также контроль антикоагулянтной и антиагрегантной терапии.

В последние годы, в связи с ростом тромботических осложнений, лабораторные исследования направлены в большей степени на установление причин предрасположенности к тромбозам. Практическое значение лабораторных методов в этом направлении трудно переоценить, так как они позволяют выявить доклинические нарушения системы свертывания крови, прогнозировать развитие тромботических осложнений и тем самым уменьшить частоту наиболее распространенных причин смерти в современном обществе – тромбозов различной локализации [10, 11].

Согласно новым данным о физиологии тромбообразования и патогенеза тромбозов, получила развитие так называемая клеточная теория процесса свертывания крови. В ее основе лежит активное участие клеток эндотелия и клеток крови, прежде всего, тромбоцитов, что заставило переосмыслить эффективность антитромботической терапии и тромбопрофилактики [10, 12].

Для оценки состояния гемостаза у беременных женщин определяют базисные тесты коагулограммы: активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), протромбиновое время (ПВ) с вычислением международного нормализованного отношения (МНО), Активность факторов протромбинового комплекса (АФПК), тромбиновое время (ТВ), концентрация фибриногена. Для оценки уровня тромбинплазминемии исследуют концентрацию Д-димера [8, 13]. Однако тесты коагулограммы, за исключением Д-димера, показывают отклонение от нормальных величин при гипокоагуляции.

В свете новых представлений о тромбообразовании в клинической практике до настоящего времени мало уделяется внимания начальным этапам процесса свертывания крови, а именно исследованию тромбоцитарного звена гемостаза [14].

Существует много соединений, способствующих активации тромбоцитов и применяемых в клинической практике для оценки их агрегационной функции. В основе агрегации тромбоцитов лежит взаимодействие рецепторных мест их мембранного комплекса с молекулами фибриногена – плазменного или тромбоцитарного [15, 16]. Важнейшую роль в активации тромбоцитов плазмы крови играет эндотелий

и субэндотелиальные структуры, содержащие разные типы коллагена, протеогликаны, гликозаминогликаны, фактор Виллебранда и др. Субэндотелий является стимулятором адгезии и агрегации тромбоцитов, а субстратом для адгезии и активации тромбоцитов – коллаген [2].

Цель работы: оценить значимость показателей функциональной активности тромбоцитов и тестов коагулограммы у женщин с невынашиванием беременности в процессе проведения профилактической тромбопрофилактики.

Материал и методы исследования. Под наблюдением находилось 202 женщины с невынашиванием беременности, проходившие лечение в отделениях патологии беременных №1 и №2 ГУ «Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя»» и 40 пациенток с физиологически протекающей беременностью. Возраст пациенток был в пределах 19–43 года, срок гестации составил от 6 до 33 недель. Большинство обследованных пациенток (82%) имели отягощенный акушерско-гинекологический анамнез, хронические воспалительные заболевания органов малого таза у женщин с осложненным течением беременности выявлены в 38,6% случаев.

Беременные женщины были распределены на 3 группы. Первую группу составили 67 пациенток с угрожающим выкидышем раннего и позднего срока (6–21 неделя), вторую группу – 95 пациенток с угрожающими преждевременными родами (22–33 недели). Пациентки 1-й и 2-й групп до начала обследования не получали антиагреганты и низкомолекулярные гепарины (НМГ). Третью группу составили 40 пациенток в сроке беременности 6–33 недели, которым проведена тромбопрофилактика низкомолекулярных гепаринов (далтепарин натрия, надропарин кальция, эноксапарин натрия) и антиагрегантов (ацетилсалициловая кислота и дипиридамол). Группу сравнения составили 40 пациенток с физиологически протекающей беременностью в сроке 6–33 недели.

Проведено исследование показателей функциональной активности тромбоцитов и базисных тестов коагулограммы.

Определение агрегационной функции тромбоцитов у пациенток было выполнено с применением основных, современных индукторов агрегации – адреналин, коллаген, аденозиндифосфат производства фирмы «Технология – Стандарт» (г. Барнаул, Российская Федерация).

Кроме того, проведено исследование спонтанной агрегации тромбоцитов (без применения индукторов агрегации).

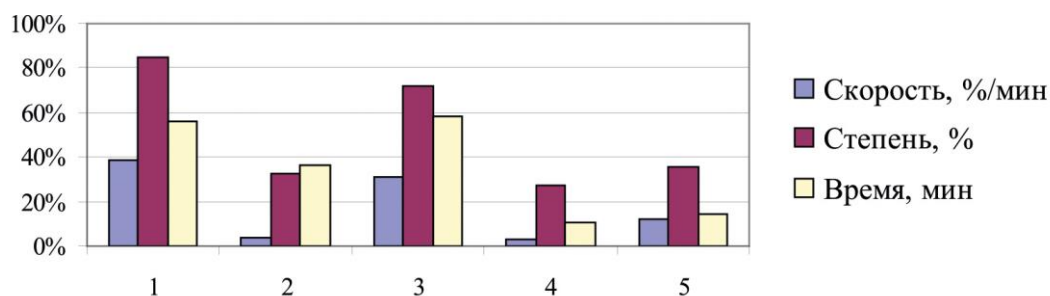
Исследование агрегационной функции тромбоцитов выполнено оптическим методом на анализаторе агрегации тромбоцитов AP 2110 ЗАО «СОЛАР» (Республика Беларусь). Преимуществом прибора является возможность обеспечения в измерительной ячейке агрегометра заданных стандартных условий термостатирования и перемешивания проб.

Базисные тесты коагулограммы АЧТВ, ПВ, ТВ, концентрация фибриногена и Д-димера выполнены на автоматическом анализаторе ABL 10 000 (США) с использованием реагентов Hemosil (США).

Нами было использовано четыре индуктора агрегации – АДФ двух концентраций 0,5 и 1,5 мкмоль/л, адреналин 5,0 мкмоль/л, коллаген 20 мкмоль/л и спонтанная агрегация.

Агрегатограмму оценивали по 3-м показателям – скорость агрегации (%/мин), степень агрегации (максимальная агрегация) (%) и время агрегации (мин).

Результаты исследования и обсуждение. На основании полученных результатов исследования выявлено нарушение спонтанной агрегации тромбоцитов и агрегации с минимальной концентрацией АДФ (0,5 мкмоль/л) в большинстве случаев (рисунок).



1. Спонтанная агрегация. 2. Адреналин, 5,0 мкмоль/л.
3. АДФ, 0,5 мкмоль/л. 4. АДФ, 1,5 мкмоль/л. 5. Коллаген, 20 мкмоль/л.

Рисунок – Нарушение показателей агрегационной функции тромбоцитов (%) у женщин с невынашиванием беременности (n=202)

Анализ критериев диагностической надежности данных параметров показал, что чувствительность для максимальной степени спонтанной агрегации тромбоцитов превышает 80%, для степени агрегации с адреналином – более 70%, что указывает на высокую вероятность их изменений у женщин с осложненным течением беременности. Так, увеличение скорости, степени и времени спонтанной агрегации тромбоцитов составили соответственно 39,0%; 84,8% и 55,8%, показатели с индуктором 0,5 мкмоль/л АДФ – соответственно 31,0%; 72,0 % и 58,1%. По данным авторов [3, 16] спонтанная агрегация тромбоцитов и агрегация с минимальной концентрацией АДФ является показателем гиперактивности тромбоцитов при скрытом риске развития тромботических осложнений.

Повышенные агрегационные свойства тромбоцитов, вероятно, могут отражать также дисфункцию эндотелия и наличие латентного воспалительного процесса в сосудистом русле. Так, у наблюдаемых нами пациенток хронические воспалительные заболевания органов малого таза наблюдались более чем у 1/3 беременных.

Результаты показателей агрегационной функции тромбоцитов у беременных женщин с невынашиванием в сравнении с таковыми пациенток с физиологически протекающей беременностью представлены в таблицах 1 и 2.

Таблица 1 – Показатели агрегационной функции тромбоцитов у беременных женщин 1-й группы и группы сравнения (M±m)

Индукторы агрегации тромбоцитов	Показатели агрегатограммы					
	Скорость агрегации, %/мин		Степень агрегации, %		Время агрегации, мин	
	1-я группа	группа сравнения	1-я группа	группа сравнения	1-я группа	группа сравнения
Спонтанная агрегация	1,8±0,14*	0,8±0,05	4,3±0,19*	1,8±0,06	8,5±0,23*	6,3±0,25
Адреналин, 5,0 мкмоль/л	10,5±0,32	11,6±0,05	73,4±1,30*	64,5±0,70	10,8±0,5*	6,2±0,35
АДФ, 0,5 мкмоль/л,	20,6±0,90*	14,5±0,71	40,9±1,34*	16,4±0,81	4,3±0,28*	1,2±0,08
АДФ, 1,5 мкмоль/л	28,6±0,94*	26,9±1,30	63,7±1,50*	32,6±2,42	7,4±0,51*	5,4±0,25
Коллаген, 20 мкмоль/л	7,3±1,35*	4,6±0,32	77,5±2,19*	66,4±0,68	9,3±0,29*	5,5±0,31*

Примечание: * – статистически значимые различия показателей между группами (p<0,01)

Как видно из таблицы 1, у беременных женщин с угрожающим ранним и поздним выкидышем выявлены различные нарушения активности тромбоцитов. Так, спонтанная агрегация тромбоцитов и агрегация с минимальной концентрацией АДФ (0,5 мкмоль/л) характеризуются высокой скоростью, повышенной максимальной агрегацией и удлинением времени агрегации в сравнении с пациентками группы сравнения. Адреналин-индуцированная агрегация тромбоцитов, агрегация с АДФ 1,5 мкмоль/л и с коллагеном у женщин 1-й группы отличались от таковых беременных группы сравнения повышенной степенью агрегации и удлинением времени.

Таблица 2 – Показатели агрегационной функции тромбоцитов у беременных женщин 2-й группы и группы сравнения (M±m)

Индукторы агрегации тромбоцитов	Показатели агрегатограммы					
	Скорость агрегации, %/мин		Степень агрегации, %		Время агрегации, мин	
	2-я группа	Группа сравнения	2-я группа	Группа сравнения	2-я группа	Группа сравнения
Спонтанная агрегация	2,0±0,18*	0,8±0,05	5,5±0,17*	1,8±0,06	9,2±0,20*	6,3±0,25
Адреналин 5,0 мкмоль/л	11,4±0,73	11,6±0,05	79,4±1,66*	64,5±0,70	10,9±0,32	6,2±0,35
АДФ, 0,5 мкмоль/л	25,7±0,68*	14,55±0,71	55,8±1,61*	16,4±0,81	6,3±0,21*	1,2±0,08
АДФ, 1,5 мкмоль/л	34,7±0,96*	26,9±1,30	78,7±2,02*	32,6±2,42	8,4±0,15*	5,3±0,25
Коллаген, 20 мкмоль/л	8,6±0,84*	4,6±0,32	84,4±1,74*	66,4±0,68	9,6±0,22*	5,5±0,31

Примечание: * – статистически значимые различия показателей между группами (p < 0,01)

Сравнительная оценка агрегации тромбоцитов у беременных женщин 2-й группы и группы сравнения показала, что степень спонтанной агрегационной способности тромбоцитов, а также максимальная агрегация с 0,5 и 1,5 мкмоль/л АДФ и коллагеном отличалась высокой скоростью, повышенной степенью и удлинением времени агрегации. Адреналин-индуцированная агрегация тромбоцитов отличалась высокой степенью и удлинением времени агрегации.

Таким образом, беременные женщины с угрожающим ранним и поздним выкидышем и с угрожающими преждевременными родами подвержены риску развития тромботических и тромбоэмболических осложнений.

Проведена сравнительная оценка показателей функциональной активности тромбоцитов между 1-й и 2-й группами беременных (таблица 3).

Таблица 3 – Сравнительная характеристика показателей агрегации тромбоцитов у беременных женщин 1-й и 2-й группы (M±m)

Индукторы агрегации тромбоцитов	Показатели агрегатограммы					
	Скорость агрегации, %/мин		Степень агрегации, %		Время агрегации, мин	
	1-я группа	2-я группа	1-я группа	2-я группа	1-я группа	2-я группа
Спонтанная агрегация	1,8±0,14	2,0±0,18	4,3±0,19	5,5±0,17*	8,5±0,23	9,2±0,20
Адреналин, 5,0 мкмоль/л	10,5±0,32	11,4±0,73	73,4±1,30	79,4±1,66*	10,8±0,54	10,9±0,32
АДФ, 0,5 мкмоль/л	20,6±0,90	25,7±0,68*	40,9±1,34	55,8±1,61*	4,3±0,28	6,3±0,21*
АДФ, 1,5 мкмоль/л	28,6±0,94	34,7±0,96*	63,7±1,50	78,7±2,02*	7,4±0,51	8,4±0,15*
Коллаген, 20 мкмоль/л	7,3±1,35	8,6±0,84	77,5±2,19	84,4±1,74*	9,3±0,29	9,6±0,22

Примечание: * – статистически значимые различия показателей между группами (p<0,05)

Анализ изменения параметров агрегации тромбоцитов показал, что у беременных женщин с угрозой преждевременных родов в сравнении с пациентками и угрозой выкидыша достоверное повышение степени спонтанной агрегации, с адреналином, с АДФ двух концентраций и коллагеном. Предполагается, что по мере увеличения срока гестации происходит повышение активности тромбоцитов и их агрегационных свойств, что необходимо учитывать при ведении таких пациенток.

Нарушение агрегационного состояния тромбоцитов учитывалось врачами-специалистами для выбора тактики проведения тромбопрофилактики и контроля ее эффективности.

Агрегационный потенциал тромбоцитов зависит не только от выраженности их агрегационных свойств, но и способности тромбоцитов к дезагрегации. Именно нарушение равновесия между механизмами агрегации и дезагрегации создает конечный про- и антиагрегантный эффект.

Наиболее часто с профилактической целью используются антиагреганты и НМГ, которые изменяют функциональную активность тромбоцитов, подавляя их агрегационную способность. Так ацетилсалициловая кислота ингибирует ключевой фермент синтеза тромбосана А₂, вызывающий спазм сосудов и агрегацию тромбоцитов, клопидогрел тиклопидин угнетают АДФ – зависимый путь агрегации тромбоцитов, дипиридамол пентоксифиллин являются блокаторами гликопротеиновых рецепторов Пб-Ша [17, 18].

Следует отметить, что проведение современной антикоагулянтной и антиагрегантной терапии невозможно без соответствующего лабораторного контроля. Анализ данных литературы показывает, что правильно подобранная контролируемая терапия обеспечивает профилактику тромбозов и предупреждает риск кровотечений [19–21]. Лабораторными тестами контроля антиагрегантов и НМГ являются показатели агрегационной функции тромбоцитов, позволяющие оценить их эффективность.

Проанализированы показатели агрегации тромбоцитов (таблица 4) у беременных до начала тромбопрофилактики (1-й и 2-й группы) и получивших профилактическое лечение антиагрегантами и НМГ (3-я группа).

Таблица 4 – Сравнительная характеристика показателей агрегации тромбоцитов у беременных женщин 1-й, 2-й и 3-ей групп (M±m)

Показатель/ группа		Индукторы агрегации				
		Спонтанная агрегация	Адреналин, 5,0 мкмоль	АДФ, 0,5 мкмоль	АДФ, 1,5 мкмоль/л	Коллаген, 20 мкмоль
Скорость агрегации, %/мин	1	1,8±0,14	10,5±0,32 ^a	20,6±0,90	28,6±0,94 ^a	7,3±1,35
	2	2,0±0,18	11,4±0,73 ^б	25,7±0,68	34,7±0,96 ^б	8,61±0,84
	3	1,7±0,18	6,3±0,36	20,9±0,91	17,4±1,30	7,4±2,42
Степень агрегации, %	1	4,2±0,19	73,4±1,30 ^a	40,9±1,34 ^a	63,7±1,50 ^a	77,5±2,19
	2	5,5±0,17	79,4±1,66 ^б	55,8±1,61 ^б	78,7±2,02 ^б	84,4±1,74
	3	4,4±0,20	31,8±3,18	32,5±1,88	47,4±2,35	73,5±3,81
Время агрегации, мин	1	8,5±0,23 ^a	10,8±0,54 ^a	4,3±0,28 ^a	7,4±0,51 ^a	9,3±0,29
	2	9,2±0,20 ^б	10,9±0,32 ^б	6,27±0,21 ^б	8,4±0,15 ^б	9,6±0,22
	3	4,4±0,20	7,1±0,37	2,2±0,29	4,9±0,33	8,7±0,34

Примечание: ^a – статистически значимые различия между показателями группы 1 и 3 (p<0,01);
^б – статистически значимые различия между показателями группы 2 и 3 (p<0,01)

В результате проведенного сравнительного анализа отмечено изменение показателей агрегатограммы под влиянием антиагрегантов и НМГ:

- достоверно уменьшилось время спонтанной агрегации тромбоцитов в 1-й и 2-й группах;

- скорость, степень и время адреналин-индуцированной агрегации достоверно снизились в 1-й и 2-й группах;

- степень агрегации тромбоцитов с минимальной концентрацией АДФ достоверно снизилась и сократилось время агрегации в 1-й и 2-й группах; скорость агрегации тромбоцитов во 2-й группе женщин сохранилась повышенной;

- скорость, степень и время агрегации тромбоцитов с субмаксимальной концентрацией АДФ достоверно снизились в 1-й и 2-й группах;

- агрегация тромбоцитов с коллагеном не изменилось в 1-й и 2-й группах.

Таким образом, под влиянием тромбопрофилактики изменяются все показатели адреналин-индуцированной агрегации тромбоцитов и агрегации тромбоцитов с применением субмаксимальной концентрации АДФ. Следовательно, лабораторными критериями эффективности тромбопрофилактики могут быть адреналин-индуцированная агрегация тромбоцитов и агрегация с применением АДФ в концентрации 1,5 мкмоль/л.

Стабильными остаются результаты спонтанной агрегации тромбоцитов и агрегации с коллагеном, которые могут свидетельствовать о стабильном нарушении синтеза естественных антикоагулянтов в сосудистой стенке у женщин с невынашиванием беременности.

Проведено исследование и оценка базисных тестов коагулограммы у беременных женщин 1-й, 2-й и 3-й групп и их сравнение с показателями пациенток с физиологически протекающей беременностью (таблица 5).

Таблица 5 – Показатели коагулограммы у беременных женщин 1-й, 2-й, 3-й групп и группы сравнения (M±m)

Показатели коагулограммы	Группы пациенток			
	1-я (n=61)	2-я (n=68)	3-я (n=40)	Группа сравнения (n=40)
АЧТВ, с	27,2±0,25 ^а	27,8±0,28 ^{б, г}	28,7±0,40 ^{в, г, д}	29,8±0,70
Ratio АЧТВ	1,0±0,01	1,0±0,02	1,0±0,02 ^д	1,1±0,03
ПВ, с	13,3±0,12	12,4±0,12 ^б	12,7±0,18 ^{г, д}	13,8±0,15
МНО	1,0±0,01	0,9±0,06 ^б	1,0±0,01 ^г	1,1±0,01
АФПК, %	108,8±1,40 ^а	109,0±1,60 ^б	107,7±2,01 ^д	97,8±3,10
ТВ, с	15,5±0,11 ^а	15,1±0,13 ^б	15,6±0,14 ^{г, д}	16,1±0,21
Фибриноген, г/л	5,2±0,16 ^а	5,6±0,11 ^б	5,3±0,11 ^{г, д}	4,5±0,11

Примечание: – статистически значимые различия показателей (p<0,05):

^а – между 1-й группой и группой сравнения; ^б – между 2-й группой и группой сравнения; ^в – между группы 1-й и 3-й группами; ^г – между 2-й и 3-й группами; ^д – между группой 3 и группой сравнения

У пациенток с угрожающим самопроизвольным выкидышем и угрожающими преждевременными родами отмечается достоверное укорочение АЧТВ, ТВ, повышение АФПК, увеличение концентрации фибриногена в сравнении с показателями пациенток с физиологической беременностью, что свидетельствует о повышении гемостатического потенциала крови у беременных женщин с невынашиванием.

Известно, что среди потенциально возможных маркеров активации свертывания крови наибольшее внимание уделяется определению Д-димера как маркера тромбин-плазминемии. Однако повышенное содержание Д-димера может отмечаться не только при тромботических состояниях, но и при состояниях с повышенным синтезом фибрина (инфекции, воспаление, наличие в крови ревматоидного фактора, волчаночного антикоагулянта, антифосфолипидных антител, заживление послеоперационных ран и др.). Поэтому высокая чувствительность этого теста сопровождается почти в 2 раза меньшей его специфичностью.

Проводя сравнительную характеристику ПВ и Д-димера пациенток 1-й и 2-й групп, выявлено, что у беременных с угрожающими преждевременными родами синдром гиперкоагуляции более выражен. Так у женщин 2-й группы отмечается укорочение ПВ (p<0,05) и повышение концентрации Д-димера (p<0,01) в сравнении с женщинами 1-й группы.

Под влиянием курса тромбопрофилактики (3-я группа) увеличилось АЧТВ в сравнении с показателями 1-й и 2-й групп женщин. У пациенток 2-й группы достоверно увеличилось ТВ, уменьшилась концентрация фибриногена и Д-димера, что свидетельствует о снижении риска тромботических и тромбоэмболических осложнений.

Однако у беременных женщин 1-й и 2-й групп в сравнении с пациентками с физиологической беременностью сохраняется укорочение АЧТВ, ТВ, повышенный уровень АФПК и концентрации фибриногена. У пациенток с угрожающими преждевременными родами остается укороченным ПВ и повышенный уровень Д-димера. Полученные результаты свидетельствуют о сохранении повышенного гемостатического потенциала крови у беременных женщин с невынашиванием.

Выводы:

1. Способность тромбоцитов к агрегации характеризует тромботический потенциал клеточного звена гемостаза, что имеет значение для оценки риска развития тромботических и тромбоэмболических осложнений.

2. Анализ критериев диагностической надежности параметров агрегации показал, что чувствительность для максимальной степени спонтанной агрегации тромбоцитов превышает 80%, для адреналин-индуцированной агрегации – 70%. Это указывает на высокую вероятность возникновения тромботических и тромбоэмболических осложнений у беременных женщин с невынашиванием.

3. В клинической практике исследование агрегационных свойств тромбоцитов у женщин с невынашиванием беременности является информативным показателем в плане принятия клинического решения о профилактике тромботических и тромбоэмболических осложнений антикоагулянтами и антиагрегантами.

4. Для лабораторного контроля эффективности тромбопрофилактики следует использовать показатели адреналин-индуцированной агрегации тромбоцитов и агрегации с субмаксимальной концентрацией АДФ.

5. Повышенная спонтанная агрегация тромбоцитов и агрегация с коллагеном могут свидетельствовать о дисфункции и повреждения эндотелия микроциркуляторного русла.

6. Под влиянием курса тромбопрофилактики у женщин с невынашиванием беременности отмечается положительная динамика показателей коагулограммы (АЧТВ, ПВ, Д-димера).

7. Выявление факторов риска и проведение профилактики тромботических и тромбоэмболических осложнений сохраняет баланс звеньев гемостаза и позволяет снизить частоту тромбозов и тромбоэмболий у женщин с невынашиванием беременности.

Литература

1. Шмаков, Р.Г. Основные современные принципы профилактики венозных тромбоэмболических осложнений в акушерстве / Шмаков Р.Г., Каримова Г.Н., Полушкина Е.С. // CONSILIUM medicum. – Т.19. №6, 2017. – С. 32–36.

2. Тромботические микроангиопатии в акушерской практике / А.Д. Макацария и др.]. М.: ГЭОТАР – Медиа, 2017.– 304 с.

3. Макацария А.Д., Бицадзе В.О. Тромботические состояния в акушерской практике. М.: Медицина.– 2001.– 703 с.

4. Момот, А.П. Проблема тромбофилии в клинической практике. Российский журнал детской гематологии и онкологии.– 2015.– 1.– С. 36–48.

5. Курлович, И.В. Беременность и тромбофилия: риски развития тромбоэмболических осложнений / И.В. Курлович, Дашкевич Э.В., Белуга М.В., Матач Е.А., Демидова Р.Н., Митрошенко И.В., Зубовская Е.Т., Т.Ю. Юркевич, Н.А. Бухвальд // Современные перинатальные медицинские технологии в решении проблем демографической безопасности: сборник научных трудов.– Минск, 2018.– Вып. 11. – С. 89–94.

6. Вавилова Т.В. Гемостазиология в клинической практике (пособие для врачей).– СПб.– Издательство СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, 2005. – 95 с.

7. Венозные тромбоэмболические осложнения в акушерстве и гинекологии / Озолина Л.А. [и др.] – М.: ГЭОТАР – Медиа, 2015.– 256 с.

8. Федоткина, Ю.А. Диагностическое и прогностическое значение Д-димера в клинике внутренних болезней / Федоткина Ю.А., Добровольский А.Б., Кропачева Е.С., Титаева В.Е., Панченко Е.П. Терапевтический архив.– 2003, – №12. – С. 1–5.

9. Зубаиров, Д.М. Молекулярные основы свертывания крови и тромбообразования / Д.М.Зубаиров. – Казань: ФЭН, 2000. – 304 с.

10. Кузник Б.И. Клеточные и молекулярные механизмы регуляции системы гемостаза в норме и патологии / Б.И. Кузник, Чита.– 2010. – 832 с.

11. Дмитриев, В.В. Практические вопросы клинической коагулологии / В.В. Дмитриев. – Минск: Беларуская навука, 2017.– 278 с.

12. Макацария, А.Д. Антифосфолипидный синдром / А.Д.Макацария, В.О. Бицадзе. Москва. – 2010. – 33 с.

13. Bates, S.M. A latex D-dimer reliably excludes Venous thromboembolism / S.M.Bates [et all]. – Arch. Intern. Med. – 2001. – N 161. – P. 447–453.
14. Зубовская Е.Т., Вильчук К.У., Курлович И.В., Дворников С.С., Комяк Д.И. Тромбоцитарная агрегатометрия в клинической практике: пособие для врачей.– Минск: ЧУП «Проня-Плюс», 2018.– 88 с.
15. Шитикова, А.С. Тромбоцитарный гемостаз.– СПб.– 2000.– 222 с.
16. Воскобой И.В., Семенов А.В., Киричук В.Ф. и соавт. Активность тромбоцитов и функциональное состояние эндотелия у больных с нестабильной стенокардией с благоприятными и неблагоприятными исходами // Кардиология. – 2002.– №9.– 4–11.
17. Королева Д.С., Деев В.А., Куповская С.И. и соавт. Определение функционально неактивных форм протромбина для контроля эффективности лечения антикоагулянтами непрямого действия // Лабораторная диагностика.– 2009.– №2 (48). – С. 3–7.
18. Баркаган З.С., Момот А.П. Диагностика и контролируемая терапия нарушений гемостаза. – М., 2001. – 285 с.
19. Вавилова Т.В. Антитромботическая терапия и методы ее лабораторного контроля (лекция) // Клин. лаб. диагностика.– 2004.– №12.– С. 21–32.
20. Момот А.П., Молчанова И.П., Батрак Т.А. и соавт. Референтные значения показателей системы гемостаза при физиологически протекающей беременности и после родоразрешения // Проблемы репродукции.– №1. – 2015. – С. 89–97.
21. Курлович, И.В. Агрегационная функция тромбоцитов у беременных женщин с наследственной тромбофилией, получающих низкомолекулярные гепарины / Курлович И.В., Матач Е.А., Зубовская Е.Т., Белуга М.В., Демидова Р.Н., Юркевич Т.Ю. // Медицинские новости. – 2019. – №7. – Минск. С. 57–60.

INFORMATION CONTENT OF HEMOSTATIC SYSTEM PARAMETERS AMONG WOMEN WITH MISCARRIAGE FOR CLINICAL DECISION-MAKING

**Kurlovich I., Beluga M., Zubovskaya E., Buryak D, Pankratova O.,
Vojnilovich T., Demidova R., Blyga Z., Zajceva D., Yurkevich T.**

*Republican Scientific and Practical Center «Mother and Child»,
Minsk, Republic of Belarus*

Summary. The article presents the significance of indicators of functional activity of platelets and coagulogram tests among 202 pregnant women with miscarriage in the dynamics of thromboprophylaxis.

It has been established that pregnant women with the threat of early spontaneous miscarriage and premature birth are at risk of developing thrombotic thromboembolic complications. The informativeness of the study of platelet aggregation has been proved, both with the use of modern aggregation inducers (adenosine diphosphate, adrenaline, collagen), and spontaneous platelet aggregation to make a clinical decision on thromboprophylaxis with anticoagulants and antiplatelet agents.

Laboratory criteria for the effectiveness of thromboprophylaxis are indicators of adrenaline-induced platelet aggregation and aggregation with a submaximal concentration of adenosine diphosphate. Under the influence of the preventive treatment course in women with miscarriage, a positive dynamic of coagulogram indices was revealed (activated partial thromboplastin time, prothrombin time, D-dimer).

Early detection of signs of increased activation of blood coagulation in women with complicated pregnancy can significantly increase the effectiveness of treatment.

The prophylaxis of thrombotic and thromboembolic complications allows maintaining the balance of hemostasis, which contributes not only to the prevention of thromboembolic complications, but also to the treatment of miscarriage.

Key words: hemostatic system, miscarriage, platelet aggregation, thromboprophylaxis.

Поступила 20.08.2020

МОРФО-ГИСТОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПЛАЦЕНТ У ЖЕНЩИН С НАРУШЕНИЯМИ УГЛЕВОДНОГО И/ИЛИ ЖИРОВОГО ОБМЕНА

**Курлович И.В.¹, Ващилина Т.П.¹, Прилуцкая В.А.²,
Семенчук В.Л.¹, Виктор С.А.¹**

¹ ГУ «Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя»,

² УО «Белорусский государственный медицинский университет,

г. Минск, Республика Беларусь

Резюме. В статье представлен ретроспективный анализ морфологических и гистологических особенностей плацент у женщин с нарушениями углеводного и/или жирового обмена.

Ключевые слова: беременность, плацента, сахарный диабет, ожирение.

Введение. По данным Всемирной организации здравоохранения в последние три десятилетия наблюдается значительный рост заболеваемости сахарным диабетом и ожирением, в том числе и среди женщин репродуктивного возраста. И сахарный диабет, и ожирение оказывают неблагоприятное влияние на течение и исходы беременности и родов, а сочетание нарушений углеводного и жирового обмена усугубляет течение беременности в связи с коморбидностью процесса. В формировании акушерских и перинатальных осложнений у беременных с нарушениями углеводного и жирового обмена важная роль принадлежит плацентарному комплексу, его пропускной способности и компенсаторным возможностям [1, 2, 3].

Цель работы: установить морфологические и гистологические особенности плацент у женщин с нарушениями углеводного и/или жирового обмена.

Материал и методы исследования. По результатам ретроспективного анализа 400 историй родов в сроке доношенной беременности по данным Республиканского научно-практического центра «Мать и дитя» за 2013–2019 гг. были сформированы 4 группы:

- группа 1 – беременные с сахарным диабетом (далее – СД) 1 типа и нормальным ИМТ (18,5–24,9) до беременности (n=155),
- группа 2 – беременные с СД 1 типа и с избыточной массой тела или ожирением (ИМТ \geq 25,0) до беременности (n=67),
- группа 3 – беременные с избыточной массой тела или ожирением до беременности без гестационного или прегестационного СД (n=113),
- группа 4 – беременные без нарушений углеводного и жирового обмена, с физиологически протекающей беременностью (группа сравнения, n=65).

Характеристика пациенток и их новорожденных исследуемых групп представлена в таблице 1.

Таблица 1 – Характеристика пациенток исследуемых групп и их новорожденных детей, Me (Q₂₅–Q₇₅) или n (%)

Показатели	Группа 1 (n=155)	Группа 2 (n=67)	Группа 3 (n=113)	Группа 4 (n=65)	Статистическая значимость результатов
Возраст, лет	27 (24–30)	28 (25–32)	30 (27–33)	30 (26–33)	U ₁₋₄ =3050; p<0,001 U ₂₋₄ =1692; p=0,027
Рост, см	165 (162–170)	164 (160–168)	165 (163–170)	167 (164–173)	U ₂₋₄ =1455; p=0,001
Масса тела до беременности, кг	60,0 (56,3–66,0)	72,8 (68,5–81,0)	91,0 (82,8–103,0)	60,0 (55,0–65,5)	U ₂₋₄ =285; p<0,001 U ₃₋₄ =25; p<0,001

Показатели	Группа 1 (n=155)	Группа 2 (n=67)	Группа 3 (n=113)	Группа 4 (n=65)	Статистическая значимость результатов
Индекс массы тела до беременности	22,3 (21,1–23,5)	26,9 (25,6–30,1)	33,2 (30,1–37,5)	21,6 (19,5–22,7)	$U_{1-4}=3761$; $p=0,003$ $U_{2-4}=0$; $p<0,001$ $U_{3-4}=0$; $p<0,001$
Первобеременные	77 (49,7%)	22 (32,8%)	39 (34,5%)	22 (33,9%)	$\chi^2_{1-4}=4,64$, $p=0,031$
Первородящие	99 (63,9%)	32 (47,8%)	63 (55,8%)	33 (50,8%)	–
Класс СД 1 типа:					
В	61 (39,4%)	24 (35,8%)			
С	31 (20,0%)	11 (16,4%)	–	–	–
Д	37 (23,9%)	18 (26,9%)			
F и/или R	26 (16,8%)	14 (20,9%)			
Помповая инсулинотерапия	36 (23,2%)	8 (11,9%)	–	–	–
Преэклампсия	18 (11,6%)	17 (25,4%)	38 (33,6%)	2 (3,1%)	$\chi^2_{2-4}=11,56$, $p<0,001$ $\chi^2_{3-4}=20,39$, $p<0,001$
Нарушение маточно-плацентарно-плодового кровотока по доплерометрии [4] перед родоразрешением, из них:					
– 1а степень,					
– 1б степень,	5 (3,2%)	2 (3,0%)	7 (6,2%)	5 (7,7%)	$\chi^2_{1-4}=4,13$, $p=0,042$ $\chi^2_{2-4}=14,46$, $p<0,001$ $\chi^2_{3-4}=4,98$, $p=0,026$
– 2 степень,	31 (20,0%)	25 (37,3%)	22 (19,5%)	3 (4,6%)	
– 3 степень	1 (0,6%)	1 (1,5%)	1 (0,9%)	0	
	1 (0,6%)	0	0	0	
Срок родоразрешения, дни	264 (260–268)	263 (259–267)	273 (268–280)	277 (273–281)	$U_{1-4}=1049$; $p<0,001$ $U_{2-4}=363$; $p<0,001$ $U_{3-4}=2799$; $p=0,011$
Родоразрешение:					
– через естественные родовые пути,	22 (14,2%)	8 (11,9%)	28 (24,8%)	38 (58,5%)	$\chi^2_{1-4}=45,25$, $p<0,001$ $\chi^2_{2-4}=31,45$, $p<0,001$ $\chi^2_{3-4}=20,07$, $p<0,001$
– кесарево сечение	133 (85,8%)	59 (88,1%)	85 (75,2%)	27 (41,5%)	
Масса новорожденных, г	3580 (3220–3880)	3710 (3270–4000)	3490 (3270–3850)	3510 (3310–3720)	$U_{2-4}=1644$; $p=0,015$
Длина новорожденных, см	52 (50–54)	53 (51–54)	52 (51–54)	53 (52–54)	–
Асфиксия при рождении	7 (4,5%)	3 (4,5%)	1 (0,9%)	0	–
Переведено на ИВЛ	11 (7,1%)	6 (9,0%)	1 (0,9%)	0	$p_{1-4}=0,019$ $p_{2-4}=0,015$
Переведено в ОИТР	38 (24,5%)	19 (28,4%)	3 (2,7%)	0	$p_{1-4}<0,001$ $p_{2-4}<0,001$

Примечание: – указаны только статистически значимые различия по сравнению с группой 4

Проведен анализ анамнестических данных (возраст, антропометрические показатели, паритет), течения беременности и родов, состояния новорожденного исследуемых групп, и влияния нарушений углеводного и жирового обмена на морфологические и гистологические особенности плацент.

Статистическую обработку материала выполнили с использованием статистической программы «STATISTICA 10». Нормальность распределения проверяли по результатам тестов Шапиро-Уилка и Колмогорова-Смирнова. Определяли долю (%), медиану (Me) и интерквартильный размах (Q_{25} – Q_{75}). Для сравнения независимых выборок с количественными показателями использовали непараметрический критерий Манна-Уитни (U). Для сравнения качественных показателей (долей) в группах использовали критерий χ^2 с поправкой Йетса на непрерывность. Для анализа взаимосвязи двух признаков был выполнен корреляционный анализ по Спирмену

с оценкой коэффициента корреляции (r_s). Статистически значимыми принимали различия при $p < 0,05$ [5].

Результаты исследования и обсуждение. При анализе анамнестических данных пациенток групп исследования (таблица 1) было выявлено следующее: средний возраст пациенток с СД (группы 1 и 2) был статистически значимо меньше по сравнению с группой 4 ($p < 0,05$), рост пациенток был меньше в группе 2 ($p < 0,01$); масса тела и индекс массы тела до беременности имели статистически значимые различия, что учитывалось при формировании исследуемых групп. Удельный вес первобеременных женщин в группе 1 был статистически значимо выше по сравнению с группой 4 ($p < 0,05$). У пациенток с нарушениями жирового обмена (группы 2 и 3) статистически значимо чаще беременность осложнялась преэклампсией: в 8,2 раза чаще в группе 2 и в 10,8 раз чаще в группе 3 по сравнению с группой 4, $p < 0,05$. По данным ультразвуковой доплерометрии, проведенной перед родоразрешением, нарушение маточно-плацентарно-плодового кровотока (МППК) было диагностировано статистически значимо чаще у пациенток с нарушением углеводного и/или жирового обмена по сравнению с группой сравнения: в группе 1 в 2,0 раза чаще, в группе 2 – в 3,4 раза чаще, в группе 3 в 2,2 раза чаще, $p < 0,05$.

Все пациентки исследуемых групп были родоразрешены в сроке гестации более 37 недель, однако средний срок родоразрешения в группе сравнения (группа 4) был статистически значимо больше, чем у пациенток с нарушениями углеводного и/или жирового обмена, $p < 0,001$. Более половины пациенток в группе 4 было родоразрешено через естественные родовые пути (38 (58,5%) пациенток), в группах 1, 2 и 3 данный показатель был статистически значимо меньше и составил 22 (14,2%), 8 (11,9%) и 28 (24,8%) пациенток соответственно, $p < 0,001$ (таблица 1).

При анализе антропометрических показателей новорожденных выявлено, что наибольшие значения массы тела новорожденных отмечались при наличии нарушений углеводного и жирового обмена у беременных женщин (группа 2, $p < 0,05$) при этом различий по росту среди новорожденных групп исследования выявлено не было, $p > 0,05$. Новорожденные от матерей с СД (группы 1 и 2) чаще рождались в состоянии асфиксии, чаще нуждались в переводе на искусственную вентиляцию легких (ИВЛ) и, как следствие, чаще переводились в отделение интенсивной терапии и реанимации (ОИТР) по сравнению с новорожденными группы 4, $p < 0,001$.

Проведен анализ морфо-гистологического исследования плацент в исследуемых группах. В таблице 2 представлены данные об общей площади и объеме плацент.

Таблица 2 – Общая площадь, толщина и объем плацент в исследуемых группах, Ме (Q_{25} – Q_{75})

Показатели	Группа 1 (n=155)	Группа 2 (n=67)	Группа 3 (n=113)	Группа 4 (n=65)	Статистическая значимость результатов
Общая площадь, см ²	325 (268–363)	330 (268–396)	313 (268–379)	311 (268–345)	–
Толщина, см	2,0 (2,0–2,0)	2,0 (1,9–2,5)	2,0 (2,0–2,5)	2,0 (1,5–2,0)	$U_{1-4}=4083$; $p=0,027$ $U_{2-4}=1724$; $p=0,039$ $U_{3-4}=2632$; $p=0,002$
Общий объем, см ³	650 (509–794)	691 (534–867)	678 (534–824)	565 (434–777)	$U_{1-4}=4053$; $p=0,023$ $U_{2-4}=1630$; $p=0,013$ $U_{3-4}=2771$; $p=0,007$

Примечание: – статистически значимых различий между группами не выявлено, $p > 0,05$

В группах исследования плаценты были сопоставимы по площади плацент, но имелись статистически значимые различия по толщине и их объему: наибольшие значения отмечались у пациенток с избытком массы тела/ожирением. При проведении

корреляционного анализа выявлена положительная корреляционная связь умеренной силы между размерами плаценты (площадь и объем) и массой новорожденных: $r_s=0,40$ и $r_s=0,37$ соответственно, $p<0,05$.

Гистологические особенности плацент сравниваемых групп представлены в таблице 3.

Таблица 3 – Гистологические особенности плацент исследуемых групп, n (%)

Показатели	Группа 1 (n=155)	Группа 2 (n=67)	Группа 3 (n=113)	Группа 4 (n=65)	Статистическая значимость результатов
1. Соответствие гестационному сроку:					
– плацента соответствует сроку гестации	130 (83,9%)	57 (85,1%)	102 (90,3%)	57 (87,7%)	–
– диссоциированное созревание	18 (11,6%)	8 (11,6%)	11 (10,8%)	8 (12,3%)	–
– задержка созревания плаценты	7 (4,5%)	2 (5,8%)	0	0	–
2. Инволютивно-дистрофические изменения, в том числе:					
– отек	15 (9,7%)	5 (7,2%)	11 (9,7%)	3 (4,6%)	–
– фиброплазия стромы ворсин	3 (1,9%) 2 (1,3%)	1 (1,5%) 1 (1,5%)	0 3 (2,7%)	0 0	
– избыток фибриноида в межворсинчатом пространстве	3 (1,9%)	1 (1,5%)	3 (2,7%)	2 (3,1%)	
– ишемия, некроз, инфаркты	3 (1,9%)	2 (3,0%)	7 (6,2%)	1 (1,5%)	
3. Компенсаторные реакции, в том числе:					
– ангиоматоз сосудов плаценты,	28 (18,1%)	12 (17,9%)	25 (22,1%)	3 (4,6%)	$\chi^2_{1-4}=5,78, p=0,016$ $\chi^2_{2-4}=4,55, p=0,033$ $\chi^2_{3-4}=8,27, p=0,004$
– гиперемия, полнокровие	21 (13,5%) 7 (4,5%)	8 (11,9%) 3 (4,5%)	11 (9,7%) 9 (8,0%)	2 (3,1%) 1 (1,5%)	
4. Инфекционно-воспалительные изменения					
	24 (15,5%)	8 (11,9%)	20 (17,7%)	9 (13,8%)	–

Примечание: – в таблице указаны только статистически значимые различия по сравнению с 4-й группой

У более 80% пациенток во всех группах исследования плацента соответствовала гестационному сроку, чуть более 10% пациенток имели диссоциированное развитие плаценты. Задержка созревания плаценты была выявлена только у пациенток с СД: у 7 (4,5%) пациенток в группе 1 и у 2 (5,8%) пациенток в группе 2. В таблице 4 представлено влияние диссоциированного созревания или задержки созревания плаценты на перинатальный исход новорожденных.

Таблица 4 – Распределение новорожденных по наличию асфиксии при рождении, перевода на ИВЛ и в ОИТР в зависимости от степени зрелости плаценты, n (%)

Показатель	Зрелая плацента (n=346)	Диссоциированное созревание/задержка созревания плаценты (n=54)
Асфиксия при рождении	9 (2,6%)	2 (3,7%)
Переведено на ИВЛ	14 (4,1%)	4 (7,4%)
Переведено в ОИТР	48 (13,9%)	12 (22,2%)

При наличие диссоциированного созревания или задержки созревания плаценты новорожденные чаще переводились на ИВЛ и ОИТР, но статистически значимых различий по данному признаку выявлено не было, $p>0,05$.

У пациенток с нарушением углеводного и/или жирового обмена чаще диагностировались инволютивно-дистрофические изменения в плаценте (отек, фиброплазия стромы ворсин, избыточное отложение фибриноида в межворсинчатом пространстве, очаги ишемии и некроза), но статистически значимых различий выявлено не было, $p > 0,05$. Наряду с описанными инволютивно-дистрофическими изменениями в плацентах у пациенток 1, 2 и 3 групп статистически значимо чаще выявлялись компенсаторно-приспособительные реакции (ангиоматоз сосудов, гиперемия, полнокровие терминальных ворсин): в группе 1 и 2 в 3,9 раза чаще, в группе 3 в 4,8 раза чаще по сравнению с группой 4, $p < 0,05$. Нами был рассчитан удельный вес инволютивно-дистрофических и компенсаторных изменений в плаценте в зависимости от наличия нарушений МППК по данным ультразвукового исследования, выполненного перед родоразрешением. Данные представлены в таблице 5.

Таблица 5 – Удельный вес инволютивно-дистрофических и компенсаторных изменений в плаценте у пациенток групп исследования в зависимости от наличия нарушений МППК, n (%)

Показатель	Нет нарушения МППК (n=296)	Есть нарушение МППК (n=104)	Статистическая значимость результатов
Инволютивно-дистрофические изменения	26 (8,8%)	8 (7,7%)	$\chi^2=0,02$, $p=0,890$
Компенсаторные изменения	58 (19,6%)	10 (9,6%)	$\chi^2=5,43$, $p=0,020$

При наличии нарушений МППК удельный вес инволютивно-дистрофических изменений в плаценте был сопоставим с группой без нарушений МППК, а удельный вес компенсаторных изменений в плаценте был в 2 раза ниже при наличии нарушений МППК, $p < 0,05$.

По наличию инфекционно-воспалительных изменений в плацентах в группах исследования не было выявлено статистически значимых различий, $p > 0,05$.

Заключение. Таким образом, по результатам проведенного морфогистологического анализа плацент у пациенток с нарушениями углеводного и/или жирового обмена можно сделать следующие выводы:

1. Наибольшие по объему плаценты отмечались у пациенток с избытком массы тела/ожирением; выявлена положительная корреляционная связь умеренной силы между размерами плаценты (площадь и объем) и массой новорожденных: $r_s=0,40$ и $r_s=0,37$ соответственно, $p < 0,05$. Таким образом, перспективным является изучение ультразвуковой плацентометрии как возможного информативного ультразвукового предиктора развития крупного плода.

2. При наличии диссоциированного созревания или задержки созревания плаценты новорожденные несколько чаще переводились на искусственную вентиляцию легких и в отделение интенсивной терапии и реанимации, но статистически значимых различий по данному признаку выявлено не было, $p > 0,05$.

3. У пациенток с нарушениями углеводного и/или жирового обмена в 3–9–4,8 раза чаще выявлялись компенсаторно-приспособительные изменения в плацентах.

4. Снижение в 2 раза компенсаторных изменений в плаценте при наличии нарушений маточно-плацентарно-плодового кровотока свидетельствует об истощении компенсаторных возможностей плаценты к сроку родов у женщин с нарушениями углеводного и/или жирового обмена.

Литература

1. Капустин Р.В. Патофизиология плаценты и плода при сахарном диабете / Капустин Р.В., Оноприйчук А.Р., Аржанова О.Н. и др. // Журнал акушерства и женских болезней. – 2018. – Т. 67. – No 6. – С. 79–92. doi: 10.17816/JOWD67679–92.

2. Исмаилов, С.И. Сахарный диабет и беременность. Проблемы и решения (Обзор) / С.И. Исмаилов, М.Т. Рахимджанова, С.Х. Ходжаева // Журнал теоретической и клинической медицины. – 2016. – № 4. – С. 64–70.

3. Diabetes and Pregnancy Evidence Based Update and Guidelines / European Association of Perinatal Medicine; ed. by M. Hod, M. Capparato. – Prague, 2006. – 51 p.

4. Медведев М.В. Основы доплерографии в акушерстве: практическое пособие для врачей / М. В. Медведев. – 2-е изд., доп. – М. : Реал Тайм, 2010. – 80 с.

5. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных / О.Ю. Реброва. – М.: Издательство Медиа Сфера, 2002. – 309 с.

HISTOLOGICAL FEATURES OF THE PLACENTA IN WOMEN WITH CARBOHYDRATE AND/OR FAT METABOLISM DISORDERS

Kurlovich I.¹, Vashchilina T.¹, Prilutskaya V.², Semenchuk V.¹, Victor S.¹

¹ Republican Scientific and Practical Center "Mother and Child",

² Belarusian State Medical University,

Minsk, Belarus

Abstract. The article presents a retrospective analysis of the morphological and histological features of the placenta in women with impaired carbohydrate and/or fat metabolism.

Key words: pregnancy, placenta, diabetes mellitus, obesity.

Поступила 15.10.2020

ОСЛОЖНЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ И ЖИЗНЕУГРОЖАЮЩИЕ СОСТОЯНИЯ В АКУШЕРСТВЕ

Курлович И.В.¹, Ровдо А.Г.¹, Белуга М.В.¹, Бурьяк Д.В.¹, Капора Т.Ч.¹,
Зубовская Е.Т.¹, Демидова Р.Н.¹, Юркевич Т.Ю.¹, Бобович А.А.²

¹ ГУ «Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя»,

² Государственный комитет судебно-медицинских экспертиз,

г. Минск, Республика Беларусь

Резюме. Представлены клинические случаи 27 беременных женщин, рожениц и родильниц группы высокого риска материнской смертности. Основными причинами жизнеугрожающих состояний явились преэклампсия тяжелой степени (40,7%), в том числе с HELLP-синдромом (3,7%), массивное акушерское кровотечение (40,7%), массивная тромбоэмболия легочной артерии (3,7%), экстрагенитальные заболевания (14,8%). Благодаря междисциплинарному взаимодействию врачей, высокотехнологичным методам диагностики и медикаментозной терапии удалось получить благоприятные результаты.

Ключевые слова: беременность, акушерские осложнения, жизнеугрожающие состояния.

Введение. Профилактика и снижение материнской заболеваемости и смертности – важнейшая задача здравоохранения [1–4]. Беременные женщины с тяжелыми акушерскими осложнениями составляют группу высокого риска материнской смертности. Согласно докладу 2019 года ММЕИГ (Межведомственная группа по оценке материнской смертности ООН, объединяющая ВОЗ, ЮНИСЕФ, ЮНФПА, Всемирный банк, Отдел народонаселения ООН) материнская смертность в мире остается высокой –

211 смертей на 100 тысяч живорождений. Эксперты подчеркивают, что большинство этих случаев можно было предотвратить.

Проведенное ВОЗ исследование причин более чем 60 тысяч случаев материнской смерти показало, что около 28% случаев смерти вызваны непрямыми причинами, то есть уже имевшимися медицинскими состояниями (диабет, малярия, ВИЧ, ожирение), усугубляемыми беременностью. Другими распространенными причинами являются: кровотечение – 27%; преэклампсия – 14%; сепсис – 11%; осложнения аборта – 8%; тромбы (эмболия) – 3%.

Кровотечения и венозные тромбоэмболии (ВТЭ) у женщин могут возникнуть во время беременности, в родах и в раннем послеродовом периодах [5]. Кровотечения часто связаны с гипотонией и разрывом матки в последовом и в послеродовом периодах, травмой мягких родовых путей, преждевременной отслойкой нормально расположенной плаценты, преэклампсией, внутриутробной гибелью плода, эмболией околоплодными водами и др. Отличием акушерских кровотечений является массивность и внезапность их возникновения, что требует срочного родоразрешения. Для акушерских кровотечений характерны острый дефицит объема циркулирующей крови (ОЦК), нарушение сердечной деятельности, выраженный болевой синдром, анемическая и циркуляторная гипоксемия, при этом, как правило, страдает плод.

Массивные кровотечения и ВТЭ нередко обусловлены комбинацией нескольких причин (аутоиммунная патология, болезни системы гемостаза, антенатальная гибель плода, миома и аномалии развития матки) практически всегда сопровождаются грубыми нарушениями системы гемокоагуляции и определяют уровень материнской смертности. Манифестации клинических проявлений, как правило, способствуют оперативные или диагностические вмешательства на матке, беременность и роды [5, 6].

В последнее время наблюдается увеличение частоты преэклампсии за счет тяжелых форм, чему способствует рост числа экстрагенитальных заболеваний в популяции женщин репродуктивного возраста: болезни почек, эндокринопатии, артериальная гипертензия, отягощенная наследственность по преэклампсии, анемия, наследственные тромбофилии, нарушение обмена веществ, в том числе жирового обмена, многоплодная беременность, тромбоцитопения, тромбоцитопатия, антифосфолипидный синдром (АФС), болезнь Виллебранда, апластическая анемия, лейкозы, варикозное расширение вен, гемангиомы органов малого таза и др. [7– 9].

К числу факторов риска венозных или артериальных тромбозов у беременных включают дисфункцию эндотелия и повышенную активацию тромбоцитов в микроциркуляторном русле с последующим развитием тромботической микроангиопатии (ТМА). Появление в кровотоке гиперактивных тромбоцитов свидетельствует об угрозе тромботических осложнений [9]. В процессе адгезии и агрегации тромбоцитов в сосудистом русле накапливаются биологически активные вещества, продукты деградации фибрина и фибриногена, фрагменты клеточных мембран, изменяющих суспензионную стабильность клеток, нарушается состояние кровообращения, реология крови, повышается ее вязкость не только в мелких сосудах, но и в сосудах более крупного калибра. Итогом этих процессов являются тромбозы и тромбоэмболии, функциональная недостаточность органов и систем. Повышенный риск ВТЭ может сохраняться в течение 12 недель после родов. Для контроля эффективности лечения показан мониторинг гемостаза [10–13].

Цель работы: провести анализ клинических случаев жизнеугрожающих состояний у беременных женщин, рожениц и родильниц.

Материалы и методы исследования. Проведен ретроспективный анализ 27 историй родов женщин с высоким риском материнской смертности, родоразрешенных на базе ГУ «РНПЦ «Мать и дитя» в 2016–2018 гг. Исследование включало в себя анализ анамнестических данных (паритет беременности и родов, рост, вес, наличие экстрагенитальной патологии), клинико-лабораторного и инструментального

обследования женщин с высоким риском материнской смертности, анализ структуры жизнеугрожающих состояний, сроков и методов родоразрешения, объемов оперативного вмешательства, сроков пребывания в отделении интенсивной терапии и объемов проведения интенсивной терапии.

Описание количественных признаков представлялось в виде медианы (Me) и границ интерквартильного отрезка (Q25%, Q75%). Описание качественных номинальных признаков давалось в виде абсолютных и относительных частот в процентах.

Результаты исследования и обсуждение. Основными причинами жизнеугрожающих состояний явились:

1. Преэклампсия тяжелой степени – в 11 (40,7%) случаях, в том числе в 1 (3,7%) случае с HELLP-синдромом.

2. Массивное кровотечение – в 11 (40,7%) случаях.

3. Массивная тромбоэмболия легочной артерии – в 1 (3,7%) случае.

4. Косвенные причины: экстрагенитальные заболевания – в 4 (14,8%) случаях.

Средний возраст пациенток составил 29 (27–32,5) лет. При анализе антропометрических данных средний вес составил 55 (51,5–61) кг, рост 167 (163–174,5) см, индекс массы тела (ИМТ) – 19,7 (18,7–21,4). Следует отметить, что только 2 (7,4%) пациентки имели избыточную массу тела (ИМТ 26), а у 14 пациенток (51,9%) имелся дефицит массы тела до беременности. Общая прибавка веса в среднем составила 12 (8–14) кг, патологическая прибавка в весе наблюдалась у 3 беременных.

Преэклампсия тяжелой степени в большинстве случаев развилась на фоне нормального (45,5%) и сниженного ИМТ (45,5%). При анализе экстрагенитальной патологии выявлено, что преэклампсия тяжелой степени развилась на фоне следующих заболеваний:

- в 3 (27,3%) случаях на фоне сахарного диабета 1 типа в стадии суб- и декомпенсации;

- в 5 (45,5%) случаях на фоне заболеваний почек: хронический пиелонефрит, мочекаменная болезнь, врожденные аномалии мочевыводящих путей (гипоплазия правой почки, неполное удвоение левой почки), диабетическая нефропатия;

- по одному (18,2%) случаю на фоне синдрома Жильбера, симптоматической артериальной гипертензии, варикозного расширения вен нижних конечностей, впервые возникшей во время беременности, тромботической тромбоцитопенической пурпуры и микроангиопатической гемолитической анемии.

Учитывая паритет родов (первородящие 81,8%), отсутствие в анамнезе привычного невынашивания, антенатальной гибели плода, показаний для углубленного обследования до беременности, в том числе наследственных тромбофилий, не было. Выявлены следующие осложнения протекания беременности у женщин с тяжелыми формами преэклампсии: ранний токсикоз (27%), анемия легкой и средней степени тяжести (54,5%), хроническая фетоплацентарная недостаточность (72,7%), синдром задержки развития плода (27%), антенатальная гибель плода (9,1%), хориоамнионит на фоне обострения хронического пиелонефрита (9%), тромбоз (9,1%).

Следует отметить, что пациентки с тяжелой преэклампсией предъявляли жалобы на головную боль (27,3%), рвоту (36,3%), заложенность носа (18,2%), боли в области правого подреберья (9,1%), чувство распирания в эпигастрии (9,1%), боль в грудном отделе позвоночника (9,1%), отсутствие набора веса в течение 2 недель (9,1%). Выраженные отеки наблюдались у одной (9,1%) пациентки, при углубленном обследовании диагностированы асцит и двухсторонний гидроторакс. Результаты наиболее часто исследуемых клинико-лабораторных показателей имели разнонаправленность и представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Клинико-лабораторные показатели у пациенток с тяжелой преэклампсией (n=11)

№ п/п	АД, мм рт.ст. С/Д	Белок в моче, г/л	Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$	Общий белок, г/л	АЛТ, Е/л	АСТ, Е/л	Билирубин, мкмоль/л	ЛДГ, Е/л	Креатинин, мкмоль/л	Д-димер, нг/мл	sO ₂ , %
1	150/100	14,6	104	42	21	32	10	625	85	453	97
2	170/100	3,5	263	57	16	18	2	428	105	–	90
3	150/100	0,1	90	48	11	21	17	440	65	–	88
4	176/116	20,8	240	57,5	40,2	27,1	23,3	656	77,7	1610	96
5	135/80	0,237	110	54	7	12	8	335	158	610	89
6	180/110	0,087	286	47	7	35	38	1196	46	3082	97
7	157/101	1,84	73	56	175	215	35	1001	59	1681	97
8	153/100	1,4	183	56	64	62	6	776	115	630	97
9	170/110	0,34	360	64	419	772	114	2038	59	1707	97
10	135/93	0,33	45	45	73	84	34	2735	121	–	95
11	170/110	16	175	62	10	21	11	528	62	1072	96

Первобеременные (72,7%) и первородящие (81,8%) преобладали в данной категории женщин. Большинство пациенток с тяжелой преэклампсией родоразрешены путем операции кесарево сечение (90,9%), показанием к операции явились нарастание тяжести преэклампсии и сопутствующая экстрагенитальная патология, у одной пациентки с антенальной гибелью плода роды проведены через естественные родовые пути. Досрочное родоразрешение в сроке гестации до 30 недель выполнено в 63,6%, в 36–39 недель – в 36,4% случаев.

В лечении преэклампсии придерживались основных положений: восстановление функций ЦНС с целью профилактики эклампсии; снятие генерализованного спазма сосудов; улучшение кровотока в жизненно важных органах, включая фетоплацентарную систему; выбор оптимального метода и срока родоразрешения; ведение самопроизвольных родов с эпидуральной анестезией, ранней амниотомией, укорочением второго периода родов (эпизио-, перинеотомия); проведение профилактики кровотечения в раннем послеродовом периоде.

Массивная кровопотеря стала причиной жизнеугрожающих состояний у 11 (40,7%) женщин: раннее и позднее послеродовое кровотечение – в 7 (25,9%) случаях, массивное внутрибрюшное кровотечение из правого тубного угла матки – в одном (3,7%) случае, массивное кровотечение при вращении плаценты – в 3 (11,1%) случаях.

Средний возраст данных пациенток составил 32 (30–34,5) года, ИМТ до беременности 20,2 (18,4–20,7). Следует отметить, что имеет значение паритет беременности и родов: большинство женщин (63,6%) имело 3 и более беременностей, 63,6% были повторнородящими.

К факторам риска развития кровотечения можно отнести перенесенные воспалительные заболевания органов малого таза (36,4%), перешеечная миома матки 10 см (9,1%), многоплодная беременность (27,3%), наступление беременности в

результате вспомогательных репродуктивных технологий (18,2%), анемия беременных (54,5%), угроза прерывания беременности (63,6%), преэклампсия (18,2%), аномалии расположения (27,3%) и инвазии плаценты (27,3%), оперированная матка (27,3%), тубэктомия в анамнезе (9,1%), хориоамнионит (9,1%), антенатальная гибель одного плода из двойни (9,1%).

Пациентки родоразрешены через естественные родовые пути в 6 (54,5%) случаях, путем операции кесарево сечение в 5 (45,5%) случаях. Показаниями к операции явились начавшиеся роды при многоплодной беременности (27,3%), дважды оперированная матка (27,3%), клиника острого живота с нестабильной гемодинамикой (9,1%), преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты (9,1%), вращение плаценты (18,2%), частичная отслойка центрально предлежащей плаценты (9,1%).

Объем кровопотери у пациенток представлен в таблице 2.

Таблица 2 – Кровопотеря при массивных акушерских кровотечениях

Масса тела перед родоразрешением, кг	ОЦК, мл	Объем кровопотери, мл	Кровопотеря, % ОЦК	Объем кровопотери, мл/кг
84	6300	2200	35	26,2
66	4950	4000	81	60,6
72	5400	4600	85	63,9
67	5025	2500	50	37,3
65,5	4912,5	4000	81	61,1
60	4500	2800	62	46,7
98	7350	2300	31	23,5
81	6075	2500	41	30,9
57	4275	3500	82	61,4
69	5175	2300	44	33,3
73	5475	2000	37	27,4

Анализируя данные из таблицы 2, видно, что средний объем кровопотери при массивных акушерских кровотечениях составил 2500 (2300; 3750) мл. Раннее послеродовое кровотечение (в течение 2 часов после родов) отмечалось у 2 (28,6%) пациенток, позднее – у 5 (71,4%) пациенток, при этом у 4 пациенток кровотечение развивалось в первые 24 часа после родов, у одной – на 5 сутки послеродового периода. Массивное внутрибрюшное кровотечение из правого трубного угла матки развилось у пациентки с ДХДА двойней после ЭКО в сроке гестации 30–31 неделя, с двусторонней тубэктомией в анамнезе и осложнилось развитием геморрагического шока, произошла антенатальная гибель одного из плодов.

Массивное кровотечение, связанное с вращением плаценты, наблюдалось у 3 пациенток, 2 беременные с дважды оперированной маткой, центральным предлежанием плаценты, у одной пациентки с привычным невынашиванием вращение плаценты произошло в интактную матку с низкой плацентацией.

Для остановки кровотечения в 2 (18,2%) случаях выполнена баллонная тампонада матки, в 6 (54,5%) случаях экстирпация матки, в 2 (18,2%) случаях надвлагалищная ампутация матки. Во всех случаях производилась массивная трансфузия препаратов крови, стабилизация гемодинамики и коррекция гемостаза.

У одной пациентки развилась массивная тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) в течение 3 часов после плановой операции кесарево сечение. Беременность у данной пациентки протекала на фоне эссенциальной тромбоцитемии (уровень тромбоцитов в крови колебался в пределах $660\text{--}811 \times 10^9/\text{л}$), герминогенной опухоли яичника, оперативного лечения в 21 неделю гестации. Следует подчеркнуть, что данная

пациентка всю беременность принимала терапию по профилактике ВТЭ (фрагмин 2500 ЕД/сут, кардиомагнил 75 мг/сут). При развитии клиники массивной ТЭЛА, проводились сердечно-легочная и церебральная реанимация, оперативный перевод в кардиологическое отделение для проведения тромболиза.

В 4 (14,8%) случаях причинами жизнеугрожающих состояний стали экстрагенитальные заболевания, течение которых во время беременности ухудшилось:

– некорректируемый врожденный порок сердца, сопровождающийся появлением одышки во время беременности и гипоксемией (sO₂ 80,5%, pO₂ 49,3 мм рт.ст.);

– опухоль височной области, проявившаяся клинически впервые в 1 периоде родов на фоне полного благополучия приступом тонико-клонических судорог с отсутствием пульса и дыхания, проводились сердечно-легочная и церебральная реанимация, диагностический поиск причины судорог и оперативный перевод в РНПЦ «Неврология и нейрохирургия»;

– аутоиммунная тромбоцитопения с критическим снижением тромбоцитов до 1×10^9 /л наблюдалась в 2 случаях. Предоперационная подготовка включала в себя пульс-терапию солумедролом, трансфузию тромбоконцентрата, кровопотеря во время операции кесарево сечение составила 500 и 600 мл. В одном случае в послеоперационном периоде развилось сильное носовое кровотечение, выполнена передняя тампонада носовых ходов. Во втором случае пациентка переведена в МНПЦ хирургии, трансплантологии и гематологии в связи с сохраняющимся критическим уровнем тромбоцитов.

Следует отметить, что средняя продолжительность пребывания женщин с жизнеугрожающими состояниями в стационаре в послеродовом периоде составил 10 (8; 13) койко-дней, продолжительность пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии – 6 (4; 7) койко-дней.

Заключение. Выявление причин жизнеугрожающих состояний у беременных, рожениц и родильниц, понимание патогенеза, а также роли тромботической микроангиопатии в их возникновении, выбор рациональной диагностики в ургентной и клинической ситуации, оптимальной тактики интенсивной терапии, уточнение сроков оперативного или консервативного лечения, анестезиологическое обеспечение, совместное действие врачей акушеров-гинекологов, анестезиологов-реаниматологов, кардиологов, гематологов, неврологов позволяет получить благоприятный результат. Этот неполный перечисленный перечень дает представление о сложности и важности данной проблемы в акушерско-гинекологической клинике.

Литература

1. Серов В.Н. и соавт. Неотложные состояния в акушерстве. Руководство для врачей / В.Н. Серов, Г.Т. Сухих, И.И. Баранов, А.В. Пырегов, В.Л.Тютюнник, Р.Г.Шмаков. – М.: ГЭОТАР-Медиа; 2011, 784 с.
2. Айламазян Э.К., Зайнулина М.С., Петрищев Н.Н. Роль тромбофилии в развитии акушерской патологии / Э.К. Айламазян, М.С.Зайнулина, Н.Н.Петрищев Н.Н. // Акушерство и гинекология. – 2007. – №5.– С. 38–42.
3. Момот А.П. Проблема тромбофилии в клинической практике / А.П. Момот // Российский журнал детской гематологии и онкологии. – 2015.– №1.– С. 37–48.
4. Расулова Г.Т., Рахматуллоева Д.М., Мардонова С.М. Анализ критических случаев, угрожающих жизни женщин: от внедрения методологии до извлечения уроков / Г.Т.Расулова, Д.М. Рахматуллоева, С.М. Мардонова // Акушерство и гинекология.– 2018.– № 4.– С. 342–346.
5. Оленев А.С. Кровотечение как причина несостоявшейся и состоявшейся материнской смертности в условиях мегаполиса / А.С.Оленев, Ю.Д. Вученович, В.А. Новикова, В.Е. Радзинский // Акушерство и гинекология.– 2019.– №3.– С. 9–19.
6. Шмаков Р.Г. Основные современные принципы профилактики венозных тромбоэмболических осложнений в акушерстве / Р.Г. Шмаков, Г.Н Каримова, Е.С.Полушкина // CONSILIUM MEDICUM.– 2017.– №6.– С. 32–36.
7. Marik PE, Plante LA. Venous thromboembolic disease and pregnancy N Engl J Med 2008; 359 (19): 2025–2033.
8. Коваленко В.Л., Подобед О.В. Клинико-морфологическая характеристика артериовенозной аномалии матки / В.Л. Коваленко, О.В. Подобед // Акушерство и гинекология.– 2008. – №5.– С. 43–45.

9. Макацария А.Д. Преэклампсия и HELLP-синдром как проявление тромботической микроангиопатии / А.Д. Макацария, С.В. Акиншина, В.О. Бицадзе // Акушерство и гинекология. – 2014. – №4. – С. 4–10.

10. Клигуненко Е.Н. Соотношение про- и противовоспалительных цитокинов у беременных в третьем триместре. / Е.Н. Клигуненко, А.О. Волков // Медицина неотложных состояний. – 2013. – №6. – С. 162–164.

11. Панкратова О.А. и соав. Современные возможности терапии тромбоэмболических осложнений у беременных женщин / О.А. Панкратова, И.В. Курлович, А.В. Панкратов, В.В. Тихоновец, Е.Т.Зубовская, В.В. Шумовец // Репродуктивное здоровье. Восточная Европа.– 2018.– том 8, № 2.– С. 187–191.

12. Жуковская С.В. Наследственные тромбофилии в программах вспомогательных репродуктивных технологий / С.В. Жуковская // Репродуктивное здоровье. Восточная Европа.– 2017.– том 7, № 2.– С. 267–268.

13. Alalaf SK, Jawad RK, Muhammad PR. Bemiparin versus enoxaparin thrombophylaxis following vaginal and abdominal deliveries: a prospective clinical trial/ BMC Pregnancy Childbirth 2015; Mar 28.

PREGNANCY COMPLICATIONS AND LIFE-THREATENING CONDITIONS IN OBSTETRICS

**Kurlovich I.V. ¹, Rovdo A.G. ¹, Beluga M.V. ¹, Buryak D.V. ¹, Kapora T.Ch. ¹,
Zubovskaya E.T. ¹, Demidova R.N. ¹, Yurkevich T.Yu. ¹, Bobovich A.A. ²**

¹ *Republican Scientific and Practical Center «Mother and Child»,*

² *State committee of forensic medical examinations,
Minsk, Republic of Belarus*

Abstract. Clinical cases of 27 pregnant women, women in labour and parturient women in the group of high risk of maternal mortality are presented. The main causes of life-threatening conditions were severe preeclampsia (40,7%), including HELLP-syndrome (3,7%), massive obstetric bleeding (40,7%), pulmonary embolism (3,7%), extra genital diseases (14,8%). Thanks to the interdisciplinary interaction of doctors, high-tech technologies and drug therapy, it was possible to obtain favorable results.

Key words: pregnancy, pregnant complications, life-threatening conditions.

Поступила 08.10.2020

ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ МЕТОДОВ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ НАСЛЕДСТВЕННЫХ ТРОМБОФИЛИЙ У БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН НА ОСНОВАНИИ ИСХОДОВ БЕРЕМЕННОСТИ И РОДОВ, СОСТОЯНИЯ ПЛОДА И НОВОРОЖДЕННЫХ

**Курлович И.В.¹, Белуга М.В.¹, Бурьяк Д.В.¹, Демидова Р.Н.¹,
Зубовская Е.Т.¹, Юркевич Т.Ю.¹, Матач Е.А.¹,
Богомолов А.Н.¹, Римашевский В.В.²**

¹ *ГУ «Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя»,*

² *ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования»,
г. Минск, Республика Беларусь*

Резюме. С целью оценки эффективности методов диагностики и лечения наследственных тромбофилий у беременных женщин выполнено проспективное исследование состояния плода, исходов беременности и родов, дана оценка эффективности методов диагностики и лечения у 150 пациенток и их 155 новорожденных детей.

Обязательным являлось исследование гемостаза во время беременности, родов, в послеродовом периоде, дополнительно определяли Д-димер, антитромбин III, тест на антифосфолипидный синдром и наследственные тромбофилии высокого риска.

Проведено ультразвуковое исследование и кардиотокография плода, нейросонография новорожденного. Выполнены исследования периферической крови и биохимического состава у новорожденного.

Проведение антикоагулянтной терапии во время беременности, перед родоразрешением и в послеродовом/послеоперационном периоде пациенткам с наследственными тромбофилиями способствует предотвращению тромбоэмболических осложнений и не оказывает негативного влияния на здоровье новорожденных.

Своевременная диагностика и эффективность лечения наследственных тромбофилий у беременных женщин позволяет предотвратить летальные исходы, пролонгировать беременность до доношенного срока в 127 (84,7%) случаях и минимизировать репродуктивные потери, которые составили 1,3 % (2) случаев.

Ключевые слова: наследственная тромбофилия, беременные женщины, новорожденные дети, эффективность диагностики и лечения.

Введение. Риск развития тромбоза у женщин с наследственными тромбофилиями существенно возрастает в результате воздействия «провоцирующих» факторов, одним из которых является беременность. Это происходит за счет: затруднения венозного возврата из-за сдавления сосудов растущей маткой; венозной атонии, вследствие гормональных перестроек; повышения коагуляционного потенциала крови [1–3].

Однако в то же время, полиморфизм генов, детерминирующих тромбофилии, обнаруживают и у здоровых пациенток, соматический и акушерский анамнез которых не отягощен [1, 4, 5]. Среди заболеваний с выраженным генетическим компонентом, развивающихся в ходе беременности, важнейшее место занимают преэклампсия (гестоз), являющаяся одной из основных причин перинатальной смертности и развития полиорганной недостаточности в акушерстве, и невынашивание беременности, встречающееся, по данным ВОЗ, в 15–20 % исходов всех беременностей [4, 6, 7].

Таким образом, прогнозирование развития, ранняя диагностика и профилактика таких осложнений гестации имеют важное медико-социальное значение. Выявление генетической предрасположенности к развитию венозных тромбоэмболических осложнений у акушерских пациенток позволяет своевременно применять методы профилактики и лечения, что способствует снижению материнской и перинатальной заболеваемости и смертности, а это, в свою очередь, позволит улучшить демографическую ситуацию.

Цель работы: дать оценку эффективности методов диагностики и лечения наследственных тромбофилий у беременных женщин на основании исходов беременности и родов, состояния плода и новорожденных.

Материал и методы исследования. Для решения поставленных задач было проведено проспективное исследование состояния плода, исходов беременности и родов у 150 женщин, находившихся под наблюдением в отделениях патологии беременных ГУ «Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя», выполнен анализ эффективности методов диагностики и лечения наследственных тромбофилий у пациенток и их 155 новорожденных детей.

Средний возраст беременных женщин составил $31,5 \pm 4,14$ года, из них 42 (28%) – возрастные первородящие (от 30 до 42 лет).

Обязательное исследование гемостаза во время беременности, родов, в послеродовом периоде включало в себя такие показатели коагулограммы как активированное частичное тромбоиновое время, протромбиновый индекс, протромбиновое время, международное нормализованное отношение, фибриноген. По показаниям обследование женщин дополнялось определением Д-димера, антитромбина III (АТ III), тестами на антифосфолипидный синдром и наследственные

тромбофилии высокого риска: мутация V фактора Лейден; мутация протромбина G20210A; дефицит АТ III; дефицит протеинов С и S, гомозиготная мутация МТНFR (С677 Т), гипергомоцистеинемия.

Проведено ультразвуковое исследование (УЗИ) и кардиотокография плода (КТГ), нейросонография (НСГ) новорожденного. Выполнены исследования периферического и биохимического показателей крови новорожденного. Статистическая обработка проводилась при помощи компьютерного программного обеспечения Microsoft Excel 2010.

Результаты исследования и обсуждение. Проведенный анализ УЗИ и КТГ плода у беременных женщин показал соответствие нормативным показателям согласно сроку гестации. Полученные результаты представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Среднее значение показателей доплерометрии у пациенток с наследственными тромбофилиями (n=148)

Показатели	Артерия пуповины M±SD	Средняя мозговая артерия плода M±SD	Маточная артерия	
			левая M±SD	правая M±SD
СДО	2,28±0,36	4,07±0,79	–	–
ПИ	0,83±0,14	1,44±0,33	–	–
ИР	0,56±0,05	0,75±0,05	0,47±0,14	0,49±0,12

Для оценки возможных рисков гиперкоагуляции проводилась доплерометрия с показателями индекса резистентности (ИР) сосудов маточно-плацентарной-плодовой системы. Среднее значение показателей ИР маточных артерий составило: левая/правая – 0,47±0,14/0,49±0,12, артерии пуповины – 0,56±0,05; средней мозговой артерии плода 0,75±0,05, что соответствовало нормативным показателям согласно сроку гестации. В 124 (83,7%) случаях нарушений маточно-плодово-плацентарного кровотока (МППК) не выявлено, в 24 (16,2%) – выявлены нарушения МППК различной степени выраженности. В 2-х случаях нарушения МППК сочетались с синдромом задержки развития плода 1–2 ст.

Основными критериями оценки эффективности проведенного лечения являлись исходы беременности и родов для матери и плода, которые представлены в таблице 2.

Таблица 2 – Исходы беременности и родов у пациенток

Оцениваемый показатель	Группа пациенток (n=150)
Продолжительность гестации, дни	264±20,1
Срочные роды, n (%)	127 (84,7%)
Преждевременные роды, n (%)	21 (14%)
Прерывание по медицинским показаниям, n (%)	2 (1,3%)
Роды через естественные родовые пути, n (%)	82 (54,6%)
Кесарево сечение, n (%)	66 (44,0%)
Масса новорожденных, г	3071,8±725,71
Оценка по шкале Апгар, баллы: в конце 1 минуты в конце 5 минуты (без учета новорожденных, подлежащих ИВЛ)	7,9±0,42 8,5±0,50
Объем кровопотери, мл при: – естественных родах – операции кесарево сечение	245,1±43,02 629,1±78,22

Пролонгирование беременности до доношенного срока отмечено в 84,7% (127) случаев, преждевременные роды произошли у 21 (14%) пациентки.

Родоразрешение через естественные родовые пути было проведено 82 (54,6%) пациенткам, оперативное родоразрешение выполнено 66 (44,0%) женщинам. В таблице 3 приведена структура показаний для оперативного родоразрешения.

Таблица 3 – Структура показаний для оперативного родоразрешения

Показания для родоразрешения путем операции кесарево сечение	Клиническая группа пациенток (n=66)	
	n	%
Оперированная матка (неполноценность рубца на матке)	29	43,9
Слабость родовой деятельности	8	12,1
Дистресс плода в родах	6	9,1
Тазовое предлежание плода	5	7,6
Преэклампсия	4	6,1
ХФПН, ХВГП, усугубление	4	6,1
Срок гестации	3	4,6
Отсутствие эффекта от родоиндукции	2	3
Аntenатальная гибель 1 плода из двойни	1	1,5
Поперечносуженный таз	1	1,5
Обострение герпетической инфекции	1	1,5
Хориоамнионит	1	1,5
ТЭЛА в анамнезе	1	1,5

Основными показаниями для родоразрешения путем операции кесарево сечение у пациенток являлись следующие: оперированная матка (неполноценность рубца на матке) – 43,9%, слабость родовой деятельности – 12,1%, дистресс плода в родах – 9,1%, тазовое предлежание – 7,6%, острая и хроническая внутриматочная гипоксия плода усугубившаяся в родах – 6,1%, преэклампсия – 6,1%.

Масса новорожденных при рождении составила $3071,8 \pm 725,71$ г., длина тела новорожденных детей составила $50,1 \pm 5,08$ см. В удовлетворительном состоянии без признаков асфиксии родилось 147 (94,8%) детей, асфиксия умеренной степени диагностирована у 8 (5,2%) новорожденных. К 5-й минуте состояние как удовлетворительное без признаков асфиксии оценивалось у 138 (89%) новорожденных, 17 (11%) детям потребовалось проведение интубации и искусственной вентиляции легких (ИВЛ). Всего в отделение анестезиологии и реанимации с палатами интенсивной терапии новорожденных (АРсПИТН) было переведено и находилось на ИВЛ – 29 (18,7%) детей. Основными причинами для проведения интенсивной терапии послужили: недоношенность, респираторный дистресс синдром (РДС), дыхательная недостаточность (ДН) – в 23 случаях, врожденная пневмония – в 6 случаях.

Объем кровопотери при родоразрешении пациенток через естественные родовые пути составил $245,1 \pm 43,02$ мл, во время операции кесарево сечение $629,1 \pm 78,22$ мл. Маточное кровотечение как осложнение родов и послеродового периода отмечено в 2-х случаях.

Состояние после рождения у 93 (60%) новорожденных от матерей с наследственными тромбофилиями, находящихся на длительной антикоагулянтной терапии, было удовлетворительным и им выставлен диагноз «Период адаптации». 62 (40%) ребенка были переведены на 2 этап выхаживания (из них 29 – в АРсПИТН), основанием для перевода послужила внутриутробная инфекция, церебральная ишемия.

Обследование новорожденных в первые сутки жизни проводилось согласно действующим клиническим протоколам. Исследование гемостаза осуществлялось

только в качестве дополнительной диагностики по показаниям при переводе на 2-й этап выхаживания. Учитывая относительно высокий удельный вес новорожденных, имевших осложнения периода адаптации (40%), высокий риск развития перинатальной заболеваемости у детей от матерей, длительно получавших антикоагулянтную терапию (ввиду тяжелой экстрагенитальной патологии), возникла необходимость исследования гемостаза в первые сутки жизни всем новорожденным от матерей, длительно получавших антикоагулянты в терапевтической дозировке.

Показатели общего и биохимического анализа крови новорожденных детей от матерей с наследственными тромбофилиями представлены в таблице 4 и 5.

Таблица 4 – Среднее значение показателей общего анализа крови у детей, рожденных пациентками с наследственными тромбофилиями (n=155)

Показатель	M±SD
Эритроциты $\times 10^{12}/л$	5,64±0,67
Гемоглобин, г/л	208,33±24,52
Гематокрит, %	59,73±9,43
Лейкоциты $\times 10^9/л$	23,27±7,40
Палочкоядерные нейтрофилы, %	4,11±2,11
Тромбоциты, $\times 10^9/л$	255,43±68,81

Таблица 5 – Среднее значение показателей биохимического анализа крови у детей, рожденных пациентками с наследственными тромбофилиями (n=155)

Показатель	M±SD
Общий белок, г	52,61±6,29
Альбумины, г/л	37,72±4,20
Глюкоза, ммоль/л	3,85±1,48
Мочевина, ммоль/л	3,45±0,97
Билирубин, мкмоль/л	35,85±28,43

Показатели общего и биохимического анализа крови у новорожденных детей не отличались от нормативных возрастных показателей.

НСГ проведена 92 (59,4%) новорожденным, по результатам которой у 9 (9,8%) новорожденных визуализировалось перивентрикулярное кровоизлияние. Кисты D и/или S сосудистого сплетения, перивентрикулярные и субэпендимальные кисты диагностированы у 21 (22,8%) новорожденного. Среди 38 (41,3%) новорожденных зафиксирована незрелость и/или перивентрикулярный отек головного мозга, что не является признаком заболевания. В единственном случае по данным НСГ определена стриарная васкулопатия новорожденного. Отсутствие патологии по результатам НСГ отмечено у 23 (25%) младенцев. Следует отметить, что изменения, выявленные при НСГ у всех новорожденных, не требовали проведения лечебных мероприятий и не влияли на течение периода адаптации.

В отделение АРСПИТН было переведено 29 (18,7%) новорожденных, основными причинами для проведения интенсивной терапии послужили: недоношенность, респираторный дистресс синдром, дыхательная недостаточность, врожденная пневмония. На второй этап выхаживания переведены 62 (41,3%) ребенка.

Низкомолекулярные гепарины (НМГ) с учетом анамнеза, степени риска наследственной тромбофилии получали 139 (92,7%) женщин с ранних сроков беременности, 11 (7,3%) пациенткам пролонгирование беременности осуществлялось на фоне приема лекарственных средств для агрегантной терапии (дипиридамола 25 мг 3 раза в сутки, кардиомагнил 75 мг в сутки).

На протяжении всей беременности 107 (71,3%) пациенток получали 2500 МЕ анти-Ха дальтепарина натрия или эквивалентные дозы надропарина кальция (0,3 мл), коррекция дозы не требовалась. При динамическом мониторинге за состоянием системы гемостаза 41 (27,3%) пациентке потребовалось проведение коррекции антикоагулянтной терапии (АКТ) с учетом массы тела пациентки, как в сторону увеличения дозы, так и снижения вплоть до отмены.

Индивидуальный дифференцированный подход к диагностике и лечению провели пациентке с дефицитом АТ III, которой в сроке 8–9 недель был диагностирован флеботромбоз илеофemorального, подколенного, берцовых сегментов левой нижней конечности. С учетом низких показателей активности АТ III в плазме крови, выраженного состояния тромботической готовности, высокого риска рецидивирования тромбозов беременность была прервана. С момента постановки диагноза пациентка получала дальтепарин в дозировке 10000 МЕ анти-Ха. После прерывания беременности на протяжении 2-х суток – надропарин в дозировке 1,2 мл, далее 0,6 мл с постепенным переходом на прием новых пероральных антикоагулянтов. В другом случае беременность завершилась на 21-й неделе путем операции малое кесарево сечение в связи с тотальной отслойкой нормально расположенной плаценты, HELLP-синдрома у пациентки с гетерозиготной мутацией V фактора Лейден.

Беременным женщинам проводилась АКТ в стационаре в среднем на протяжении $5,75 \pm 2,10$ суток перед родоразрешением с индивидуальным подбором дозы лекарственного средства и в зависимости от уровня гемостазиологических показателей. Отмену НМГ проводили за 10–12 часов до родоразрешения или с началом родовой деятельности.

В послеродовом/послеоперационном периоде на АКТ находилось 105 (70%) родильниц в среднем на протяжении $5,94 \pm 2,21$ суток.

Осложнения в послеродовом периоде такие, как субинволюция матки, постгеморрагическая анемия легкой степени, маточное кровотечение, гематометра, гематома влагалища после эпизиотомии, инфильтрат послеоперационного рубца, синдром системного воспалительного ответа, атония мочевого пузыря отмечены в 17 (11,3%) случаях.

Тромбоэмболические осложнения отмечены у 10 (6,7%) пациенток: ТЭЛА мелких ветвей легочной артерии; тромбоз притоков большой подкожной вены нижних конечностей; флеботромбоз илеофemorального, подколенного, берцовых сегментов нижней конечности; острый илеофemorальный тромбоз. Венозные тромбоэмболические осложнения развились у 5 беременных до установления диагноза и начала тромбопрофилактики.

Дети, рожденные от матерей, получавших НМГ в течение беременности, не имели гепарин-индуцированных осложнений. По результатам нейросонографии у 9 (5,8%) новорожденных визуализировались перивентрикулярные кровоизлияния, однако, эти изменения не потребовали оказания медицинской помощи детям и не влияли на течение периода адаптации.

Заключение. Таким образом, проведение антикоагулянтной терапии во время беременности, перед родоразрешением и в послеродовом/послеоперационном периоде пациенткам с наследственными тромбофилиями способствует предотвращению тромбоэмболических осложнений и не оказывает негативного влияния на здоровье новорожденных.

Своевременная диагностика и эффективность лечения наследственных тромбофилий у беременных женщин позволяет предотвратить летальные исходы, пролонгировать беременность до доношенного срока в 127 (84,7%) случаях и минимизировать репродуктивные потери, которые составили 1,3 % (2) случаев.

Литература

1. Капустин С.И. Молекулярные детерминанты наследственной тромбофилии: современное состояние и перспективы генодиагностики / С.И. Капустин, В.М. Шмелева, Ж.Ю. Сидорова // Вестник гематологии. – 2010. – VII (4). – С. 84–92.
2. Бицадзе В.О. Тромбофилия как важнейшее звено патогенеза осложнений беременности. / В.О. Бицадзе, А.Д. Макацария, Д.Х. Хизроева. // Практическая мед. – 2012. № 60. – С. 9–22.
3. Макацария, А.Д. Тромбозы и тромбоэмболии в акушерско-гинекологической клинике: молекулярно-генетические механизмы и стратегия профилактики тромбоэмболических осложнений / А.Д. Макацария, В.О. Бицадзе, С.В. Акиншина. – М.: ООО Медицинское информационное агентство, 2007. – 1064 с.
4. Капустин С.И. Молекулярные детерминанты наследственной тромбофилии: современное состояние и перспективы генодиагностики / С.И. Капустин, В. М. Шмелева, Ж. Ю. Сидорова // Вестник гематологии. – 2010. – VII (4). – С. 84–92.
5. Prospective study of homocysteine and MTHFR 677TT genotype and risk for venous thrombosis in a general population—Results from the HUNT 2 study. / Naess I.A. [et al.] // Br J Haematol – 2008. – Vol.141. – 529 p.
6. Selective testing for thrombophilia in patients with first venous thrombosis. Results from a retrospective family cohort study on absolute thrombotic risk for currently known thrombophilic defects in 2479 relatives. / Lijfering W.M. [et al.] // Blood. – 2009. – Vol. 113. – 5314 p.
7. Особенности аллельного полиморфизма генов, ассоциированных с повышенным тромбообразованием, у беременных с синдромом потери плода / Николаева А.Е. [и др.] // Педиатр – Том 6, № 1 – 2015.

EVALUATION OF THE EFFECTIVENESS OF METHODS FOR THE DIAGNOSIS AND TREATMENT OF HEREDITARY THROMBOPHILIA AMONG PREGNANT WOMEN BASED ON PREGNANCY AND CHILDBIRTH OUTCOMES, THE CONDITION OF THE FETUS AND NEWBORNS

Kurlovich I. ¹, Beluga M. ¹, Buryak D. ¹, Demidova R. ¹, Zubovskaya E.¹,
Yurkevich T. ¹, Matach E. ¹, Bogomolov A. ¹, Rymasheuski U.²

¹ *Republican Scientific and Practical Center «Mother and Child»,*

² *State educational establishment «Belarusian medical academy of postgraduate education»,
Minsk, Republic of Belarus*

Summary. In order to assess the effectiveness of methods for diagnosing and treating hereditary thrombophilia among pregnant women, a prospective study of the state of the fetus, outcomes of pregnancy and childbirth was carried out, the effectiveness of diagnostic and treatment methods was evaluated among 150 patients and their 155 newborns.

Mandatory was the study of hemostasis during pregnancy, childbirth, in the postpartum period; D-dimer, antithrombin III, antiphospholipid syndrome test and hereditary high-risk thrombophilia were additionally determined.

Ultrasound examination and cardiocography of the fetus, neurosonography of the newborn were performed. Performed studies of peripheral blood and biochemical composition of the newborn.

Anticoagulant therapy during pregnancy, before delivery and in the postpartum/postoperative period in patients with hereditary thrombophilia helps prevent thromboembolic complications and does not adversely affect the health of newborns.

Timely diagnosis and effectiveness of treatment of hereditary thrombophilia among pregnant women allows preventing deaths, prolonging pregnancy to full-term in 127 (84,7%) cases and minimizing reproductive losses, which amounted to 1,3% (2) cases.

Key words: hereditary thrombophilia, newborn children, pregnant women, the effectiveness of diagnosis and treatment.

Поступила 28.08.2020

ОСОБЕННОСТИ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ГИПОФИЗАРНО-ТИРЕОИДНОЙ И ИММУННОЙ СИСТЕМ, ЦИТОКИНОВОГО СТАТУСА ПРИ ДИСФУНКЦИИ ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН С НЕВЫНАШИВАНИЕМ

Курлович И.В., Белуга М.В., Скрипленок Т.Н., Зубовская Е.Т.,
Демидова Р.Н., Митрошенко И.В., Юркевич Т.Ю., Пашкевич Л.Н.

*ГУ «Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя»,
г. Минск, Республика Беларусь*

Резюме. Проведен анализ показателей гипофизарно-тиреоидной и иммунной систем, цитокинового статуса у 52 беременных женщин с привычным невынашиванием (1-я группа) и 37 женщин с физиологической беременностью (2-я группа). У 36 (69,2%) женщин 1-й группы отмечено наличие сочетанной гинекологической патологии (уреаплазмоз, уrogenитальный хламидиоз, кольпит, хронический цервицит и др.), патология щитовидной железы в виде гипотиреоза была у 15 (28,8%) пациенток. Различий в количестве тиреоидных гормонов и ТТГ у беременных сравниваемых групп не установлено ($p > 0,05$). Выявлен цитокиновый и иммунный дисбаланс у беременных с невынашиванием. Индексы биологической конверсии (свТ4/свТ3, свТ4/ТТГ и свТ3/ТТГ) у женщин 1-й группы достоверно превышали таковые показатели женщин 2-й группы.

Ключевые слова: беременные, тиреоидные гормоны, иммунитет, цитокины.

Введение. Своевременная диагностика осложненного течения беременности и репродуктивных потерь остается одной из важных медико-социальных проблем демографической безопасности. В структуре перинатальных потерь привычное невынашивание и неразвивающаяся беременность составляют более 50,0% всех беременностей [1]. Угроза выкидыша и неразвивающаяся беременность в 5,6 раза чаще встречается у женщин в первом триместре и в возрастной группе женщин 26–35 лет. Наиболее опасными в плане потери беременности являются 6–8 недель беременности [2]. Кроме того, осложненное течение беременности и привычное невынашивание являются одной из многочисленных причин преждевременных родов [3].

Большинство авторов придерживается многофакторной этиологии и генеза, приводящих к комплексу метаболических нарушений, обуславливающих потери беременности. Невынашивание может быть обусловлено иммунологическим (29%), инфекционным (27%), гормональным (15%), маточным (5%), генетическим (3%), гемостазиологическим и другими факторами [4, 5].

Среди причин осложненного течения беременности и репродуктивных потерь в первом триместре наиболее часто выявляются инфекционно-воспалительный фактор (73,75%) и гормональные нарушения (30,0%) [4, 5]. Высокие уровни провоспалительных цитокинов в периферической крови беременных женщин свидетельствуют о наличии текущих воспалительных процессов, влияющих на ранние этапы развития эмбриона [6, 7].

Анализ экстрагенитальной заболеваемости беременных показал, что в структуре гормональных нарушений преобладает патология щитовидной железы, а именно гипотиреоз [8].

По данным авторов [9] у женщин в первом триместре беременности субклинический гипотиреоз отмечался у 59,0%, аутоиммунный тиреоидит – у 21%, узловой зоб – у 8,0%, послеоперационный гипотиреоз – у 5,0% случаев. Некомпенсированный гипотиреоз приводит к выраженным осложнениям беременности и родов, которые проявляются анемией беременных, угрозой прерывания беременности, хронической фетоплацентарной недостаточностью, длительным

течением латентных инфекций урогенитального тракта. Гипотироксинемия любого происхождения имеет самые неблагоприятные последствия именно на ранних сроках беременности, причем от недостатка гормонов в большей степени страдает плод, чем мать. Доказано, что дефицит тиреоидных гормонов приводит к угнетению гуморального и иммунного ответа, метаболической активности макрофагов и стойкому понижению количества Т-лимфоцитов и их функциональной активности [10].

Цель работы: выявить особенности показателей гипотифарно-тиреоидной и иммунной систем с оценкой цитокинового статуса у беременных с невынашиванием ранних сроков.

Материал и методы исследования. Проведено комплексное клиническое и клиничко-лабораторное обследование 52 женщин с привычным невынашиванием беременности и угрожающим выкидышем (1-я группа), проходивших лечение в отделениях патологии беременных РНПЦ «Мать и дитя». Группу сравнения составили 37 женщин с физиологически протекающей беременностью (2-я группа).

Средний возраст беременных основной группы составил $30,60 \pm 0,52$ (17 – 46) лет, в группе сравнения – $29,24 \pm 0,79$ лет, средний срок гестации – $8,29 \pm 0,30$ недель, в группе сравнения – $12,04 \pm 0,07$ недели. Пребывание пациенток в стационаре составило в среднем 12,4 койко-дня (от 1 до 31 дня).

Клиничко-лабораторное обследование беременных женщин включало исследование общеклинического и биохимического анализа крови, показателей гипотифарно-тиреоидной и иммунной систем, цитокинового статуса. Гормоны щитовидной железы (ЩЖ) – свободный тироксин (свТ4), свободный трийодтиронин (свТ3), антитела к тиреоидной пероксидазе (АТПО), а также тиреотропный гормон (ТТГ) и уровень цитокинов определены методом ИФА. Популяционный и субпопуляционный состав лимфоцитов исследовали с помощью лазерной цитофлуориметрии на проточном цитофлуориметре FAS Sean 500 «Beckman Coulter» с использованием моноклональных антител с двойной и тройной меткой. Определяли содержание Т-лимфоцитов (CD3+), хелперно-индукторной (CD3+CD4+) и супрессорно-цитотоксической (CD3+CD8+) субпопуляций Т-лимфоцитов, естественных киллерных клеток (CD3– CD16+ CD56+). Уровень иммуноглобулинов исследовали иммунотурбидиметрическим методом на автоматическом биохимическом анализаторе «Конелаб-30».

Помимо количественной оценки показателей вычисляли соотношения (индексы) между гормонами, гормонов с уровнем цитокинов, клеточного и гуморального иммунитета.

Результаты исследования и обсуждение. Анализ экстрагенитальной заболеваемости показал, что патология щитовидной железы в виде гипотиреоза встречалась у 15 (28,8%) у беременных женщин с привычным невынашиванием, из них у 36 (69,2%) женщин выявлена сочетанная гинекологическая патология (уреаплазмоз, урогенитальный хламидиоз, кольпит, хронический цервицит и др.). Наличие сочетанной экстрагенитальной патологии способствует неполноценной имплантации и недостаточной инвазии трофобласта на ранних этапах гестации.

Сравнительная характеристика общеклинического анализа крови показала, что у женщин основной группы выявлено достоверное повышенное количество сегментоядерных нейтрофилов ($p < 0,05$) и моноцитов ($p < 0,05$), т.е. клеток, характеризующих фагоцитарную активность и неспецифический врожденный иммунитет. Абсолютная и относительная лимфоцитопения у беременных женщин основной группы ($p < 0,05$) свидетельствует о нарушении иммунологической реактивности организма.

Показатели гормонального спектра ЩЖ и ТТГ представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Показатели гипофизарно-тиреоидной системы у беременных женщин 1-й и 2-й групп (M±m)

Показатели	1-я группа	2-я группа	Достоверность различий, p
ТТГ, мМЕ/мл	1,47±0,16	1,96±0,27	
свТ4, нмоль/л	16,23±0,53	15,1±0,52	
свТ3, пмоль/л	3,23±0,13	3,56±0,13	
АТ ТПО, МЕ/мл	7,47±3,49	9,28±4,30	
свТ4/свТ3, усл. ед	5,55±0,41	4,24±0,40	0,05
свТ4/ТТГ, усл. ед	25,43±4,22	8,71±0,68	0,01
свТ3/ТТГ, усл. ед	5,55±1,22	2,12±0,26	0,05

Как видно из представленных в таблице 1 данных, достоверных различий в количестве тиреоидных гормонов и ТТГ у беременных женщин с невынашиванием в сравнении с женщинами с физиологически протекающей беременностью не выявлено.

Однако у беременных женщин 1-й группы в сравнении с женщинами 2-й группы уровень свТ3 оказался сниженным у 23 (44,2%). Уровень свТ4 у всех пациенток находился в пределах нормальных величин.

Анализируя представленные в таблице 1 индексы биологической конверсии (соотношения свТ4/свТ3, свТ4/ТТГ и свТ3/ТТГ) установлено, что у пациенток с невынашиванием они оказались достоверно повышенными в сравнении с женщинами с физиологической беременностью. Превалирование свТ4 над уровнем ТТГ может свидетельствовать о субклинических отклонениях в гормональной активности щитовидной железы. Преимущество свТ4 над свТ3 характеризует недостаточную функциональную активность свТ3 на периферии, обеспечивающего весь спектр метаболической активности.

Полученные результаты, по-видимому, можно оценить, как снижение действия тиреоидных гормонов на клеточном и субклеточном уровне и свидетельствуют о дисбалансе гипофизарно-тиреоидной системы у женщин с привычным невынашиванием и угрожающим выкидышем.

Показатели иммунограммы у беременных женщин представлены в таблице 2.

Таблица 2 – Показатели клеточного и гуморального звеньев иммунитета у беременных женщин 1-й и 2-й групп (M±m)

Показатели	1-я группа	2-я группа	Достоверность различий, p
CD3+ x10 ⁹ /л	1,30±0,06	1,18±0,05	
CD4+ x10 ⁹ /л	0,79±0,05	0,64±0,03	0,01
CD8+ x10 ⁹ /л	0,45±0,02	0,36±0,02	0,001
CD4+/ CD8+	1,77±0,08	1,72±0,08	
CD3–CD56+ x10 ⁹ /л	0,27±0,02	0,15±0,02	0,001
В-лимфоциты, CD19+x10 ⁹ /л	0,17±0,21	0,17±0,02	
IgA, г/л	2,08±0,10	2,14±0,16	
IgG, г/л	10,32±0,41	10,83±0,31	
IgM, г/л	1,20±0,09	1,31±0,09	

У беременных женщин основной группы имеется статистически значимое повышение абсолютного количества Т-хелперов (CD4+), повышение абсолютного количества цитотоксических CD8+ (p<0,05) и НК (натуральные киллерные клетки), p<0,001).

Для нормального развития беременности необходимо иммунологическое равновесие с преобладанием Т-хелперов, увеличение числа регуляторных клеток и снижение количества клеток с цитотоксической активностью CD3+CD8+ и NK. Повышенное количество цитотоксических лимфоцитов CD8+ и NK у матери, вероятно, способствует повреждению плода и прогрессированию его отторжения.

Иммунные изменения, происходящие во время беременности, многофакторные и формируются под действием сложных механизмов нейроэндокринной системы, системы цитокинов, молекул клеточной адгезии и многих других биологически активных веществ. Клетки иммунной системы матери играют важную роль в формировании иммунологической толерантности в системе «мать – плацента – плод».

При нормально протекающей беременности включаются механизмы иммуносупрессии матери, которые препятствуют повреждению и отторжению плода. Иммунологическое равновесие между беременной и плодом регулируется плацентой, являющейся активным барьером, распознающим и отвечающим на различные антигены. С одной стороны, увеличение NK оказывает положительное влияние на беременность, осуществляя иммунологический генетический надзор, с другой стороны, повышение их в периферической крови матери может препятствовать нормальному гестационному процессу.

Физиологическая беременность протекает с балансом, как Т-хелперов, так и числом регуляторных клеток (CD4+, CD25+). В децидуальной ткани преобладают иммунокомпетентные клетки с фенотипом CD3-CD16+CD56+ (естественные киллерные клетки, ЕКК), которые вырабатывают цитокины и не отвечают на отцовские антигены.

Проведено вычисление индексов (отношения) между показателями гипофизарно-тиреоидной и иммунной систем у беременных женщин 1-й и 2-й групп (таблица 3).

Таблица 3 – Сравнительный анализ индексов между показателями гипофизарно-тиреоидной и иммунной систем у беременных женщин 1-й и 2-й групп (M±m)

Отношения	Индексы		Достоверность различий, р
	1-я группа	2-я группа	
ТТГ/CD3+	1,23±0,16	1,66±0,14	
свТ4/CD3+	13,10±0,74	12,80±1,12	
свТ3/CD3+	2,47±0,18	3,01±0,24	
ТТГ/CD4+	2,30±0,34	3,06±0,23	
свТ4/CD4+	22,61±1,35	23,59±1,32	
свТ3/CD4+	4,45±0,34	5,56±0,40	<0,05
ТТГ/CD8+	4,06±0,68	5,44±0,43	
свТ4/CD8+	39,76±2,58	41,94±3,12	
свТ3/CD8+	7,88±0,57	9,89±0,73	<0,05
ТТГ/CD56+	7,13±1,18	13,06±1,03	<0,01
свТ4/CD56+	74,87±6,10	100,67±4,23	<0,01
свТ3/CD56+	15,64±1,37	23,73±2,01	<0,01
ТТГ/IgA	0,71±0,06	0,92±0,07	<0,05
свТ4/IgA	7,80±0,63	7,06±0,57	
свТ3/IgA	1,55±0,12	1,66±0,14	
ТТГ/IgG	0,14±0,11	0,18±0,12	
свТ4/IgG	1,57±0,13	1,39±0,11	
свТ3/IgG	0,31±0,02	0,33±0,02	
ТТГ/IgM	1,23±0,10	1,50±0,08	<0,05
свТ4/IgM	13,53±0,80	11,53±0,71	
свТ3/IgM	2,69±0,25	2,72±0,26	

Из таблицы 3 следует, что имеется определенная зависимость тиреоидной функции от показателей клеточного иммунитета. Так, у беременных женщин 1-й группы в сравнении с беременными 2-й группы индекс свТ3 к субпопуляциям Т-лимфоцитов достоверно был снижен, как к Т-хелперам, так и к цитотоксическим CD8+ и к NK. Индекс свТ4 был снижен только по отношению к ЕКК.

Отношение ТТГ к ЕКК у женщин основной группы было также снижено. Вызывает интерес, что только отношение ТТГ к IgA и к IgM оказалось сниженным. Известно, что IgA участвуют в рецидивирующих инфекциях, а IgM обуславливают первичный иммунный ответ на инфекцию. Возможно, снижение отношения ТТГ к IgA и к IgM у беременных с невынашиваем может свидетельствовать об определенной роли ТТГ в противoinфекционной защите.

Формирование иммунной системы зависит от биологической активности месенджеров – цитокинов. Они участвуют на самых ранних стадиях врожденного и адаптивного иммунного ответа, острого воспалительного процесса, поддерживают хроническое воспаление. Основными продуцентами цитокинов в зоне маточно-плацентарного комплекса являются клетки иммунной системы, как со стороны матери, так и со стороны плода.

Оценка цитокинового статуса у беременных женщин с привычным невынашиванием и у пациенток с физиологической беременностью проведена на основании исследования интерлейкинов (ИЛ) – ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-6 вычислены отношения гормонов ЩЖ и ТТГ к ИЛ (таблица 4, 5).

Таблица 4 – Концентрация интерлейкинов в сыворотке крови беременных женщин обследуемых групп (M±m)

Показатели, пг/мг	1-я группа	2-я группа	Достоверность различий, p
Интерлейкин – 2	7,85±1,43	2,22±0,77	<0,01
Интерлейкин – 4	31,59±2,48	18,55±0,78	<0,001
Интерлейкин – 6	1,23±0,17	0,45±0,08	<0,01
ИЛ4/(ИЛ-2+ИЛ-6), усл. ед.	3,48±0,28	6,95±0,58	<0,001

Как видно из представленных в таблице 4 данных, в основной группе беременных женщин уровень цитокинов статистически значимо превышал таковые результаты группы сравнения. Следовательно, изменение цитокинов и клеточного профиля на периферии может сопровождаться значительными локальными изменениями в системе «мать-плацента-плод». Субпопуляция Т-лимфоцитов зависит от функции цитокинов на всех стадиях их развития. Активированные Т-клетки памяти (CD4+, CD8+) способствуют повышенному синтезу цитокинов макрофагами.

Таблица 5 – Сравнительный анализ (соотношения) между показателями гипофизарно-тиреоидной системы и интерлейкинами у беременных женщин 1-й и 2-й групп (M±m)

Отношения	Индексы		Достоверность различий, p
	1-я группа	2-я группа	
ТТГ/ИЛ-2	0,92±0,14	0,86±0,07	
свТ4/ИЛ-2	11,71±1,65	6,80±0,62	<0,01
свТ3/ИЛ-2	2,31±0,31	1,60±0,12	<0,05
ТТГ/ИЛ-4	0,13±0,01	0,105±0,01	1,78
свТ4/ИЛ-4	0,23±0,03	0,81±0,07	<0,001
свТ3/ИЛ-4	0,10±0,01	0,19±0,02	<0,001

Отношения	Индексы		Достоверность различий, р
	1-я группа	2-я группа	
ТТГ/ИЛ-6	2,85±0,22	4,35±0,47	<0,01
свТ4/ИЛ-6	25,72±2,37	33,55±2,34	<0,05
свТ3/ИЛ-6	5,01±0,65	7,91±0,63	<0,01
ТТГ/[ИЛ4/(ИЛ-2+ИЛ-6)]	0,2±0,04	0,28±0,02	<0,05
свТ4/[ИЛ4/(ИЛ-2+ИЛ-6)]	4,66±0,44	2,17±0,18	<0,01
свТ3/[ИЛ4/(ИЛ-2+ИЛ-6)]	0,93±0,08	0,51±0,05	<0,01

Известно, что ключевой функцией ИЛ-2 является усиление и поддержание цитотоксической активности субпопуляций Т-лимфоцитов. Как следует из полученных результатов, абсолютное количество цитотоксической популяции Т-лимфоцитов у беременных женщин основной группы было повышено. Отношение тиреоидных гормонов к провоспалительному ИЛ-2 оказалось достоверно повышенным, а к провоспалительному ИЛ-6 и противовоспалительному ИЛ-4 – сниженным.

Индекс ТТГ по отношению к интерлейкинам оказался достоверно сниженным только к ИЛ-6 что, возможно, связано с воспалительным процессом и сниженным индексом ТТГ к IgA и к IgM.

Заключение. Результаты проведенных исследований свидетельствуют об особенностях состояния иммунной, цитокиновой и гипоталамо-гипофизарно-тиреоидной систем, характерных для женщин ранних сроков с невынашиванием и угрозой прерывания беременности. Несмотря на то, что беременные женщины с гипотиреозом имеют компенсированные показатели ТТГ и свТ4, по-видимому, из-за наличия хронических воспалительных процессов урогенитального тракта и соответственно нарушениях иммунного и цитокинового статуса, страдает периферическая конверсия тиреоидных гормонов. Таким образом, цитокиновый и иммунный дисбаланс, вызванный сопутствующими хроническими воспалительными заболеваниями урогенитального тракта, вносит свой вклад в нарушение гипоталамо-гипофизарно-тиреоидного гомеостаза.

Литература

1. Сидельникова В.М. Невынашивание беременности / В.М. Сидельникова. – Москва: «Медицина», 2011.-176 с.
2. Курлович И.В. Современный взгляд на проблему невынашивания беременности ранних сроков / Курлович И.В. Вильчук К.У., Белуга М.В., Зубовская Е.Т., Митрошенко И.В., Юркевич Т.Ю., Демидова Р.Н., Виктор С.А. // Современные перинатальные медицинские технологии в решении проблем демографической безопасности: сб. научн. тр. Минск, 2016. – Вып.9 – С. 70–77.
3. Марковская Т.В. Факторы риска преждевременных родов / Т.В. Марковская, С.И. Михалевич, В.Л. Силява, Л.Ч. Недень и др. Современные перинатальные медицинские технологии в решении проблем демографической безопасности: сб. научн. тр. Минск, 2017. – Вып. 10.– С. 75–79.
4. Айрапетов, Д.Ю. Этиологические факторы привычного выкидыша / Д.Ю. Айрапетов // Акушерство и гинекология. – 2011. – №8.– С. 102–106.
5. Курлович И.В. Диагностика нарушений иммунного механизма у женщин с осложненным течением беременности и репродуктивными потерями / И.В. Курлович, К.У. Вильчук, М.В. Белуга, Е.Т. Зубовская, Т.Ю. Юркевич, И.В. Митрошенко, Р.Н. Демидова / Современные перинатальные медицинские технологии в решении проблем демографической безопасности: сб. научн. тр. Минск, 2018. – Вып. 11 – С 84– 88.
6. Александрова, Н.В. Ранние этапы становления системы мать-плацента-плод / Н.В. Александрова, О.Р. Баев // Акушерство и гинекология. – 2011. – №8.– С. 4–10.
7. Etiology of recurrent pregnancy loss in women over the age of 35 years / Kerri Marquard, Lynn M. Westphal, Amin A. Milki // Original Research Article Fertility and Sterility. – 2010. – Vol. 94. – P. 1473–1477.
8. Аликенова Л.З. Особенности функции щитовидной железы во время беременности: обзор литературы / Л.З. Аликенова, М.Ж. Еспенбетова, К.Ш. Амренова, С.Б. Амальгединова // Наука и Здравоохранение, 2015. – №1. – С. 13–21.
9. Малахова Ю.И. Взаимосвязь иммунной и липидтранспортной системорганизма при дисфункции щитовидной железы. Автореф. дисс. канд. Курган, 2012. – 20 с.
10. Зуева О.М., Малахова Ю.И. К патогенезу иммунной недостаточности при дисфункции щитовидной железы / О.М. Зуева, Ю.И. Малахова // Омский научный вестник, 2013.– №2 (124). – С. 8–12.

FEATURES OF INDICATORS OF THE HYPOPHYSICAL-THYROID AND THE IMMUNE SYSTEMS, CYTOKINE STATUS IN THYROID DYSFUNCTION IN PREGNANT WOMEN WITH RECURRENT MISCARRIAGE

Kurlovich I., Beluga M., Skriplenok T., Zubovskaya E., Demidova R., Mitroshenko I., Yurkevich T., Pashkevich L.

*Republican Scientific and Practical Center «Mother and Child»,
Minsk, Republic of Belarus*

Summary. The analysis of indicators of the pituitary-thyroid and immune systems, cytokine status in 52 pregnant women with recurrent miscarriage (group 1) and 37 women with physiological pregnancy (group 2) was carried out. In 36 (69,2%) women of the 1st group, the presence of combined gynecological pathology (ureaplasmosis, urogenital chlamydia, colpitis, chronic cervicitis, etc.) was noted, thyroid pathology in the form of hypothyroidism was in 15 (28,8%) patients. Differences in the amount of thyroid hormones and TSH in pregnant women of the compared groups were not found ($p > 0,05$). Revealed cytokine and immune imbalance in pregnant women with miscarriage. The biological conversion indices ($fT4/fT3$, $fT4/TSH$ and $fT3/TSH$) in women of the 1st group were significantly higher than those of women in the 2nd group.

Key words: pregnant women, thyroid hormones, immunity, cytokines.

Поступила 28.08.2020

ТАКТИКА РОДРАЗРЕШЕНИЯ ЖЕНЩИН С ВРАСТАНИЕМ ПЛАЦЕНТЫ

Курлович И.В., Ващилина Т.П., Гошкевич Е.А., Сушкова О.С.

*ГУ «Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя»,
г. Минск, Республика Беларусь*

Резюме. В статье описаны современные подходы к тактике оперативного родоразрешения женщин с вращением плаценты. Проведен сравнительный анализ исходов беременности и родов у женщин с применением и без применения рентгенэндоваскулярных технологий при родоразрешении. В проспективное исследование включены 45 женщин с предлежанием плаценты и рубцом на матке с вращением, госпитализированные в ГУ «Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя» за 2019–2020 гг.

Ключевые слова: кесарево сечение, метропластика, гистерэктомия, вращение плаценты, эндоваскулярные технологии.

Введение. Вращение плаценты чрезвычайно серьезное осложнение беременности, сопряженное с риском массивного маточного кровотечения, являясь одной из основных причин развития критических состояний, относящихся к предотвратимым материнским потерям «near miss», а также материнской смертности при неверно выбранной тактике ведения и родоразрешения беременных. Из года в год наблюдается неуклонный рост указанной патологии. Частота вращающейся плаценты варьирует от 0,04% до 0,2% всех родов [1]. Вращение плаценты является наиболее

распространенной причиной гистерэктомии при абдоминальном родоразрешении в развитых странах, достигая 47% [2].

Выделяют следующие морфологические варианты врастания плаценты, классифицируемые по глубине проникновения хориальных ворсин в миометрий: placenta accreta (поверхностная инвазия), placenta increta (глубокая инвазия), placenta percreta (прорастание) [3]. Избежать гистерэктомии и провести органосохраняющую реконструктивно-пластическую операцию – важная задача современного акушерства. В настоящее время разработаны технологии, направленные на органосохраняющие операции при нарушениях плацентации, что стало возможным с усовершенствованием оперативной техники путем внедрения эндоваскулярных технологий [4].

В связи с возрастающей частотой врастания плаценты в последнее десятилетие возникла необходимость разработки комплексного подхода и алгоритма в диагностике и тактике оперативного родоразрешения беременных с врастанием плаценты, которые должны включать как методы предотвращения и остановки кровотечения, так и инновационные хирургические техники.

Цель работы: сравнить исходы родоразрешения пациентов с предлежанием плаценты и рубцом на матке с применением рентгенэндоваскулярных технологий и без применения.

Материалы и методы. В проспективное исследование включены 45 беременных с предлежанием плаценты и рубцом на матке с врастанием (2019–2020 гг.). Все пациенты были разделены на две группы. В I группу (основная группа) вошли 34 женщины, у которых родоразрешение осуществлялось с применением инновационных рентгенэндоваскулярных технологий в Государственном учреждении «Минский научно-практический центр «Хирургии, трансплантологии и гематологии», во II группу (группа сравнения) – 11 женщин, у которых родоразрешение осуществлялось без применения инновационных рентгенэндоваскулярных технологий.

При применении рентгенэндоваскулярных технологий операционный этап включал:

1. Выполнение нижнесрединной лапаротомии с обходом пупка.
2. Визуальная оценка грыжевого выпячивания, глубины и площади распространения врастания плаценты.
3. Выполнение кесарева сечения в области дна матки (донное или корпоральное), извлечение плода, лигирование пуповины без отделения последа и низведение пуповинного остатка в полости матки.
4. Ушивание разреза на матке в области дна.
5. При выявлении интраоперационно признаков врастания плаценты только в области послеоперационного рубца осуществлялась временная окклюзия подвздошных сосудов с последующей органосохраняющей реконструктивно-пластической операцией.
6. Выполнение транзиторной ишемизации матки путем перевязки маточных артерий с целью дополнительного гемостаза по показаниям.
7. Выполнение внутриматочной тампонады с помощью баллона Бакри при органосохраняющей операции с целью дополнительного гемостаза.
8. Ушивание раны на матке.
9. Выполнение хирургической стерилизации путем лигирования и иссечения маточных труб.
10. При выявлении интраоперационно признаков врастания в заднюю стенку матки проводилась эмболизация маточных артерий, баллонная окклюзия подвздошных артерий с последующей гистерэктомией.
11. Проведение аутогемотрансфузии интраоперационно отмытыми эритроцитами.

12. Осуществление визуального контроля за целостностью мочевого пузыря путем наполнения стерильной жидкостью с целью исключения скрытых дефектов задней стенки мочевого пузыря.

13. Выполнение экскреторной урографии интраоперационно для исключения травмы мочеточников после гистерэктомии.

14. Контроль гемостаза. Послойное ушивание передней брюшной стенки.

Группы сопоставимы по возрасту, росту, массе тела, статистически значимых отличий в показателях выявлено не было.

Статистическую обработку материала выполнили с использованием статистической программы «STATISTICA 10». Определяли долю (%), медиану (Me) и интерквартильный размах ($Q_{25}-Q_{75}$). Для сравнения независимых выборок с количественными показателями использовали непараметрический критерий Манна-Уитни (U). Для сравнения качественных показателей (долей) в группах использовали критерий χ^2 .

Результаты и обсуждение. Средний срок родоразрешения Me ($Q_{25}-Q_{75}$) в I группе составил 36,0 (35,0–37,0) недель, во II группе – 35,0 (32,0–38,0) недель, при проведении сравнительного анализа не было выявлено статистически значимых отличий в показателях срока родоразрешения пациентов анализируемых групп ($p=0,731$; $U_{M-W}=173,5$).

Исходы беременностей у пациентов анализируемых групп представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Исходы беременностей у пациентов анализируемых групп, абс. (%)

Срок и экстренность родоразрешения	I группа, n=34	II группа, n=11	Статистическая значимость результатов
Преждевременные роды	21 (61,8%)	7 (63,6%)	$\chi^2=0,01$, $p=0,911$
Срочные роды	13 (38,2%)	4(36,4%)	
Экстренное кесарево сечение	9 (26,5%)	5 (45,5%)	$\chi^2=1,39$, $p=0,237$
Плановое кесарево сечение	25 (73,5%)	6 (54,5%)	

В I группе удельный вес преждевременных родов составил 61,8%, срочных родов – 38,2%, во II группе – 45,5% и 54,5% соответственно. Родоразрешение в плановом порядке в I группе составило 73,5% , во II группе 54,5%, в экстренном порядке – 26,5% и 45,5% соответственно. Показаниями к экстренному родорозрешению явились: кровотечение, начало регулярной родовой деятельности, преждевременное излитие околоплодных вод.

Анализ неонатальных исходов показал, что в I группе преобладают недоношенные новорожденные 21 (61,8%). Высокий удельный вес рождения недоношенных новорожденных связан с досрочным родоразрешением беременных женщин с установленным диагнозом встарания плаценты. Несвоевременное родоразрешение может быть причиной массивного кровотечения и возможной гибели матери и плода.

Средняя масса тела новорожденных Me ($Q_{25}-Q_{75}$) в I группе составила 2829,0 (2296,0–3128,0) грамм, во II группе – 2700,0 (1630,0–3000,0) грамм, при проведении сравнительного анализа не было выявлено статистически значимых отличий в показателях массы тела новорожденных ($p=0,204$; $U_{M-W}=138,5$).

Структура оперативного вмешательства у пациентов с рубцом на матке и предлежанием плаценты в анализируемых группах представлена в таблице 2.

Таблица 2 – Структура и удельный вес оперативного вмешательства по группам, абс. (%)

Структура оперативного вмешательства	I группа, n=34	II группа, n=11
Реконструктивно-пластические органосохраняющие операции	18 (53,0%)	5 (45,4%)
Надвлагалищная ампутация матки	3 (8,8%)	4 (36,4%)
Экстирпация матки	13 (38,2%)	2(18,2%)

Анализируя данные, представленные в таблице, было выявлено, что у 13 (38,2%) женщин из 34 (родоразрешенных с использованием рентгенэндоваскулярных технологий) при родоразрешении была выполнена экстирпация матки, у 3 (8,8%) – надвлагалищная ампутация матки, у 18 (53,0%) – органосохраняющая реконструктивно-пластическая операция. Во II группе у 2 (18,2%) женщин из 11 (родоразрешенных без использование рентгенэндоваскулярных технологий) выполнена экстирпация матки, у 4 (36,4%) – надвлагалищной ампутацией матки, у 5 (45,4%) женщин была выполнена органосохраняющая реконструктивно-пластическая операция.

В 6 случаях имело место врастание плаценты в заднюю стенку мочевого пузыря и в следствии этого в ходе операции имело место спонтанное вскрытие задней стенки мочевого пузыря с последующим ее ушиванием. С целью контроля целостности мочевого пузыря осуществлялось интраоперационно нагнетание стерильной жидкости в полость мочевого пузыря. Также интраоперационно проводилась экскреторная урография с целью диагностики травмы мочеточников.

Пациенты с установленным диагнозом врастание плаценты родоразрешались в плановом порядке в ГУ «Минский научно-практический центр «Хирургии, трансплантологии и гематологии» путем операции кесарево сечение с применением рентгенэндоваскулярных кровосберегающих технологий. При выявлении интраоперационно достоверных признаков врастания плаценты, как по передней, так и по задней стенкам матки выполнялась гистерэктомия. При гистерэктомии методом кровосберегающей технологии применялась эмболизация маточных артерий, баллонная окклюзия подвздошных артерий или их сочетание. При выявлении признаков врастания плаценты в область рубца по передней стенке без перехода на заднюю стенку по возможности производилась реконструктивно-пластическая органосохраняющая операция. Методом выбора кровосберегающей эндоваскулярной технологии при реконструктивно-пластических операциях были: окклюзия подвздошных сосудов в сочетании с перевязкой сосудистых пучков, временным лигированием а. ovarica, баллонной тампонады полости матки внутриматочным баллоном Бакри, в их сочетании или по отдельности в зависимости от интраоперационной ситуации.

Структура кровосберегающих технологий у пациентов с рубцом на матке и предлежанием плаценты в анализируемых группах представлена в таблице 3.

Таблица 3 – Структура и удельный вес кровосберегающих технологий по группам, абс. (%)

Структура оперативного вмешательства	I группа, n=34	II группа, n=11
Эмболизация маточных артерий	19 (55,9%)	0
Баллонная окклюзия подвздошных артерий	30 (88,2%)	0
Баллонная тампонада полости матки внутриматочным баллоном Бакри	10 (29,4%)	5 (45,5%)
Перевязка сосудистых пучков	10 (29,4%)	4 (36,4%)
Лигирование а. ovarica	5 (14,7%)	3 (27,3%)

Средний объем кровопотери Me (Q₂₅–Q₇₅) в I группе составила 1000,0 (800,0–1800,0) мл, во II группе –2500,0 (900,0–3000,0) мл, при проведении сравнительного анализа были выявлены статистически значимые отличия в показателях объема кровопотери пациентов анализируемых групп (p=0,005; U_{M-W}=58,5).

Средняя длительность оперативного вмешательства Me (Q₂₅–Q₇₅) в I группе составила 155,0 (107,0–195,0) минут, во II группе – 72,5 (59,0–132,0) минут, при проведении сравнительного анализа были выявлены статистически значимые отличия в показателях длительности оперативного вмешательства пациентов анализируемых групп (p=0,048; U_{M-W}=11,5).

Заключение.

1. Глубина и площадь врастания плаценты – главные факторы, определяющие хирургическую тактику и объем оперативного вмешательства.

2. Применение рентгенэндоваскулярных технологий при родоразрешении женщин с врастанием плаценты позволило контролировать и минимизировать объем кровопотери в 2,5 раза по сравнению с женщинами с врастанием плаценты без применения эндоваскулярных технологий.

Литература

1. Опыт использования временной баллонной окклюзии общих подвздошных артерий при органосохраняющих операциях у пациенток с врастанием плаценты / М.А. Курцер [и др.] // Акушерство и Гинекология. – 2013. – №7. – С. 80–84.

2. Менеджмент крови пациентки в акушерской практике при врастании плаценты / Т.А. Федорова [и др.] // Медицинский совет. – 2019. – №7. – С. 134–141.

3. Врастание предлежащей плаценты (placenta accreta) у пациенток с рубцом на матке после кесарева сечения. Клинико-морфологическое сопоставление / Г.М. Савельева [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2015. – №11. – С. 41–45.

4. Органосохраняющие операции при аномальной инвазии плаценты (5-летний опыт Национального медицинского исследовательского центра акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова) / Р.Г. Шмаков [и др.] // Доктор Ру. – 2019. – №11(166) – С. 29–34.

CHILDBIRTH TACTICS FOR WOMEN WITH PLACENTA GROWTH

**Kurlovich I.V., Vashchilina T.P., Goshkevich E.A.,
Sushkova O.S.**

*State Institution "Republican Scientific and Practical Center "Mother and Child",
Minsk, Republic of Belarus*

Summary. The article describes modern approaches to the tactics of operative delivery of women with placental growth. A comparative analysis of the outcomes of pregnancy and childbirth in women with and without the use of X-ray egdovascular technologies during delivery was carried out. The prospective study included 45 women with placenta previa and a uterine scar with ingrowth, hospitalized at the State Institution "Republican Scientific and Practical Center" Mother and Child "for 2019–2020.

Key words: caesarean section, metroplasty, hysterectomy, placental growth, endovascular technologies.

Поступила 16.10.2020

АНАЛИЗ ОСОБЕННОСТЕЙ АНАМНЕЗА У ЖЕНЩИН ГРУППЫ РИСКА ПО НЕВЫНАШИВАНИЮ БЕРЕМЕННОСТИ С ЭНДОМЕТРОЗОМ И МИОМОЙ МАТКИ

Кухарчик Ю.В.¹, Гутикова Л.В.¹, Колесникова Т.А.²,
Кузьмич И.И.², Павловская М.А.¹

¹ УО «Гродненский государственный медицинский университет»,

² УЗ «Гродненский областной клинический перинатальный центр»,

г. Гродно, Республика Беларусь

Резюме. В ходе проведенного анализа установлено, что сочетание миомы матки с эндометриозными кистами яичников характерно для женщин позднего репродуктивного возраста, в анамнезе у которых были роды, искусственные аборт. У всех обследованных пациентов основной группы практически одинаково часто встречаются воспалительные заболевания органов малого таза, гиперпластические процессы эндометрия, аномальные маточные кровотечения. Следовательно, полученные данные обосновывают необходимость разработки комплексной программы прегравидарной подготовки у женщин группы риска по невынашиванию беременности с сочетанной патологией – эндометриоз и миома матки.

Ключевые слова: невынашивание беременности, миома матки, эндометриоз.

Введение. Проблема невынашивания беременности (НБ) была и остается актуальной в сфере акушерства и гинекологии, поскольку касается жизни не только отдельного человека, но и политики и экономики страны.

В мире по данным различных авторов прерывается от 15% до 20% от всех желанных беременностей. Примерно каждая восьмая беременность в мире заканчивается самопроизвольным прерыванием на ранних сроках [1, 3, 6, 7].

НБ во многом сопряжено с ухудшением соматического и репродуктивного здоровья женского населения. Согласно данным исследований ряда авторов, частота гинекологической патологии среди беременных женщин составляет 83,1%. Результаты исследования указывают, что гинекологическая патология неблагоприятно влияет на течение беременности и родов, увеличивая риск развития гестационных осложнений и риск неблагоприятных перинатальных исходов [2, 4, 5].

К числу наиболее распространенных гинекологических заболеваний относятся миома матки и эндометриоз, причем многие авторы отмечают высокую частоту (до 85%) сочетания этих болезней, нередко возникающих на фоне гиперпластических процессов эндометрия [3–6]. Поэтому актуальным является установление анамнестических факторов риска и изучение вопроса о состоянии здоровья данной группы пациентов.

Цель работы: проанализировать особенности анамнеза у женщин группы риска по невынашиванию беременности с эндометриозом и миомой матки.

Материалы и методы исследования. Нами проведен ретроспективный анализ 120 историй болезни женщин, проходивших стационарное лечение в УЗ «Гродненский областной клинический перинатальный центр». В первую группу вошло 38 женщин с НБ и миомой матки, вторую группу составили 39 пациентов с НБ и эндометриозными кистами в анамнезе, третья группа – 23 женщины с НБ на фоне миомы матки и эндометриозных кист в анамнезе. Контрольную группу составили 20 беременных женщин, не имевших нарушений репродуктивного здоровья, беременность у которых наступила естественным путём.

В ходе исследования проведена оценка анамнеза, результатов клинико-лабораторного и инструментального методов обследования. Статистическая обработка

собственных данных производилась с применением статистических пакетов Statistica 10.0, Microsoft Excel 2013.

Результаты исследования и обсуждение. В ходе анализа полученных данных статистически значимых отличий в возрасте между основными группами, внутри групп и контрольной группой не выявлено. Распределение по возрастному критерию показало, что 55,8% пациенток всех групп находились в возрасте 31–35 лет. В первой группе пациентки с вторичным бесплодием в возрасте 31–35 лет встречались достоверно реже по сравнению с первичным бесплодием ($p < 0,05$). При этом в третьей группе вторичное бесплодие диагностировано достоверно чаще у 73,9% пациенток в возрасте 36–38 лет ($p < 0,05$), тогда как в возрасте 31–35 лет достоверно чаще отмечено первичное бесплодие у пациенток первой и третьей групп ($p < 0,05$, $p < 0,01$). Во второй группе обследованных вторичное бесплодие встречалось в 1,4 раза чаще в возрасте от 19 до 30 лет у 43,6%. В контрольной группе 75% пациенток находились в возрасте 26–35 лет. Оценка антропометрических данных у обследованных вне зависимости от формы бесплодия не выявила статистических отличий. Индекс массы тела в 89,2% случаев соответствовал норме и в среднем составил $22,7 \pm 0,4$ кг/м².

Известно, что семейное положение является одним из важных факторов удачного планирования беременности и деторождения. Во всех группах 68,3% женщин состояли в браке, а 31,7% пациентов состояли в гражданском браке, при этом у 13,3% обследованных был повторный брак.

Анализ менструальной функции пациенток основных групп показал, что возраст менархе, длительность менструального цикла и его продолжительность были сопоставимы, соответствовали нормам начала и становления полового развития.

При анализе особенностей сексуального анамнеза не установлено статистической разницы у изучаемой категории женщин. На момент обращения к гинекологу экстрагенитальная патология имела место у 56,5% женщин третьей группы, 71,1% женщины первой группы и у 74,4% пациентов второй группы. Статистически достоверной разницы в количестве женщин во всех трех группах с экстрагенитальной патологией не было, однако достоверно чаще ($p = 0,043$; $p = 0,038$ соответственно в первой и второй группах) у пациенток первой и второй групп наблюдались заболевания органов пищеварения – 39,5% и 41% соответственно, мочевыделительной системы – 34,2% и 30,8% соответственно, тогда как в третьей группе заболевания пищеварения встречались у 21,7%, а мочевыделительной системы у 13% женщин.

Что касается репродуктивной функции, то у обследуемых женщин третьей группы достоверно чаще ($p < 0,005$) в анамнезе были роды – 69,6% по сравнению с первой (39,5%) группой. Осложнения после родов в виде эндометрита наблюдались с одинаковой частотой в первой – 7,9%, второй группах – 7,7% и третьей группе – 8,7%. Невынашивание беременности (неразвивающаяся беременность, преждевременные роды, самопроизвольные выкидыши) регистрировалось в анамнезе у 31,6% пациентов первой, 35,9% женщин второй и 34,8% пациентов третьей группы без статистической разницы.

У женщин с сочетанием миомы матки и эндометриоза в анамнезе достоверно чаще ($p = 0,046$) имелись указания на искусственные аборты – 60,9% по сравнению с первой и второй группами – 39,5% и 46,2% соответственно. Причем, на наличие двух и более абортов указывала каждая вторая женщина с эндометриозом и миомой матки 47,8%, а группа пациентов с миомой матки – каждая пятая женщина – 21,1%, пациенты с эндометриоидными кистами – каждая четвертая обследованная – 23,1%. Прерывание беременности у женщин в группе контроля составило 10%. При этом на осложнения постабортного периода указывали, практически, с одинаковой частотой пациенты первой – 5,3%, второй – 7,7% и третьей – 8,7% групп. Бесплодие также регистрировалось без достоверной разницы между группами: с эндометриоидными

кистами у 30,8% женщин, с миомой матки – у 21,1%, у пациентов с сочетанием миомы матки и эндометриоидных кист – 21,7%.

Большинство обследуемых женщин отмечали своевременное становление регулярного характера менструаций в течение первого года после менархе. Однако нарушения менструального цикла преобладали в третьей группе (52,2%), тогда как в первой и второй группах наблюдались реже (42,1% и 41%, соответственно), а в группе контроля имели место у 10% пациентов.

При изучении гинекологического анамнеза, обращает на себя внимание, что более половины всех женщин указывали на наличие перенесенных воспалительных заболеваний органов малого таза (в первой группе – 47,4%; в второй – 51,3%; в третьей – 56,5%; в группе контроля – 55%). В анамнезе гиперпластические процессы эндометрия практически одинаково часто наблюдались в первой – 18,4 % и во второй – 17,9 % группах, в третьей группе – 56,5% ($p < 0,05$). Следует отметить, что статистически не отличалась частота доброкачественных опухолей и опухолевидных образований яичников в анамнезе по группам и составила 5,3%, 7,7%, 8,7% и 10% соответственно. Что касается патологии шейки матки, то такие заболевания как цервикальная интраэпителиальная неоплазия, лейкоплакия и полипы шейки матки в анамнезе не встречались, имело место только наличие у каждой третьей обследованной женщины эрозии шейки матки.

Большая часть обследованных женщин использовала контрацепцию (71,7%). Методы контрацепции существенно не отличались в сравниваемых группах. Более 80% всех женщин использовали барьерный метод. Установлено, что комбинированные оральные контрацептивы (КОК) женщины третьей группы применяли в два раза чаще 21,7%, чем пациентки первой и второй групп – 10,5% и 10,3%, большинство женщин применяли КОК менее 5 лет. ВМС в качестве контрацепции не использовали.

Что касается жалоб, то их предъявляли более половины женщин первой – 71,1% и второй групп – 56,4%. Среди жалоб у обследованных женщин третьей группы лидируют нарушения менструального цикла – 65,2%. В основном это аномальные маточные кровотечения – 86,96%. У пациентов первой, второй и контрольной групп нарушения цикла наблюдались реже (42,1%, 38,5%, 10% соответственно), также в основном в виде аномальных маточных кровотечений. Дисменорея во второй группе встречалась в три раза чаще – 41% по сравнению с первой и третьей группами (13,2%, 17,4% соответственно). У женщин первой группы преобладали жалобы на патологические выделения из половых путей, на них указывали 55,3% женщин, причем достоверной разницы со второй и третьей группами отмечено не было – 48,7% и 47,8% соответственно.

При обследовании шейки матки была обнаружена эктопия у 5,2% женщин первой группы, 10,3% пациентов второй группы, 17,4% женщин третьей группы у 5% пациентов контрольной группы. Заболевания молочных желез в третьей группе обнаружены у 26,1% женщин, что достоверно выше ($p < 0,05$), чем в первой и во второй группах – 7,9% и 7,7% соответственно. Боли внизу живота носили характер ноющих межменструальных тазовых болей различной интенсивности и встречались несколько чаще во второй группе (58,97%), чем в первой и в третьей группах (39,5% и 39,1%).

По результатам общего анализа крови у всех обследованных женщин нами установлено наличие анемии легкой степени (средний уровень гемоглобина составил $105,7 \pm 8,2$ г/л).

Результаты морфологического исследования аспират-биоптатов из полости матки показал наличие гиперпластических процессов эндометрия: у 18,4% женщин первой группы, у 15,4% пациентов второй группы и у 21,% женщин третьей группы, при этом полученные данные статистически не значимы между группами.

Заключение. Таким образом, сочетание миомы матки с эндометриоидными кистами яичников более характерно для женщин позднего репродуктивного возраста,

в анамнезе у которых были роды, искусственные аборты. У обследованных женщин как первой, так второй и третьей групп практически одинаково часто встречаются воспалительные заболевания органов малого таза, гиперпластические процессы эндометрия, аномальные маточные кровотечения.

Полученные данные обосновывают необходимость разработки комплексной программы прегравидарной подготовки у женщин группы риска по невынашиванию беременности с сочетанной патологией – эндометриоз и миома матки.

Литература

1. Краснопольский, В.И. Репродуктивные проблемы оперированной матки / В.И.Краснопольский, Л.С.Логутова, С.Н.Буянова // М.: Миклош.- 2005.- 162 с.
2. Простая и пролиферирующая миома матки: морфологические особенности / Сидорова И.С. [и др.] // Врач. – 2004. – № 4. – С. 30–31.
3. Тихомиров, А.Л. Практическая гинекология: руководство для врачей / А.Л.Тихомиров, Д.М.Лубин//М.:ООО«МИА».-2009.-432с.
4. Duhan, N. Uterine myomas revisited / N.Duhan, D.Sirohriwal // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. – 2010. – №152.- P. 119–125.
5. Efficacy and safety of oral tranexamic acid in women with heavy menstrual bleeding and fibroids / S.Eder [et al.] //Womens Health. – 2013. – № 9(4). – P. 397– 403.
6. Prognostic factors of reproductive outcome after myomectomy in infertile patients/ A.Fauconnier [et al.] // Human Reproduction. – 2000. – Vol. 15. – №8. – P.1751–1757.
7. The effect of small intramural uterine fibroids on the cumulative outcome of assisted conception/ Y.Khalaf [et al.] // Human Reproduction. – 2006. – № 21(10). – P.2640–2644.

ANALYSIS OF PECULIARITIES OF ANAMNESIS IN WOMEN OF THE RISK GROUP FOR PREVENTION OF PREGNANCY WITH ENDOMETRIOSIS AND UTERINE MYOMA

**Kukharchyk Y.V.¹, Gutikova L.V.¹, Kolesnikova T.A.²,
Kuzmich I.I.², Pavlovskaya M.A.¹**

¹ *Grodno State Medical University,*

² *Grodno Regional Clinical Perinatal Center",
Grodno, Belarus*

Summary. In the course of the analysis, it was found that the combination of uterine fibroids with endometrioid ovarian cysts is characteristic of women of late reproductive age, who had a history of childbirth and induced abortions. In all examined patients of the main group, inflammatory diseases of the pelvic organs, hyperplastic processes of the endometrium, and abnormal uterine bleeding are almost equally common. Consequently, the data obtained substantiate the need to develop a comprehensive program of pregravid training in women at risk of miscarriage with concomitant pathology – endometriosis and uterine myoma.

Key words: miscarriage, uterine myoma, endometriosis.

Поступила 14.10.2020

РЕДКОЕ ОСЛОЖНЕНИЕ В РАННЕМ ПОСЛЕРОДОВОМ ПЕРИОДЕ (КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ)

Кухарчик Ю.В.¹, Довнар Р.И.¹, Никольская А.К.²

¹ УО «Гродненский государственный медицинский университет»,

² УЗ «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи г. Гродно»,
г. Гродно, Республика Беларусь

Резюме. Представлен клинический случай спонтанного пневмомедиастинума у 20-летней пациентки в раннем послеродовом периоде. Диагноз установлен в течение первого часа послеродового периода на основании жалоб пациентки и подтвержден инструментальными методами исследования. Анализ представленной клинической ситуации позволил предположить возможную причину возникшей патологии, заключающейся в неполноценности легочной ткани вследствие перенесенной тяжелой пневмонии и наличия косвенных признаков дисплазии соединительной ткани.

Ключевые слова: послеродовой период, пневмомедиастинум, пневмония, дисплазия соединительной ткани.

Введение. Пневмомедиастинум (эмфизема средостения) представляет собой присутствие в мягких тканях средостения воздуха или газа, поступающего из трахеи, бронхов, лёгких, брюшной полости, пищевода при их повреждении. Сопровождается за грудиными болями, одышкой, подкожной эмфиземой шеи, лица, груди. Значительное количество воздуха в средостении приводит к нарушению сердечной деятельности [1, 2].

Следует отметить, что у взрослых спонтанный пневмомедиастинум встречается чаще, чем у детей. Страдают преимущественно молодые лица в возрасте до 30 лет. Среди заболевших 76% составляют мужчины, 24% – женщины [3, 4].

Распространенность спонтанной эмфиземы средостения у родильниц не установлена, в литературе встречаются сообщения лишь об исследовании небольшого числа случаев, либо описание единичных наблюдений [1, 5, 6].

Хотелось бы отметить, что эмфизема средостения и подкожная эмфизема могут развиваться в родах в периоде изгнания как результат повышения бронхиального давления и баротравмы легкого вследствие форсированного затрудненного выдоха при потугах, т.е. когда усиленный глубокий вдох переходит в произвольно сдерживаемый выдох. Это приводит к травме альвеол, часто на фоне неполноценности легочной ткани при пневмосклерозе, диффузной или локальной эмфиземе легкого, бронхоэктазах, кистах, пороках развития респираторного отдела легких [7, 8].

Имеющиеся данные экспериментальных исследований показывают, что при разрыве альвеол из-за повышения давления в них воздух проникает в периальвеолярную ткань, расслаивая ее. При сохранении внутриальвеолярного давления воздух по интерстициальной ткани легкого может распространяться в центральном направлении, расслаивая соединительнотканное ложе сосудов и бронхов, и достигает средостения, вызывая медиастинальную эмфизему. Из средостения воздух распространяется в подкожную клетчатку шеи, лица, передней поверхности грудной клетки, плечевого пояса. Кроме того скопившийся в средостении воздух может распространиться и вниз, в ретроперитонеальные ткани, вызывая интестинальный пневмоноз. Выход воздуха из средостения является благоприятным фактором, так как иначе скопление воздуха в средостении под повышенным давлением может сдавить сосуды, проходящие в средостении, и привести к смерти пациента [2, 3, 8, 9]. Особенно опасны длительные потуги.

В связи с редкостью заболевания, неспецифичной и скудной клинической симптоматикой, отсутствием настороженности и достаточного опыта у клиницистов по

отношению к данной нозологии у родильниц, приводим свое наблюдение случая пневмомедиастинума в раннем послеродовом периоде.

Цель работы: проанализировать особенности клинической картины, диагностики и лечения спонтанного пневмомедиастинума у родильницы в раннем послеродовом периоде.

Материалы и методы исследования. Нами проведено обследование родильницы, находящейся на стационарном лечении в учреждении здравоохранения «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи г. Гродно», с диагностированным пневмомедиастинумом в раннем послеродовом периоде. На основании информированного согласия пациентки, участвовавшей в исследовании, были выполнены биохимические и инструментальные исследования.

Результаты исследования и их обсуждение. Первобеременная, первородящая Р. 20 лет поступила в учреждение здравоохранения «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи г. Гродно» в 2019 году с диагнозом «I период первых срочных родов в головном предлежании в сроке беременности 278 дней; преждевременный разрыв плодных оболочек; малая аномалия сердца: пролапс митрального клапана I степени; эутиреоидный диффузный зоб I степени; анемия легкой степени тяжести».

Наследственность женщины не отягощена, ранее развитие соответствовало возрасту. Акушерско-гинекологический анамнез: менархе в 12,5 лет, менструации умеренные, безболезненные, установились в течение первого года, длительностью 4–6 дней, через 28–30 дней. Нарушений менструального цикла не отмечает. Последняя менструация 03.04.2018 года. Половая жизнь с 18 лет, в браке. Настоящая беременность – первая. Наличие гинекологических заболеваний женщина отрицает.

Пациентка взята на учет по беременности в женской консультации в г. Гродно в сроке 10–11 недель. Проведено полное клинико-лабораторное обследование, проконсультирована специалистами согласно клиническим протоколам Министерства здравоохранения Республики Беларусь «Медицинское наблюдение и оказание медицинской помощи женщинам в акушерстве и гинекологии» №17 от 19.02.2018.

При выполнении ультразвуковых скрининговых исследований отклонений от нормы не выявлено. Течение настоящей беременности осложнилось угрозой прерывания: в 28–30 недель проводилась токолитическая терапия в условиях стационара.

В 39–40 недель пациентка поступила в учреждение здравоохранения «Городская клиническая больница скорой медицинской помощи г. Гродно» с диагнозом «I период первых срочных родов в головном предлежании в сроке беременности 278 дней; преждевременный разрыв плодных оболочек; малая аномалия сердца: пролапс митрального клапана I степени; эутиреоидный диффузный зоб I степени; анемия легкой степени тяжести».

Из анамнеза установлено, что один или два раза в год женщина болеет острыми респираторными инфекциями. В детстве перенесла тяжелую очаговую пневмонию. Флюорография легких, выполненная в мае 2017 года, без патологических изменений.

Общее состояние при поступлении удовлетворительное. Женщина предъявляла жалобы на схваткообразные боли в низу живота, излитие околоплодных вод в 12 часов 30 минут.

Антропометрические характеристики: рост 158 см, масса тела 60 кг, ИМТ 24,03 кг/м². Телосложение астеническое. Кожные покровы и видимые слизистые оболочки чистые, периферические лимфатические узлы не увеличены. Молочные железы мягкие, соски чистые. Дыхание везикулярное, хрипов нет. Сердечные тоны ритмичные, частота сердечных сокращений 78 в минуту. Артериальное давление (АД) 115/75–115/80 мм рт.ст. Живот увеличен за счет беременной матки, безболезненный при пальпации.

Положение плода продольное, предлежит головка, прижата к входу в малый таз. Сердцебиение плода ясное, ритмичное 148 ударов в минуту. Отеков нет.

Данные гинекологического осмотра. Визуально: наружные половые органы развиты правильно, рост волос по женскому типу. Осмотр при помощи зеркал: шейка матки цилиндрической формы, макроскопически не изменена. Подтекают светлые околоплодные воды. Влагалищное исследование: влагалище не рожавшей, шейка матки центрирована, длиной до 1,5 см. Цервикальный канал пропускает свободно два поперечных пальца. Деформаций в малом тазу нет. Мыс крестца не достигается.

Результаты клинико-лабораторных исследований в пределах референтных значений для данного срока беременности. Данные ЭКГ – без патологических изменений.

Первый период родов протекал без осложнений, проводилась спазмолитическая и метаболическая терапия. Длительность первого периода родов составила 7 часов 25 минут, второго периода – 1 час, третьего периода – 15 минут. Родился живой ребенок мужского пола весом 3350 г, рост 53 см, 8/9 баллов по Апгар. Кровопотеря составила 450 мл.

Через один час после родов появилось чувство распирания шеи, лица, боль за грудиной, изменился голос, нарушилась речь, стало затрудненным дыхание, появилась гиперемия лица, нависание век над глазными яблоками. Первоначально данное состояние было расценено как отек Квинке. В дальнейшем при пальпации передней поверхности грудной клетки до восьмого ребра, рук, шеи, лица (больше слева) появилась крепитация подкожной клетчатки. Стала нарастать одышка до 24 дыхательных движений в минуту, тахикардия до 104 в минуту, гипотония (АД 80–90/50 мм рт.ст.).

Вызван дежурный хирург. Выполнено рентгенологическое исследование (рисунок 1). Выставлен диагноз: «Спонтанная эмфизема средостения».



Рисунок 1 – Рентгенограмма грудной клетки пациентки Р., демонстрирующая пневмомедиастинум

На рентгенограмме органов грудной клетки в положении лежа снижена прозрачность легочных полей за счет большого скопления воздуха в мягких тканях грудной клетки. Тень средостения расположена срединно, листки медиастинальной плевры «расслоены» скоплением воздуха. Сердце окаймлено полоской воздуха. На рентгенограмме в боковой проекции четко определяется наличие воздуха в передних отделах средостения. Заключение: рентгенологическая картина эмфиземы средостения, подкожной эмфиземы.

При ультразвуковом исследовании визуализация органов грудной клетки невозможна из-за высокой пневматизации подкожной клетчатки, признаков свободной жидкости в грудной клетке не выявлено.

На электрокардиограмме имеется незначительное отклонение электрической оси сердца влево, умеренные изменения в миокарде левого желудочка, преимущественно обменно-метаболического характера.

Пациентке проводились седативная терапия, медикаментозное подавление кашлевого рефлекса, антибиотикотерапия. На вторые сутки послеродового периода отмечалось повышение температуры до 37– 37,1°C. При динамическом контроле (07 января 2019 г.) (рисунок 2) на рентгенограмме органов грудной клетки в прямой проекции сохраняется выраженная подкожная эмфизема шеи и мягких тканей грудной клетки. Пневмомедиастинум уменьшился, но небольшое количество воздуха сохраняется и хорошо определяется на рентгенограмме в боковой проекции. Диагноз подтвержден торакальным хирургом.



Рисунок 2 – Рентгенограмма грудной клетки пациентки Р. в прямой проекции в первые сутки

Клинические признаки пневмомедиастинума постепенно исчезали, послеродовой период протекал без особенностей и на 8 сутки пациентка вместе с ребенком выписана в удовлетворительном состоянии домой. В настоящее время состояние пациентки удовлетворительное.

Заключение. В представленном клиническом случае имелась типичная картина развития пневмомедиастинума и подкожной эмфиземы в раннем послеродовом периоде. Возможно, предрасполагающими моментами к развитию этой патологии в данной ситуации явилась активная потужная деятельность, способствующая повышению внутрибронхиального давления и проникновению воздуха в средостение на фоне неполноценности легочной ткани вследствие перенесенной тяжелой пневмонии, а также дисплазия соединительной ткани, которая, как правило, сопровождается астеническим синдромом.

Литература

1. Абакумов, М.М. Клиника, диагностика и лечение спонтанной эмфиземы средостения / М.М.Абакумов, Х.Л.Шамба, Ш.Н.Даниелян// Хирургия. Журнал им. Н.И.Пирогова. – 2010– №10. – С. 17–21.
2. Абакумов, М.М. Спонтанная эмфизема средостения / М.М.Абакумов, Х.Л.Шамба, Ш.Н.Даниелян// Хирургия. Журнал им. Н.И.Пирогова. – 2010. – №2. – С. 47–50.
3. Веремчук, Л.А. Патофизиологические механизмы обструктивных нарушений вентиляционной функции легких / Л.А.Веремчук, Т.Г.Матюшечкина, О.С.Денисова // Клинич. вестник. – 1997. – №1. – С. 66–67.
4. Квирихин, В.Т. Эмфизема средостения в родах / В.Т.Квирихин, К.И.Мигунов // Сов. Медицина.– 1986. – №8. – С.119–120.
5. Платов, И.И. Спонтанный пневмомедиастинум / И.И.Платов, В.С.Моисеев // Проблемы туберкулеза. –1998. – №5. – С.61–62.

6. Buchanan, G.M. Hamman and Boerhaave syndromes – diagnostic dilemmas in a patient presenting with Hyperemesis gravidarum: a case report / G.M.Buchanan, V.Franklin //Scott. Med. J. – 2014. – №59(4). – p.12–16.

7. Hamilton, S. Spontaneous oesophageal rupture in the second stage of labour / S.Hamilton, S.C.Nicholson, G.J. Beattie // J. Obstet. Gynaecol. – 2009. –№23(6). – p.668–673.

8. Spontaneous pneumomediastinum long-term follow-up / J.Freixinet [et al.]// Respir.Med. – 2005. – Vol.99. – №9. – P. 1160–1163.

9. Spontaneous postpartum pneumomediastinum presentation of a rare case and literature review / T.Segev [et al.]// Obstetrics and Gynecology.– 2015.– №2. – P.630–633.

RARE COMPLICATION IN THE EARLY POSITIVE PERIOD (CLINICAL OBSERVATION)

Kukharchyk Y.V.¹, Dovnar R.I.¹, Nikolskaya A.K.²

¹ *Grodno State Medical University,*

² *City Clinical Emergency Hospital of Grodno,
Grodno, Belarus*

Summary. A clinical case of spontaneous pneumomediastinum in a 20-year-old patient in the early postpartum period is presented. The diagnosis was established within the first hour of the postpartum period based on the patient's complaints and confirmed by instrumental research methods. The analysis of the presented clinical situation allowed us to suggest a possible cause of the pathology that has arisen, which consists in the inferiority of the lung tissue due to severe pneumonia and the presence of indirect signs of connective tissue dysplasia.

Key words: postpartum, pneumomediastinum, pneumonia, connective tissue dysplasia.

Поступила 14.10.2020

АКУШЕРСКИЕ РАЗРЫВЫ ВЛАГАЛИЩА (СОВРЕМЕННОЕ ДОПОЛНЕНИЕ К «КЛАССИКЕ»)

Малевич Ю.К.

г. Минск, Республика Беларусь

Резюме. Определены основные причины и механизмы типичных и атипичных разрывов влагалища в современном акушерстве, введены термины «синдром потенцирования множества отдельно взятых несущественных причин»; эффект «казино», приводящих к массивным кровотечениям при разрывах. Предложена классификация послеродовых разрывов влагалища: по расположению, по направлению, по глубине, по клинике, выделены неосложненные и осложненные разрывы, определена принципиальная тактика при их выявлении. Разработаны основные принципы при зашивании послеродовых разрывов влагалища, а также дифференцированный хирургический подход при типичных и атипичных разрывах.

Ключевые слова: акушерские разрывы влагалища, классификация, тактика.

Введение. Типичные травмы мягких родовых путей наиболее частая и легко устранимая патология, сопровождающаяся незначительным кровотечением после родов [1, 2]. Вместе с тем атипично расположенные и размозженные травмы становятся проблемой повсеместного и всевозрастающего значения. Это одна из основных причин случаев массивных и сверхмассивных акушерских кровотечений, имевших место в

различных родовспомогательных учреждениях. При этом все эти случаи – наглядные примеры near miss, едва не ставшие причиной фатального исхода.

Цель работы: разработать классификацию послеродовых разрывов влагалища и дифференцированную хирургическую тактику при типичных и атипичных разрывах.

Материалы и методы исследования. Сорокалетний опыт остановки кровотечений в связи с акушерскими травмами в разных роддомах республики без летальных исходов, анализ неблагоприятных исходов по материалам судмедэкспертизы, итоги клинико-анатомических конференций, форумов различных масштабов и уровня.

Результаты и обсуждение. Проведенный анализ и опыт свидетельствуют, что в начале зашиваний последовательность действий обычная: выявили разрывы, стали ушивать, однако затем после наложения «обычных нескольких швов» кровотечение продолжается, а иногда даже усиливается.

В каждом конкретном случае удавалось установить различные погрешности или «стечение неких обстоятельств» по 2–3 в различном сочетании. Например, узкое влагалище; кольпит; зашивание «стоя»; большие иглы; недостаточное обезболивание; плохое освещение, «человеческий фактор» (усталость врача, неопытность и самонадеянность) и др.-Мы предлагаем в таких случаях использовать термин «синдром потенцирования множества отдельно взятых несущественных причин». Кроме того возникает «эффект казино»: потеря чувства времени, потеря оценки объема кровопотери и реальной оценки собственных возможностей. В результате кровотечение приобретает неуправляемый массивный характер.

Причинами разрывов влагалища в современном акушерстве, кроме общеизвестных (возраст, крупный плод, узкий таз и др.), являются следующие: узаконенное уменьшение среднего времени продолжительности нормальных родов (от «солнце над рожаящей женщиной не должно всходить дважды» до 16–18 час. Сейчас говорят о 12–14 час.); частая индукция родов (раньше 5–7%, сейчас до 17–20%). При этом забывают, что иногда нет готовности не только матки, но и других компонентов, в том числе и родового канала, и тканей, образующих его стенку; отсутствие классической «акушерской выдержки и терпения» при назначении методов родовозбуждения и родостимуляции; чрезмерно активное ведение родов, граничащее с агрессией (а надо только рациональное!); злоупотребление «вертикальными родами»; форсирование 2 периода родов, употребление неправильной терминологии и как следствие замена понятий период изгнания на «потужной» период; гипердиагностика гипоксии плода и как следствие неоправданное «ускорение» периода изгнания; обязательная «помощь при родах» – применение различных методов выжимания плода с появлением неведомых элементов биомеханизма родов, не предусмотренных природой, не доступных пониманию.

Очевидно, что устранение или минимизация этих причин – это основа профилактики травм влагалища.

Механизм образования разрывов заключается в нарушение целостности стенки влагалища за счет: резкого смещения тканей или резкого изменения направления (вектора) движения частей плода (головки, плечиков и др.)

При этом можно выделить следующие компоненты: механические (связанные с перерастяжением тканей), морфологические (обусловленные гистохимическими изменениями в тканях) и смешанные (механо-гистопатические). Механические компоненты включают все виды деформаций, известных фундаментальной физике: «растяжение» – быстрое расширение просвета влагалища за счет размеров продвигающейся головки; «изгиб» – имеет место за счет различной конфигурации головки в области затылка и лица, а также присутствие в биомеханизме родов моментов с преобладанием сгибания или разгибания головки; «кручение» – за счет внутреннего поворота головки, а затем и плечиков; «сдвиг» – за счет различных

физико-биологических свойств различных слоев стенки влагалища (слизистой, мышц, адвентиция); «сжатие» – с последующим расширением участков влагалища, располагающихся ниже продвигающейся головки (по типу «волны от носа плывущего корабля»).

При разрывах влагалища кровотечение возникает из *a.vaginalis* или её ветвей, а иногда и *a.uterinae* при повреждении верхней трети влагалища; из *a.vesicalis inferior* при повреждении средней трети, из *a.rectalis media* и *a.pudenda interna* при повреждении нижней трети влагалища, а также из многочисленных, в том числе варикозно расширенных вен на всем протяжении влагалища.

Клиническая классификация разрывов влагалища в настоящее время не разработана. При этом, очевидно, что, если нет детализации в диагнозе, нет должной клинической и хирургической настороженности. Не разработаны также особенности хирургической тактики и техники при различных по степени сложности разрывах. По нашему мнению, классификацию акушерских разрывов влагалища можно представить следующим образом.

По характеру происхождения: 1. спонтанные; 2. ятрогенные

По расположению:

А. односторонние; двусторонние; множественные;

Б. по боковым стенкам; по задней стенке; по передней стенке;

В. 1. В нижней трети, возникающие обычно одновременно с разрывом промежности; 2. в средней трети; 3. в верхней трети с возможным переходом на своды (разрывы верхней части влагалища этиологически и исходя из клинической картины, как утверждает классическое акушерство, следует относить к разрывам матки, особенно нижнего маточного сегмента) [3, 4]. По нашему мнению [5] одним из механизмов и опасностей травм верхней трети влагалища является ятрогенная эмболия околоплодных вод (ЭОВ) в результате следующего механизма при выжимании плода происходит форсированный и резкий внутренний поворот головки, который приводит к разможенным разрывам слизистой верхней и средней трети влагалища. Далее в момент врезывания и прорезывания головки, между головкой и вульвой образуется «пояс соприкосновения», располагающийся гораздо ниже линии разрывов, которые при этом обильно «омываются» задними околоплодными водами, а повышенное внутриматочное давление в связи со спонтанной или «усиленной» медперсоналом потужной деятельностью легко «загоняет» воды в венозную кровь через образовавшиеся разрывы.

По направлению: 1. продольные; 2. поперечные; 3. косые; 4. винтообразные; 5. лоскутные; 6. скальпированные; 7. отрыв от сводов.

По глубине: 1. разрыв слизистой и мышечного слоев стенки влагалища; 2. полный разрыв стенки влагалища (в том числе и адвентиция) с возможным вовлечением или обнажением подлежащих тканей (ректовагинальной перегородки, паравагинальной и параректальной клетчаток и др.).

По клинике: неосложненные и осложненные, а) разможением краев; б) обильным кровотечением; в) с другими множественными разрывами мягких тканей; г) с гематомами; д) с гипотонией матки.

По сложности (совокупный критерий): А. простые (типичные) – продольные, в нижней трети, в пределах слизистой, на заднебоковых стенках, не осложненные; и В. сложные (атипичные) – все остальные.

Диагностика разрывов влагалища достаточно подробно изложена в доступной литературе. В связи с этим сделаем лишь следующее дополнение: при разрывах верхней трети влагалища перед зашиванием необходимо произвести ручное обследование полости матки для исключения повреждения (разрыва) нижнего сегмента.

Общие правила и требования при зашивании разрывах влагалища: асептические условия; адекватное обезболивание; положение врача-акушера «сидя»; хорошее освещение; хорошая визуализация; анатомо- топографические знания; разнокалиберные иглы, различный шовный материал; адекватная оперативная техника; достаточный опыт работы. При затруднении, а также если зашивание продолжается более 15–20 мин без реальных перспектив завершения, необходимо: приостановка манипуляций; тампонада операционной раны; пережатие аорты через брюшную стенку для уменьшения кровопотери; вызов более опытного коллеги; перевод пациентки в операционную; адекватное восполнение ОЦК; адекватная анестезиологическое обеспечение; запуск протокола «геморрагический шок».

Принимая во внимание большую частоту разрывов влагалища и всевозможные трудности при зашивании, предлагаем вниманию разработанную нами дифференцированную тактику при типичных и атипичных разрывах (таблица).

Таблица – Хирургическая тактика и техника при разрывах влагалища

	Типичные	Атипичные
Где	Родзал	Операционная (малая, большая)
Обезболивание	Местное, в/в	В/в, региональная, общая анестезия
Ассистент	Только с учебной целью	Полноценная бригада, иногда два ассистента
Инструментарий	Для малых влагалищных операций	Полноценный хирургический гинекологический набор
Инфузионно-трансфузионная терапия	Кристаллоиды	Кристаллоиды, препараты крови
Швы	Отдельные узловые	Различные виды (в том числе Z-образные, глубокие, через все слои); при прорезывании с большим забором тканей, использование более толстого шовного материала
*Временные методы остановки кровотечения (в том числе обильного)	Обычно не применяются	Локальная тампонада, прижатие кровоточащих мест не менее 10 мин (напоминаем: свертываемость крови по Ли-Уайт 7 мин.), тугая тампонада влагалища
Вспомогательные мероприятия		Введение катетера в уретру, катетеризация мочевого пузыря, иногда мочеточников. Пальцевой контроль со стороны прямой кишки
Подготавливающие манипуляции		А. Снятие предыдущих швов при сужении влагалища, затрудняющих обзор и наложение окончательных гемостатических швов. Б. Использование влагалищных расширителей, зеркал. В. Производство билатеральной эпизиотомии или влагалищно-промежностного разреза по Шухарду. Г. Лапаротомия – при разрывах сводов, обнажении клетчатки малого таза, супрафасциальных гематомах.
Этапы операции	один	Может быть несколько. А. первый – временная остановка кровотечения. Б. второй (отсроченный на 6–12 час.) – окончательная остановка.

Примечание: * – следует особо отметить, что даже при простых типичных разрывах все чаще встречаются не зашитые участки поврежденного дна продольных складок влагалища. При этом швы накладываются между складками, а поврежденный участок на дне не зашивается. Поскольку складки с морфологической точки зрения на разрезе имеют губчатое строение и обильную венозную сеть, указанная клиническая ситуация всегда сопровождается обильным кровотечением. В таких случаях необходимо снять ранее наложенные швы, на 10 минут прижать кровоточащий участок, затем устранить складчатость при помощи зеркал или ранорасширителя и под контролем зрения наложить более глубокие швы

При сочетании разрывов влагалища с гипотонией матки и интенсивном кровотечении оказание помощи должно включать несколько этапов:

1 этап. Исключить холод, наружный массаж. Необходимо провести ручное обследование полости матки + наружно-внутренний массаж+утеротоники. Затем ревизия разрывов влагалища и лигирование крупных сосудов. При разможенных поверхностях – тугая тампонада влагалища.

2 этап. Восполнение ОЦК, перевод в операционную, лапаротомия (органосохраняющие мероприятия или гистерэктомия).

3 этап. Окончательное зашивание травм мягких родовых путей.

Нередко травмы влагалища сочетаются с гематомами (данная клиническая ситуация будет подробно изложена в специальной статье).

Заключение. Предложенная клиническая классификация разрывов влагалища дает более четкое представление о характере и масштабе повреждений, и их последствиях, позволяет выбрать оптимальную дифференцированную хирургическую тактику при различных по сложности травмах влагалища.

Литература

1. Савельева Г.М. Акушерство / Г.М., Савельева Г.М., Шалина Р.И., Л.Г. Сичинава, О.Б. Панина, М.А. Курцер – М.: ГЭОТАРМедиа, 2015. – 538 с.
2. Радзинский В.Е., Фукс А.М Акушерство / В.Е. Радзинский, А.М. Фукс – М.: ГЭОТАРМедиа, 2016. – 1030 с.
3. Малиновский М.С. Оперативное акушерство / М.С. Малиновский –М.: Медицина, 1974. – 416 с.
4. Персианинов Л.С. Акушерский семинар / Л.С. Персианинов – М.: Медицина, 1973. – 440 с.
5. Малевич Ю.К. и др. Акушерство: учебное пособие / под общ. ред. Ю.К. Малевича. – Минск : Беларусь, 2017. – 511 с.

OBSTETRIC VAGINAL TEARS (MODERN ADDITION TO THE "CLASSIC")

Malevich Y.K.

Minsk, Republic of Belarus

Summary. The main causes and mechanisms of typical and atypical vaginal ruptures in modern obstetrics are determined, the terms "potentiation syndrome of a set of individual non-essential causes" are introduced; the effect of "casinos" leading to massive bleeding at ruptures. The classification of postpartum vaginal ruptures is proposed: by location, direction, depth, and clinic, uncomplicated and complicated ruptures are identified, and the principal tactics for their detection are determined. The basic principles for suturing postpartum vaginal ruptures have been developed, as well as a differentiated surgical approach for typical and atypical ruptures.

Key words: obstetric vaginal ruptures, classification, tactics.

Поступила 09.10.2020

ХАРАКТЕРИСТИКА КЛИНИЧЕСКИХ ДАННЫХ И ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ ПЛЕЧЕВОЙ АРТЕРИИ К НАПРЯЖЕНИЮ СДВИГА НА ЭНДОТЕЛИИ У ЖЕНЩИН ПОСЛЕ ТОТАЛЬНОЙ ОВАРИЭКТОМИИ

Милош Т.С., Александрович А.С.

*УО «Гродненский государственный медицинский университет,
г. Гродно, Республика Беларусь*

Резюме. У 127 женщин перименопаузального возраста с тотальной овариэктомией и естественной менопаузой, находившихся в учреждении здравоохранения «Гродненский областной клинический перинатальный центр», проанализированы клинические симптомы и вазодилататорная функция эндотелия. Установлено, что у пациенток с тотальной овариэктомией и естественной менопаузой выявлены статистически значимые показатели нейровегетативных симптомов, соответствуя климактерическому синдрому средней степени тяжести ($p < 0,001$), метаболические ($p < 0,05$) и психоэмоциональные ($p < 0,001$) симптомы – климактерический синдром легкой степени в отличие от аналогичных показателей контрольной группы наряду с повышением нейровегетативных симптомов среди прооперированных пациенток в сравнении с участницами с симптомами естественной менопаузой ($p < 0,05$). У пациенток с удаленными яичниками способность к дилатации плечевой артерии была в 3 раза меньше в сравнении с интактными женщинами ($p < 0,001$), что свидетельствует о выраженной дисфункции эндотелия.

Ключевые слова: женщины, овариэктомия, менопауза, модифицированный менопаузальный индекс, функция эндотелия, ультразвуковое исследование.

Введение. Исследователями отмечен рост и омоложение женщин с удаленными яичниками вследствие генетической предрасположенности и распространения гинекологической патологии с формированием постовариэктомического синдрома. Как следствие в 80,0% случаев наблюдается симптомокомплекс нейровегетативных, психоэмоциональных и обменно-эндокринных нарушений, вызывая прогрессирование сердечно-сосудистых заболеваний, особенно на начальных этапах – рост числа инфарктов миокарда и инсультов из-за недостатка половых гормонов и обусловлен эндотелиальной дисфункцией (ЭД). Исследования последних лет указывают на значимую роль эндотелия в патогенезе менопаузальных нарушений [1] и в отдельных исследованиях установлено развитие ЭД при снижении содержания эстрогенов в сыворотке крови [2]. Для оценки степени выраженности ЭД используют определение эндотелийзависимой вазодилатации (ЭЗВД) плечевой артерии [3].

Изучение патогенетических звеньев развития патологических расстройств в менопаузе, возникающих при недостатке половых гормонов, даст возможность разработки и внедрения новых эффективных методов их лечения и профилактики, что является актуальным в настоящее время.

Вместе с тем, в настоящее время не до конца исследованы клинические особенности и не установлены изменения функции эндотелия с различными типами менопаузы в перименопаузальном возрасте.

Цель работы: проанализировать клинические данные и особенности чувствительности плечевой артерии к напряжению сдвига на эндотелии с помощью ультразвукового исследования у женщин с удаленными яичниками с количественной оценкой показателя, учитывающего изменение диаметра и скорости кровотока.

Материалы и методы исследования. Исследования выполнены на базе кафедры акушерства и гинекологии УО «Гродненский государственный медицинский университет, УЗ «Гродненский областной клинический перинатальный центр». Обследовано 127 женщин перименопаузального возраста, разделенных на три группы:

I группа – 77 женщин с хирургической менопаузой, II группа – 32 женщины с естественной менопаузой, контрольная группа – 18 женщин позднего репродуктивного и пременопаузального возрастов.

Критериями включения в I группу были: возраст 44–57 лет, в анамнезе тотальная аднексэктомия с гистерэктомией либо изолированно удаленными яичниками (УЯ). Средний возраст женщин на момент обследования составил $50,2 \pm 4,9$ года, возраст проведения оперативного вмешательства – $49,1 \pm 3,1$ года, длительность менопаузы – давность операции от 1 года до 5 лет; наличие климактерических симптомов (КС). Показаниями к оперативному вмешательству явились миома матки, доброкачественные опухоли придатков матки, аденомиоз, воспалительные тубовариальные образования.

Критерии включения пациенток во II группу обследования: возраст 44–57 лет, аменорея 1 год и более, наличие клинических и лабораторных (уровень фолликулостимулирующего гормона в крови более 30 МЕ/л) признаков эстрогенного дефицита. Средний возраст пациенток на момент обследования составил $51,0 \pm 4,3$ года лет, возраст наступления менопаузы – $49,2 \pm 3,3$ года, длительность менопаузы – от 1 года до 5 лет, наличие КС.

Критериями включения пациенток в контрольную группу исследования явились: возраст 43–55 лет, наличие менструаций. На время обследования средний возраст женщин данной группы – $44,8 \pm 5,2$ лет.

Критерии исключения из исследования: артериальная гипертензия 3-й степени по классификации ВОЗ/МОАГ, 1999 (уровень систолического артериального давления ≥ 180 мм рт.ст. и/или диастолического ≥ 110 мм рт.ст.), симптоматическая артериальная гипертензия, ишемическая болезнь сердца, атеросклероз сосудов головного мозга, периферических артерий, сердечная недостаточность; бронхиальная астма и тяжелые заболевания легких, сопровождающиеся дыхательной недостаточностью; печеночная и почечная недостаточность; сахарный диабет, заболевания щитовидной железы, протекающие с нарушениями ее функции; мигрень, эпилепсия, нарушения мозгового кровообращения в анамнезе.

У всех женщин был изучен анамнез, данные общеклинического обследования. Степень тяжести КС оценивали по модифицированному менопаузальному индексу (ММИ) Н. Куррертманн в модификации Е.М. Вихляевой, 2008 [4]. Изучены нейровегетативные (нестабильное артериальное давление, головные боли, вестибулопатии, сердцебиение, потливость, отечность, повышенная возбудимость, сонливость, нарушение сна, приливы, приступы удушья), метаболические и психоэмоциональные (утомляемость, снижение памяти, повышенная плаксивость, изменение аппетита, депрессия) симптомы. Степень выраженности каждого симптома определялась по 4-бальной шкале: 0 баллов – норма; 1 балл – мало выраженная легкая степень; 2 балла – симптомы средней степени тяжести; 3 балла – выраженная степень проявления климакса. Подсчет баллов проводился отдельно по 3 группам симптомов, также оценивалась общая сумма баллов. Значения ММИ по шкале нейровегетативных симптомов до 10 баллов рассматривали как отсутствие КС, от 10 до 20 баллов – как КС легкой степени; от 21 до 30 баллов – как КС средней степени тяжести; от 31 балла – как тяжелый КС. Метаболические и психоэмоциональные нарушения, оцененные в пределах 1–7 баллов, определяли как КС легкой степени; 8–14 баллов – средней и свыше 14 баллов – тяжелой степени. Сумма всех полученных данных формировала суммарное значение ММИ: 12–34 балла соответствовало легкой степени КС; 35–58 баллов – средней степени и более 58 баллов – тяжелому течению КС.

При изучении функции эндотелия использовалась проба с реактивной гиперемией в ответ на увеличивающийся поток крови – ЭЗВД [5, 6]. Для исследования ПА лоцировалась на правой верхней конечности в продольном сечении на 2–10 см выше локтевого сгиба. Ее диаметр измеряли от передней до задней линии, разделяющей мышечную и адвентициальную оболочки сосуда. Исследование проводилось

в триплексном режиме (В-режим, цветное доплеровское картирование потока, спектральный анализ доплеровского сдвига частот). Изменения диаметра правой ПА оценивались с помощью линейного датчика 12 МГц с фазированной решеткой ультразвуковой системы GE Voluson 730 EXPERT (США).

Исследование выполняли в положении лежа на спине. В исходном состоянии измеряли диаметр артерии (D) и скорости артериального кровотока (V). При анализе доплеровской кривой оценивались следующие показатели: максимальная систолическая и конечно-диастолическая скорость кровотока, систолодиастолическое соотношение (S/D), пульсационный индекс (Pi), индекс резистентности (Ri). Пациентке аускультативным способом измеряли артериальное давление: для получения увеличенного кровотока вокруг плеча накладывали манжету сфигмоманометра (выше места локации ПА) и на 5 минут накачивали ее до давления, на 50 мм рт.ст. превышающего систолическое АД. Сразу после выпуска воздуха из манжеты в течение первых 15–20 секунд измеряли скорость кровотока в ПА и записывали диаметр ПА. Изменения диаметра сосуда и скорости кровотока при реактивной гиперемии определяли в процентном отношении к исходной величине.

Для сравнения результатов исследования функции эндотелия использовался параметр напряжения сдвига на эндотелии. Напряжение сдвига на эндотелии (t) вычисляли по формуле: $t=4\eta V/D$,

где η – вязкость крови (в среднем 0.05 Пз), V – максимальная скорость кровотока, D – диаметр плечевой артерии.

По этой формуле вычисляли исходное напряжение сдвига t_0 и напряжение сдвига при реактивной гиперемии t_1 .

Для оценки сосудодвигательной функции эндотелия при проведении пробы с реактивной гиперемией рассчитывался коэффициент чувствительности ПА к напряжению сдвига на эндотелии – способность к дилатации (K) по формуле:

$$K = (\Delta D/D_0)/(\Delta t/t_0),$$

где ΔD – изменение диаметра ПА, D_0 – исходный диаметр ПА, Δt – изменение напряжения сдвига при соответствующем ему изменении диаметра ПА, t_0 – исходное напряжения сдвига при соответствующем ему исходном диаметре ПА.

Статистическая обработка данных осуществлялась с использованием программы «Statistica 6,0». После проверки данных на нормальность, рассчитывали медиану, межквартильный интервал (25-й и 75-й процентиля). Для оценки статистической значимости различий при неравномерном распределении признака использовался U-критерий Манна-Уитни. При описании относительной частоты бинарного признака рассчитывался доверительный интервал (95% ДИ) по формулам Клоппера–Пирсона (Clopper–Pearson interval). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования и обсуждение. Среди прооперированных женщин выполнена экстирпация матки с придатками в 55% (95% ДИ 34,4–63,7) случаях, надвлагалищная ампутация матки с придатками – у 20,4% (95% ДИ 10,2–34,3) пациенток, двусторонняя овариэктомия – у 24,5% (95% ДИ 13,3–38,9) участниц. У всех пациенток с УЯ наблюдались клинические проявления постовариэктомического синдрома.

При анализе данных ММИ (таблица) медианное значение ММИ по шкале нейровегетативных симптомов у прооперированных пациенток ($p < 0,001$) и с естественной менопаузой (ЕМ) ($p < 0,001$) соответствовало КС средней степени тяжести и статистически значимо отличалось от аналогичных показателей контрольной группы. Метаболические симптомы стандартной «Шкалы оценки ММИ» у пациенток с ХМ и ЕМ соответствовали КС легкой степени и встречались статистически значимо чаще ($p < 0,05$), чем у пациенток позднего репродуктивного и пременопаузального возрастов.

Таблица – Характеристика модифицированного менопаузального индекса (ММИ) у женщин с хирургической менопаузой (ХМ) и естественной менопаузой (ЕМ)

Показатели ММИ (степень выраженности в баллах)	Группы женщин		
	Контроль (n=18)	ХМ (n=38)	ЕМ (n=29)
Нейровегетативные симптомы	4,5 (4,0; 7,0)	24,5 (17,0;31,0) ^{**#}	20,0 (14,0; 25,0) ^{**}
Метаболические симптомы	1,0 (1,0; 2,0)	4,0 (3,0; 6,0) [*]	4,0 (2,0; 5,0) [*]
Психоэмоциональные симптомы	1,0 (1,0; 3,0)	6,5 (5,0; 10,0) ^{**}	7,0 (3,0; 11,0) ^{**}
Менопаузальный индекс – сумма баллов	7,0 (5,0; 11,0)	37 (26,0;43,0)	28,0 (22,5;38,0)

Примечания: 1 – данные представлены в виде медианы Ме (25-й; 75-й процентиля). 2 –^{*} – $p < 0,05$,
^{**} – $p < 0,001$ – различия статистически значимы между показателями контрольной и опытных групп.
3 –[#] – $p < 0,05$, ^{##} – $p < 0,001$ – различия статистически значимы между показателями опытных групп

Психоэмоциональные симптомы свидетельствовали о КС легкой степени выраженности у прооперированных женщин ($p < 0,001$) и с ЕМ ($p < 0,001$) и статистически значимо отличались от показателя контрольной группы. Полученные нами данные медианного значения суммарного ММИ указывают на то, что у пациенток с УЯ имел место КС средней степени тяжести (суммарный ММИ – 37 (30; 43) баллов), у пациенток с ЕМ – КС легкой степени тяжести (суммарный ММИ – 28 (23; 38) баллов). У женщин позднего репродуктивного и пременопаузального возрастов медианное значение суммарного ММИ 7 (5; 11) баллов свидетельствует об отсутствии КС.

У всех включенных в исследование женщин было получено качественное изображение ПА, что позволило оценить диаметр сосуда, скорость кровотока и рассчитать ЭЗВД, показатель ЭД, коэффициент чувствительности к напряжению сдвига кровотока.

Установлено, что различий исходного диаметра ПА, исходной скорости кровотока, S/D, Pi, Ri и уровня напряжения сдвига при соответствующем ему исходном диаметре ПА между здоровыми женщинами с сохраненным менструальным циклом и пациентками с УЯ не выявлено.

После реактивной гиперемии у прооперированных женщин диаметр ПА уменьшился на 22,2% ($p < 0,05$), скорость кровотока снизилась на 12,5%, при этом наблюдалась повышение Pi на 20% ($p < 0,05$) и тенденция к повышению S/D в 1,4 раза Ri на 9% от уровня, зафиксированного в контроле. Кроме того в ходе проведения пробы с реактивной гиперемией уровень напряжения сдвига при соответствующем ему диаметре плечевой артерии составил 14,5 [12,6; 20,4], что в 1,2 раза выше ($p < 0,05$), чем у интактных женщин 11,7 [10,8; 25,1].

Более значимо был изменен коэффициент, который определяет чувствительность ПА к напряжению сдвига на эндотелии. Эта величина указывает, насколько идеальна регуляция радиуса/диаметра артерии по напряжению сдвига, и зависит в основном от релаксирующих свойств сосуда. Указанный K у прооперированных пациентов составил -1,4[-1,8; 0,81], что в 3,0 раза меньше ($p < 0,001$), чем у контрольных женщин 0,46 [0,41; 0,49] и свидетельствует о полной утрате регуляции диаметра артерии по напряжению сдвига.

Выводы. Итак, у пациенток с тотальной овариэктомией в сравнении с женщинами, имеющими естественное угасание репродуктивной функции, наблюдаются более тяжелые климактерические расстройства и наиболее выраженные нейровегетативные нарушения. Допплерометрия скоростей кровотока плечевой артерии является надежным методом определения функционального состояния

эндотелия сосудов. Отрицательное значение коэффициента чувствительности плечевой артерии к напряжению сдвига на эндотелии подтверждает максимальные проявления дисфункции эндотелия у женщин с удаленными яичниками.

Литература

1. Раджжумар, Д.С.Р. Сравнительная оценка остеопротективной активности комбинации L-аргинина с лозартаном и бивалоса на модели гипоэстрогенного остеопороза / Д.С.Р. Раджжумар [и др.] // В сборнике: Проблема реализации мультидисциплинарного подхода к пациенту в современном здравоохранении. сборник материалов международной научно-практической конференции. Курский государственный медицинский университет, ООО «МедТестИнфо». – 2019. – С. 217–224.
2. Колбасова, Е.А. Аминокислотный дисбаланс и вазорегулирующая активность сосудистой стенки у женщин в постменопаузе / Е.А. Колбасова, Н.И. Киселева, Н.П. Жукова // Евразийский союз ученых. – 2016. – № 1–4 (22). – С. 60–63.
3. Толстов, С.Н. Нарушения функциональной активности эндотелия и возможности их коррекции у женщин в ранней постменопаузе / С.Н. Толстов, И.А. Салов, А.П. Ребров // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. – 2017. – Т. 13. – № 2. – С. 191–196.
4. Вихляева, Е.М. Постменопаузальная терапия. Влияние на связанные с менопаузой симптомы, течение хронических заболеваний и качество жизни / Е.М. Вихляева. – Москва : МЕДпресс-информ, 2008. – 448 с.
5. Иванова, О.В. Определение чувствительности плечевой артерии к напряжению сдвига на эндотелии как метод оценки состояния эндотелийзависимой вазодилатации с помощью ультразвука высокого разрешения у больных с артериальной гипертензией / О.В. Иванова [и др.] // Кардиология. – 1998 – №3. – С. 37–41.
6. Celermajer, D.S. Noninvasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis / D.S. Celermajer [et al.] // Lancet. – 1992. – Vol. 340, № 8828. – P. 1111–1115.

CHARACTERISTIC OF CLINICAL DATA AND SENSITIVITY OF THE SHOULDER ARTERY TO SHIFT STRESS ON THE ENDOTHELIUM IN WOMEN AFTER TOTAL OVARECTOMY

Milosh T.S., Alexandrovich A.S.

*UO "Grodno state medical University",
Grodno, Republic of Belarus*

Summary. In 127 women of perimenopausal age with total oophorectomy and natural menopause, who were in the health care institution "Grodno Regional Clinical Perinatal Center", the clinical symptoms and vasodilatory function of the endothelium were analyzed. It was found that patients with total oophorectomy and natural menopause had statistically significant indicators of neurovegetative symptoms, corresponding to climacteric syndrome of moderate severity ($p < 0,001$), metabolic ($p < 0,05$) and psychoemotional ($p < 0,001$) symptoms – mild climacteric syndrome degree in contrast to similar indicators of the control group along with an increase in neurovegetative symptoms among the operated patients in comparison with the participants with EM symptoms ($p < 0,05$). In patients with removed ovaries, the ability to dilate the brachial artery was 3 times less than in intact women ($p < 0,001$), which indicates pronounced endothelial dysfunction.

Key words: women, oophorectomy, menopause, modified menopausal index, endothelial function, ultrasound.

Поступила 19.10.2020

ВЕДЕНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ У ПАЦИЕНТКИ С СИНДРОМОМ ЗИВЕРТА-КАРТАГЕНЕРА. КЛИНИЧЕСКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ

Михалевич С.И., Бурьяк Д.В., Креер С.А.

*ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования»,
г. Минск, Республика Беларусь*

Резюме. Практикующие врачи – акушеры – гинекологи в современной медицине сталкиваются с заболеваниями у пациенток, которые нуждаются в постоянном динамическом наблюдении и лечении врачей различных специальностей. Успешный результат в лечении патологий и ведении беременности у данных пациенток будет зависеть от преемственности в работе врачей различных специальностей. Одним из таких заболеваний является синдром Зиверта-Картагенера. В статье представлен обзор литературы о современных представлениях о данном заболевании, клинический случай спонтанной беременности у пациентки, особенностях ведения беременности, которые привели к успешному исходу.

Ключевые слова: бесплодие, первичная цилиарная дискинезия, мукоцилиарный клиренс, синдром Зиверта-Картагенера, декстракардия, обратное расположение органов, бронхоэктазы, синусит.

Введение. В 1902 году русский физиолог и терапевт немецкого происхождения Альфонс Карлович фон Зиверт описал первичную цилиарную дискинезию как триаду, которая включает обратное расположение внутренних органов, синусит и бронхоэктазы, при этом бронхоэктазы автор считал врожденными [3]. В 1933 году схожие наблюдения подробно описал швейцарский врач Манес Картагенер. Автор также предположил врожденный характер бронхоэктазов [12]. С этого момента, заболевание, характеризующееся сочетанием обратного расположения внутренних органов (*situs viscerum inversus*) с бронхоэктазией и пансинуситом, получило название синдрома Зиверта-Картагенера (СЗК).

СЗК (МКБ-10: Q89.3) – генетически детерминированное заболевание, в основе которого лежат врожденные дефекты строения ресничек мерцательного эпителия респираторного тракта и аналогичных структур, например маточных труб, приводящие к нарушению их двигательной активности [2, 8]. Данная патология устанавливается с частотой 1 случай на 15–60 тысяч родившихся живыми [5].

При данной патологии полная транспозиция внутренних органов встречается в 50% случаев, также у 12% отмечается неясное расположение внутренних органов: полиспления (левый изомеризм), аспления (правый изомеризм), удвоение нижней полой вены и сложные врожденные пороки сердца, частота которых в 200 раз выше, чем в общей популяции [13].

Основной причиной бесплодия у женщин с СЗК считается нарушение движения жидкости в маточных трубах в результате дискинезии их цилиарного эпителия (ДЦЭ) [11].

Выявлено значительное количество генов и их мутаций, которые могут быть в основе заболевания. Около 65% больных с ДЦЭ характеризуются биаллельной мутацией, идентифицированной в одном из 32 известных генов [8], чаще всего – в 12 из них: DNAI1, DNAH5, NME8, DNAH11, DNAI2, DNAAF2, RSPH4A, RSPH9, DNAAF1, CCDC39, CCDC40, DNAL1. Наиболее часто СЗК возникает в результате мутаций в генах DNAI1 (2–9%) и DNAH5 (15–20%). Мутации в гене DNAI1 вызывают первичную цилиарную дискинезию 1-го типа. Мутации в гене DNAH5 вызывают первичную цилиарную дискинезию 3-го типа. Поиск мутаций в вышеуказанных генах на сегодняшний день является лучшим методом диагностики. Эти гены кодируют белки, которые образуют внутреннюю структуру двигательных ресничек. В основе ДЦЭ лежат

дефектные реснички, которые должным образом не двигаются или вообще не способны к движению. Электронно-микроскопические исследования у женщин с СЗК выявили отсутствие центрального стержня у ресничек назального и трубного эпителия [11].

Считается, что СЗК наследуется по аутосомно-рецессивному типу. Но не исключено, что цилиарные дефекты могут быть следствием свежей мутации [6].

При классическом развитии заболевания уже с первых дней жизни отмечается затруднение носового дыхания (сопение), гнойное отделяемое из носа, частое развитие отита, повторные бронхиты и пневмонии. Позднее обнаруживается гнойный или слизисто-гнойный эндобронхит, затем развивается ограниченный пневмосклероз с деформацией бронхов. В дальнейшем это может привести к формированию бронхоэктазов. В старшем возрасте выявляется нарушение репродуктивной функции (у мужчин – снижение подвижности сперматозоидов, гипоспермия, бесплодие, у женщин – внематочная беременность и бесплодие [5].

Диагноз СЗК устанавливают на основании сочетания симптомов поражения носоглотки и околоносовых пазух, бронхолегочной системы с частичной или полной инверсией внутренних органов. Так как состояние назального клиренса хорошо отражает состояние легочного клиренса, в клинической практике сахариновый тест используется для скрининга СЗК и других заболеваний, состояний, сопровождаемых нарушением мукоцилиарного клиренса. Метод прост, не требует дорогостоящего диагностического оборудования. Он заключается в том, что пациенту, сидящему неподвижно на стуле с несколько наклоненной вперед головой, на медиальную часть нижнего носового хода назальным пинцетом помещают 1 таблетку сахарина (размером примерно 1 мм кубический) и измеряют время от момента введения сахарина в носовую полость до появления ощущения сладкого вкуса во рту. Во время проведения теста пациента просят не втягивать резко воздух носом и не чихать. В норме это время составляет 5–8 минут. При инфекциях, воздействиях токсических газов, атрофических ринитах, хронических синуситах время увеличивается до 9–20–30 и более минут. Тест проводится не ранее, чем через 2 недели после ОРВИ или обострения хронического процесса в респираторной системе и позволяет оценить мукоцилиарную активность в динамике. Высококчувствительным методом исследования мукоцилиарного клиренса является рентгенографический метод. Так, тефлоновые диски диаметром 1 мм помещают через бронхоскоп на слизистую трахею и следят за их движением на мониторе или фиксируют на видеопленке с регистрацией времени. Скорость их движения вычисляется по пройденному ими расстоянию. В последние годы более предпочтительным методом во многих странах является радиоаэрозольный. Это неинвазивный метод, относительно простой и недорогой, высокоинформативный, дает возможность напрямую контролировать состояние мукоцилиарного клиренса во всех отделах трахеобронхиального дерева. Однако этот метод, как и два описанных выше метода, дает представление о суммарном функционировании мерцательного эпителия и транспорта слизи по респираторному тракту [4, 7].

Исследование подвижности ресничек возможно в браш-биоптате слизистой оболочки бронха или носа с помощью фазово-контрастного микроскопа. Между тем, такое исследование требует сочетания сложных методик и дорогостоящего оборудования, как в процессе подготовки материала, так и для микроскопического исследования и 7 измерения частоты биения ресничек. Недостатком метода является и то, что исследование проводится *in vitro*, когда мерцательный эпителий лишен нервно-гуморальной регуляции. Ультраструктурные дефекты ресничек выявляются с помощью электронной микроскопии. Однако этот метод используется преимущественно в научных целях в силу высокой стоимости и сложности оборудования [14].

При рентгеноскопическом исследовании грудной клетки выявляется, что сердце расположено в правой половине груди, дуга аорты определяется на уровне 1-го ребра. В области поражения определяется инфильтрация легочной ткани и ячеистость

легочного рисунка. На стороне поражения купол диафрагмы, как правило, приподнят и малоподвижен. На рентгенограммах околоносовых пазух (ОНП) отмечается их затемнение. С помощью бронхографии и КТ находят, что правое легкое имеет двухдолевое, а левое – трехдолевое строение; обнаруживаются одно-, реже двусторонние бронхоэктазы. При бронхоскопии выявляется диффузный бронхит с довольно обильным гнойным секретом в пораженных бронхах [1]. При выполнении ультразвукового исследования органов брюшной полости (УЗИ ОБП) отмечается зеркальное расположение внутренних органов [9]. В микробной флоре у больных с СЗК отмечается преобладание *Haemophilus influenzae*, *S. aureus*, *Streptococcus pneumoniae*, *P. aeruginosa*. В микрокультуре мокроты часто встречаются бактерии нескольких типов, а преобладание нетуберкулезных микобактерий отмечается в 15% случаев [10, 15].

Результаты исследования. Представленное клиническое наблюдение интересно не только в самом случае самопроизвольно наступившей беременности у пациентки с СЗК, но и в особенностях её ведения вследствие тяжелой бронхолегочной патологии.

Пациентка Ш., 29 лет в настоящее время. При рождении в 1990 году была переведена из палаты новорожденных в отделение интенсивной терапии и реанимации в крайнем тяжелом состоянии.

С 14.05.90 по 26.05.90 гг. находилась на стационарном лечении с диагнозом: Аспирационная бронхопневмония, ДН2. 28.05.1990 года снова госпитализирована с тем же диагнозом, а также с выраженным обструктивным синдромом, одышкой, температурой субфебрильных цифр. С 2-летнего возраста отмечались частые простудные заболевания. Тогда же в связи с продолжающимся кашлем и выраженной слабостью была госпитализирована с диагнозом: Правосторонняя нижнедолевая бронхопневмония, ДН1. Декстракардия. В 1995 году направлена к аллергологу и пульмонологу, выставлен диагноз: Бронхиальная астма, хроническая пневмония, ДН – 2. В 1995 году больная была госпитализирована с жалобами на кашель, затруднение носового дыхания, вялость, общую слабость в Гомельскую областную клиническую больницу, отделение детской пульмонологии, выставлен диагноз: Синдром Картагенера, двухсторонняя хроническая неспецифическая пневмония, непрерывно рецидивирующее течение, ДН – 2. Гипосмия. Аденоиды 3 степени. В дальнейшем с 1995 по 2009 годы пациентка наблюдалась в отделении педиатрии Гомельской областной клинической больницы, отделении пульмонологии Гомельской областной туберкулезной клинической больницы по поводу обострений хронической бронхолегочной инфекции (2–3 раза в год). При рентгенологическом исследовании органов грудной клетки пациентке в пятилетнем возрасте было выявлено: легкие вздуты, грудная клетка бочкообразной формы. Сердце расположено справа. С обеих сторон легочный рисунок обеднен, справа в нижних отделах деформирован. Диафрагма неровная, с наличием спаек без признаков осумкованного плеврита. В С2 определены округлой формы затемнения размеров 1,5*1,5 см без четких контуров с дорожкой к расширенному корню. Слева средняя доля уменьшена в размере, передний синус затемнен. Легочный рисунок деформирован. В С10 бронхоэктазы. В 2005 году проводилась компьютерная томография (КТ) органов грудной клетки и брюшной полостей. При обследовании выявлено: грудная клетка деформирована – правая её половина уменьшена в объёме. Отмечается обратное расположение внутренних органов грудной клетки и брюшной полостей. Справа задненижние отделы легкого апневматичны, определяется с четким контуром фиброателектаз плеврокардиальные и плевродиафрагмальные спайки. Внутригрудные лимфоузлы не увеличены. В мокроте определялась грибковая флора, гемофильная палочка, синегнойная палочка, золотистый стафилококк. Больной проводилась терапия антибиотиками, муколитиками, противогрибковыми препаратами, витаминами, иммуномодуляторами, неоднократно осуществлялись санационные бронхоскопии. Пациентке проводились курсы лечебной физкультуры, дыхательной гимнастики, массажа грудной клетки,

физиотерапия, фитотерапия. При обследовании сатурация кислорода (SatO₂) составляла 96–98 %.

В 2010 году больная госпитализирована в пульмонологическое отделение УЗ «9-я городская клиническая больница г. Минска» с диагнозом: Синдром Картагенера, полная инверсия внутренних органов, пансинусит, ХОБЛ 1 степени, смешанная форма, ДН1. Назначено лечение: цефтриаксон, ципрофлоксацин, амброксол, эуфиллин, дексаметазон, беротек, АЦЦ, аскорбиновая кислота, флуконазол, диклофенак, мидокалм.

Осенью 2012 года в связи с развитием кровохарканья поступила в пульмонологическое отделение Гомельской областной туберкулезной клинической больницы с диагнозом: Триада Картагенера-Зиверта. Вторичные бронхоэктазы нижней доли левого легкого. Бронхообструктивный синдром. Бронхиальная астма. Кровохарканье, ДН0. Проводилось лечение: бромгексин, атамзилат, АЦЦ, эуфиллин, левофлоксацин, цефтазидим, новокаин, этамзилат, эуфиллин, ФТЛ, КВЧ.

В 2013 году госпитализирована в гинекологическое отделение УЗ «5-я городская клиническая больница г. Минска» с диагнозом: Нарушенная трубная беременность слева. Хронический гастрит. Бронхиальная астма. Синдром Картагенера-Зиверта. Оперативное лечение: лапаротомия по Пфанненштилю, трубэктомия слева. Получала препараты: этамзилат, амикацин, промедол, кеторолак.

В 2014 году поступила в гинекологическое отделение УЗ «1-й городской противотуберкулезный диспансер» г. Минска с диагнозом: Двухсторонний туберкулезный сальпингит? Бесплодие 2. Хронический тонзиллит. Хронический аднексит. Хронический гастрит. ХОБЛ. Получала препараты: метронидазол, витамины В1, В6, С, Е, плазмол, лоратадин, ципрофлоксацин, флюконазол, тампоны с демиксидом. Туберкулезная этиология заболевания исключена.

В 2015 году пациентке проведена магнитно-резонансная томография (МРТ) гипофиза, обнаружена микроаденома гипофиза, обследован уровень пролактина, назначен в связи с гиперпролактинемией каберлин ½ таблетки 1 раз в 10 дней. При обследовании ЛОР-врачом в этом же году выявлены множественные полипы носовой полости, хронический полисинусит. В этом же году выполнена операция: двухсторонняя эндоскопическая инфундибуллотомия, двухсторонняя верхнечелюстная синусотомия, эндоскопическая септумпластика, двухсторонняя подслизистая вазотомия нижних носовых раковин, двухсторонняя латероконхопексия, двухсторонняя задненижняя конхотомия. Больной в связи с обострениями заболевания проводилась антибиотикотерапия, лечение глюкокортикоидами, бронходилататорами, антигистаминными препаратами, антигрибковая терапия, витаминотерапия, противовоспалительная терапия, иммуномодуляторы. Выполнены в стационарных условиях 3 санационные бронхоскопии с эндобронхиальным введением цефотаксима; иммуномодулирующая, муколитическая и витаминотерапия. После лечения отмечалась положительная динамика в виде уменьшения кашля и количества мокроты. Мокрота приобрела слизистый характер, уменьшилась слабость, повысилась толерантность к физической нагрузке.

В 2018 году поступила в гинекологическое отделение УЗ «1-й городской противотуберкулезный диспансер» г. Минска с диагнозом: Двухсторонний туберкулезный сальпингит? Бесплодие 2. ОАГА. Хронический тонзиллит. Хронический аднексит. Хронический гастрит. ХОБЛ. Данных за туберкулезное поражение гениталий не получено. Метросальпингография (МСГ): правая маточная труба проходима, левая маточная труба отсутствует. Получала препараты: витамины С, Е, плазол, лоратадин, свечи индометациновые, тампоны с димексидом, ультразвук с 1% гидрокортизоном на паховую область.

Амбулаторно принимала ингаляции ипратропия бромид и фенотерол, периодически – ацетилцистеин, мукалтин.

В 2018 году обследована на инфекции передающиеся половым путём, обнаружена уреоплазма, санировалась вместе с мужем. Иммунологический фактор исключён. Спермограмма мужа фертильна. Генетический паспорт: выявлена мутация, существенно повышающая риск тромбообразования (гена F2–№3). Общий физиологический риск нарушения нормального физиологического течения беременности существенно повышен – выявлены также неблагоприятные варианты генов в гомозиготном варианте – PAI-1(№6), MTHFR(№7), в гетерозиготном варианте – F1, VEGF. Наблюдалась в «Городском клиническом роддоме №2» в консультативно-диагностическом отделении (Городском центре планирования семьи) с 2018 года с диагнозом: Бесплодие 2, смешанная форма (трубно-перитонеальный фактор и эндокринный фактор). ОАГА. Хронический сальпингоофорит с проходимость правой маточной трубы. СПОМТ. Микроаденома гипофиза, медицинская компенсация. Синдром Картегенера- Зиверта. ХОБЛ 1 ст., смешанный тип, ремиссия. Бронхоэктазы в нижней доле лёгкого справа, ДН-1. Хронический синусит. Мутация генов тромбогенного риска. Пациентке планировалось ЭКО. 18.10.2019 года установлен факт спонтанно наступившей беременности, диагноз: Беременность 10 недель.

Состоит в браке, регулярная половая жизнь – в течение 7 лет. Менструации с 11 лет, установились с 12 лет, по 4 дня, через 24 дня. Последняя менструация с 06.08.2019 года. Настоящая беременность – вторая, наступила спонтанно. Взята на учёт по беременности 14.10.2019 года, диагноз: Беременность 10 недель. ОАГА. Хронический сальпингоофорит. СПОМТ. Микроаденома гипофиза, медицинская компенсация. Синдром Картегенера- Зиверта. ХОБЛ 1 ст., смешанный тип, ремиссия. Бронхоэктазы в нижней доле лёгкого справа, ДН-1. Хронический синусит. Микроаденома гипофиза, медицинская компенсация. Мутация генов тромбогенного риска. Беременная наблюдалась в группе риска по невынашиванию, хронической фетоплацентарной недостаточностью (ХФПН), внутриутробному инфицированию (ВУИ), гестозу, кровотечению, тромбоэмболическим осложнениям (ТЭО). Индивидуальный план ведения беременности согласован совместно с сотрудниками кафедры акушерства, гинекологии и репродуктивного здоровья БелМАПО, кафедры акушерства и гинекологии БГМУ, заведующей отделения. Рекомендовано: консультация пульмонолога, гематолога, отоларинголога, терапевта, генетика, кардиолога 1 р в триместр и по показаниям, УЗИ ОБП, УЗИ сердца, элетрокардиография (ЭКГ) 1 раз в триместр и по показаниям. Выполнялись 1 р в месяц обследования: коагулограмма, уровень Д – димера, протеина S, биохимический анализ крови. Рекомендовалось контролировать бактериальный спектр мокроты не реже 1 раз в триместр. Плановые госпитализации в сроки 20–22 недели, 28–30 недель, 38–39 недель. Получены следующие результаты обследований. Общий анализ крови – в пределах нормы до 29 недели в пределах нормы, далее гемоглобин 109–110 г/л, общий анализ мочи на протяжении всей беременности в пределах референсных значений, группа крови – В(III) Rh- положительная. ВИЧ (два обследования) – отрицательный, сифилис (два обследования) – отрицательный, гепатиты (В, С) – отрицательный результат, биохимический анализ крови (5 обследований) – без патологии, тиреотропный гормон (ТТГ), тироксин, антитела к тиреопероксидазе – в пределах нормы, обследование на токсоплазмоз, краснуху, вирус герпеса, цитомегаловирус – отрицательные дважды, глюкоза крови в пределах референсных значений, обследование на микоплазмы и хламидии методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) – отрицательный результат, цитология без особенностей, в посевах на флору и чувствительность к антибиотикам из шейки матки патогенной бактериальной флоры не выявлено трижды, однократно – эпидермальный стафилококк 10 в 3 степени, в мазках на флору дважды обнаружены дрожжеподобные грибы, показатели коагулограммы: АЧТВ в пределах 27,8–29,2 секунд, Д- димера – 160–258 нг/мл, фибриноген – 3,52–4,81 г/л, протромбиновое время 11,1–13,9 секунд, МНО- 1–1,29, протеин S – 36–36,8%, гомоцистеин – 8,73 мкмоль/л,

антитромбин 95–96%, обследована на антифосфолипидный синдром – отрицательный результат. На электрокардиографии (ЭКГ): праворасположенное сердце.

ЭХО КГ беременной в 1 триместре: трансозиция внутренних органов, зеркальная дэкстракардия (левосформированное проворасположенное сердце), уплотнение створок митрального клапана с митральной регургитацией 1 степени, трикуспидальная регургитация 1–2 степени, регургитация на клапане лёгочной артерии 1 степени, полости сердца не расширены, аномальные хорды в полости левого желудочка, общая и локальная сократительная функция миокарда левого желудочка в норме, ФВ по Симпсону 64 %. Полость перикарда и плевральные полости без особенностей.

ЭХО КГ беременной во 2 триместре: транспозиция внутренних органов, дэкстракардия, камеры сердца не расширены, стенки не уплотнены, систоло – диастолическая функция миокарда левого желудочка удовлетворительная.

ЭХО КГ беременной в 3 триместре: транспозиция внутренних органов, дэкстракардия, камеры сердца не расширены, нерезкое уплотнение створок митрального клапана, аортального клапана, систоло – диастолическая функция миокарда левого желудочка удовлетворительная, регургитация на клапане лёгочной артерии 1–2 степени, на клапане лёгочной артерии – 1 степени, на митральном клапане – 1 степени.

УЗИ ОБП в 1 триместре: каликоэктазия справа, обратное расположение внутренних органов.

УЗИ ОБП во 2 триместре: признаки расширения чашечно – лоханочной системы и повышенной подвижности левой почки, обратное расположение внутренних органов.

УЗИ ОБП в 3 триместре: признаки расширения чашечно – лоханочной системы и повышенной подвижности левой почки, обратное расположение внутренних органов, особенности строения желчного пузыря.

УЗИ щитовидной железы в 1 триместре: гипоплазия, микрокиста правой доли щитовидной железы.

УЗИ плода 1 триместр: беременность 12 недель и 1 день, без патологии.

УЗИ плода 2 триместр: беременность 19 недель и 5 дней, врождённые пороки сердца (ВПС) не выявлено.

УЗИ плода 3 триместр: беременность 32 недель и 2 дня, без патологии.

Консультирована генетиком ГУ РНПЦ «Мать и дитя» в декабре 2019 года. Диагноз: СЗК (аутосомно – рецессивный тип наследования). Риск рождения ребёнка с такой наследственной патологией – низкий, с пороками развития – 4,5 % (общий популяционный).

Консультирована пульмонологом УЗ «Минский клинический консультативно-диагностический центр» в 5–6 недель беременности. Из мокроты выделена синегнойная палочка. Диагноз: СКЗ. ХОБЛ, лёгкое течение, смешанный тип, фаза неполной ремиссии. Вторичные бронхоэктазы в нижней доле справа. Фиброателектаз нижней доли правого лёгкого. Высев *Ps. aeruginosa*, ДН 1. Беременность 5–6 недель. Рекомендовано: ингаляции физиологического раствора 5 мл, 1–2 раза в день длительно, сальбутамол по 2 вдоха при затруднении дыхания, геделикс по 1 чайной ложке 2–3 раза в день 10 дней при усилении кашля, антибактериальная терапия при обострении. В 16 недель беременности в связи с перенесенной острой респираторной вирусной инфекцией (ОРВИ) и ухудшением самочувствия, затруднении дыхания, консультирована повторно пульмонологом, сатурация кислорода 95 %, рекомендован фликсотид 125 мкг по 1 вдоху 2 раза в день 2 месяца, полоскать рот водой, ингаляции физиологического раствора (минеральной воды) 5 мл, 1–2 раза в день длительно.

Консультирована гематологом УЗ «Минский клинический консультативно-диагностический центр» в 5–6, недель беременности. Диагноз: Беременность 5–6 недель, отягощённый акушерский анамнез, 1 внематочная беременность 2013 году, отягощённый семейный анамнез по тромбогенному, неблагоприятные варианты генов в

гомозиготном варианте – PAI-1(№6), MTHFR(№7), в гетерозиготном варианте – F1, VEGF. Рекомендовано: приём фолиевой кислоты по 4 мг в сутки, обследование на АФС–синдром. Повторно консультирована в сроке 7–8 недель, учитывая дефицит протеина S, данные генетического паспорта рекомендовано приём кардиомагнила 75 мг в сутки, препарат курантил не принимать, учитывая ХОБЛ, контроль коагулограммы, уровня Д-димера, протеина S 1 раз в месяц. Последующие консультации – динамическое наблюдение.

Консультирована эндокринологом в УЗ «Городской эндокринологический диспансер» в сроке беременности 10 недель. Диагноз: Гипоплазия щитовидной железы (объём щитовидной железы 6,3 см кубических), микрокиста правой доли, эутиреоз. Синдром гиперпролактинемии в анамнезе. Рекомендовано: йодомарин 200 мкг 1 таблетка 1 раз в сутки.

Консультирована кардиологом в Городском центре экстрагенитальной патологии при беременности в 1, 2, 3 триместрах. Диагноз: СКЗ. ХОБЛ, лёгкое течение, смешанный тип, фаза неполной ремиссии. Вторичные бронхоэктазы в нижней доле справа. Фиброателектаз нижней доли правого лёгкого. МАС: ПМК 1 степени с МР 1, ТР 1–2, Н0. Рекомендовано приём кардиомагнила 75 мг 1 раз в день.

Консультирована терапевтом в УЗ «11-я городская поликлиника» г. Минска 5 раз. Диагноз: СКЗ. ХОБЛ, лёгкое течение, смешанный тип, фаза неполной ремиссии. Вторичные бронхоэктазы в нижней доле справа. Фиброателектаз нижней доли правого лёгкого. МАС: ПМК 1 степени с МР 1, ТР 1–2, Н0. Гипоплазия щитовидной железы, микрокиста правой доли, эутиреоз. Рекомендовано: сальбутамол 2 вдоха при затруднении дыхания, йодомарин 200 мкг в сутки, кардиомагнил 75 мг в сутки, поливитамины для беременных.

Консультирована отоларингологом в сроке беременности до 12 недель и в 29 недель беременности. Диагноз: Хронический риносинусит, вне обострения. Рекомендовано: регулярное увлажнение слизистой носа.

Консультирована стоматологом и офтальмологом до 12 недель беременности, без патологии.

На протяжении всей беременности получала бронхолитические и муколитические средства, фолиевую кислоту 4 мг в сутки, кардиомагнил 75 мг в сутки до 37 недели беременности, курсами поливитамины для беременных, препараты магния, с 29 недели, учитывая гемоглобин 109 г/л, назначен препарат железа, ферромед по 1 таблетке 2 раза в день. В 29 недель беременности в связи с угрозой прерывания беременности получала папаверин 2% внутримышечно. Повышения артериального давления, протеинурии, отёков на протяжении беременности не отмечалось. Общая прибавка веса – 14 кг. Плановая госпитализация в ГУ РНПЦ «Мать и дитя» в сроке беременности 38–39 недель.

Поступила с началом родовой деятельности для родоразрешения в акушерское наблюдательное отделение ГУ РНПЦ «Мать и дитя» 07.05.2020 года. Состояние при поступлении удовлетворительное.

Диагноз: Беременность 38–39 недель, 1 период 1 срочных родов. Головное предлежание. Полное обратное расположение внутренних органов (situs viscerum invertus). Синдром Картегенера-Зиверта. ОАГА. Хронический сальпингоофорит. СПОМТ. Микроаденома гипофиза, медицинская компенсация. ХОБЛ 1 ст., смешанный тип, ремиссия. Бронхоэктазы в нижней доле лёгкого справа, ДН-1. Хронический синусит. МАС: ПМК 1 ст. МР 1 ст. ТК 1–2 ст., РкЛА 1 ст. Полиморфизм генов в гомозиготном варианте – PAI-1, MTHFR (С 677Т), в гетерозиготном варианте – F1, VEGF. Дефицит протеина S (36,8%). Анемия легкой степени. Гипоплазия, микрокиста правой доли щитовидной железы, эутиреоз.

При УЗИ плода: Предполагаемый вес плода – 3300–3500 г, выявлено обвитие пуповиной шеи плода. Гемодинамика фетоплацентарного комплекса не нарушена. По данным кардиотокографии, состояние плода удовлетворительное.

Консилиумом решено родоразрешение проводить через естественные родовые пути с ограничением потуг во втором периоде родов.

Для укорочения второго периода родов произведена эпизиотомия. Родилась живая, доношенная девочка, массой 3530 г, ростом 55 см с оценкой по шкале Апгар 8 и 8 баллов, закричала сразу. Девочка не унаследовала от матери СЗК. Продолжительность родов составила 7 ч 10 мин. Кровопотеря составила 200,0 мл. После родов продолжена бронхолитическая и муколитическая терапия. Послеродовый период протекал без осложнений. Лактация у пациентки сохранена.

Заключение. Проанализировав литературные данные и представленное клиническое наблюдение, можно сделать вывод, что пациентки с СЗК требуют длительного, пожизненного лечения у врачей различных специальностей (оториноларингологов, пульмонологов, физиотерапевтов, репродуктологов и акушеров-гинекологов) с проведением целого комплекса лечебных и профилактических мероприятий.

Литература

1. Артамонов Р.Г. // Медицинский научный и учебно-методический журнал. – 2001. – №5. – С. 191–195.
2. Бобровнический В.И. // Медицинский журнал. – 2011. – № 2. – С. 152–156.
3. Зиверт А.К. // Русский врач. – 1902 – № 38 – С. 13–18.
4. Кобылянский В.И. // Тер. архив. – 2001. – № 3. – С. 73–76.
5. Павлова Т.Б. // ВСНЦ СО РАМН. – 2016. – №1(107). – С. 75–77.
6. Розина Н.Н. // Вопросы современной педиатрии. – 2003. – №6. – С. 28–32.
7. Солопов В.Н. Диагностика нарушений мукоцилиарного транспорта и принципы их коррекции у больных ХНЗЛ: метод. рекомендации / В.Н. Солопов. – Москва, 1987. – 10 с.
8. Хаитов Р.М. Аллергология и иммунология: национальное руководство / Р.М. Хаитов, Н.И. Ильина. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – С. 656.
9. Эседов Э.М. // Вестник оториноларингологии. – 2016. – № 5. – С.19–22.
10. Daniels M.L. // Expert Opin Orphan Drugs. – 2015. – Vol. 3. – P. 31–44.
11. Halbert S.A. // Hum Reprod. – 1997. – Vol. 12. – P. 55–58.
12. Kartagener M. // Beiträge zum Klinik der Tuberkulose. – 1933 – Vol. 83. – P. 489–501.
13. Kennedy M.P. // Circulation. – 2007. – Vol. 115. – P. 2814–2821.
14. Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM®McKusick–Nathans Institute of Genetic Medicine. Johns Hopkins University; Baltimore, MD: [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <http://omim.org>. – Дата доступа: 24.06.2020.
15. Sagel S.D. // Proc.Am.Thorac.Soc. – 2011. – Vol. 8. – P. 438–443.

PREGNANCY IN A PATIENT WITH THE SYNDROME SIEWERT-CARTAGENERS. CLINICAL OBSERVATION

Mikhalevich S.I., Buryak D.V., Kreer S.A.

*Belarusian medical Academy of postgraduate education,
Minsk, Republic of Belarus*

Summary. Medical practitioners obstetricians and gynecologists in modern medicine are confronted with diseases in patients who require continuous dynamic observation and treatment of doctors of various specialties. The successful outcome in the treatment of pathologies and management of pregnancy in these patients will depend on the continuity in the work of doctors of various specialties. One such disease is syndrome Sievert of Cartagenera (sacs). The article presents a review of the literature on modern concepts of this disease, a clinical case of spontaneous pregnancy in a patient, and the features of pregnancy management that led to a successful outcome.

Key words: infertility, primary ciliary dyskinesia, mucociliary clearance, Siewert-Kartagener's, syndrome, dextrocardia, situs inversus, bronchiectasis, sinusitis.

Поступила 11.10.2020

АНАЛИЗ ТЕЧЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ И РОДОВ У ЖЕНЩИН С НАРУШЕНИЯМИ УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА

Могильницкая О.Э.

УО «Гродненский государственный медицинский университет»,
г. Гродно, Республика Беларусь

Резюме. Для изучения особенностей течения беременности и родов у женщин с сахарным диабетом был проведен ретроспективный анализ историй родов женщин ГУЗ «ГОКПЦ» г. Гродно за 2015 – 6 месяцев 2020 года. Осложнения течения беременности отмечались в I группе в 2,5 раза чаще, чем у женщин контрольной группы. У каждой второй беременной зарегистрирована избыточная масса тела и ожирение. Основной путь родоразрешения – операция кесарева сечения. Наиболее частым осложнением является преждевременное излитие околоплодных вод и плацентарные нарушения. Выявлено, что частота встречаемости крупного плода выше у женщин, имеющих избыточную массу тела.

Ключевые слова: беременность, роды, гестационный сахарный диабет, сахарный диабет 1 типа, сахарный диабет 2 типа.

Введение. В современном мире сахарный диабет является часто встречающимся нарушением углеводного обмена у беременных, что говорит о несомненной актуальности данной проблемы у женщин репродуктивного возраста. Высокие значения концентрации глюкозы отрицательно влияют не только на организм женщины, но и на плод, что подтверждает важность своевременной диагностики сахарного диабета [1].

Цель работы: провести анализ влияния сахарного диабета на течение беременности и родов, функциональное состояние новорожденных.

Материал и методы. Проведен ретроспективный анализ историй родов пациенток в возрасте от 25 до 34 лет с нарушениями углеводного обмена находившихся в ГОКПЦ г. Гродно за период 2015 – 6 месяцев 2020 года.

Все женщины были разделены на 4 группы после вычисления ИМТ. В первую группу вошли роженицы с ИМТ менее 18,5 – 3,3% женщины. Вторая группа – нормальное значение ИМТ – 37,7%. Третья группа – избыточная масса тела – 29%. Четвертая – женщины с ожирением – 30%.

Статистическая обработка данных проведена с использованием компьютерной программы EXCEL.

Результаты исследования и обсуждение. Средний возраст женщин первой группы составил $27,0 \pm 2,1$ лет, второй группы – $30,3 \pm 3,5$ лет, третьей группы – $32,5 \pm 2,1$ лет; четвертой группы – $33,0 \pm 1,0$ лет.

Все роженицы в пределах своих групп были проанализированы по типам нарушения углеводного обмена. Данные о нарушениях приведены на рисунке.

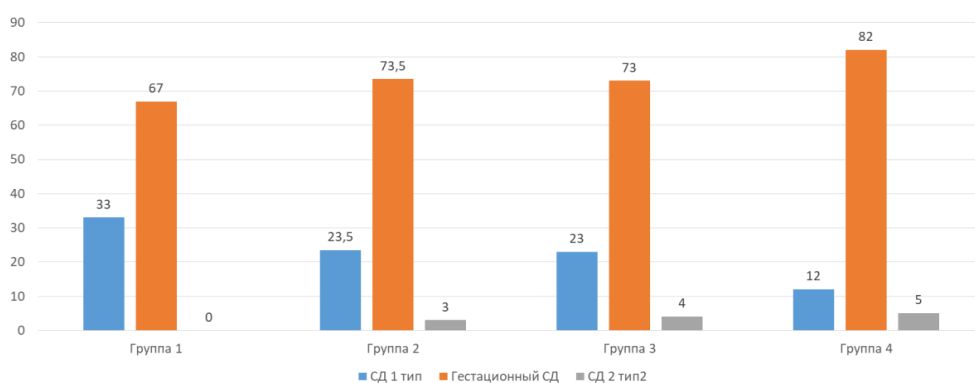


Рисунок – Распределение типов нарушения углеводного обмена

Из представленной диаграммы видно, что в первой группе заболеваемость сахарным диабетом вызванным беременностью составила 67%, а сахарным диабетом 1 типа 33%. Во второй группе 73,5% случаев встречается гестационный сахарный диабет, 23,5% – сахарный диабет 1 типа и 3% составил сахарный диабет 2 типа. В третьей группе заболеваемость гестационным сахарным диабетом (73%) значительно преобладает над остальными видами нарушения углеводного обмена, а именно сахарным диабетом 1 типа в 23% случаев и в 4% случаев 2 типа. В четвертой группе частота встречаемости сахарного диабета обусловленного беременностью составила 82%, сахарного диабета 1 типа – 12% и 5% – сахарного диабета 2 типа.

По паритету родов женщины распределились следующим образом: в первой группе 100% первородящие; во второй – 35,2% первородящих, 64,8% повторнородящие; в третьей – 50 % перво- и повторнородящих; в четвертой – 29,6 % и 70,4 % соответственно.

Анализ срока гестации на момент родов установил: в первой группе беременность завершилась срочными родами в 100% случаев в сроке гестации 265 ± 10 дней; во второй – срочные роды в 91,2% в сроке гестации 268 ± 8 дней; в 92,4% срочных родов 269 ± 10 дней в третьей группе и 88,9% в четвертой в сроке гестации 270 ± 12 дней.

По способу родоразрешения женщины распределились следующим образом: в первой группе – 66% родов завершено операцией кесарева сечения; во второй – 32,4% родов завершилось через естественные родовые пути и 50% родов путем кесарева сечения, при чем, в 17,6% случаев выполнено оперативное вмешательство по экстренным показаниям; в третьей – 42,3% родов завершилось через естественные родовые пути, 15,4% родов путем кесарева сечения и в 32,4% случаев выполнено оперативное вмешательство по экстренным показаниям; в четвертой – 59,2% родов завершилось через естественные родовые пути и 7,5% родов операцией кесарева сечения, в 33,3% случаев выполнено оперативное вмешательство по экстренным показаниям.

Осложнения родов и беременности у женщин с нарушением углеводного обмена представлены в таблице.

Таблица – Осложнения беременности и родов у женщин с сахарным диабетом

Осложнение	Группа 1	Группа 2	Группа 3	Группа 4
Преждевременное излитие околоплодных вод	33%	29,4%	27%	22,2%
Многоводие	0	5,8%	3,8%	7,4%
Плацентарные нарушения	0	12,5%	23%	29,6%
Крупный плод	100%	11,7%	34,6%	33,3%
Диабетическая фетопатия у плода	0	0	7,6%	11,1%

Среди осложнений у женщин первой группы чаще всего встречалось преждевременное излитие околоплодных вод – 33%; у второй – преждевременное излитие околоплодных вод составило 29,4%, 5,8% – многоводие, 12,5% – плацентарные нарушения; у третьей – 27%, 3,8%, 23% соответственно; у четвертой – 22,2% составило преждевременное излитие околоплодных вод 7,4% – многоводие, 29,6% – плацентарные нарушения.

При анализе состояния новорожденных по шкале Апгар результат составил 8/8 баллов у 70%.

Весовые показатели распределились следующим образом: в первой группе все новорожденные имели вес более 4000 г; во второй 5% – дефицит массы тела (до 2900 г), 23% имели вес в диапазоне от 2900–3200 г, у 41% новорожденных весовой диапазон находился в пределах нормы (3201–3999 г) и 21% < 4000 г; в третьей по 8% новорожденных имели вес менее 2900 г и 2900–3200 г, 49% – нормального весового

диапазона и 21% < 4000 г; в четвертой 19% новорожденных имели вес в пределах 2900–3200 г, 37% находились в весовом диапазоне 3201–3999 г и 44% < 4000 г.

Выводы:

1. Количество беременных страдающих нарушением углеводного обмена ежегодно растет.

2. У каждой второй беременной зарегистрирована избыточная масса тела и ожирение.

3. Основной путь родоразрешения – операция кесарево сечения.

4. Наиболее частым осложнением является преждевременное излитие околоплодных вод и плацентарные нарушения, крупный плод.

5. Выявлено, что частота встречаемости крупного плода выше у женщин, имеющих избыточную массу тела.

Литература

1. Блохин, Г. Н. Гестационный сахарный диабет / Г.Н. Блохин [и др.] // Архив акушерства и гинекологии В. Ф. Снегирева – Россия, 2017. – № 4 – С 61–65.

**ANALYSIS OF PREGNANCY AND CHILDBIRTH IN WOMEN
WITH CARBOHYDRATE EXCHANGE DISORDERS**

Mogilnitskaya O.E.

*Grodno state medical University,
Grodno, Republic of Belarus*

Summary. A retrospective analysis of the birth histories of women was carried out at the State Healthcare Institution «Perinatal center» in Grodno for 2015 – 6 months 2020. Complications of the course of pregnancy were noted in group I 2,5 times more often than in women in the control group. Every second pregnant woman is overweight and obese. The main route of delivery is by cesarean section. The most common complication is premature rupture of amniotic fluid and placental abnormalities. It was revealed that the frequency of occurrence of a large fetus is higher in women who are overweight.

Key words: pregnancy, childbirth, gestational diabetes mellitus, type 1 diabetes mellitus, type 2 diabetes mellitus.

Поступила 31.08.2020

**АНАЛИЗ ТЕЧЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ И РОДОВ У ЖЕНЩИН
С ИНФЕКЦИЕЙ МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ
В СОЧЕТАНИИ С ОЖИРЕНИЕМ**

Могильницкая О.Э.

*УО «Гродненский государственный медицинский университет»,
г. Гродно, Республика Беларусь*

Резюме. Анализ течения беременности и родов у пациенток с ожирением и нормальными росто-весовыми показателями в сочетании с инфекциями мочевыводящих путей во время гестации показал, что 46,8% пациенток не предъявляли жалоб. Течение настоящей беременности осложнилось отеками, вызванными беременностью в 58,6% наблюдений, при этом преэклампсией легкой степени тяжести у 1,4% и 2,7% наблюдений. По результатам бактериологического исследования мочи в культуре мочи определялась *Escherichia coli* в 81,3%.

Ключевые слова: инфекция мочевыводящих путей, ожирение, беременность, роды, лейкоцитурия.

Введение. Инфекция мочевыводящих путей при беременности остается одной из важнейших проблем акушерства, урологии и нефрологии. Это обусловлено изменением клинических признаков инфекций мочевыводящих путей в период беременности, подходов к диагностике и лечению, а также риском развития урологических, акушерских и неонатальных осложнений [1]. Инфекция мочевыводящих путей остаются одними из наиболее распространенных заболеваний во время беременности [2].

Цель работы: провести анализ течения беременности и родов у пациенток с ожирением и нормальным росто-весовым показателем в сочетании с инфекциями мочевыводящих путей.

Материалы и методы исследования. Проведен ретроспективный анализ 156 историй родов УЗ «ГКБСМП г. Гродно» за 2019 г. – 6 месяцев 2020 г. Все женщины были разделены на 2 группы. В 1-ую группу вошло 98 родильниц с ожирением (ИМТ более 30) в сочетании с инфекциями мочевыводящих путей, 2-ую группу составили 58 женщин с нормальным росто-весовым показателем (ИМТ 18,5–24,99) в сочетании с инфекциями мочевыводящих путей. Средний возраст женщин 1-й группы составил $27,0 \pm 2,1$ лет, 2-й группы – $30,3 \pm 3,5$ лет.

Результаты исследования и обсуждение. Анализ особенностей клинического течения инфекций мочевыводящих путей во время гестации показал, что 46,8% пациенток 1-й не предъявляли жалоб, в 53,2% наблюдений преобладали жалобы на общую слабость, утомляемость (100%), боли в области почек (91,4%), учащенное мочеиспускание (88,6%), никтурию (77,1%). Повышение температуры выше 37°C , боли при мочеиспускании отмечались у 40% беременных, появление пастозности лица – у 25,7%, синдром артериальной гипертензии – у 8,5% обследованных. В 73,4% наблюдений пациенты 2-й группы жалобы не предъявляли, в 14,1% отмечали учащенное мочеиспускание и 12,5% никтурию.

Первобеременных и первородящих среди обследуемых пациенток было 41% в 1-й группе и 57% во 2-й. В 1-й группе в 23,8% пациентки имели искусственные аборты в анамнезе, причем у 5,1% они произведены по поводу неразвивающейся беременности, у 6,3% были самопроизвольные аборты, у 2,3% пациенток в анамнезе были преждевременные роды, причем у 1,6% – оперативные. Во 2-й группе в 9,4% пациентки имели искусственные аборты в анамнезе, причем у 1,1% они произведены по поводу неразвивающейся беременности, у 4,7% были самопроизвольные аборты.

В 1-й группе 48,7% беременных страдали гинекологическими заболеваниями; сальпингоофоритом (7,8%), эрозией шейки матки (11,2%), киста яичника (4,3%), у 13,6% были обнаружены заболевания, передаваемые половым путем: хламидиоз, микоплазмоз, уреаплазмоз, генитальный герпес. Во 2-й группе была обнаружена эрозия шейки матки в 4,7% случаев, у 9,6% были обнаружены заболевания, передаваемые половым путем: хламидиоз, микоплазмоз, уреаплазмоз. Кольпит был выявлен в 21,6% в 1-й группе, в 12,3% во 2-й. Бактериальный вагиноз был выявлен только в 1-й группе исследования.

Наиболее частыми изменениями в моче 1-й группы были лейкоцитурия – у 62,9% в общем анализе мочи и у 42,1% – в пробе по Нечипоренко; протеинурия – у 54,3% беременных. Во 2-й группе лейкоцитурия в общем анализе мочи наблюдалась в 32,4% случаев и в 25,2% – в пробе по Нечипоренко.

Течение настоящей беременности осложнилось отеками, вызванными беременностью в 58,6% наблюдений в 1-й группе, при этом преэклампсией легкой степени тяжести у 1,4%; во 2-й группе в 2,7% наблюдений. Угроза прерывания беременности в I и во II триместрах была у 51,8% женщин 1-й группы и у 33,2% возникла угроза преждевременных родов, во 2-й группе 23,6% и 4,2% соответственно.

В 1-й группе 5,8% наблюдалось многоводие, в 12,5% – плацентарные нарушения; у 2-й – 3,8% и 7,3% соответственно. Анемия была выявлена в 57,6% в 1 группе, во 2-й группе в 37,4% наблюдений.

По результатам бактериологического исследования мочи в культуре мочи определялась *Escherichia coli* в 81,3% 1-й группы и 18,7% у 2-й, в 6,7% у 1-й и 5,1% у 2-й грамотрицательные бактерии семейства *Enterobacteriaceae*, которые были представлены – в 2,8% *Enterobacter spp.* у 1-й группы и 2,3% у 2-й, в 2,3% *Klebsiella spp.* и в 2,2% *Proteus spp.* встречались только у 1-й группы, грамотрицательными стрептококками и стафилококками в 16,4% и 12,7% соответственно. В 1,2% случаев определялись *Pseudomonas spp.*, *Corynebacterium statum*, *Candida spp.* в двух группах.

При анализе осложнений беременности преждевременные роды составили 3,92% в 1-й группе и 1,16% во 2-й группе; синдром задержки внутриутробного развития плода составил 5,8% в 1-й группе и 1,1% – во 2-й; преждевременный разрыв плодных оболочек составил во 2-й группе 6,9% и 45,7% в 1-й.

Частота родоразрешения операцией кесарева сечения у женщин с ожирением составила 21%. Оперативная активность несколько возрастала с увеличением ИМТ. У женщин с ожирением операция кесарева сечения проводилась по сочетанным показаниям.

Выводы. Таким образом, инфекции мочевыводящих путей у беременных с ожирением характеризуется угрозой невынашивания, недонашиванием, несвоевременным излитием околоплодных вод, преэклампсией, аномалиями родовой деятельности.

Литература

1. Персада, О.А. Инфекции мочевыводящих путей у беременных: современные подходы к диагностике и лечению / О.А. Персада // Медицинские новости, 2012. т.№:8.-С.13–20.
2. Foxman, B. Urinary tract infection: self-reported incidence and associated costs / B.Foxman, R. Barlow [et al] // Epidemiol. – 2010. – Vol. 10, N 8. – P. 509–515.

ANALYSIS OF PREGNANCY AND CHILDBIRTH IN WOMEN WITH URINARY TRACT INFECTIONS IN COMBINATION WITH OBESITY

Mogilnitskaya O.E.

*Grodno state medical University,
Grodno, Republic of Belarus*

Summary. An analysis of the course of pregnancy and childbirth in obese patients with normal weight parameters in combination with urinary tract infections during gestation showed that 46,8% of patients did not complain. The course of this pregnancy was complicated by edema caused by pregnancy in 58,6% of cases, while preeclampsia of mild severity in 1,4% and 2,7% of cases. According to the results of bacteriological examination of urine in the urine culture, *Escherichia coli* was determined in 81,3%.

Key words: urinary tract infection, obesity, pregnancy, childbirth, leukocyturia.

Поступила 31.08.2020

ПРИМЕНЕНИЕ КЛАССИФИКАЦИИ РОБСОНА ДЛЯ АНАЛИЗА РАБОТЫ АКУШЕРСКОГО СТАЦИОНАРА И ПОИСКА ПУТЕЙ СНИЖЕНИЯ ЧАСТОТЫ КЕСАРЕВА СЕЧЕНИЯ

Можейко Л. Ф.¹, Тихонович Е.В., Федотова Э.В.², Купчина А.Н.²

¹УО «Белорусский государственный медицинский университет»,

²УЗ «1-я городская клиническая больница»,
г. Минск, Республика Беларусь

Резюме. С целью осуществления эффективных мер по сокращению частоты кесарева сечения Всемирной организацией здравоохранения рекомендуется использование классификации Робсона. Для поиска путей снижения частоты абдоминального родоразрешения проведен анализ работы акушерского стационара УЗ «1-я городская клиническая больница» г. Минска (перинатального центра 3 уровня) за 2019 год с использованием 10-ти групповой классификации Робсона. Исследование с применением классификационной системы Робсона позволило выявить основной резерв снижения случаев оперативных родов – группы 1 и 2, а так же предложить мероприятия по нивелированию факторов, способствующих росту числа абдоминального родоразрешения.

Ключевые слова: классификация Робсона, кесарево сечение, снижение частоты абдоминального родоразрешения.

Введение. Высокая частота операции кесарева сечения в последние десятилетия вызывает озабоченность мирового экспертного сообщества в сфере здравоохранения. В 2014 году эксперты ВОЗ внедрили международную систему классификации (классификация Робсона) в качестве стандарта для оценки, мониторинга и сравнения показателей операции кесарева сечения (КС) в учреждениях здравоохранения разных уровней.

Цель работы: провести ретроспективный анализ работы акушерского стационара в УЗ «1-я городская клиническая больница» г. Минска (перинатального центра 3 уровня) за 2019 год с использованием 10-ти групповой классификации Робсона для снижения частоты кесарева сечения.

Материалы и методы исследования. Изучено 3362 историй родов за 2019 г. в акушерском стационаре УЗ «1-я городская клиническая больница» г. Минска. Все пациентки были распределены по 10-ти группам в соответствии с классификацией М. Робсона. Для каждой группы отдельно рассчитана относительная частота кесарева сечения. Обработка полученных результатов проводилась с помощью статистической программы Statistica 10.0.

Результаты исследования и обсуждение. Акушерский стационар (перинатальный центр 3-го уровня) расположен в многопрофильной клинике УЗ «1-я городская клиническая больница» г. Минска, в котором оказывается специализированная помощь городскому населению.

Всего за 2019 год в акушерском стационаре УЗ «1-я ГКБ» проведено 3362 родов, из них у первородящих – 1585 (47,1%). Путем операции кесарева сечения проведены 1062 (31,6%) родов. Частота плановых операций составила 83,24%, экстренных — 16,76%. Через естественные родовые пути проведено 2300 родов.

Для максимального использования информации, предоставляемой классификацией Робсона, возможности сравнения количественного состава каждой группы и ее доли от общего числа родоразрешенных в течение года, результаты проведенного анализа представлены в стандартизированной форме (таблица).

При этом, размер каждой группы рассчитывался в процентах, как соотношение количества женщин в группе к общему количеству родоразрешенных женщин $\times 100$;

частота КС (%) в группе определялась как количество КС в группе к общему количеству женщин в группе x 100; абсолютный вклад (%) — количество КС в группе к общему количеству родоразрешенных женщин x 100; относительный вклад (%) рассчитывался как количество КС в каждой группе к общему количеству КС в учреждении x 100.

Таблица – Распределение родоразрешенных женщин по группам в соответствии с классификационной системой Робсона в акушерском стационаре УЗ «1 ГКБ», 2019 г.

Наименование учреждения: акушерский стационар УЗ «1 ГКБ»				Период наблюдения: 2019 год		
1	2	3	4	5	6	7
Группа	Кол-во КС в группе	Кол-во женщин в группе	Размер группы (%)	Частота КС в группе (%)	Абсолютный вклад группы в общую частоту КС (%)	Относительный вклад группы в общую частоту КС (%)
1	198	1162	34,6	17	5,9	18,6
2	209	355	10,6	58,8	6,2	19,7
3	59	967	28,7	6,1	1,8	5,6
4	41	206	6,1	19,9	1,2	3,9
5	343	385	11,5	89,1	10,2	32,3
6	69	76	2,3	90,7	2,1	6,5
7	30	34	1	88,2	0,9	2,8
8	28	38	1,1	73,7	0,8	2,6
9	12	12	0,3	100	0,3	1,1
10	73	127	3,7	57,5	2,2	6,9
ВСЕГО	1062	3362	100		31,6	100

Согласно рекомендациям по внедрению и использованию классификационной системы Робсона [3, 6], для правильного анализа полученных данных, интерпритация результатов должна включать следующие этапы: оценка качества данных, оценка соотношения основных групп женщин и общих тенденций, оценка частоты кесарева сечения в группах.

Из представленных в таблице данных видно, что первородящие женщины без рубца на матке, относящиеся к 1-й и 2-й группам, суммарно составили 45,2% родоразрешенных, в то время как суммарная доля повторнородящих женщины без рубца на матке (группы 3 и 4) была равна 34,8%, что свидетельствует о преобладании первородящих женщин среди анализируемых групп.

Классификация Робсона рекомендует проводить анализ соотношения размера группы 1 (первородящие с одноплодной беременностью в головном предлежании, >37 недель гестации, со спонтанным началом родовой деятельности) к размеру группы 2 (первородящие с одноплодной беременностью в головном предлежании, >37 недель гестации, с индукцией родов или родоразрешением путем операции КС до начала родовой деятельности) и предлагает считать оптимальным соотношение, равное 2/1. В нашем исследовании соотношение групп оказалось равным 3,4/1, свидетельствующем о превалировании женщин со спонтанным началом родов и оптимальном определении показаний для планового кесарева сечения.

В группу 5 (беременные с рубцом на матке после кесарева сечения) включены 378 пациентов, размер группы составил 11,5%. Следует отметить, что, согласно классификации, размер данной группы не должен превышать ½ общей частоты кесарева сечения в анализируемом учреждении [3]. С учётом того, что частота кесарева сечения в акушерском стационаре УЗ «1 ГКБ» составила 31,6%, размер группы 5 (11,5%) можно считать оптимальным.

Размер группы женщин с одноплодной беременностью, головным предлежанием и преждевременными родами, включая женщин с одним или несколькими КС в анамнезе (группа 10) составил 3,7% и не превысил рекомендованный классификацией Робсона (4,2%).

Следующий этап анализа – это определение частоты кесарева сечения в 10 группах женщин в соответствии с классификацией Робсона.

Частота абдоминального родоразрешения в группе женщин с оперированной маткой (группа 5) составила 89,1% при рекомендуемой Робсоном частоте 60% [3], что указывает на необходимость дальнейшей работы по расширению возможностей ведения родов через естественные родовые пути после предыдущего кесарева сечения.

Показатель частоты кесарева сечения в группах пациентов 6 (тазовое предлежание плода у первородящих женщин) и 7 (тазовое предлежание плода у повторнородящих женщин) чрезвычайно высок – 90,7% и 88,2% соответственно. Этот контингент беременных также можно рассматривать как резерв для снижения частоты абдоминального родоразрешения за счёт расширения показаний к естественным родам при отсутствии других факторов риска.

Группы 8 (женщины с многоплодной беременностью, включая женщин с одним или несколькими КС в анамнезе) и 9 (женщины с одноплодной беременностью, поперечным или косым положением плода, включая женщин с одним или несколькими КС в анамнезе) являются самыми малочисленными – суммарно 50 родильниц (1,4 % от общего количества родов). Частота операций в указанных группах так же велика – от 73% до 100% (при поперечном положении плода). Но при этом доля операций в этих группах не оказывает существенного влияния на общие показатели вследствие небольших размеров групп.

Наибольший относительный вклад в общее число оперативного родоразрешения отмечен у следующих групп беременных: группа 5 (повторнородящие с одним или несколькими КС в анамнезе, с одноплодной беременностью в головном предлежании ≥ 37 недель гестации) — 32,3%, группа 2 (первородящие с одноплодной беременностью в головном предлежании, ≥ 37 недель гестации, с индукцией родов или родоразрешением путем операции кесарева сечения до начала родовой деятельности) – 19,7% и группа 1 (первородящие с одноплодной беременностью в головном предлежании, ≥ 37 недель гестации, со спонтанным началом родовой деятельности) — 18,6%; что составило более 2/3 (70,6%) всех операций кесарева сечения. Согласно классификации Робсона, группы 1,2 и 5 так же вносят существенный вклад в частоту кесарева сечения и суммарно составляют около 2/3 проводимых операций кесарева сечения [3].

Из представленных данных видно, что во 2 группе (первородящие с одноплодной беременностью в головном предлежании, ≥ 37 недель гестации, с индукцией родов или родоразрешением путем операции кесарева сечения до начала родовой деятельности) 209 родов (58,8%) закончились абдоминальным родоразрешением, что оказалось на 23,8% выше рекомендованного классификацией Робсона уровня (35%) [3].

Поскольку группа 2 внесла значительный вклад в общую частоту кесарева сечения, нами был проведен дополнительный анализ причин, который позволил установить, что рост частоты кесарева сечения наблюдался в основном за счет беременных, требующих выполнения операции до начала родовой деятельности по показаниям со стороны матери и плода (62,5%) – гипертензивные расстройства, сахарный диабет, задержка роста плода, а так же другие состояния высокого риска (бесплодие, ВРТ, возраст), в то время как кесарево сечение на фоне индукции родов было выполнено лишь у 20,8 % женщин.

Основными показаниями для кесарева сечения в группе 1 (первородящие с одноплодной беременностью в головном предлежании, ≥ 37 недель гестации, со спонтанным началом родовой деятельности) явились: усугубление хронической фетоплацентарной недостаточности в родах в сочетании с острой гипоксией плода (42,4%), клинически узкий таз (22,7%), аномалии родовой деятельности (19,7%).

Таким образом, проведенный нами анализ частоты операций кесарева сечения в акушерском стационаре УЗ «1-я ГКБ» с использованием системы классификации Робсона, позволил отнести беременных группы 1 и 2 к резерву снижения абдоминального родоразрешения.

Выводы. Следовательно, основными мероприятиями для снижения частоты операций кесарева сечения являются:

1. Обоснованный отбор женщин при доношенной беременности в группы для индукции родов или планового абдоминального родоразрешения на этапе женской консультации.

2. Снижение частоты оперативного родоразрешения по причине экстрагенитальной патологии за счет своевременно спланированной госпитализации в акушерский стационар для клиничко-лабораторного, обследования и коррекции выявленных нарушений в состоянии здоровья матери и плода.

3. Проведение тщательной интранатальной трактовки кардиотокограммы, снижающей выполнение необоснованных операций по причине гипоксии плода.

4. Расширение возможностей ведения родов через естественные родовые пути после предыдущего кесарева сечения и по причине чисто ягодичного предлежания плода.

Литература

1. Radzinskiy V.E. (2011) Akusherskaya agressiya. [Obstetric Agression]. M.: Status Praesens (in Russian).
2. Betran A.P., Torloni M.R., Zhanh J.J., Gulmezoglu A.M. (2016) WHO statement on caesarean section rates. *BJOG*, vol. 123, no 5, pp. 667–670. doi.org/10.1111/1471-0528.13526.
3. Geneva: World Health Organization. (2017) Robson Classification: Implementation Manual. (electronic resource). Available at: https://www.who.int/reproductivehealth/publications/maternal_perinatal_health/robson-classification/en/ (accessed 20.04.2019).
4. Kacerauskiene, J., Bartuseviciene, E., Railaite, D.R. et al. (2017) Implementation of the Robson classification in clinical practice:Lithuania's experience. *BMC Pregnancy Childbirth*, 17, 432. doi.org/10.1186/s12884-017-1625-9.
5. Fischer A, LaCoursiere DY, Barnard P, Bloebaum L, Varner M. (2005) Differences between hospitals in cesarean rates for term primigravidas with cephalic presentation. *Obstetrics and Gynecology*, vol. 105(4), pp. 816–821. doi: 10.1097/01.AOG.0000156299.52668.e2.
6. Boatin AA, Cullinane F, Torloni MR, Betr AP. (2018) Audit and feedback using the Robson classification to reduce caesarean section rates: a systematic review. Department of Obstetrics and Gynecology, Massachusetts General Hospital, Harvard. *BJOG*, vol.125, pp. 36–42. doi: 10.1111/1471-0528.14774.

IMPLEMENTATION OF THE ROBSON CLASSIFICATION IN CLINICAL PRACTICE TO REDUCE CAESAREAN SECTION RATES

Mojeiko L.¹, Tsikhonovich E., Fedotova E.², Курчина А.²

¹ *Belarusian State Medical University,*

² *City Clinic Hospital,
Minsk, Belarus*

Summary. The article presents results of assessment and interpretation of cesarean section (CS) rates according to Robson classification. The CS rate in Minsk 1st clinical hospital, sizes of the Robson groups of women, CS rate in each group and contribution to the overall CS rate from each group was calculated and the results were discussed. The greatest contributions to the overall CS rate were made by groups 1, 2 and 5. The Robson classification can work as an audit tool to identify the groups that have the greatest impact on the CS rate. It also helps to develop a strategy focussing on the reduction of the CS rate.

Key words: cesarean section, Robson classification, Audit.

Поступила 15.09.2020

КОМПЛЕКСНЫЕ МЕТОДЫ ОЦЕНКИ РИСКА И ПРОФИЛАКТИКИ НЕВЫНАШИВАНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ

Моссэ И.Б.¹, Курлович И.В.², Дашкевич Э.В.³, Седляр Н.Г.¹,
Белуга М.В.², Веремеева В.В.³, Демидова Р.Н.²

¹ ГНУ «Институт генетики и цитологии НАН Беларуси»,

² ГУ «Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя»,

³ ГУ «РНПЦ трансфузиологии и медицинских биотехнологий»,

г. Минск, Республика Беларусь

Резюме. Использование комплекса генетических и гемостазиологических тестов для выбора методов медицинской профилактики патологии беременности позволяет существенно снизить частоту репродуктивных потерь в практическом здравоохранении. Гемостазиологические лабораторные исследования проводились по параметрам: активированное частичное тромбопластиновое время, международное нормализованное отношение, фибриноген, Ratio, протромбиновое отношение. Идентификация полиморфных вариантов генов определялась методом полимеразной цепной реакции. С целью количественной оценки генетического риска патологии беременности разработана система балльной оценки. В результате применения разработанных методов у пациенток с невынашиванием беременности удалось предотвратить венозные тромбоэмболические осложнения в 97,8% случаев и пролонгировать беременность до срока доношенности в 86,7% случаев.

Ключевые слова: профилактика невынашивания беременности, генетический риск, гемостазиологические тесты.

Введение. В условиях неблагоприятной демографической ситуации, когда из года в год показатели смертности превышают показатели рождаемости, важно сохранение и развитие беременности у женщин, желающих иметь детей.

Беременность сама по себе увеличивает риск тромбозов в 5–6 раз, поскольку даже при физиологическом ее течении происходит повышение тромбогенного потенциала и снижение тромборезистентности [1], повышением внутрисосудистой агрегации тромбоцитов и содержания в крови маркеров дисфункции эндотелия [2].

В то же время наличие генетической предрасположенности к невынашиванию беременности приводит к патологическому прохождению процессов имплантации и плацентации, важную роль в которых играют системы свертывания крови и фибринолиза. Нарушение одного или нескольких звеньев в этих системах в конечном итоге приводит к неадекватному обеспечению плаценты и растущего плода кислородом и питательными веществами, в результате чего беременность прерывается.

Изучение молекулярно-генетических и гемостазиологических факторов предрасположенности к невынашиванию беременности имеет неоспоримую значимость, поскольку позволяет проводить терапевтическую профилактику, обеспечивая успешное развитие беременности [3]. «Ранняя досимптоматическая диагностика нарушений гестации позволяет разработать профилактически направленную терапию и не дать болезни проявиться. Особенно это актуально для женщин с генетической предрасположенностью» [4].

Цель работы: установить комплекс генетических и гемостазиологических тестов для выбора методов медицинской профилактики патологии беременности.

Материалы и методы. Для исследования отобрано 207 образцов ДНК женщин с невыясненными причинами невынашивания беременности (2 и более потерянные беременности, нет детей), 171 образец ДНК женщин без патологий беременности, имеющих не менее двух благополучно выношенных и рождённых детей, 125 образцов ДНК женщин случайной выборки жительниц Республики Беларусь (популяционный

контроль). От каждого человека получено информированное добровольное согласие на участие в исследовании.

У всех участниц исследования проведен сбор клинических данных с целью выявления отягощенного семейного анамнеза, а также наличия патологий беременности (отягощённый акушерский анамнез).

Гемостазиологические лабораторные исследования – активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), международное нормализованное отношение (МНО), фибриноген, R (Ratio), протромбиновое отношение (ПО) проводились согласно клиническому протоколу «Медицинское наблюдение и оказание медицинской помощи женщинам в акушерстве и гинекологии», утв. Постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 19.02.2018 г. № 17.

В качестве биологического материала для молекулярно-генетического исследования использовали ДНК, выделенную из клеток буккального эпителия или лейкоцитов периферической крови. Концентрацию образцов ДНК измеряли с помощью флуориметра Qubit (Invitrogen, USA).

Для идентификации полиморфных вариантов использовалась амплификация специфических последовательностей ДНК методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) в реальном времени или с разделением продуктов в полиакриламидном геле.

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью с помощью F-критерия Фишера в среде R. Оценку влияния полиморфных вариантов на риск развития заболевания проводили с помощью отношения шансов (OR). Результаты анализа считали статистически значимыми при уровне $p < 0,05$. Характер распределения наблюдаемых частот генотипов в популяции оценивали на соответствие уравнению Харди-Вайнберга.

Результаты и обсуждение.

1. Клинико-лабораторные показатели женщин из группы популяционного контроля

В группу популяционного контроля вошло 125 здоровых небеременных женщин доноров РНПЦ трансфузиологии и медицинских биотехнологий. Для каждой женщины был собран семейный и акушерский анамнез, а также проведено исследование гемостаза.

Для этого было выделено две группы женщин: с неотягощенным (группа 1) и с отягощенным (группа 2) семейным анамнезом. В первую группу вошло 76 женщин, что составляет 60,8% обследованных. Во вторую группу вошло 49 женщин, что составляет 39,2% обследованных. Результаты сравнения представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Результаты сравнения средних гемостазиологических показателей у женщин в зависимости от семейного анамнеза

	Гемостазиологические исследования				
	АЧТВ с	R	ПО	МНО	Фибриноген, г/л
группа 1 (n=76)	36,64±0,65	1,07±0,02	1,09±0,01	1,08±0,02	2,87±0,09
группа 2 (n=49)	38,36±0,75	1,09±0,02	1,09±0,02	1,07±0,02	2,91±0,09
p	0,09	0,38	0,95	0,86	0,74

В первой и второй группах отмечено удлинение АЧТВ в 17 и 18,4% соответственно. Показатель протромбинового времени был ниже нормы у 20 и 12,2% в первой и второй группах соответственно.

Снижение концентрации фибриногена ниже нормы наблюдалось у 8 женщин (11%) группы 1 и у 2 женщин (4%) группы 2. В то время как повышение концентрации

фибриногена выше нормального значения наблюдалось у 7 женщин (9%) группы 1 и у 3 женщин (6%) группы 2.

Отклонение двух и более показателей гемостаза (МНО и концентрации фибриногена) для группы 1 выявлено в 6,6%, для группы 2 – в 4%. С той же частотой (4%) встречалось одновременное отклонение концентрации фибриногена и R в группе 2. Статистически значимых различий в средних показателях гемостаза ($p > 0,05$) в группах с неотягощенным и отягощенным семейным анамнезом не выявлено.

Также исследовались показатели гемостаза у женщин-доноров с наличием беременностей в анамнезе ($n=92$). В группу 1 вошли женщины, у которых все беременности завершились родами ($n=40$). В группу 2 – женщины, у которых было прерывание беременности различной этиологии ($n=52$). Результаты сравнения представлены в таблице 2.

Таблица 2 – Сравнение гемостазиологических показателей у женщин-доноров в зависимости от акушерского анамнеза

	Гемостазиологические исследования				
	АЧТВ с	R	ПО	МНО	Фибриноген, г/л
группа 1 ($n=40$)	35,43±0,56	1,02±0,02	1,08±0,02	1,08±0,02	2,80±0,11
группа 2 ($n=52$)	38,49±0,88	1,11±0,02	1,06±0,01	1,03±0,01	3,1±0,09
p	0,004	0,002	0,34	0,04	0,04

При анализе результатов были выявлены следующие статистически значимые отличия в показателях гемостаза ($p < 0,05$): в первой группе у 5 женщин (13%) наблюдалось удлинение АЧТВ, в то время как во второй группе аналогичные данные были получены для 9 женщин (17,3%). У 3% в группе 1 и у 13,5% женщин из группы 2 наблюдалось увеличение концентрации фибриногена выше нормы. В то время как снижение концентрации фибриногена ниже нормального значения наблюдалось в 10% и 2% женщин соответственно.

Для группы 1 выявлено совместное изменение показателей МНО и концентрации фибриногена в 5%. Для группы 2 в 5,8% случаев встречалось совместное отклонение от нормы показателей концентрации фибриногена и R.

Выявленные статистически значимые отличия ($p < 0,05$) в показателях АЧТВ, R, МНО, концентрация фибриногена для женщин в зависимости от исхода беременности могут иметь потенциальное прогностическое значение.

2. Разработка системы количественной оценки генетического риска невынашивания беременности

Для количественного определения риска невынашивания беременности на основе молекулярно-генетического анализа нами разработана методика, которая позволяет оценивать риск потери беременности в баллах.

Для этого на основе полученных нами ранее результатов молекулярно-генетического тестирования был отобрано 25 наиболее информативных фактора риска и выявлены комплексы генов, существенно повышающие риск прерывания беременности [5, 6].

В таблице 3 указано, во сколько раз определённый комплекс генов повышает риск невынашивания беременности, согласно вычисленным OR (отношение шансов), и во сколько баллов оценивается.

Таблица 3 – Комплексы факторов риска и соответствующие им баллы

№	Комплекс генов	p	OR	95% CI	Балл
1	CC (F11 T/C) + GT (eNOSG894T)	0,023	2,19	1,09–4,54	22
2	ID (ACE) + GT (eNOSG894T)	0,031	1,75	1,03–3,00	18
3	TC (ITGB3) + GA (PPARGC1A)	0,037	2,15	1,02–4,70	22
4	TC (ITGB3) + TC (PPARD)	0,029	2,78	1,05–8,22	28
5	ValLeu (F13) + 4G4G (PAI-1)	0,025	1,98	1,05–3,81	20
6	E3E4 (APOE) + 4G4G (PAI-1)	0,017	3,49	1,15–12,68	35
7	ValLeu (F13) + TC (ITGB3)	0,013	2,50	1,15–5,71	25
8	ID (ACE)+ValLeu (F13) + GT (eNOS G894T)	0,048	2,13	0,98–4,78	21
9	TT (EPO)+CC (F11 T/C) + GT (eNOS G894T)	0,030	3,11	1,01–11,42	31
10	ID (ACE)+CC (F11 T/C) + GT (eNOS G894T)	0,002	4,46	1,55–15,77	45
11	ID (ACE) + TT (EPO) + CC (F11 T/C)	0,011	3,66	1,23–13,20	37

Примечание: – число баллов для удобства расчётов умножается на 10 и округляется до целого – например, если OR=2,19, то количество баллов = 22, таким же образом проводятся расчёты и в контрольной группе, и в группе пациенток

Каждый отдельный вариант риска также оценивается определённым количеством баллов. Гомозиготный вариант риска оценивается в 10 баллов, а гетерозиготный – в 5 баллов, т.к. гомозиготный вариант имеет два аллеля риска, а гетерозиготный – только один аллель риска.

На графике BoxPlot, представленном ниже, показано распределение баллов риска в группе пациенток и контрольной группе с учётом риска отдельных генов и комплексов (рисунок). Количество баллов выше 40 свидетельствует о повышенном риске невынашивания – чем больше количество баллов, тем выше риск. Для каждой женщины определяется суммарный балл риска с учётом числа баллов отдельных генов и комплексов генов, ассоциированных с риском невынашивания беременности.

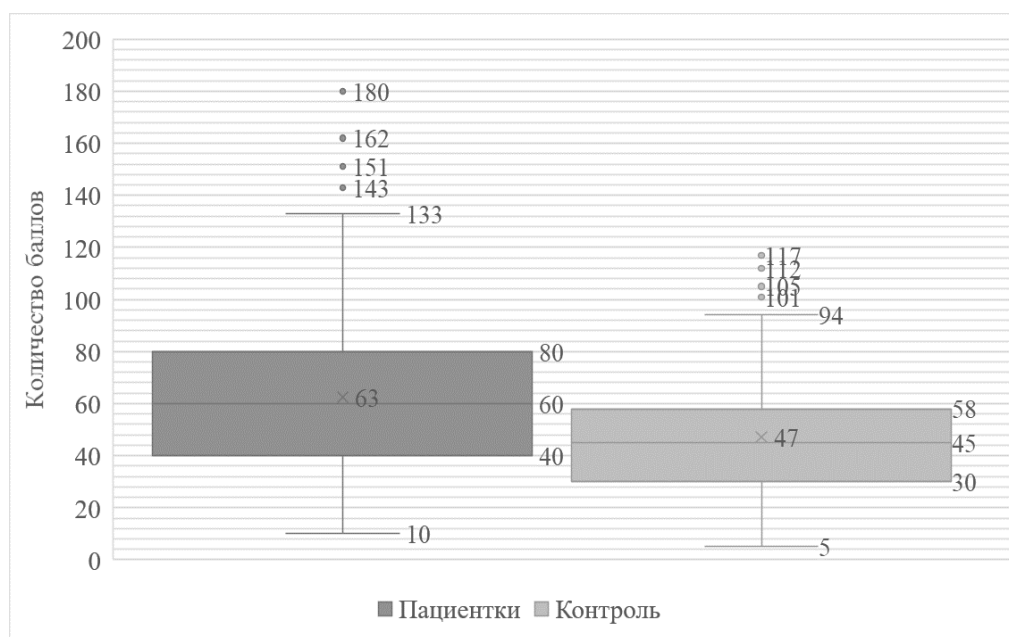


Рисунок – Распределение количества набранных баллов в группе пациенток и контрольной группе ($p < 0,00001$)

Например, если сумма баллов равна 87, то риск невынашивания беременности увеличен в 2,2 раза ($87/40=2,2$), а если количество набранных баллов составляет 120, то риск увеличен в 3 раза ($120/40=3$). Если сумма баллов равна или меньше 40, то риск невынашивания беременности не повышен и находится в пределах нормы.

Решение о значимости риска принимается в зависимости от количества баллов, в которое оцениваются факторы риска в генотипе пациентки (таблица 4).

Таблица 4 – Значимость риска невынашивания беременности в зависимости от количества баллов

Кол-во баллов (см. рис.)	Заключение о значимости риска
до 40	не повышен
от 41 до 58	несколько повышен (в 1,03–1,45 раз)
от 59 до 94	повышен (в 1,46–2,36 раз)
от 95 и больше	существенно повышен (в 2,37 и более раз)

Таким образом, система балльной оценки позволяет количественно оценить риск для каждой женщины, и в случае выявления высокого риска патологии результаты молекулярно-генетического анализа служат основанием для проведения медицинской профилактики.

3. Предварительные клинические испытания метода медицинской профилактики невынашивания беременности

Проведены предварительные клинические испытания разработанного метода медицинской профилактики невынашивания беременности у 45 пациенток из группы с невыясненными причинами данной патологии, которые находились на лечении в отделениях патологии беременности ГУ РНПЦ «Мать и дитя». Наблюдение женщин с привычным невынашиванием беременности проводилось, начиная с ранних сроков.

В 82,2% случаях нарушений маточно-плодового плацентарного кровообращения выявлено не было. Хроническая фетоплацентарная недостаточность выявлена у 10 (22,2%) пациенток, в том числе в одном случае – в стадии декомпенсации. Задержка развития плода II-III степени диагностирована в 2 случаях.

Гиперкоагуляционный синдром выявлен у 3 (6,3%) пациенток. Увеличение концентрации фибриногена (по результатам исследования составило $6,5 \pm 0,95$ г/л).

На основании сочетания результатов гемостазиологических и генетических исследований возможны рекомендации по профилактике невынашивания беременности с применением антикоагулянтной терапии.

При наличии у женщины высокого риска невынашивания беременности (количество баллов более 58) в соответствии с оценочной шкалой может быть рекомендована гепаринотерапия в профилактической дозе, также гепаринотерапия рекомендуется женщинам со средним баллом (от 41 до 58) при наличии у них отклонений в показателях гемостаза (АЧТВ, R, МНО, фибриноген) – также может быть рекомендована антикоагулянтная терапия в профилактической дозе. В случае низкого балла (менее 40) и отсутствии нарушений гемостаза – решение вопроса при наблюдении пациентки в динамике с периодическим повтором тестов гемостаза.

Дана оценка эффективности применения разработанных методов медицинской профилактики у 45 пациенток на основании удельного веса осложнений родов и послеродового периода, состояния плода и новорожденного.

Данная тактика тромбопрофилактики у пациенток с невынашиванием беременности позволяет предотвращать состояние тромботической готовности, которое особенно выражено в III триместре беременности и в первые сутки послеродового периода посредством антикоагулянтной терапии с проведением гемостазиологического контроля.

В результате применения разработанного метода у пациенток с невынашиванием беременности ВТЭО предотвращены в 97,8% случаев, удалось пролонгировать беременность до доношенного срока в 86,7% случаях, а также минимизировать осложнения беременности, родов и послеродового периода. По результатам исследования преэклампсии тяжелой степени и эклампсии выявлено не было, преэклампсия средней степени диагностирована в 2 случаях, диагноз тяжелой степени фетоплацентарной недостаточности выставлен в единственном случае.

Клинически значимых побочных эффектов и осложнений тромбопрофилактики выявлено не было.

Заключение. Полученные результаты исследования свидетельствуют об эффективности использования методов медицинской профилактики потерь беременности в практическом здравоохранении на основании комплекса генетических и гемостазиологических тестов.

Литература

1. Степанова, А.А. Современные подходы к ведению беременных с тромбофилиями: PhD Thesis / А.А. Степанова; ГОУВПО Омская государственная медицинская академия. – 2009.
2. Пюрбеева, Е. Н. Клинико-патогенетическая значимость врожденной тромбофилии в развитии задержки внутриутробного развития плода: PhD Thesis / Е. Н. Пюрбеева; Научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии им. Д.О. Отта. – 2008.
3. Пустотина О.А., Ахмедова А.Э. Роль фолатов в развитии осложнений беременности // Здоровье женщины. 2017. № 1. С. 56–61.
4. Кушубекова А.К., Самигуллина А.Э., Бообокова А.А. Невынашивание беременности: носительство различных комбинаций полиморфных генов фолатного цикла. Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2019. №4. С.113–120.
5. Седляр Н.Г., Моссэ И.Б. Генетические механизмы невынашивания беременности. Медицина. – 2019. – Т. 106, № 3. – С. 49–54.
6. Седляр Н.Г., Моссэ И.Б., Кундас Л.А. Гончар А.Л., Амелянович М.Д., Оценка риска невынашивания беременности на основе молекулярно-генетического анализа. Молекулярная и прикладная генетика. Т. 28, 2020 г. С.81–93.

COMPLEX METHODS OF RISK ASSESSMENT AND PREVENTION OF PREGNANCY LOSSES

**Mosse I. ¹, Kurlovich I. ², Dashkevich E. ³, Sedlyar N. ¹,
Beluga M. ², Veremeeva V. ³, Demidova R. ²**

¹*Institute of Genetics and Citology of the National Academy of Sciences of Belarus,*

²*Republican Scientific and Practical Center «Mother and Child»,*

³*Republican Scientific and Practical Center «Transfusion and medical biotechnology»,
Minsk, Republic of Belarus*

Summary. The use of a complex of genetic and hemostasiological tests for the selection of methods for medical prevention of pregnancy losses can significantly reduce the frequency of miscarriages in practical health care. Hemostasiological laboratory studies were carried out according to the parameters of APTT, INR, fibrinogen, Ratio, PO. The identification of polymorphic gene variants was determined by PCR. In order to quantify the genetic risk of pregnancy losses, a scoring system has been developed. As a result of the application of the developed methods in patients with miscarriage, it was possible to prevent thromboembolic complications in 97,8% of cases and to prolong the pregnancy to maturity in 86,7% of cases.

Key words: prevention of miscarriage, genetic risk, hemostasiological tests.

Поступила 09.10.2020

ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫЕ РОДЫ: ФАКТОРЫ РИСКА

Савицкая В.М.¹, Коршикова Р.Л.¹, Акулич Н.С.¹, Лагуто С.Н.²,
Герман А.И.², Дражина О.Г.², Илькевич Н.Г.²

¹ ГУ «Белорусский государственный медицинский университет»,

² ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования»,

г. Минск, Республика Беларусь

Резюме. В статье представлены особенности течения беременности, преждевременных родов, описаны факторы риска преждевременных родов. Проанализирован исход родов при данной патологии у женщин и их новорожденных детей. Ретроспективно изучены клиничко-анамнестические, лабораторные, морфометрические показатели у женщин и их новорожденных детей.

Ключевые слова: беременные, преждевременные роды, невынашивание, плацента, фетоплацентарная недостаточность, гипоксия плода.

Введение. Основными задачами акушерства является создание оптимальных условий для осуществления женщиной функции материнства, сохранение ее здоровья и обеспечения рождения здорового потомства [1, 3].

Однако на сегодняшний день остаются актуальной медицинской и социальной проблемой невынашивание беременности и преждевременные роды. Перинатальная смертность в этой группе в 35 раз выше, чем у доношенных детей. При преждевременных родах в плаценте возможен ряд патологических изменений в зависимости от причины, вызвавшей их [2, 5]. Возможность их изучения ретроспективна, когда преждевременные роды уже произошли [3, 4].

Цель исследования: выявить факторы риска развития преждевременных родов и их влияние на формирование здоровья новорожденных, провести ретроспективную оценку течения преждевременных родов в соответствии с морфологическим состоянием плаценты.

Материалы и методы исследования. Проведен ретроспективный анализ историй преждевременных родов на базе УЗ «ГКРД №2» г. Минска, анализ морфологического состояния плаценты (по данным результатов гистологического ответа). Проведен анализ особенности течения беременности и родов, состояния новорожденных детей. Для решения поставленных задач использовалась учебная и научная литература.

Результаты исследования. Результаты нашего исследования и данные литературы показывают, что изучение различия в патогенетических механизмах преждевременных родов инфекционной и неинфекционной этиологии являются важным критерием для совершенствования тактики профилактики, диагностики и лечения данной патологии.

В ходе исследования 27 историй преждевременных родов (новорожденные рождены с экстремально низкой массой тела – ЭНМТ), за 2018–2019 гг. было выявлено: возраст женщин варьировал от 24 до 38 лет. Средний возраст – 31,0±1,61 год.

При поступлении в стационар всем пациенткам проведено общеклиническое обследование, УЗИ плода, доплерометрия маточно-плацентарного кровотока.

При оценке акушерского анамнеза было выявлено: число первобеременных и первородящих в данной обследуемой группе было 29,6% и 37,0% соответственно (отмечено достоверное превалирование первородящих).

Многоплодные беременности в исследуемой группе встречались в 5 случаях (18,5%).

При исследовании акушерского анамнеза выявлено, что среднее количество беременностей в анамнезе у обследованных женщин – $2,0 \pm 0,48$. Из них 7% ($p > 0,05$) завершили срочными родам без осложнений, 19,3% ($p > 0,05$) – с прерыванием беременности на ранних сроках.

Паритет родов в среднем составил $2,0 \pm 0,28$, из которых последнее родоразрешение (наше исследование) производилось путем кесарева сечения во всех случаях, не зависимо от паритета родов.

Количество беременностей, протекавших на фоне ХФПН и ХВГП – 59,2%

Из осложнений беременности частота преэклампсии/эклампсии составила 37,0%, что явилось одной из основных причин досрочного родоразрешения у исследуемой нами группы. Угроза прерывания беременности встречалась в 33,3% случаев данных беременностей в разные сроки.

При изучении гинекологического анамнеза установлено, что хронические воспалительные заболевания генитального тракта (аднексит, сальпингоофорит, кольпит) составили 44,4%, эрозия шейки матки встречалась в 37% случаев.

Из данных литературы и наших исследований выявлено, что большой вклад в частоту материнской и перинатальной заболеваемости и смертности вносит наличие экстрагенитальной патологии, удельный вес которой неуклонно растет, а также осложнений беременности.

Частота экстрагенитальной патологии в исследуемой группе составила 77,8%. Из них:

- Сердечно-сосудистые заболевания – 14,3%.
- Заболевания желудочно-кишечного тракта – 19%.
- Заболевания мочевыделительной системы – 14,3%.
- Нарушение эндокринной системы – 38,1% (в т.ч. НЖО – 14,3%).
- Анемия – 14,3%.

В ходе проведенного нами исследования при изучении гистологического ответа плацент выявлено, что основными морфологическими признаками фетоплацентарной недостаточности при неинфекционных факторах невынашивания беременности являются: ранние изменения в сосудах децидуальной оболочки в виде спазма, облитерации просвета спиральных артерий, уменьшение объема сосудистого русла ворсинчатого дерева, уменьшение объема хориального эпителия и периферического трофобласта, увеличение отложений материнского и плодового фибриноида, что указывает на сосудистый генез плацентарной недостаточности, обусловленный патологическим ангиогенезом в плаценте.

В ходе нашего исследования выявлено, что в представленной группе новорожденных с ЭНМТ преобладает мужской пол, что показано на рисунке.



Рисунок – Пол новорожденных

Средний гестационный возраст новорожденных – $204 \pm 4,32$ дня (min – 181 день, max – 271 день). Средний вес при рождении – $896 \pm 37,71$ г. (min – 650 г, max – 980 г)

Средние показатели оценки по шкале Апгар на 1-й и 5-й минутах после рождения:

- 1-я минута – $5 \pm 0,48$.

- На 5-й минуте все новорожденные были переведены на ИВЛ.

Нами установлено, что в каждом сроке беременности есть свои основные причины прерывания:

1. Срок беременности до 28 недель связан с экстремально низкой массой тела плода. Основные причины прерывания: ИЦН, инфицирование и разрыв плодного пузыря.

2. В сроке гестации 28–33 недели причины разнообразны и многочисленны. Зависят в большинстве случаев от осложнений прерывания беременности: плацентарная недостаточность, гестоз, перинатальные инфекции.

3. В сроке гестации 34–36 недель исходы роды более благоприятны для новорожденного. Основные причины преждевременных родов в этом сроке: соматические заболевания матери, осложнения беременности, прогрессирующая гипоксия плода, связанная с плацентарной недостаточностью.

В результате проведенного нами анализа установлено, что на первое место среди патологии перинатального периода выходит синдром дыхательных расстройств, далее идут рассеянные ателектазы легкого, задержка роста и гипоксия плода.

Настораживает рост врожденной пневмонии, возможно связанный с несвоевременной санацией очагов инфекции у беременных женщин. Во время беременности на эмбрион и плод воздействуют не только возбудители, но и токсичные продукты, образующиеся при нарушении метаболизма у матери, гипертермия, гипоксия тканей, присутствующие при остром процессе.

Необходимо отметить, что одним из важнейших триггерных факторов является антибиотикотерапия, которая ведет к нарушению взаимоотношений организма и его микрофлоры.

Длительное применение гормональной контрацепции в репродуктивном возрасте, тяжелая экстрагенитальная патология, гормональные и хирургические способы лечения невынашивания беременности увеличивают риск развития инфекционно-воспалительных осложнений во время беременности.

При изучении гистологического исследования плацент установлено:

1. Морфологическими проявлениями плацентарных нарушений при преждевременных родах, патогенетически обусловленных инфицированием, являются очаговая задержка созревания ворсин, плотность межворсинчатых промежутков, полиморфно-клеточная воспалительная инфильтрация, стаз форменных элементов крови в сосудах плаценты, склерозированные в фибриноид ворсинки.

2. Морфологическими признаками повреждения фетоплацентарного комплекса при неинфекционных факторах недонашивания беременности являются ранние изменения в сосудах децидуальной оболочки: спазм, облитерация просвета спиральных артерий, уменьшение объема сосудистого русла ворсинчатого дерева, уменьшение объема хориального эпителия и периферического трофобласта, увеличение отложений материнского и плодового фибриноида.

Выводы:

1. Фетоплацентарная недостаточность и инфекционно-воспалительные заболевания, в том числе органов репродуктивной системы женщин, являются наиболее частыми факторами риска развития преждевременных родов.

2. По результатам гистологического исследования наиболее значимым этиологическим фактором преждевременных родов является нарушение дифференцировки ворсин.

3. Морфологическими критериями патологии плаценты являются: воспаление и кровоизлияния в децидуальной ткани; недостаточная децидуальная трансформация стромы эндометрия; неполная перестройка спиральных артерий; избыточное выпадение фибриноида в межворсинчатом пространстве.

4. Пациенткам, планирующим беременность, рекомендуется проводить инфекционный скрининг для выявления и санации генитальных и экстрагенитальных очагов инфекции с целью профилактики невынашивания беременности.

5. Для профилактики преждевременного прерывания беременности необходимо обследовать женщин группы риска вне беременности.

6. ФПН и внутриутробная инфекция во время беременности имеет нередко субклиническое течение, что опасно для плода образованием внутрижелудочковых кровоизлияний, развитием пневмонии, поражением мозга, недоношенности и смертности.

7. При планировании беременности обязательным является проведение прегравидарной подготовки к беременности, особенно у женщин с наличием экстрагенитальной патологии.

8. Применение антибактериальной терапии до беременности, во время беременности, а также проведение доплерометрии и контроль КТГ не снижают частоту преждевременных родов, но могут их отсрочить для проведения профилактики РДС плода и тем самым обеспечить рождение более зрелого новорожденного, позволяя этим улучшить пренатальные исходы.

Литература

1. Леваков С.А. Клиническое акушерство : учеб. пособие / С.А. Леваков [и др.]. – Москва : МЕДпресс-информ, 2016. – 296 с.
2. Радзинский В.Е. Акушерство : учеб. / под ред.: В.Е. Радзинского, А.М. Фукса. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2016. – 1040 с.
3. Занько С.Н. Акушерские пессарии: дифференцированный подход : рук. для врачей / С.Н.Занько, В.Г. Дородейко, А.Ю. Журавлев. – Витебск, 2016. – 32 с.
4. Глуховец Б.И. Патология последа / Б.И. Глуховец, Н.Г. Глуховец. СПб.: Грааль, 2002. – 448 с.
5. Милованов, А.П. Патология системы мать – плацента – плод / А.П. Милованов, 1999. – 230с.

PREMATURE BIRTH: RISK FACTORS

**Savickaya V.M.¹, Korshikova R.L.¹, Akulich N.S.¹, Laguto S.N.²,
German A.I.², Drazhina O.G.², Ilkevich N.G.²**

*¹Belarusian State Medical University,
Minsk, Belarus*

*²Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education,
Minsk, Belarus*

Summary. The article presents the features of the course of pregnancy, preterm birth, describes risk factors for preterm birth. The outcome of childbirth for this pathology in women and their newborn children is analyzed. Clinical anamnestic, laboratory, morphometric indicators in women and their newborns have been retrospectively studied.

Key words: pregnant women, preterm labor, miscarriage, placenta, placental insufficiency, fetal hypoxia.

Поступила 09.10.2020

РУБЕЦ НА МАТКЕ: ОТДАЛЕННЫЕ ПОСЛЕДСТВИЯ

Савицкая В.М., Гузей И.А., Ремизонова А.В.

*УО «Белорусский государственный медицинский университет»,
г. Минск, Республика Беларусь*

Резюме. В данной статье проанализированы отдаленные последствия после операций на матке, связанных с нарушением целостности ее стенки, представлены результаты поиска исследований, касающихся случаев особой формы внематочной беременности в рубце на матке. Описаны основные причины и факторы риска развития отдаленных послеоперационных осложнений. Проанализирован анамнез заболеваний, репродуктивной функции обследованных пациентов. Изложены современные методы диагностики и лечения проанализированных осложнений, их эффективность.

Ключевые слова: кесарево сечение, рубец на матке, эктопическая беременность, эндометрит, неразвивающаяся беременность, эндометриоз, метропластика.

Введение. Одним из методов родоразрешения с древних времен и по сегодняшний день является оперативный. Проблема ведения беременности и родов у женщин с оперированной маткой в Республики Беларусь является достаточно актуальной. Это обусловлено увеличением частоты операции кесарева сечения и, следовательно, возможными осложнениями, связанными с наличием рубца на матке в период беременности, родов и в послеродовом периоде [1, 3].

В настоящее время принято считать, что кесарево сечение, проведенное при отсутствии медицинских показаний, является более опасным методом родоразрешения и для матери, и для плода [3].

Отбор женщин для самопроизвольных родов после КС представляет собой серьезную проблему в акушерстве, связанную, прежде всего, с оценкой состояния рубца на матке. В связи с этим все большую актуальность приобретают вопросы репарации шва на матке, которые во многом определяют течение раннего послеродового периода, а в дальнейшем – время наступления последующей беременности, ее течение и исход [2, 4, 5].

Цель работы: проанализировать частоту отдаленных послеоперационных осложнений у женщин с рубцом на матке, причины, приведшие к выявленным осложнениям, и современные методы коррекции.

Материалы и методы исследования. Проведен ретроспективный анализ историй женщин, проходивших лечение в отделении гинекологии по поводу несостоятельности рубца на матке, эктопической беременности за 2018–2019 гг. на базе УЗ «ГКРД №2» г. Минска с использованием метода выборочной совокупности. Для решения поставленных задач использовалась учебная и научная литература.

Результаты исследования. Рубец на матке представляет собой участок плотной соединительной ткани в матке, а именно в месте, где в прошлом была нарушена целостность ее стенок в ходе оперативного вмешательства. Различают следующие виды рубца на матке: 1) состоятельный (полноценный); 2) несостоятельный (неполноценный); 3) с выраженной несостоятельностью.

Признаки, по которым можно судить о неполноценности рубца:

Во время УЗИ определяется истончение нижнего маточного сегмента в области рубца (меньше 3 мм), плотные включения в значительном количестве в области рубца, что указывает на соединительнотканый компонент в области рубца; неровность рубца, прерывистость наружного контура [2, 3].

УЗ-критерии полной неполноценности рубца:

• Дефект миометрия в виде «ниши» со стороны полости матки, достигающей до серозной оболочки матки;

- Неполный (частичный) дефекта миометрия в виде «ниши» со стороны полости матки с истончением нижнего маточного сегмента в субсерозном слое 3мм и менее;
- Деформации миометрия в виде втяжения со стороны серозной оболочки матки + «ниша» со стороны полости матки + истончение неизменного миометрия 3 мм и менее;
- Тотальный, субтотальный некроз миометрия.

Кесарево сечение, как и любая другая операция, имеет свои последствия и, в некоторых случаях, возможно возникновение осложнений.

Частота осложнений у пациенток с плановыми операциями достигает 16–17% по сравнению с незапланированными – 20–30%.

По данным литературы и нашим исследованиям значительное линейное соотношение было найдено между увеличением раскрытия шейки матки (8–10см.) и осложнениями оперативного родоразрешения [3, 4].

Осложнения операции кесарево сечение:

1. Интраоперационные.
2. Послеоперационные.
3. Анестезиологические осложнения.

Под нашим наблюдением находились пациентки в возрасте от 28 до 36 лет, которые были направлены в роддом врачами женских консультаций по поводу мажущих выделений из половых путей и задержку менструации, а также по поводу низкого прикрепления плаценты в третьем триместре беременности, в данных случаях проводилась дифференциальная диагностика плотного прикрепления и врастания плаценты.

Из анамнеза обследованных женщин были выявлены следующие гинекологические заболевания: эрозия шейки матки (31%), кольпит (31%), бактериальный вагиноз (16%), хронический цервицит (15%). В 7% случаев из инфекционной патологии выявлен токсоплазмоз.

По результатам нашего исследования выявлено, что у 88% (40 пациенток) женщин причиной образования рубца на матке послужила операция кесарева сечения (причем, у 34 из них – это повторное кесарево сечение в анамнезе, а у 6 пациенток – третье кесарево сечение). У 5 (12%) женщин причиной рубца на матке была реконструктивно-хирургическая операция на матке: консервативная миомэктомия с проведением метропластики.

Состоятельность рубца на матке у исследуемых пациентов оценивалась по данным ультразвукового исследования рубца (трансабдоминального и трансвагинального УЗИ (для сравнения)).

В ходе проведенного исследования у пациенток были выявлены следующие осложнения:

1. Несостоятельность рубца на матке после операции кесарева сечения в анамнезе выявлена у 5 пациентов (12%), которые были госпитализированы в стационар для проведения метропластики, так как планировали повторную беременность. Метропластика проведена, женщины в удовлетворительном состоянии выписаны домой с рекомендациями после проведения контрольного УЗИ.

2. Предлежание плаценты выявлено у 10 пациентов (22%), все беременные родоразрешены повторно путем операции кесарево сечение. В данных случаях нижний сегмент матки в области послеоперационного рубца был истончен, проведена метропластика. Послеоперационный период протекал без осложнений, пациентки выписаны домой с рекомендациями после контрольного УЗИ.

3. Предлежание плаценты в сочетании с врастанием ворсин плаценты диагностировано у 5 пациентов (12%), которые родоразрешены повторно путем операции кесарево сечение с проведением экстирпация матки без придатков. Послеоперационный период протекал без особенностей, женщины выписаны домой

на 7–8 сутки послеродового послеоперационного периода с рекомендациями, также проведено контрольное УЗИ.

4. Эндометриоз послеоперационного рубца выявлен у 17 женщин (37,7%), которые поступили в гинекологическое отделение для оперативного лечения. Эндометриоидные очаги от 1 до 6 см в диаметре вылущены, удалены, посланы на гистологическое исследование. Результаты гистологического исследования получены, диагноз подтвержден. С женщинами установлена обратная связь, назначено лечение, даны рекомендации.

5. 4 пациентки (9%) поступили в отделение гинекологии после проведенного в амбулаторных условиях медикаментозного прерывания беременности, однако беременность прогрессировала и женщины направлены в гинекологическое отделение для инструментального опорожнения полости матки, так как были не заинтересованы в сохранении данной беременности.

6. 4 пациентки (9%) поступили в отделение гинекологии с диагнозом: неразвивающаяся беременность.

Всем женщинам из 5 и 6 групп в стационаре в обязательном порядке проведено ультразвуковое исследование органов малого таза. На УЗИ обнаружена беременность в зоне рубца: в нижнем маточном сегменте, в проекции рубца после кесарева сечения визуализировалось одно плодное яйцо, треугольной формы (рис.).



Рисунок – Плодное яйцо в проекции рубца на матке

Данные пациентки прооперированы, обязательно во время операции проводилось выскабливание слизистой полости матки, иссечение послеоперационного рубца с проведением метропластики.

Плодное яйцо вместе с хорионом послано на гистологическое исследование. На гистологическое исследование также были отправлены иссеченные послеоперационные рубцы.

В послеоперационном периоде обязательно контролировался уровень ХГЧ, который снижался, что было ожидаемо нами и не противоречило данным литературы, и исключало персистенцию ворсин хориона.

Также проводилось УЗИ малого таза: отклонений не обнаружено.

Послеоперационный период протекал без осложнений. Пациентки выписаны из стационара на 5–7-е сутки после операции в удовлетворительном состоянии.

По данным гистологического исследования, подтверждено врастание ворсин хориона в области послеоперационного рубца, передан патронаж в женскую консультацию.

Результаты нашего исследования и данные литературы показывают, что беременность в рубце формируется значительно чаще, если кесарево сечение выполнено по поводу тазового предлежания, так как значительная толщина стенки матки в месте проведения разреза при неразвернутом нижнем сегменте не позволяет создать состоятельный качественный рубец, что может привести к формированию так называемой «ниши», в проекции которой в дальнейшем возможна имплантация плодного яйца. Так же была выявлена высокая степень корреляции между формированием неполноценного рубца, миопией и ПМК.

Тактика ведения пациентов определялась индивидуально для каждой пациентки с учетом:

- наличия и интенсивности кровотечения;
- срока беременности;
- степени истончения стенки матки в области нижнего сегмента;
- репродуктивных планов женщины.

Проведенный консервативный хирургический метод у данных пациенток позволил сохранить матку и был направлен на эвакуацию эмбриональной ткани и коррекцию послеоперационного рубца за исключением случаев врастания плаценты.

При использовании хирургических методов нередко выявляется персистенция остатков хориальной ткани, которая может приводить к развитию трофобластической болезни, хорионкарциноме, сопровождаться кровотечениями, поэтому обязателен контроль уровня хорионического гонадотропина в динамике, что было нами проведено.

В ходе проведенного исследования выявлены предрасполагающие факторы, приводящие к несостоятельности послеоперационного рубца:

- два и более кесаревых сечения в анамнезе, которые способствуют увеличению поверхности рубцовой ткани;
- эндометрит после кесарева сечения;
- кесарево сечение до начала родовой деятельности;
- кесарево сечение после длительного безводного промежутка;
- инвазивные внутриматочные манипуляции (расширение цервикального канала, выскабливание стенок полости матки и т.д.).

Проанализировав частоту проведения операции кесарева сечения, частоту возникновения послеоперационных осложнений, было установлено, что важное значение имеет разрез, произведенный при кесаревом сечении. Продольный разрез более склонен к несостоятельности, чем поперечный в нижнем сегменте матки. Это может способствовать ряду таких осложнений, как эндометрит, субинволюция матки, раневая инфекция, инфильтрат в области послеоперационной раны.

Выводы:

1. Женщины с рубцом на матке требуют пристального внимания как на этапе подготовки к беременности, так и на всем ее протяжении, включая роды.

2. УЗИ признаки состоятельности рубца: равномерная его толщина и отсутствие эхопозитивных включений.

3. В послеродовом послеоперационном периоде особое внимание должно уделяться проведению реабилитационных мероприятий, направленных на репарацию рубца.

4. Обязательно должна проводиться профилактика развития инфекционных осложнений в послеродовом послеоперационном периоде.

5. Необходим четкий и дифференцированный подход к определению показаний для 1-го кесарева сечения, чтобы избежать проблем в будущем.

6. Профилактика несостоятельности рубца должна проводиться с начала беременности, на протяжении всей беременности и в послеродовом периоде.

Рекомендации. Для предупреждения осложнений кесарева сечения во время операции и в послеоперационном периоде для матери и плода необходимо учитывать многие факторы в комплексе:

- степень риска для матери и плода;
- подготовка к операции;
- методика оперативного вмешательства;
- анестезиологическое пособие;
- профилактика кровотечений, гнойно-септических, тромбоэмболических осложнений и др.

Литература

1. Леваков С.А. Клиническое акушерство : учеб. пособие / С.А. Леваков [и др.]. – Москва : МЕДпресс – информ, 2016. – 296 с.
2. Радзинский В.Е. Акушерство : учеб. / под ред.: В.Е. Радзинского, А.М. Фукса. – Москва : ГЭОТАР-Медиа, 2016. – 1040 с.
3. Пастарнак А.Ю. Современные тенденции в родоразрешении женщин с оперированной маткой // Современные проблемы науки и образования. – 2014. – № 2.; 4с.
4. 5. Савельева Г.М., Курцер М.А., Клименко П.А. и др. // Акушерство и гинекология. – 2005. – № 3. – С. 3–7.
5. Birsh P., Hoffman E, Ribbjerg Larsen C., Svarre Neilsen H. Cesarean scar pregnancy: a systematic review of treatment studies. Fertil. Steril. 2016 Apr; 105(4):958–67.

SCAR ON THE UTERUS: LONG-TERM CONSEQUENCES

Savickaya V.M., Guzei I.A., Remizonova A.V.

*Belarusian state medical University,
Minsk, Belarus*

Summary. This article analyzes the complications of long-term consequences after operations on the uterus associated with a violation of the integrity of its wall, presents the results of a search for studies concerning cases of a special form of ectopic pregnancy in the uterine scar. The main causes and risk factors for the development of long-term postoperative complications are described. The anamnesis of diseases, reproductive function of the examined patients was analyzed. The modern methods of diagnosis and treatment of the analyzed complications, their effectiveness are described.

Key words: cesarean section, uterine scar, ectopic pregnancy, endometritis, undeveloped pregnancy, endometriosis, metroplasty.

Поступила 09.10.2020

ПРИМЕНЕНИЕ СОВРЕМЕННЫХ ИНФОРМАЦИОННЫХ ТЕХНОЛОГИЙ ПРИ ПРОВЕДЕНИИ КОНСУЛЬТАЦИЙ

Сикорский А.В., Шилова С.Д., Паюк И.И.

*УО «Белорусский государственный медицинский университет»,
г. Минск, Республика Беларусь*

Резюме. Внедрение телемедицинских технологий призвано нивелировать географические и временные рамки, а также существенно сократить разрыв в уровне оснащенности и компетенций лечебных учреждений регионов в оказании плановой и неотложной консультативной помощи. Проведен анализ телемедицинского

консультирования организаций здравоохранения на базе учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет».

Ключевые слова: телемедицинское консультирование, детские и инфекционные болезни.

Введение. Охрана здоровья населения имеет особую медико-социальную значимость. Анализ количественных и качественных характеристик населения за последнее десятилетие свидетельствует о том, что современная демографическая ситуация в Республике Беларусь несмотря на положительные сдвиги характеризуется процессом естественной убыли населения, старением населения [1].

Основной задачей системы здравоохранения является доступность высокотехнологичных методов оказания медицинской помощи. Внедрение высокотехнологичных видов медицинской помощи позволит увеличить качество и продолжительность жизни человека.

На сегодняшний день существует направление, соответствующее критериям повышения эффективности оказания медицинской помощи. Оно отвечает принципам своевременности, доступности компетентных кадров для работы в экстренных и неотложных ситуациях, оснащенности, соблюдения правил эвакуации и транспортировки пациента, находящегося в критическом состоянии. Этим направлением клинической медицины, сформированном на стыке нескольких областей – собственно медицины, телекоммуникаций, информационных технологий – является телемедицина [2, 3].

Согласно определению Всемирной организации здравоохранения, телемедицина «медицина на расстоянии» от греческого слова «tele» вдаль, далеко – метод предоставления услуг по медицинскому обслуживанию там, где расстояние является критическим фактором.

Цель работы: провести анализ телемедицинского консультирования профессорско-преподавательским составом учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет» за период с 2018 года по первое полугодие 2020 года.

Материалы и методы исследования. Системный анализ проведен за период 2018 – первое полугодие 2020 года на основании базы телемедицинских консультаций учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет». Результаты исследования обработаны при помощи программного обеспечения Windows, Excel с расчетом удельного показателя участия различных специалистов учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет» в проведении телемедицинского консультирования.

Результаты исследования и обсуждение. Телемедицинская помощь является новой технологией, способствующей экстренному оказанию помощи, что важно с точки зрения организации здравоохранения. Работа в УО «Белорусский государственный медицинский университет» организована с сентября 2018 года.

За время проведения телемедицинских консультаций наиболее востребованы были консультации специалистов по проблеме диагностики и лечения кожно-венерологических, детских болезней, в том числе инфекционных. С 2018 года проведено 23 телемедицинских телеконсультаций по кожно-венерологическим заболеваниям, более 50 % вопросов были связаны с выявлением ложноположительных реакций на сифилис.

При проведении телемедицинских консультаций по детским болезням наиболее часто рассматривались вопросы детей раннего возраста (25%) и проблемы кардиологии в подростковом периоде (20%).

Среди 17 телемедицинских консультаций по детским инфекционным болезням наиболее часто возникали вопросы врожденного токсоплазмоза (55%), менингоэнцефалита (35%), иерсиниоза (15%).

Исходя из вышеизложенного, следует обратить внимание на данные вопросы при переподготовке и повышении квалификации врачей-специалистов.

Менее востребованы были консультации кафедр хирургического профиля. В единичных случаях были консультации кафедры урологии, глазных болезней, хирургии, лучевой диагностики. Одной из причин, не востребованности консультаций хирургического профиля это то, что консультации проводятся без видеосвязи. С внедрением телемедицинских консультаций в режиме реального времени данные консультации будут наиболее востребованы, так как специалисты смогут в режиме реального времени обсуждать план и ход операций.

В апреле 2020 года на базе кафедры инфекционных болезней был создан дистанционный консультативный центр по инфекционным болезням. Количество консультаций с апреля по май увеличилось в 2 раза. В апреле данной возможностью воспользовались 35 учреждений здравоохранения, то уже через месяц – 75 учреждений здравоохранения.

В ходе дистанционного консультирования были рекомендации по коррекции лечебной тактики, что позволило оказывать своевременную компетентную помощь на местах, принимать более взвешенное решение о направлении пациентов на лечение в условиях учреждения здравоохранения надлежащего уровня (с перечнем необходимых обследований).

Следует отметить актуальность развития данного направления в области акушерства и гинекологии, что позволит решать проблемы и корректировать присущие недостатки, а именно: территориальная удаленность компетентных специалистов, мнение которых может оказать решающее значение в критической ситуации и в условиях ограниченного времени.

Консультирование пациентов акушерского профиля по вопросам оказания анестезиолого-реаниматологической помощи с целью предотвратить летальные исходы при тяжелой экстрагенитальной и акушерской патологии.

По данным доступной литературы, благодаря применению телемедицинских технологий в организациях здравоохранения с отделениями интенсивной терапии отмечено снижение летальных исходов, а также сокращение койко-дней в стационаре (с 4,35 дней до 3,63 дней) [4].

Выводы. Внедрение телемедицинских консультаций в лечебно-диагностический процесс организаций здравоохранения позволило предоставлять своевременную высококачественную специализированную медицинскую помощь во все регионы Республики Беларусь; минимизировать стоимость предоставления специализированной высококачественной медицинской помощи за счет уменьшения стоимости выезда специалиста; решить проблему отсутствия высококвалифицированных медицинских кадров в удаленных населенных пунктах Республики Беларусь; создать условия для удобного общения врачей между собой.

Литература

1. Шилова, С.Д. Новые медицинские технологии в репродукции и их законодательное обеспечение / С.Д. Шилова // Охрана материнства и детства. – 2012. – № 1 (19). – С. 8–10.
2. Приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 31.10.2017 № 1250 «О некоторых вопросах проведения телемедицинского консультирования в Республике Беларусь».
3. Приказ учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет» от 30.08.2018 №564 «О некоторых вопросах проведения телемедицинского консультирования в Республике Беларусь».
4. Van der Sluijs A.F., van Slobbe-Bijlsma E.R., Chick S.E., Vroom M.B., Dongelmans D.A., Vlaar A.P.J. The impact of changes in intensive care organization on patient outcome and cost-effectiveness-a narrative review. *J Intensive Care*. – 2017; 5:13. doi: 10.1186/s40560-016-0207-7.

APPLICATION OF MODERN INFORMATION TECHNOLOGIES WHEN CONSULTING

Sikorsky A.V., Shilova S.D., Payuk I.I.

*UO «Belarusian State Medical University»,
Minsk, Republic of Belarus*

Summary. The introduction of telemedicine technologies is designed to level the geographical and time frames, as well as significantly reduce the gap in the level of equipment and competencies of medical institutions in the regions in the provision of planned and emergency advice. The analysis of telemedicine counseling of healthcare organizations on the basis of the educational institution “Belarusian State Medical University” is carried out.

Key words: telemedicine counseling, childhood and infectious diseases.

Поступила 14.10.2020

ФАКТОРЫ ВЛИЯЮЩИЕ НА ИНДИВИДУАЛЬНЫЙ ОВАРИАЛЬНЫЙ РЕЗЕРВ ЖЕНЩИНЫ РЕПРОДУКТИВНОГО ПЕРИОДА (обзор литературы)

Солонович Н.Г.

*ГУ «Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя»,
г. Минск, Республика Беларусь*

Резюме. В статье рассмотрены факторы, оказывающие влияние на овариальный резерв женщины репродуктивного периода. Описаны причины, приводящие к значительному снижению овариального резерва на уровне физиологии и патофизиологии функционирования репродуктивной системы по данным, взятым из обзора современной отечественной и зарубежной литературы последних лет. Рассмотрена эндокринная и гинекологическая патология, влияющая на изменение овариального резерва и способствующая снижению фертильности, сделаны соответствующие выводы.

Ключевые слова: репродуктивный период, овариальный резерв, физиологические причины, гинекологические заболевания.

Введение. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), число бесплодных пар во всем мире достигает 15%. По оценкам международных исследований, количество таких пар на планете уже насчитывает около 70 миллионов. И если раньше в структуре бесплодного брака женский фактор значительно превалировал, составляя 70–80%, то в последние годы мужской фактор занимает почти 50%. В настоящее время в мире активно развиваются вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ). Одним из самых актуальных вопросов применения ВРТ является его эффективность, выраженная в клинически наступивших беременностях [1]. Согласно официальной статистике, в Республике Беларусь «каждая пятая семейная пара нуждается в оказании медицинской помощи по причине бесплодия» [6]. По данным Министерства здравоохранения РБ в 2018 году было проведено 4195 циклов ЭКО, в 2019 г. – 4420. С применением ВРТ в 2018 году родилось 1100 детей, в 2019 г. – 1082.

Одним из критериев выбора протокола стимуляции овуляции при проведении ВРТ является исходный овариальный резерв. По мнению Радзинского В.Е: «Овариальный резерв – это функциональный запас яичников, определяющий их способность к генерации здорового фолликула с полноценной яйцеклеткой, равно как и возможность адекватного ответа на гормональную стимуляцию в циклах ВРТ» [7].

Всемирным обществом репродукции человека и эмбриологии (ESHRE) определены наиболее значимые маркеры овариального резерва: число антральных фолликулов (ЧАФ) и уровень антимюллера гормона (АМГ). При этом, такие показатели, как ингибин В, эстрадиол и фолликулостимулирующий гормон (ФСГ), размер и объём яичников, имеют второстепенное значение [13]. До настоящего времени не выявлен определяющий маркер, позволяющий оценить состояние овариального резерва, что позволило бы оптимизировать схемы лечения бесплодия, прогнозировать эффективность индукции овуляции.

Рассмотрим основные физиологические параметры организма женщины, а так же внешние факторы, влияющие на состояние овариального резерва.

Без сомнения, определяющим фактором, влияющим на фертильность, является возраст женщины при зачатии. Чем моложе женщина, тем выше совокупные показатели фертильности и выше шансы наступления самостоятельной беременности.

Основным физиологическим параметром, коррелирующим с возрастом женщины, является число антральных фолликулов (ЧАФ), оценку количества и размеров которого проводят при ультразвуковом исследовании. Ученые определили, что у здоровой женщины в ранней фолликулярной фазе цикла, в возрасте 20–30 лет, насчитывается около 17 антральных фолликулов диаметром 2–5 мм, а в возрасте 38–46 лет – всего 4–6 фолликулов [14]. Сегодня определение ЧАФ является наиболее доступным методом оценки овариального резерва и дает возможность предположить ответ на стимуляцию овуляции при проведении ВРТ. Однако оценивать овариальный резерв и, тем более прогнозировать эффективность применения ВРТ исключительно по определению ЧАФ невозможно.

Наряду с ЧАФ, важное практическое значение для эффективности ВРТ, играет значение АМГ, как маркера, отражающего размеры пула растущих фолликулов. Уровень АМГ коррелирует с возрастом женщины. Различают высокий уровень АМГ (более 6,8 нг/мл), нормальный (4,0–6,8 нг/мл), нормальный низкий (2,2–4,0 нг/мл), низкий (0,3–2,2 нг/мл) и очень низкий (менее 0,3 нг/мл). Норма АМГ у женщин в репродуктивный период находится в пределах 4,0–6,8 нг/мл.[16].

Показателем, отражающим функциональное состояние яичников, может служить определение объема яичников при ультразвуковом исследовании. Объем яичников определяется по формуле $V=0,5236 \times L \times W \times T$, где L-длина, W-ширина, T-толщина яичника. Средний объем яичника в возрасте 10 лет составляет 0,7 см³, в 18 лет он составляет уже 5,8 см³ и примерно остается одинаковым до 40 лет. С увеличением возраста объем яичников постепенно уменьшается и с началом менопаузы происходит их резкое уменьшение [3].

Маркером репродуктивного старения можно рассматривать значение ФСГ, точнее его повышение. Уровень ФСГ в начале цикла имеет значительные отличия у молодых женщин и женщин старшего репродуктивного возраста. При этом уровень ЛГ также повышается с возрастом, но позже, чем уровень ФСГ, в то время как концентрация прогестерона с возрастом не меняется.

Кроме физиологических факторов, на овариальный резерв влияют различные патологические состояния, к которым относятся перенесенные и существующие заболевания, интоксикации и различные ятрогенные состояния (оперативные вмешательства, химиотерапия и радиационное облучение органов малого таза).

Синдром поликистозных яичников (СПКЯ). По данным рекомендаций Европейского общества эндокринологов, частота встречаемости СПКЯ среди женщин

репродуктивного возраста колеблется от 5 до 10%, среди пациенток с эндокринным бесплодием превышает 50%. Согласно международному ESHRE/ARSM консенсусу (Роттердам, 2003), СПКЯ характеризуется сочетанием двух из трех признаков, а именно, хронической ановуляции и наличием менструальной дисфункции, гиперандрогении с установленным повышением уровня андрогенов, либо с клиническими проявлениями в виде патологического оволосения в андроген-зависимых зонах туловища, лица и конечностей (гирсутизма), простых угрей (*acne vulgaris*), алопеции; поликистозной морфологии яичников при ультразвуковом исследовании (УЗИ).

Важным маркером отражающим количество фолликулов, имеющих в яичниках с морфологией поликистоза (PCOM) был признан АМГ. Концентрация АМГ в сыворотке крови женщин с СПКЯ в 2–3 раза выше в сравнении с таковой у здоровых женщин. Уровень АМГ превышающий 5,2 нг/мл, можно рассматривать в качестве порогового при диагностике данной патологии. При СПКЯ повышение сывороточного уровня АМГ является более специфичным и чувствительным диагностическим критерием, чем увеличение объема яичников [4]. Следует отметить, что снижение показателей овариального резерва с увеличением возраста у пациенток, страдающих СПКЯ, происходит медленнее, чем у здоровых женщин, и менопауза у таких пациенток может наступать на 2–3 года позже.

Генитальный эндометриоз является гетерогенной патологией и одной из ведущих причин женского бесплодия. Распространённость эндометриоза растёт. В наши дни им болеет в среднем каждая 10-я женщина репродуктивного возраста, или 176 млн. человек во всём мире [9]. По классификации Американского общества репродуктивной медицины I и II стадии не влияют на показатели овариального резерва, тогда как III–IV стадии могут быть ассоциированы со значительным его уменьшением [5]. Это связано не только с поражением непосредственно ткани яичника, но и со значительным объемом резецированных яичников, необходимым при хирургическом лечении эндометриодных кист.

Воспалительные заболевания органов малого таза по статистике занимают первое место среди всех гинекологических проблем и, в свою очередь, сопровождаются выраженным склерозом тканей с нарушением питания яичникового фолликулярного аппарата, нарушением проходимости маточных труб, приводят к снижению овариального резерва. Частота встречаемости трубно-перитонеального бесплодия по данным разных авторов составляет от 20 до 40%.

Оперативные вмешательства на органах малого таза. Бесспорна зависимость овариального резерва от произведенной резекции яичников при кистах и СПКЯ. Отсутствие четкой плоскости расщепления между кистой и стромой яичника может привести к непреднамеренному удалению здоровой ткани яичника и потере фолликулов, что, в свою очередь уменьшает овариальный резерв и может быть причиной бесплодия.

Лучевая терапия и химиотерапия губительно воздействует на репродуктивную функцию. Так, после проведения полихимиотерапии (ПХТ) по поводу острого миелоидного лейкоза нарушение функции яичников наблюдается всего в 15 % случаев, неходжкинских лимфом – в 32 %, лимфомы Ходжкина – в 45 % и рака молочной железы – в 50 % [11]. Воздействие лучевой терапии на пахово-подвздошные области у женщин приводит к аменорее почти в 100 % случаев. Облучение парааортальных и паховых лимфатических узлов гораздо реже приводит к изменениям менструального цикла. Влияние лучевой терапии на фолликулярный аппарат является дозозависимым. При облучении в дозе более 4 Грей происходит разрушение 50% примордиальных фолликулов. Доза радиации меньше 4 Грей редко вызывает необратимые изменения в работе яичников у женщин любого возраста, в то время как доза от 5 до 10,5 Грей вызывает необратимую менопаузу у 97% женщин старше 40 лет. При этом, у пациенток

моложе 30 лет доза в 20 Грей часто не вызывает стойкого нарушения функции яичников. При облучении зон выше диафрагмы преждевременное истощение яичников встречается крайне редко и составляет всего 1–3 % [2].

Интоксикации, вызываемые различными химическими веществами, которые используются в промышленности и сельском хозяйстве в качестве пестицидов, гербицидов, растворителей, а также воздействие различных отходов промышленности (соли тяжелых металлов и продуктов химического синтеза) могут приводить к снижению овариального резерва [12]. Также их действие влияет на увеличение числа аборт, бесплодие и нарушение менструального цикла.

Курение может способствовать уменьшению овариального резерва, изменению гормонального фона и быть принципиальным механизмом сниженной фертильности у женщин. По данным исследования Schiller С.Е., 2012 установлено, что у курящих женщин средний базальный уровень ФСГ составляет 15,0 мЕд/Л, тогда как у некурящих женщин той же возрастной группы, этот показатель – 12,4 мЕд/Л [15]. Сниженный овариальный резерв у курящих женщин встречается в три раза чаще, а время наступления менопаузы наступает в среднем на два года раньше [10].

Преждевременная недостаточность яичников. Одним из самых сложных состояний для прогнозирования исходов стимуляции овуляции и ВРТ является синдром преждевременной недостаточности яичников (ПНЯ). Частота ПНЯ в популяции составляет 1,5%, а в структуре вторичной аменореи – до 10% [8]. Данный синдром характеризуется нарушением менструального цикла, вплоть до аменореи, снижением концентрации эстрогенов и повышением содержания гипофизарных гонадотропинов, в первую очередь ФСГ. У женщин моложе 40 лет диагностическими критериями ПНЯ являются: аменорея более 4 месяцев, наличие уровня ФСГ более 40 мЕд/Л (в двух лабораторных исследованиях), так же жалоб на вегето-сосудистые проявления. У небольшой части пациенток с ПНЯ наблюдается спонтанная овуляция, восстановление менструальной функции и даже спорадические беременности. В остальных случаях беременность возможна при применении ВРТ с донорской яйцеклеткой.

Проведенный литературный обзор позволяет сделать следующие выводы, что, несмотря на многочисленные исследования, проведенные во всем мире, на сегодняшний день не существует маркера, который бы позволил точно определить овариальный резерв женщины. Описанные выше заболевания приводят к снижению овариального резерва и, с учетом их прогрессирующего роста, ставят под угрозу демографическую безопасность многих стран мира. На сегодняшний день в РБ улучшилась диагностика многих заболеваний. Это связано с более полным обследованием женщин, пересмотром клинических протоколов лечения, их дополнением и внедрением в практику врача. В свою очередь это позволяет выявить женщин из группы риска по бесплодию и своевременно направить в центры планирования семьи.

Заключение. Подводя итог проведенного обзора литературы, следует отметить, что изучение показателей овариального резерва женщин является развивающимся и перспективным направлением в области гинекологии, эндокринологии и ВРТ. Дальнейшие исследования помогут специалистам более точно определять репродуктивный потенциал конкретной женщины и позволят внедрить методику криоконсервации яйцеклеток у пациенток молодого возраста с низким овариальным резервом для реализации репродуктивной функции в отсроченном периоде.

Литература

1. Назаренко, Т.А. Бесплодие и возраст: пути решения проблемы / Т.А. Назаренко, Н.Г.Мишиева. – 2-е изд. – М. : МЕДпресс-информ, 2014. – 211 с.
2. Волочаева, М.В. Влияние противоопухолевого лечения на репродуктивную систему женщин: методы защиты и сохранения функции яичников / М.В. Волочаева, Р.Г. Шамаков, Е.А. Демина // Клини. онкогематология. – 2014. – Т. 7, № 2. – С. 114–121.

3. Денисенко, М.В. Динамика формирования фолликулярного резерва яичников / М.В.Денисенко, М.А. Курцер, Л.Ф. Курило // Андрология и генит. хирургия. – 2016. – Т. 17, № 2. – С. 20–28.
4. Значение антимюллера гормона в диагностике синдрома поликистозных яичников / А.А.Найдукова [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2017. – № 1. – С. 46–52.
5. Количественный анализ состава фолликулов яичника при эндометриозе Л.Ф. Курило [и др.] // Проблемы репродукции. – 2006. – Т. 12, № 3. – С. 53–56.
6. Об утверждении Национальной программы демографической безопасности Республики Беларусь на 2011–2015 годы [Электронный ресурс] : Указ Президента Респ. Беларусь, 11 авг. 2011 г., № 357 : в ред. Указа Президента Респ. Беларусь от 12.09.2012 г. // ЭТАЛОН. Законодательство Республики Беларусь / Нац. центр правовой информ. Респ. Беларусь. – Минск, 2020.
7. Овариальный резерв и фертильность: сложности XXI века: рациональный подход к сохранению репродуктивного резерва как залог фертильности и осознанного деторождения : информ. письмо / К.В. Войташевский [и др.] ; под ред. В.Е. Радзинского. – М. : Медиабюро Статуспрезентс, 2015. – 24 с.
8. Радзинский, В.Е. Современные технологии в лечении больных с синдромом истощения яичников / В.Е. Радзинский, И.М. Ордянец, О.С. Побединская // Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение. – 2015. – № 3. – С. 126–136.
9. Шестакова, И.Г. Эндометриоз: новый консенсус – новые решения: глобальный консенсус по ведению больных эндометриозом как первый шаг к созданию отраслевых стандартов : информ. бюл. / И.Г. Шестакова, И.Д. Ипастова. – М. : Медиабюро «Статус презентс», 2014. – 14 с.
10. СПКЯ: от пересмотра представлений к новым терапевтическим стратегиям: современные научные данные и клинические рекомендации МЗ РФ 2015 года : информ. бюл. / И.Г. Шестакова [и др.] ; под ред. Е.Н. Андреевой, М.Б. Хамошиной. – М. : Медиабюро «Статус презентс», 2016. – 27 с.
11. Bedoschi, G. Chemotherapy-induced damage to ovary: mechanisms and clinical impact / G. Bedoschi, P.A. Navarro, K. Oktay // *Future Oncology*. – 2016. – Vol. 12, № 20. – P. 2333–2344.
12. Sharara, F. I. Environmental toxicants and female reproduction / F. Sharara, D. B. Seifer, J. A. Flaws // *Fertility a. Sterility*. – 1998. – Vol. 70, № 4. – P. 613–622.
13. ESHRE consensus on the definition of “poor response” to ovarian stimulation for in vitro fertilization: the Bologna criteria / A.P. Ferraretti [at al.] // *Human Reproduction*. – 2011. – Vol. 26, № 7. – P. 1616–1624.
14. Sükür, Y.E. Ovarian aging and premature ovarian failure / Y.E. Sükür, B. Ozmen // *J. of the Turkish Germ. Gynecology Assoc.* – 2014. – Vol. 15, № 3. – P. 190–196.
15. Association between ovarian hormones and smoking behavior in women / C.E. Schiller [at al.] // *Experimental a. Clinical Psychopharmacology*. – 2012. – Vol. 20, № 4. – P. 251–257.
16. Houten, E.L. A.F. van. AntiMullerian hormone (AMH): regulator and marker of ovarian function / E.L. A.F. van Houten, A.P.N. Themmen, J.A.Visser // *Annales d'Endocrinologie*. – 2010. – Vol. 71, № 3. – P. 191–197.

FACTORS INFLUENCING THE INDIVIDUAL OVARIAL RESERVE OF A WOMAN OF THE REPRODUCTIVE PERIOD. REVIEW ARTICLE

Solonovich N.G.

*Republican Scientific and Practical Center "Mother and Child",
Minsk, Republic of Belarus*

Summary. This article discusses the factors that affect the ovarian reserve of a woman of reproductive period. The reasons are described at the level of physiology and pathophysiology of the functioning of the reproductive system, leading to a significant decrease in the ovarian reserve according to data taken from a review of domestic and foreign literature in recent years. Considered endocrine and gynecological pathology, affecting the change in ovarian reserve and contributing to a decrease in the fertility of the women, made the appropriate conclusions.

Key words: reproductive period, ovarian reserve; physiological causes, gynecological diseases.

Поступила 18.08.2020

ПРЕНАТАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА И АНТЕНАТАЛЬНЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ КРЕСТЦОВО-КОПЧИКОВЫХ ТЕРАТОМ

Тихоненко И.В.¹, Чуканов А.Н.², Бучель Ю.Ю.³, Можейко Л.Ф.⁴

¹УЗ «1-я городская клиническая больница г. Минска»,

²ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования»,

³ГУ «Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя»,

⁴УО «Белорусский государственный медицинский университет»,

г. Минск, Республика Беларусь

Резюме. Проводится анализ ультразвуковых и МРТ-характеристик крестцово-копчиковых тератом плода, а также частота различных осложнений. Основными ультразвуковыми характеристиками крестцово-копчиковых тератом плода являются: неоднородность структуры, наличие толстой капсулы, визуализация гиперэхогенных включений (в солидном компоненте), наличие солидного компонента, интенсивной васкуляризации. Характерными МРТ-признаками крестцово-копчиковых тератом плода являются: гиперинтенсивные в T1, гипоинтенсивные в T1 и гипоинтенсивные в T2 сигналы, смещение ануса и прямой кишки кпереди и изменения крестцово-копчикового отдела позвоночника. Крестцово-копчиковые тератомы приводят к ранним осложнениям беременности многоводием (66,7%), гидронефрозом плода (33,3%), сердечной недостаточностью плода (56,3%), асцитом (43,8%), плацентомегалией (43,8%) и вызывают вторичные изменения соседних органов вследствие эффекта массы.

Ключевые слова: пренатальная диагностика, ультразвуковое исследование, МРТ, крестцово-копчиковые тератомы, осложнения.

Введение. Эмбриональные опухоли возникают в связи с патологическим развитием зародышевых клеток, способных к персистенции и пролиферации, и встречаются у плода, новорожденных и детей различных возрастных групп. К ним относятся герминоклеточные (герминогенные) опухоли, представляющие собой группу гетерогенных новообразований, происходящих из недифференцированных зародышевых клеток. Заболеваемость у детей герминогенными опухолями внегонадной локализации (к которым относятся и крестцово-копчиковые тератомы (ККТ)) выше, чем у подростков, у которых преобладают опухоли гонадной локализации. Один из двух пиков заболеваемости герминогенными опухолями приходится на возраст до 2-х лет [1, 2].

Крестцово-копчиковые тератомы являются наиболее частыми врожденными опухолями и составляют 27–40% всех герминогенноклеточных опухолей у детей. В случае своевременной диагностики и лечения они имеют успешный исход. В Республике Беларусь за последние 12 лет все врожденные тератомы крестцово-копчиковой области были диагностированы антенатально при ультразвуковом исследовании (УЗИ), которое является основным диагностическим методом для данной патологии [2–4].

Однако ККТ могут иметь плохой прогноз, вплоть до перинатальной смерти. Кроме того, тератомы обладают свойством малигнизации. Этим обусловлена важность своевременной и правильной диагностики [5–7].

Цель работы: проанализировать ультразвуковые и МРТ-характеристики пренатально диагностированных тератом крестцово-копчиковой области, их локализацию и эффект, оказываемый на смежные органы, а также осложнения беременности при ККТ.

Материалы и методы исследования. Проведен анализ эхографических и МРТ характеристик, осложнений беременности и исходов при 18 антенатально

диагностированных ККТ. Ультразвуковое исследование (УЗИ) проводилось на УЗ-сканере «Voluson E8» трансабдоминальным датчиком с частотой 5–9 МГц, МРТ – на аппарате Philips Ingenia 1,5 Т.

Результаты исследования и обсуждение. За период 2009–2019 гг. при ультразвуковом скрининговом исследовании беременных были выявлены 18 образований у плодов, расцененных как тератомы копчиково-крестцовой области. Частота их составила 1:7164. Соотношение женского и мужского полов составило 2:1. Некоторые публикации сообщают о частоте ККТ 1 на 35–40 тыс. новорожденных. По данным различных авторов, соотношение детей женского и мужского пола при опухолях крестцово-копчиковой области составляет 2,5–3:1 [8, 9].

10 (55,6%) пациенток с диагностированными ККТ плода были первородящими. Средний срок диагностики составил 25,2 (19–37) недели беременности. Это согласуется с данными публикаций Neubert S. et al. (2004) о среднем сроке диагностики 23 недели беременности. 8 (44,4%) случаев ККТ были выявлены при УЗИ до 22 недель беременности. Firszt O.P. et al. (2018) сообщают о диагностике крестцово-копчиковых тератом в I триместре гестации.

Классификация крестцово-копчиковых тератом, разработанная Altman R.P. et al. в 1974 году, основывается на расположении образования. Тип I (46,7%) – опухоль, полностью расположенная снаружи, иногда прикрепленная к телу только узкой ножкой. Тип II (34,1%) – преимущественно наружная опухоль, но с внутритазовым распространением. Тип III (8,8%) – преимущественно внутритазовая опухоль, сложно определяемая при УЗИ при ее незначительных размерах. Тип IV (9,8%) – опухоли с полностью внутритазовым расположением. Диагностируются обычно поздно, после того, как подвергаются злокачественной трансформации и становятся симптомными. В наших наблюдениях 4 (22,2%) опухоли классифицировались как ККТ I типа, 6 (33,2%) – II типа, 5 (27,8%) – III типа и 3 (16,7%) – IV типа. Опубликованные данные о частоте опухолей различных типов варьируют: сообщается о частоте ККТ IV типа от 6% до 21,1%; частота ККТ I и II типов составляет около 78% [7, 9].

В момент обнаружения опухоли максимальный ее размер превышал 5 см в 11 (61,1%) случаях; в 7 (38,9%) – превышал 10 см. В 2 (11,1%) случаях пациентки предпочли прерывание беременности. К сроку родов максимальный размер 9 (56,3%) образований превышал 10 см в случаях из 16 пролонгируемых. Пресаггитальный компонент отмечался в 14 (77,8%) образованиях, средний его размер составлял $41,4 \pm 2,3$ мм.

Диагноз ККТ базировался на визуализации объемного образования в области крестца и копчика плода. Анализ ультразвуковой (УЗ) картины показал наличие определенных характеристик. В 16 (88,9%) случаях структура образования была неоднородной; толстая (≥ 2 мм) капсула определялась в 15 (83,3%) случаях; в 13 (72,2%) образованиях визуализировались гиперэхогенные включения, в 15 (83,3%) – солидный компонент, интенсивная васкуляризация отмечалась в 10 (55,6%) образованиях, взвесь – в 8 (44,4%) случаях. При этом гиперэхогенные включения определялись в 13 случаях (86,7%) из 15 образований, содержащих солидный компонент. Кистозную структуру имели только 3 (16,7%) образований, причем следует отметить, что все они относились к ККТ III-IV типов. Эти образования вызывали наибольшие диагностические трудности, и даже у новорожденного список дифференциальных диагнозов включал *spina bifida* с формированием менингоцеле и пилонидальная киста. Кроме того, было отмечено расширение прямой кишки в 11 (61,1%) случаях, смещение ануса кпереди в 13 (72,2%) и смещение мочевого пузыря кпереди в 10 (55,6%) случаях, что можно расценить как результат эффекта массы образования, оказываемого на смежные органы. Внутритазовый компонент образований располагался вблизи мочевого пузыря и 16 (33,3%) опухолей были многокамерными. Изменения непосредственно крестцово-копчикового отдела позвоночника при ультразвуковом исследовании

визуализировались в 14 (77,8%); эти изменения вызваны непосредственно наличием опухоли, поэтому мы не расценивали их как сочетанные аномалии. Других сочетанных аномалий выявлено не было, за исключением одного случая, в котором были диагностированы пиелэктазия, мегацистис и маловодие в 32 недели беременности, а в 34 недели определялось многоводие, что объясняется наличием уретровагинальной фистулы, диагностированной впоследствии при оперативном лечении. В то же время, опубликованы данные о наличии МВПР у 40% новорожденных с ККТ: аномалий развития костей таза и позвоночника (50%), врожденной патологии почек (30%) и врожденных пороков сердца (20%) [9].

Ультразвуковое исследование позволяет провести тщательную оценку опухоли, но считается не всегда достаточным. МРТ может помочь в оценке точного размера, структуры опухоли, наличия эффекта массы и точной классификации. МРТ было выполнено 3 плодам с ККТ III-IV типов. Заключение о наличии ККТ формировалось при наличии образования неоднородной структуры в малом тазу плода с гиперинтенсивными-T1 (предполагающими наличие жира), гипоинтенсивными-T1 (свидетельствующими о наличии кистозного компонента), и T2-гипоинтенсивными сигналами от кальцификатов, смещением ануса и прямой кишки кпереди и изменениями крестцово-копчикового отдела позвоночника [10].

Беременность осложнилась в 14 (77,8%) случаях. Многоводие отмечалось в 12 (66,7%), гидронефроз – в 6 (33,3%), сердечная недостаточность плода – в 9 (56,3%), асцит – в 7 (43,8%) случаях. Гидронефроз, вероятно, следует рассматривать скорее в контексте оказываемого образованием с преимущественно интраперитонеальным компонентом эффекта массы, чем сочетанных аномалий. Плацентомегалия отмечалась в 7 (43,8%) случаях. Средний срок начала осложнений – 30,5 недель (из 16 пролонгируемых беременностей). Такие осложнения, как сердечная недостаточность плода, водянка плода, и даже гибель плода развиваются вследствие высокой васкуляризации крестцово-копчиковых тератом. При этом нарушения кровотока в системе "мать-плацента-плод" были выявлены при этом всего у 2 (12,5%) плодов.

Были выполнены доплерометрические исследования во внутренних подвздошных артериях плода, которые, наряду с поясничными артериями, являются источниками кровоснабжения L4 и L5 позвонков. При наличии ККТ III-IV типов во II триместре беременности ПИ находился в пределах 0,97–1,33, в III триместре – 0,87–1,09.

Преждевременными роды были у 8 (50%) пациенток (средний срок родов 35,3 недели беременности); кесаревым сечением завершились 11 (68,8%) беременностей. Антенатальная гибель плода была констатирована в 3 (18,8%) случаях.

Все 13 новорожденных были прооперированы, 2 (15,4%) умерли в послеоперационном периоде (1 – сердечная недостаточность, 1 – массивное кровотечение с ДВС-синдромом, полиорганной недостаточностью).

Заключение. Основными ультразвуковыми характеристиками крестцово-копчиковых тератом плода являются: неоднородность структуры, наличие толстой капсулы, визуализация гиперэхогенных включений, наличие солидного компонента, интенсивной васкуляризации. Наличие гиперэхогенных включений характерно для солидного компонента образования.

ККТ вызывают вторичные изменения соседних органов вследствие эффекта массы: расширение прямой кишки, смещение ануса кпереди и смещение мочевого пузыря кпереди. Интраперитонеальный компонент образований располагается вблизи мочевого пузыря.

Изменения непосредственно крестцово-копчикового отдела позвоночника при ультразвуковом исследовании доступны визуализации в 77,8%.

Характерными МРТ-признаками крестцово-копчиковых тератом плода являются: гиперинтенсивные в T1, гипоинтенсивные в T1 и гипоинтенсивные в T2 сигналы,

смещение ануса и прямой кишки кпереди и изменения крестцово-копчикового отдела позвоночника.

Основными антенатальными осложнениями ККТ являются многоводие (66,7%), гидронефроз (33,3%), сердечная недостаточность плода (56,3%), асцит (43,8%), плацентомегалия (43,8%), которые, в среднем, проявляются рано, в 30,5 недель беременности. При этом нарушения фетоплацентарного кровотока отмечаются редко.

Знание этих характеристик крестцово-копчиковых тератом могут позволить повысить уровень пренатального консультирования и оптимизировать систему мониторинга беременности и маршрутизации пациентки.

Литература

1. Герминоклеточные опухоли у детей и подростков: учебно-методическое пособие / Т.М.Литвинова [и др.]. – Минск : БГМУ, 2019. – 44 с.
2. I. Tsikhanenka, Ph. Jeanty. Fetal Tumours. In: Twining's Textbook of Fetal Abnormalities, 3d Edition / Ed. A.M. Coady, S. Bower. Elsevier, 2014. P. 535–550.
3. Hambræus M., Arnbjörnsson E., Böttjesson A., Salvesen K., Hagander L. Sacrococcygeal teratoma: A population-based study of incidence and prenatal prognostic factors // *J. Pediatr. Surg.* 2016. V. 51(3). P. 481–485.
4. Тихоненко И.В. Пренатальная диагностика образований малого таза. I. Крестцово-копчиковая тератома. Обзор литературы // *Пренатальная диагностика.* 2019. Т. 18(2). С. 111–119.
5. Chandrasekaran Aravindan. Neonatal solid tumors // *Pediatrics and Neonatology.* 2018. V. 59. P. 65–70.
6. Akinkuotu A.C., Coleman A., Shue E., Sheikh F. et al. Predictors of poor prognosis in prenatally diagnosed sacrococcygeal teratoma: A multiinstitutional review // *J Pediatr Surg.* 2015. V. 50 (5). P. 771–774.
7. Эргашев, Н.Ш. Дияров, Ф.М. Хуррамов, А.А. Рахматуллаев, Д.С. Нурмаматов. Тератомы различной локализации у детей // *Clin. Experiment. Surg. Petrovsky J.* 2016. N 1. P. 67–73.
8. Горелова Е.М. Копчиково-крестцовая тератома // *Детская хирургия.* 2016. Т. 20 (4). С. 194–199.
9. Прокопеня Н.С., Говорухина О.А., Аверин В.И. Крестцово-копчиковые тератомы у детей // *Современные перинатальные медицинские технологии в решении проблем демографической безопасности.* Минск. 2018. Выпуск 11. С. 263–265.
10. Тихоненко И.В. Пренатальная диагностика и дифференциальная диагностика образований малого таза плода и тератом крестцово-копчиковой области // *Современные перинатальные медицинские технологии в решении проблем демографической безопасности / Сборник научных трудов.* Минск. 2019. Выпуск 12. С. 456–461.

PRENATAL DIAGNOSTICS AND ANTENATAL COMPLICATIONS OF SACROCOCYGEAL TERATOMAS

Tsikhanenka I.¹, Chukanov A.², Buchel Yu.³, Mazeika L.⁴

¹ *1st City Clinical Hospital, Minsk,*

² *Belarusian medical Academy of postgraduate education,*

³ *Republican scientific practical center "Mother and Child",*

⁴ *Belarusian State medical university,*

Minsk, Belarus

Summary. Authors analyzed ultrasound and MRI-features of sacrococcygeal teratomas and its complications.

Keywords: prenatal diagnostics, ultrasound examination, MRI, sacrococcygeal teratomas, complications.

Поступила 30.07.2020

ОЦЕНКА АНГИОГЕННЫХ ФАКТОРОВ В ПРОГНОЗИРОВАНИИ ГЕСТАЦИОННЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ У БЕРЕМЕННЫХ С ВАРИКОЗНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ВЕН НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ

Тихонович Е.В., Можейко Л.Ф.

*УО «Белорусский государственный медицинский университет»,
Минск, Республика Беларусь*

Резюме. Прогнозирование и своевременная диагностика гестационных осложнений, основанная на определении ангиогенных факторов у беременных с хроническими заболеваниями вен, является важным направлением в современном акушерстве, что определило цель и задачи настоящего исследования. В ходе проведенной работы было выполнено комплексное клинико-лабораторное обследование 120 женщин с варикозной болезнью вен нижних конечностей на клинической базе УО «БГМУ» за период с 2018 по 2019 гг. Методом логистической регрессии было доказано, что VEGF является наиболее значимым прогностическим критерием риска развития плацентарной недостаточности ($OR=2,44$; $p<0,001$) в сравнении с возрастом, ИМТ, концентрацией эндотелина-1 и СРБ.

Ключевые слова: варикозная болезнь вен нижних конечностей, фактор роста эндотелия сосудов, плацентарная недостаточность.

Введение. В основе патогенеза различных патологических процессов беременности, а так же хронических заболеваний вен (ХЗВ) лежит дисбаланс продукции факторов роста, ответственных как за состояние сосудистой стенки, так и за ангиогенез плаценты, за ее правильное формирование и развитие [1, 3]. Предположение о сочетанном воздействии протеолитических ферментов и факторов роста на компоненты венозной стенки легло в основу современной теории патогенеза варикозной болезни [2, 5, 6]. Важность определения уровня сосудисто-эндотелиального фактора роста (VEGF) обусловлена также и тем, что этот показатель является ключевым регулятором васкуло- и ангиогенеза и представляет собой сигнальную систему, необходимую для развития, дифференцировки и адаптации сосудистой системы [3]. Изменения в его содержании описаны также при патологических процессах в периоде гестации, таких как преэклампсия, задержка роста плода, гестационный диабет [2–4].

Цель работы: обосновать необходимость определения сосудисто-эндотелиального фактора роста у беременных с варикозной болезнью вен нижних конечностей с целью профилактики и своевременной диагностики гестационных нарушений.

Материалы и методы исследования. На клинической базе кафедры акушерства и гинекологии УО «Белорусский государственный медицинский университет» в период 2018–2019 гг. было обследовано 120 беременных женщины с варикозным расширением вен нижних конечностей классов C1 – C3 по CEAP (clinical, etiological, anatomical, pathophysiological) в начале второго триместра беременности, которые составили основную группу. Контрольную группу составили 52 беременные женщины без патологии вен нижних конечностей. Критериями исключения явились: вторичное варикозное расширение вен, тромбоз глубоких вен в анамнезе, тромбофлебит, острые инфекционные процессы, а так же состояния, провоцирующие активацию эндотелия, такие как сахарный диабет, хроническая артериальная гипертензия, заболевания соединительной ткани.

Все женщины были обследованы комплексно и поэтапно. Исследование уровня маркеров эндотелиальной дисфункции (ЭД) проводили путем определения концентрации сосудисто-эндотелиального фактора роста (VEGF), эндотелина-1,

высококчувствительного С-реактивного белка (СРБ) в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа (ИФА) с помощью наборов Novex life technologies (USA), Quantikine (R&D Systems, USA); клинический анализ крови включал определение абсолютных значений и процентного состава форменных элементов.

Флебологический этап исследования проводился по общепринятым методам и включал оценку субъективных симптомов заболевания и их выраженности, сбор анамнеза с определением длительности заболевания, характера его течения, вида и результатов ранее проводимого лечения, клинический осмотр, оценку класса заболевания по классификации CEAP, дуплексное ангиосканирование с определением проходимости вен, характера венозного тока крови и диаметра просвета основных венозных стволов. Для оценки состоятельности сафено-фemorального соустья, проксимального сегмента большой подкожной вены и общей бедренной вены так же проводилась проба Вальсальвы в вертикальном положении пациента.

Обработка полученных результатов проводилась с помощью статистической программы Statistica 10.0. Оценка достоверности разности сравниваемых величин проводили на основании величины критерия Стьюдента (t). Если гипотезу о нормальности распределения признака в совокупности отвергали, для обработки данных использовали методы непараметрической статистики – Манна-Уитни (U). Достоверность различия данных, характеризующих качественные признаки в исследуемых группах, определяли на основании величины критерия соответствия (χ^2) с поправкой Йетса. За статистически значимые различия принимались значения при величине $p \leq 0,05$. Прогностическая значимость факторов риска развития гестационных осложнений оценивалась с помощью дискриминантного анализа. Кроме того, проводился анализ влияния независимых факторов на зависимую переменную методом множественной логистической регрессии.

Результаты исследования и обсуждение. Средний возраст женщин основной группы составил 30 (31–38) лет, контрольной группы — 29 (28–34) лет, $p=0,32$. Значение индекса массы тела (ИМТ) в основной группе составило 26,2 (23,6–29,7) и превышало соответствующий показатель группы контроля – 24,5 (22,7–26,2), $p=0,02$. При этом избыточная масса тела и ожирение были выявлены у 15,8% женщин с ХЗВ.

При проведении анализа влияния независимых факторов на зависимую переменную (наличие варикозной болезни вен нижних конечностей) методом множественной логистической регрессии получены результаты, свидетельствующие, что беременность и роды в анамнезе являются наиболее значимыми факторами риска развития варикозной болезни (таблица 1).

Таблица 1 – Анализ факторов риска варикозной болезни у беременных

Параметр	Отношение шансов (OR)	95%–й ДИ (CI)	Значение p
Семейная история ХЗВ	2,21	1,28 – 3,81	0,01
Семейная история ВТЭО	0,68	0,37 – 1,26	0,34
Работа стоя >5 ч	1,04	0,92 – 1,19	0,54
Перенесенные беременность и роды	2,79	1,52 – 5,1	0,005
Прием эстроген-гестагенов (более 1 года)	1,59	0,18 – 3,72	0,91
Избыточная масса тела	1,8	1,18 – 2,74	0,01
Возраст	1,64	0,76 – 3,53	0,005

Нами проведен анализ осложнений беременности. У женщин основной группы угроза преждевременных родов имела место у 23 (19,1%) обследованных, хроническая фетоплацентарная недостаточность (ХФПН) была диагностирована у 42 (35%) беременных, преждевременный разрыв плодных оболочек – у 19 (15,8%) пациентов.

Анализируя уровни маркеров дисфункции эндотелия, определено, что концентрация VEGF у беременных с ВБ составила 26 (24–29) пг/мл, и была выше, чем в группе контроля – 21 (20–23) пг/мл, $p=0,0001$. Анализируя уровень эндотелина-1, определено, что его концентрация у беременных основной группы составила 4,5 (3,4–6,5) пг/мл, и была выше, чем в группе контроля – 2,5 (2–3,4) пг/мл, $p=0,0001$. При исследовании содержания эндотелина-1 и VEGF в зависимости от класса тяжести варикозной болезни отмечено, что наибольшие значения этих показателей соответствовали С3 классу (СЕАР).

Для изучения взаимосвязи гестационных осложнений и концентрации маркеров дисфункции эндотелия у беременных с варикозной болезнью вен нижних конечностей, нами проведен корреляционный анализ, согласно которому выявлена статистически значимая прямая умеренная связь между наличием ХФПН и уровнем VEGF (Spearman $R=0,74$, $p<0,0001$), концентрацией эндотелина-1 (Spearman $R=0,43$, $p<0,0001$) и уровнем СРБ (Spearman $R=0,56$, $p<0,0001$).

При проведении анализа влияния независимых факторов на зависимую переменную ХФПН методом множественной логистической регрессии получены результаты, свидетельствующие, что фактор роста эндотелия сосудов является наиболее значимым показателем повышенного риска развития ХФПН (таблица 2).

Таблица 2 – Анализ факторов риска развития ХФПН у беременных с варикозной болезнью методом множественной логистической регрессии

Переменная	Отношение шансов (OR)	95%–й ДИ (CI)	Значение p
Возраст	1,04	0,1 – 3,03	0,31
ИМТ	1,1	0,7 – 1,7	0,01
Класс по СЕАР	1,2	0,92 – 1,19	0,54
Сосудисто-эндотелиальный фактор роста	2,44	1,2 – 2,6	0,005
Эндотелин-1	1,4	1,1 – 1,8	0,001
СРБ	1,3	1 – 1,9	0,00001

При проведении дискриминантного анализа было доказано, что VEGF является наиболее значимым прогностическим фактором развития плацентарной недостаточности ($p<0,001$) в сравнении с возрастом, ИМТ, концентрацией эндотелина-1 и СРБ.

Выводы. У беременных женщин с варикозной болезнью во II триместре определяется повышение уровня VEGF и эндотелина-1 в плазме крови по сравнению с группой контроля, а также присутствует взаимосвязь между тяжестью клинических проявлений ХЗВ и антиангиогенным статусом крови.

Определение уровня сосудисто-эндотелиального фактора роста во втором триместре беременности является достоверным способом своевременного выявления высокого риска развития фетоплацентарной недостаточности.

Литература

1. Шевченко Ю.Л., Стойко Ю.М., Гудымович В.Г. Дисфункция и повреждение эндотелия (патофизиология, диагностика, клиническое проявление и лечение). – Москва: Изд-во «Лица», 2015. – 166 с.
2. Budzyń M. Plasma concentration of selected biochemical markers of endothelial dysfunction in women with various severity of chronic venous insufficiency (CVI) [Electronic resource] / M. Budzyń [et al.] // PLoS ONE.– 2018. –Vol. 13(1). – Mode of access: – <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0191902.pdf>.– Date of access: 20.11.2017.
3. García-Honduvilla N. Placentas from women with pregnancy-associated venous insufficiency show villi damage with evidence of hypoxic cellular stress /N.García-Honduvilla [et al.] // Human Pathology. -Vol.77. – 2018.- P. 45–53.
4. Ismail L. A systematic review and meta-analysis of the risk for development of varicose veins in women with a history of pregnancy/ L.Ismail [et al.] // J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.- 2016.-Vol.4. – P. 518–524.
5. Rabe E. Epidemiology of chronic venous disorders in geographically diverse populations: results from the Vein Consult Program / E. Rabe [et al.] // International Angiology.- 2012.-Vol. 31(2). – P. 105–115.
6. Serra R. A, Buffone G., Franciscis A. A genetic study of chronic venous insufficiency // Ann Vasq Surg. – 2012. – Vol. 26(5). – P. 636–642.

ANGIOGENIC FACTORS FOR THE PREDICTION OF PREGNANCY COMPLICATIONS IN WOMEN WITH VARICOSE VEINS

Tsikhanovich Y., Mazheika L.

*Belarusian State Medical University,
Minsk, Belarus*

Summary. The objective of the study was to evaluate angiogenic factors for the prediction of pregnancy complications in women with varicose veins. We collected serial serum specimens from 120 women with varicose veins between 12 and 28 weeks' gestation. Endothelin-1 and Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) were measured by enzyme-linked immunosorbent assay.

Results: a total of 42 (35%) women with varicose veins subsequently developed placental insufficiency. Mean serum endothelin-1 and the VEGF were higher in subjects who developed placental insufficiency, as compared with subjects without varicose disease. The VEGF level was highly predictive of placental insufficiency in logistic regression model (OR=2, 44; $p<0,001$) in comparison to endothelin-1 level, CRP concentration, age and BMI.

Conclusions: in women with varicose veins, serum VEGF may be predictive of such pregnancy complications as placental insufficiency. Larger studies are needed to confirm these findings.

Key words: placental insufficiency, pregnancy, endothelial dysfunction, varicose vein disease, prediction.

Поступила 14.10.2020

FATTY-ACID-BINDING PROTEIN, LIVER-TYPE В ДИАГНОСТИКЕ СОМАТИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ И ОСЛОЖНЕНИЙ БЕРЕМЕННОСТИ

Ткаченко О.В., Курлович И.В.

*Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя»,
г. Минск, Республика Беларусь*

Резюме. В статье представлен литературный обзор, посвященный возможностям применения лабораторного маркера L-FABP в диагностике соматических заболеваний и их осложнений, а также освещены вопросы применения L-FABP в диагностике осложнений беременности. В обзор включены научные публикации, размещенные в базах данных Pubmed и на других поисковых платформах: Cochrane, Scopus, EBSCO, Web of Science, Google Scholar.

Ключевые слова: L-FABP, беременность, диагностика заболеваний, диагностика осложнений.

Белки, связывающие жирные кислоты (Fatty-Acid-Binding Proteins, FABPs), – класс цитоплазматических белков, связывающих длинноцепочечные жирные кислоты, в больших количествах присутствуют в клетках различных типов и играют важную роль во внутриклеточном метаболизме жирных кислот. Согласно последним исследованиям Института биохимии липидов – INIBIOLP (Instituto de Investigaciones Bioquímicas de La Plata, Буэнос-Айрес) на сегодняшний день идентифицировано 12 белков класса FABP с 9 изоформами, синтезируемыми у людей, каждая из которых специфически экспрессируется в специализированном типе тканей. Выделяют печёночную изоформу (L-FABP, FABP 1), тонкокишечную (I-FABP, FABP 2), сердечную FABP (h-FABP, FABP 3), адипоцитарную (A-FABP, FABP 4), эпидермальную (E-FABP, FABP 5), толстокишечную (I 1-FABP, FABP 6), мозговую (B-FABP, FABP 7), периферической нервной системы (PMP2, FABP 8) и тестикулярную (T-FABP, FABP 9) [1, 2].

В клинической медицине наиболее изучена сердечная изоформа белка, применяемая для ранней диагностики инфаркта миокарда, повреждения кардиомиоцитов во время операций на сердце, оценки эффективности тромболитика, позволяющая верифицировать диагноз в первые часы развития повреждения, когда другие сердечные маркеры еще не чувствительны. В настоящее время в мире разработаны не только стационарные, но и портативные тест-системы экспресс диагностики, позволяющие выявить повышение h-FABP в машине скорой медицинской помощи в течение 10–15 минут [3–5].

Fatty-acid-binding protein, liver-type (L-FABP). Повышение печеночной изоформы белка, ассоциировано с поражением печени, широко используется при диагностике повреждения гепатоцитов при аутоиммунных и вирусных гепатитах. Вместе с тем, в последние годы, на основании выведения L-FABP путем почечной фильтрации и его участия во внутриклеточном метаболизме и транспорте жирных кислот в дистальных канальцах почек, а также продуцирования его клетками почечных канальцев при повреждении, L-FABP применяется как высокочувствительный маркер тубулоинтерстициального повреждения, значимый предиктор последующего снижения скорости клубочковой фильтрации, не зависящий от уровня альбуминурии [6, 7].

В диагностике почечного повреждения применяется как сывороточная, так и мочевого формы белка. Как маркер канальцевого повреждения L-FABP вошел в группу маркеров острого повреждения почек в исследовании DAMAGE (Dublin Acute Biomarker Group Evaluation), проведенном в 2019 году в США по прогнозированию развития острой почечной недостаточности и выхода на почечно-заместительную

терапию пациентов отделений интенсивной терапии и реанимации. Использование L-FABP в трансплантологии связано с определением прогноза выживаемости почечного трансплантата на основании концентрации L-FABP у донора и оценкой почечного повреждения при трансплантации других органов при различных режимах иммуносупрессии [8–12].

Многочисленные исследования посвящены применению различных изоформ FABPs в диагностике и лечении артериальной гипертензии, атеросклероза, онкологии, неврологических, аутоиммунных заболеваний, нефролитиаза, заболеваний кишечника, патологии остеогенеза, метаболического синдрома, болезни Паркинсона [13–16].

Перспективы использования L-FABP в акушерстве и перинатологии. В последние годы появились исследования, посвященные перспективам использования FABPs в акушерстве и перинатологии, что обусловлено их способностью не только модулировать внутриклеточный липидный гомеостаз, регулируя транспорт жирных кислот в цитозольные и ядерные области клеток различных тканей, но также оказывать влияние на системный энергетический гомеостаз. В современных исследованиях описана важная роль FABPs в трансплацентарном переносе питательных веществ, росте и формировании головного мозга плода [6, 17].

В 2017 году грантами Национального научного фонда США и Национального института здравоохранения США (US National Science Foundation grant 1453784 and US National Institutes of Health grant R03 HD083654-01) был профинансирован проект по изучению транспортной способности липидов печени и крови в процессе размножения в эксперименте на основании исследования уровней белков FAT / CD36, FABP_{pm} и L-FABP. Полученные результаты доказали важную роль внутриклеточного и межмембранного транспорта липидов в развитии плода, антенатальном и постнатальном росте, формировании лактации [18].

Перспективность исследования L-FABP у беременных обусловлена синтезом его помимо печени и почек, синцитиотрофобластом плаценты и связана с установлением его участия в метаболизме жирных кислот в фетоплацентарной системе и энергетическом обмене во время беременности [18, 19]. На настоящий момент установлено, что концентрация L-FABP у беременных выше, чем у небеременных, при этом максимальный уровень наблюдается в первом триместре с постепенным снижением и достижением минимального уровня к моменту родоразрешения и послеродовому периоду [6, 19, 20]. Обратный градиент концентрации L-FABP в динамике беременности обусловлен максимальной экспрессией данного белка при дифференцировке трофобласта и ускорением метаболизма жирных кислот в цитозоле клеток фетоплацентарной системы и материнского организма с увеличением энергетических потребностей по мере возрастания срока гестации [6, 21, 22]. В настоящее время исследование концентрации плацентарного и сывороточного L-FABP связывают с исследованием патогенеза задержки роста плода и диагностикой плацентарной недостаточности при осложнениях беременности и сопутствующих соматических заболеваниях у матери [23–26].

Несмотря доказанное влияние иммуносупрессии и высокий удельный вес задержки роста плода у реципиентов почечного трансплантата, изучение концентрации и метаболизма L-FABP, как и FABPs в целом у беременных после трансплантации в литературе не описано.

Тем не менее, последние публикации свидетельствуют о нарастающем исследовательском интересе к данному белку в перинатальной медицине. Так, к примеру, лиганд-опосредованное действие L-FABP связывают с трансплацентарным переносом ряда веществ, имеющих негативное влияние на плод, дальнейшее исследование механизма переноса которых может быть полезно для разработки методов медицинской профилактики токсических воздействий на пренатальном этапе. В своем исследовании Gao К. и соавт. (2019) изучали L-FABP-опосредованный перенос

PFAS (per- and polyfluoroalkyl substances) и их аналогов, признанных Комитетом по рассмотрению новых химических веществ Стокгольмской конвенции (2019) стойкими органическими загрязнителями, через плацентарный барьер, что представляет определенные риски для плода при частом контакте в бытовых условиях [27–28].

Выводы:

1. В настоящее время в мировой литературе отсутствуют данные об исследовании концентрации L-FABP у беременных с почечным трансплантатом, тем не менее, имеются публикации о применении данного маркера для контроля почечной функции у небеременных пациентов с почечным трансплантатом и болезнями почек и для оценки метаболизма жирных кислот в фетоплацентарной системе и диагностики плацентарной недостаточности у беременных с другой соматической патологией.

2. Задержка роста плода является циклоспорин-опосредованным побочным эффектом, в то время как мониторингирование почечного повреждения является обязательным условием благоприятного течения беременности и долгосрочного прогноза у пациентов с почечным трансплантатом, учитывая эти обстоятельства, изучение изменения концентрации L-FABP у таких пациентов в динамике беременности представляется перспективным, поскольку исследовательская стратегия может включать два диагностических направления: применение диагностикума L-FABP, в качестве предиктора задержки роста плода и плацентарной недостаточности и в качестве маркера тубулоинтерстициального повреждения.

Литература

1. SnapShot: FABP Functions / B. Li [et al.] // *Cell*. – 2020. – Vol. 182, №4. – P. 1066–1069.
2. Fatty Acid Signaling Mechanisms in Neural Cells: Fatty Acid Receptors / L. J. Falomir-Lockhart [et al.] // *Front Cell Neurosci*. – 2019. – Vol. 13. – P. 162.
3. Heart-type fatty acid-binding protein: an overlooked cardiac biomarker / H. Goel [et al.] // *Ann Med*. – 2020. – Vol. 52, №8. – P. 444–461.
4. <http://www.bialexa.ru/technical-support/description-of-products/fatty-acid-binding-protein-fabp-about/>
5. Cardiac biomarkers of heart failure in chronic kidney disease / X. Han [et al.] // *Clin Chim Acta*. – 2020. – №510. – P. 298–310.
6. Кошечкин, В.А. Практическая липидология с методами медицинской генетики: рук. для врачей / В.А. Кошечкин, П.П. Малышев, Т.А. Рожкова / Руководство, 2-е издание, переработанное и дополненное 2019 // М.: Медицинское информационное агентство, 2019. – С. 276–280.
7. Allegretti, A. S. Clinical Application of Kidney Biomarkers in Cirrhosis / A. S. Allegretti, E. Solà, P. Ginès // *Am J Kidney Dis*. – 2020. – Vol. 76, №5. – P. 710–719.
8. Biomarker Predictors of Adverse Acute Kidney Injury Outcomes in Critically Ill Patients: The Dublin Acute Biomarker Group Evaluation Study / B. A. McMahon [et al.] // *Am J Nephrol*. – 2019. – Vol. 50, №1. – P. 19–28.
9. FABP1 and FABP2 as markers of diabetic nephropathy / I. T. Tsai [et al.] // *Int J Med Sci*. – 2020. – Vol. 17, №15. – P. 2338–2345.
10. Urinary biomarkers of kidney tubule injury, risk of acute kidney injury, and mortality in patients with acute ischaemic stroke treated at a stroke care unit. / T. Shimoyama [et al.] // *Eur J Neurol*. – 2020. – №0. – P. 1–10, doi:10.1111/ene.14448.
11. Pre-transplant Evaluation of Donor Urinary Biomarkers can Predict Reduced Graft Function After Deceased Donor Kidney Transplantation / T. Y. Koo [et al.] // *Medicine (Baltimore)*. – 2016. – Vol. 95, №11. – P. 3076.
12. Acute Renal Failure in Transplanted Kidneys / G. Basta-Jovanovic G [et al.] // *Curr Med Chem*. – 2016. – Vol. 23, №19. – P. 2012–7.
13. Increased Urinary Liver-Type Fatty Acid-Binding Protein Level Predicts Major Adverse Cardiovascular Events in Patients With Hypertension / Y. Okubo [et al.] // *Am J Hypertens*. – 2020. – Vol. 33, №7. – P. 604–609.
14. Liver fatty acid-binding protein (L-FABP) promotes cellular angiogenesis and migration in hepatocellular carcinoma / C. Y. Ku [et al.] // *Oncotarget*. – 2016. – Vol. 7, №14. – P. 18229–46.
15. Urinary I-FABP, L-FABP, TFF-3, and SAA Can Diagnose and Predict the Disease Course in Necrotizing Enterocolitis at the Early Stage of Disease / S. Coufal [et al.] // *J Immunol Res*. – 2020, doi: 10.1155/2020/3074313. eCollection 2020, <https://doi.org/10.1155/2020/3074313>.
16. Interrelations of Alzheimer’s disease candidate biomarkers neurogranin, fatty acid-binding protein 3 and ferritin to neurodegeneration and neuroinflammation / F. Brosseron [et al.] // *J Neurochem*. – 2020. – №00. – P. 1–15.

17. Mining of combined human placental gene expression data across pregnancy, applied to PPAR signaling pathway / F. Liu [et al.] // *Placenta*. – 2020. – №99. – P. 157–165.
18. Change in the Lipid Transport Capacity of the Liver and Blood during Reproduction in Rats / Y. Zhang [et al.] // *Front Physiol*. – 2017. – Vol. 26, №8. – P. 517.
19. Increased placental fatty acid transporter 6 and binding protein 3 expression and fetal liver lipid accumulation in a mouse model of obesity in pregnancy / P. Díaz [et al.] // *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. – 2015. – Vol. 309, №12. – P. 1569–77.
20. Urinary liver-type fatty acid-binding protein change in gestational diabetes mellitus / W. J. Fu [et al.] // *Diabetes Res Clin Pract*. – 2015. – Vol. 109, №3. – P. 36–8.
21. Expression of cFABP and PPAR in trophoblast cells: effect of PPAR ligands on linoleic acid uptake and differentiation / G. Daoud [et al.] // *Biochim Biophys Acta*. – 2005. – Vol. 1687, №1–3. – P. 181–94.
22. Expression of fatty acid binding protein in the liver during pregnancy and lactation in the rat / P. Besnard [et al.] // *Biochim Biophys Acta*. – 1995. – Vol. 1258, №2. – P. 153–8.
23. Maternal dietary fatty acids and their roles in human placental development / R. P. Assumpção [et al.] // *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. – 2020. – Vol. 155. – P. 1020–80.
24. Fatty acid profile of maternal and fetal erythrocytes and placental expression of fatty acid transport proteins in normal and intrauterine growth restriction pregnancies / R. P. Assumpção [et al.] // *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. – 2017. – Vol. 125. – P. 24–31.
25. Triglyceride hydrolase activities and expression of fatty acid binding proteins in the human placenta in pregnancies complicated by intrauterine growth restriction and diabetes / A. L. Magnusson [et al.] // *J Clin Endocrinol Metab*. – 2004. – Vol. 89, №9. – P. 4607–14.
26. Study on the correlation between adipocyte fatty-acid binding protein, glucolipid metabolism, and pre-eclampsia / Y. P. Lin [et al.] // *J Obstet Gynaecol Res*. – 2018. – Vol. 44, №4. – P. 655–662.
27. Prenatal Exposure to Per- and Polyfluoroalkyl Substances (PFASs) and Association between the Placental Transfer Efficiencies and Dissociation Constant of Serum Proteins-PFAS Complexes / K. Gao [et al.] // *Environ Sci Technol*. – 2019. – Vol. 53, №11. – P. 6529–6538.
28. Nontarget Screening of Per- and Polyfluoroalkyl Substances Binding to Human Liver Fatty Acid Binding Protein / D. Yang [et al.] // *Environ Sci Technol*. – 2020. – Vol. 54, №9. – P. 5676–5686.

FATTY-ACID-BINDING PROTEIN, LIVER-TYPE IN THE DIAGNOSIS OF SOMATIC DISEASES AND PREGNANCY COMPLICATIONS

Tkachenko O.V., Kurlovich I.V.

*Republican Scientific and Practical Centre «Mother and Child»,
Minsk, Belarus*

Summary. The article presents a literature review on the possibilities of using the laboratory marker L-FABP in the diagnosis of somatic diseases and their complications, as well as highlights the use of L-FABP in the diagnosis of pregnancy complications. The review includes scientific publications published in Pubmed databases and on other search platforms: Cochrane, Scopus, EBSCO, Web of Science, Google Scholar.

Key words: L-FABP, pregnancy, kidney transplant, diagnosis of complications.

Поступила 12.11.2020

FATTY-ACID-BINDING PROTEIN, LIVER-TYPE В ДИАГНОСТИКЕ ОСЛОЖНЕНИЙ БЕРЕМЕННОСТИ У ПАЦИЕНТОВ С ПОЧЕЧНЫМ ТРАНСПЛАНТАТОМ

Ткаченко О.В., Курлович И.В.

*Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя»,
г. Минск, Республика Беларусь*

Резюме. Несмотря на использование белков семейства FABPs в доклинической диагностике повреждения тканей органов при различных заболеваниях и применение L-FABP для ранней диагностики почечного повреждения, а также использование в перинатальной медицине для выявления плацентарной недостаточности, в настоящее время отсутствуют данные об исследовании концентрации L-FABP, у беременных с почечным трансплантатом. Что, учитывая повышенный риск плацентарной недостаточности, задержки роста плода и нарушений липидного обмена на фоне иммуносупрессивной терапии, а также важность доклинической диагностики ухудшения функции трансплантата при беременности, является перспективным. В статье приведены результаты собственных исследований концентрации L-FABP в динамике беременности у пациентов с почечным трансплантатом в сравнении со здоровыми беременными.

Ключевые слова: L-FABP, беременность, почечный трансплантат, диагностика осложнений.

Введение. В настоящее время активно изучается FABPs (Fatty-Acid-Binding Proteins) – семейство белков, связывающих жирные кислоты, в качестве ранних биомаркеров повреждения тканей при различных заболеваниях, выявлено 12 белков семейства, специфичных для тканей определенных органов [1]. В клинической практике активно используются сердечная – H-FABP, печеночная – L-FABP изоформы белка [2, 3]. Причем, в исследованиях последних лет L-FABP используется также в ранней диагностике почечного повреждения [4, 5]. Имеются исследования по применению данного маркера у реципиентов почечного трансплантата [6]. В настоящее время применение данного семейства белков, в том числе и L-FABP, описано у беременных при изучении плацентарной недостаточности и задержки роста плода [3, 7, 8], тем не менее, несмотря на повышенный риск циклоsporин-опосредованного развития задержки роста плода и нарушений липидного обмена на фоне иммуносупрессивной терапии, а также важность доклинической диагностики ухудшения функции трансплантата при беременности, в настоящее время отсутствуют данные об исследовании концентрации L-FABP у беременных с почечным трансплантатом. С целью ранней диагностики почечного повреждения, выявления нарушений липидного обмена и метаболизма жиров фетоплацентарной системы в патогенезе плацентарной недостаточности и задержки роста плода нами выполнено исследование концентрации L-FABP в динамике беременности у пациентов с почечным трансплантатом, наблюдавшихся по разработанной нами схеме медицинской профилактики и лечения осложнений, в сравнении с концентрацией L-FABP у пациентов с физиологическим течением беременности.

Цель: поиск дополнительных предикторов развития осложнений у беременных с почечным трансплантатом и исследование патогенеза гестационных осложнений в условиях функционирования почечного трансплантата и иммуносупрессивной терапии.

Материалы и методы. В исследование включено 57 беременных женщин, проходивших стационарное лечение и родоразрешение в РНПЦ «Мать и дитя», г. Минск, Республика Беларусь, из них 40 беременных с почечным трансплантатом

были разделены в 2 группы: 1 – группа ретроспективного этапа, состоящая из 23 беременных с почечным трансплантатом, проходивших стационарное лечение в РНПЦ «Мать и дитя» с 2008 по 2015 гг. по стандартным схемам наблюдения беременных клинического протокола, и 2 – группа проспективного этапа, состоящая из 17 беременных с почечным трансплантатом, проходивших стационарное лечение в РНПЦ «Мать и дитя» с 2016 по 2020 гг. и наблюдавшихся согласно разработанному нами комплексу мероприятий медицинской профилактики, диагностики и лечения осложнений беременности у женщин с трансплантированной почкой; к проспективной группе беременных с почечным трансплантатом была сформирована группа сравнения по принципу «случай-контроль» – группа 3, включавшая 17 практически здоровых беременных женщин.

Оценка частоты гестационных осложнений проводилась между группами беременных с почечным трансплантатом ретро- и проспективного этапа (группы 1 и 2) и группой сравнения (группы 2 и 3).

Анализ течения беременности и родов у пациентов ретроспективного этапа (группа 1) осуществлялся на основании анализа историй родов (форма № 096/у) и медицинских карт стационарного пациента (форма № 003/у-07) РНПЦ «Мать и дитя» с 2008 по 2015 гг. Проспективный этап включал клиническое, лабораторное и инструментальное обследование пациентов (группы 2 и 3), планирование беременности, проведение медицинской профилактики, диагностики и лечения осложнений беременности, родов и послеродового периода (группа 2).

Забор сыворотки крови осуществлялся у пациентов проспективного этапа исследования (группы 2 и 3) в 5 временных точках: 1 (10–12 недель), 2 (18–20 недель), 3 (28–30 недель) триместрах, накануне родоразрешения и в послеродовом периоде (2–3 сутки). Исследование выполнялось с использованием реактивов Human FABP1 (Fatty acid-binding protein, liver) Rapid ELISA Kit «DRG Instruments GmbH» (Германия) методом иммуноферментного анализа на аппарате STAT FAX 2100 (США). Критериями включения в исследование являлись: развивающаяся беременность у женщин с почечным трансплантатом, беременность с физиологическим течением у практически здоровых женщин.

Статистическую обработку полученных результатов осуществляли при помощи программы «Statistica 10.0» (StatSoft Inc., USA). При сравнении показателей групп статистическая обработка была проведена с использованием критериев Манна-Уитни и Уилкоксона. Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы, свидетельствующей об отсутствии значимых различий, принимали равным $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. Согласно полученным результатам концентрация L-FABP в основной группе – проспективной группе беременных с почечным трансплантатом (группа 2) соответствовала диапазону концентрации L-FABP в группе сравнения – у практически здоровых беременных женщин (группа 3), что свидетельствует о сохранной функции трансплантата в динамике беременности, отсутствии канальцевого повреждения, сопровождающегося увеличением концентрации L-FABP в сыворотке крови на фоне продуцирования его клетками проксимальных канальцев в ответ на ишемию.

Кроме того, у беременных с почечным трансплантатом изменение концентрации L-FABP в динамике беременности сохранило характерный для физиологического течения беременности обратный градиент с максимальным уровнем в 1-м и 2-м триместре беременности и значимым снижением к моменту родоразрешения и в послеродовом периоде, данные представлены на рисунке 1.

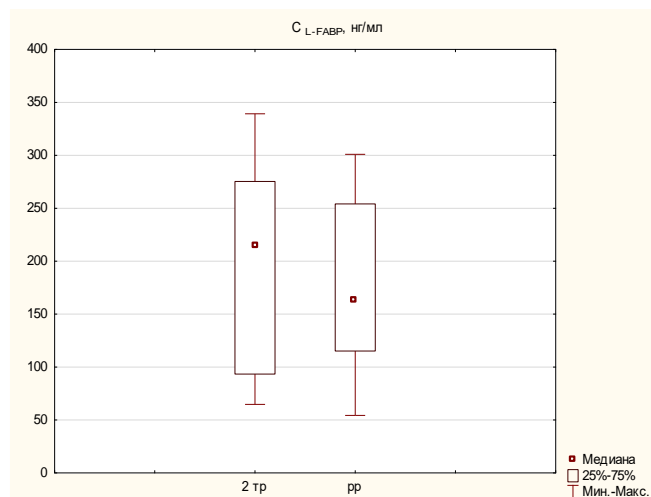


Рисунок 1 – Концентрация L-FABP в сыворотке крови у пациентов с почечным трансплантатом проспективной группы во втором триместре беременности и накануне родоразрешения

Эти данные подтверждаются данными клинических и лабораторных исследований: нормализация липидного обмена в проспективной группе беременных с почечным трансплантатом сопровождалась отсутствием значимых различий в концентрации общего холестерина у беременных с почечным трансплантатом проспективной группы и практически здоровых беременных женщин, несмотря на проведение иммуносупрессивной терапии, имеющей одним из побочных эффектов нарушение обмена липидов: гиперхолестеринемию и дислипидемию, при наличии данных нарушений в ретроспективной группе пациентов. Значимость различий в концентрации общего холестерина между ретроспективной и проспективной группами беременных с почечным трансплантатом представлены на рисунке 2.

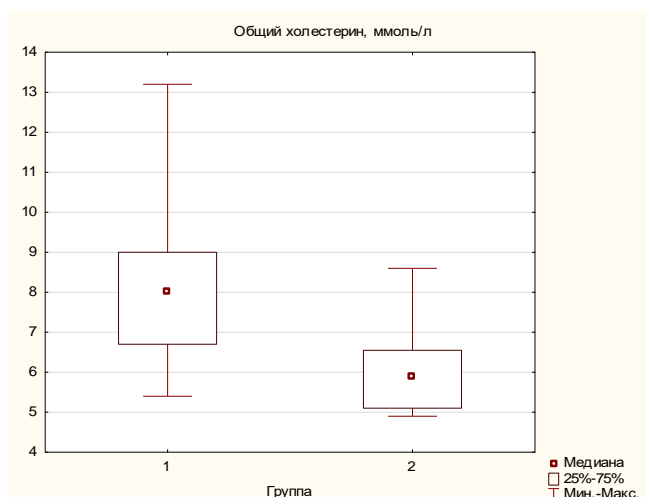


Рисунок 2 – Концентрация общего холестерина в сыворотке крови у пациентов исследуемых групп: беременных с почечным трансплантатом ретроспективного (группа 1) и проспективного (группа 2) этапов

Исследование концентрации плацентарного и сывороточного L-FABP связывают с исследованием патогенеза задержки роста плода и диагностикой плацентарной недостаточности при осложнениях беременности и сопутствующих соматических заболеваниях у матери. Отсутствие значимых различий в концентрации L-FABP в динамике беременности у пациентов с почечным трансплантатом проспективной группы и практически здоровых беременных женщин свидетельствует об отсутствии патологических изменений метаболизма липидов и функционирования плаценты,

характерных для плацентарной недостаточности и приводящих к задержке роста плода. Эти данные подтверждаются данными клинических исследований: несмотря на то, что задержка роста плода является циклоспорин-опосредованным побочным эффектом и пациенты с почечным трансплантатом представляют группу риска по развитию плацентарной недостаточности, в проспективной группе пациентов с почечным трансплантатом проводимая медицинская профилактика позволила предупредить развитие плацентарной недостаточности и задержки роста плода, при наличии плацентарной недостаточности у 9 (39,13%) и задержки роста плода у 6 (27,27%) беременных с почечным трансплантатом ретроспективной группы, $F=0,23$, $p=0,001$ и $F=0,15$, $p=0,014$, соответственно.

Полученные данные свидетельствуют об эффективности разработанной схемы медицинской профилактики, диагностики и лечения осложнений беременности у пациентов с почечным трансплантатом в отношении плацентарной недостаточности, задержки роста плода, нарушений метаболизма липидов в плацентарном комплексе и в организме в целом, а также об отсутствии ухудшения функции трансплантата в динамике беременности и в послеродовом периоде.

Выводы:

1. Разработанный комплексный метод ведения беременности и родов у женщин с почечным трансплантатом, включающий прием метаболических и липотропных средств, способствовал нормализации обмена липидов и сопровождался снижением общего холестерина с 7,99 (6,70–9,00) ммоль/л у пациентов ретроспективной группы до 5,90 (5,10–6,55) ммоль/л у пациентов проспективной группы, $U=17,0$, $p=0,029$, что сопровождалось балансом энергетического обмена и соответствием значений концентрации белка, связывающего жирные кислоты в проспективной группе беременных с почечным трансплантатом диапазону значений у практически здоровых беременных женщин.

2. Проведение медицинской профилактики плацентарной недостаточности позволило предупредить развитие плацентарной недостаточности и задержки роста плода в проспективной группе пациентов с почечным трансплантатом, при наличии плацентарной недостаточности у 9 (39,13%) и задержки роста плода у 6 (27,27%) беременных с почечным трансплантатом ретроспективной группы, $F=0,23$, $p=0,001$ и $F=0,15$, $p=0,014$, соответственно, что сопровождалось соответствием градиента концентрации L-FABP в сыворотке крови беременных с почечным трансплантатом проспективной группы градиенту концентрации при физиологическом течении беременности с наличием значимых различий между концентрацией L-FABP во втором триместре беременности и накануне родоразрешения – 213,80 (93,37 – 275,40) нг/мл и 164,10 (115,10–254,10) нг/мл соответственно, $T_w=2,0$, $p=0,025$.

3. Комплекс мероприятий по медицинской профилактике ренальной дисфункции способствовал предупреждению развития канальцевого повреждения, что сопровождалось отсутствием значимых различий в концентрации L-FABP между беременными с почечным трансплантатом и практически здоровыми беременными женщинами – 213,80 (93,37–275,40) нг/мл и 189,40 (168,40–208,25) нг/мл соответственно, $U=18,0$, $p=0,648$, что подтверждается клиническими данными: в проспективной группе пациентов с почечным трансплантатом отсутствовала дисфункция трансплантата во время беременности, родоразрешения, послеродовом и отдаленном периодах при ее развитии во время беременности у 2 пациентов ретроспективной группы, что позволило избежать досрочного родоразрешения и необходимости последующего лечения в нефрологическом отделении.

Литература

1. SnapShot: FABP Functions / B. Li [et al.] // Cell. – 2020. – Vol. 182, №4. – P. 1066–1069.
2. Heart-type fatty acid-binding protein: an overlooked cardiac biomarker / H. Goel [et al.] // Ann Med. – 2020. – Vol. 52, №8. – P. 444–461.

3. Кошечкин, В.А. Практическая липидология с методами медицинской генетики: рук. для врачей / В.А. Кошечкин, П.П. Малышев, Т.А. Рожкова / Руководство, 2-е издание, переработанное и дополненное 2019 // М.: Медицинское информационное агентство, 2019. – С. 276–280.

4. Biomarker Predictors of Adverse Acute Kidney Injury Outcomes in Critically Ill Patients: The Dublin Acute Biomarker Group Evaluation Study / B. A. McMahon [et al.] // Am J Nephrol. – 2019. – Vol. 50, №1. – P. 19–28.

5. FABP1 and FABP2 as markers of diabetic nephropathy / I.T. Tsai [et al.] // Int J Med Sci. – 2020. – Vol. 17, №15. – P. 2338–2345.

6. Acute Renal Failure in Transplanted Kidneys / G. Basta-Jovanovic G [et al.] // Curr Med Chem. – 2016. – Vol. 23, №19. – P. 2012–7.

7. Fatty acid profile of maternal and fetal erythrocytes and placental expression of fatty acid transport proteins in normal and intrauterine growth restriction pregnancies / R.P. Assumpção [et al.] // Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids. – 2017. – Vol. 125. – P. 24–31.

8. Maternal dietary fatty acids and their roles in human placental development / R.P. Assumpção [et al.] // Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids. – 2020. – Vol. 155. – P. 1020–80.

FATTY-ACID-BINDING PROTEIN, LIVER-TYPE IN THE DIAGNOSIS OF PREGNANCY COMPLICATIONS IN FEMALE KIDNEY TRANSPLANT RECIPIENTS

Tkachenko O.V., Kurlovich I.V.

*Republican Scientific and Practical Centre «Mother and Child»,
Minsk, Belarus*

Summary. Despite the use of FABPs family proteins in preclinical diagnostics of organ tissue damage in various diseases, and the use of L-FABP for early diagnosis of kidney damage, as well as use in perinatal medicine for detection of placental insufficiency, there are currently no data on the study of L-FABP in pregnant women with a kidney transplant. This is promising, given the increased risk of placental insufficiency, fetal growth retardation, and lipid metabolism disorders during immunosuppressive therapy, as well as the importance of preclinical diagnosis of graft function deterioration during pregnancy. The article presents the results of our own research on the concentration of L-FABP in the dynamics of pregnancy in patients with a kidney transplant in comparison with healthy pregnant women.

Key words: L-FABP, pregnancy, kidney transplant, diagnosis of complications.

Поступила 12.11.2020

УЛЬТРАЗВУКОВАЯ ДИАГНОСТИКА И КОРРЕКЦИЯ Т-ОБРАЗНОЙ МАТКИ. СОБСТВЕННЫЙ КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ

Турок И.В.

*УЗ «Городская гинекологическая больница» г. Минска,
ГУ Республиканский научно-практический центр "Мать и дитя",
г. Минск, Республика Беларусь*

Резюме. Описано 3 клинических случая ультразвуковой диагностики и хирургической коррекции Т-образной матки у пациентов с первичным бесплодием и неудачами имплантации в циклах ЭКО. Проанализированы современные подходы к диагностике данной аномалии и показания к хирургической коррекции.

Ключевые слова: врожденные аномалии матки, дисморфичная матка, Т-образная матка, трехмерная ультразвуковая диагностика, бесплодие.

Введение. Т-образная матка – редкий врожденный порок развития матки. Распространенность, клиническая значимость и целесообразность хирургической коррекции Т-образной матки до конца не изучены. Причиной является отсутствие объективных критериев для диагностики Т-образной матки. До недавнего времени данная аномалия традиционно ассоциировалась с внутриутробным воздействием диэтилстильбестрола (ДЭС). В 1979 г. С. L.Rennel впервые описал рентгенологическую находку – Т-образную форму полости матки у 4-х молодых женщин, имеющих в анамнезе первичное бесплодие и направленных на метросальпингографию. Из анамнеза установлено, что 3-е из них подвергались внутриутробному воздействию ДЭС [1].

Наличие данной аномалии полости матки не сопровождается какими-либо клиническими симптомами. Такая патология выявляется случайно находкой в более позднем возрасте, когда проявляются нарушения репродуктивной функции (бесплодие, самопроизвольные аборты), а также неправильные положения плода в третьем триместре беременности. На сегодняшний день не вызывает сомнений факт, что данная патология связана с неблагоприятными репродуктивными исходами [2, 3]. Широкое применение в практике трехмерного (3D) ультразвукового исследования (УЗИ) дало возможность детального изучения строения полости матки.

Точная диагностика данной врожденной аномалии по-прежнему остается проблемой с серьезными последствиями для ведения таких пациентов и зависит не только от применяемых методов диагностики, а также от правильной интерпретации полученных результатов.

Цель работы: оценить сонографические признаки Т-образной матки у женщин с бесплодием и неудачами имплантации в циклах ЭКО и разработать показания к ее хирургической коррекции.

Материалы и методы. На базе отделения планирования семьи и вспомогательных репродуктивных технологий ГУ РНПЦ «Мать и дитя» с января 2019 г. по июнь 2020 г. обследовано 195 пациентов с бесплодием, находящихся в программе вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ). Исследование проводилось на ультразвуковом сканере высокого класса Samsung Medison Accuvix V10, оснащенный датчиками – конвексным датчиком 2–6 МГц, конвексным датчиком 4–9 МГц (ректо-вагинальным) и объемным ректо-вагинальным датчиком 5–9 МГц. УЗИ проводили во 2 фазу менструального цикла (МЦ) по стандартному протоколу. Далее проводилась цифровая трехмерная реконструкция полости матки (3D). В коронарном срезе измеряли расстояние между устьями маточных труб – интеростиальное расстояние (interostial distans ИО) и ширину перешейка (isthmis diameter И), рассчитывали соотношение И/ИО. Далее проводили измерение внутренней глубины бокового вдавливания (ВГБВ), угол бокового вдавливания (УБВ) и Т-угол.

По данным критериям у 6 женщин выявлены ультразвуковые признаки дисморфичной матки. У 3-х из них, учитывая анамнез, отсутствие других факторов бесплодия, дисморфичная матка была оценена в качестве этиологической причины нарушения фертильности и этим пациенткам проведена гистерорезектоскопическая метропластика. Под контролем УЗИ выполнено иссечение боковых стенок матки и создание треугольной полости матки.

Результаты исследования.

Клиническое наблюдение 1 Пациентка З., 33 года. Из анамнеза: первичное бесплодие в течение 7 лет. Проведено 3 попытки ЭКО, имплантации не было. При подготовке к 4 попытке ЭКО обратилась для проведения трехмерного УЗИ. Данные 3D УЗИ: ИО – 40 мм, И- 10 мм, И/ИО – 0,25, ВГБВ – 8 мм, УБВ – 91°, Т- угол – 25°. Заключение: аномалия развития матки – дисморфичная матка, Т-образная матка. УЗИ после коррекции: ИО – 40 мм, И – 20 мм, И / ИО – 0,5, ВГБВ – 2 мм, УБВ – 160°, Т- угол – 40°. Через 6 месяцев у пациентки констатирована внематочная беременность. Проведена тубэктомия.

Клиническое наблюдение 2 Пациентка К., 30 лет. В анамнезе 3 беременности, 2 выкидыша в сроках до 12 недель, 1 неразвивающаяся беременность в 8–9 недель. Данные УЗИ: По правой боковой стенке матки интерстициальный узел с центрипетальным ростом диаметром 32 мм, 3D УЗИ полости матки: ИО 37 – мм, И – 10 мм, И / ИО – 0,27, ВГБВ – 9 мм, УБВ – 120°, Т- угол – 41°. Заключение: Миома матки. Аномалия формы полости матки – пограничная, дисморфичная. Проведена ЛС миомэктомия, гистерорезектоскопическая метропластика. г УЗИ после коррекции: ИО – 37 мм, И – 21 мм, И / ИО – 0,57, ВГБВ – до 3 мм, УБВ – 155°, Т- угол – 50°.

Клиническое наблюдение 3 Пациентка К., 32 года. В анамнезе: вторичное бесплодие в течение 7 лет, 2 внематочные беременности, двухсторонняя тубэктомия. Проведено 5 попыток ЭКО, имплантации не было. Данные трехмерного УЗИ: ИО – 37,6 мм, И – 10,6 мм, И / ИО – 0,28, ВГБВ – 10 мм, УБВ – 125°, Т- угол – 30°. Заключение: Аномалия формы полости матки – дисморфичная. УЗИ после коррекции: ИО – 37,6 мм, И – 20 мм, И / ИО – 0,53, ВГБВ – 2 мм, УБВ – 165°, Т- угол – 41°.

Обсуждение. В классификации мюллеровых аномалий Американского общества репродуктивной медицины (ASRM), 1988 г. Т-образная матка включена в класс VII Аномалии, связанные с применением ДЭС [4]. В 2013 году Европейское общество по репродукции человека и эмбриологии (ESHRE) совместно с Европейским обществом гинекологической эндоскопии (ESGE) создали новую классификацию аномалий развития женских половых органов [5]. Данная классификация основана на анатомии матки с учетом эмбриогенеза. Была произведена перегруппировка пороков, внесены терминологические изменения. Аномалии в ней сортируются по классам и подклассам в соответствии с учетом тяжести порока развития. Т-образная матка соответственно данной классификации относится к классу *U1*.

Класс *U1* или дисморфичная матка включает все случаи с нормальным контуром тела матки, но с аномальной формой полости матки, за исключением перегородок. Как отмечают авторы, данная аномалия может быть как врожденной, так и приобретенной в результате некоторых заболеваний (миома, аденомиоз) или оперативных вмешательств (миомэктомия, выскабливания полости матки и др.). Обычно дисморфичные матки меньше по размеру. Класс 1 подразделяется на три категории:

Класс *U1a* или Т-образная матка, характеризующаяся узкой полостью матки из-за утолщенных боковых стенок с соотношением тело/ шейка матки равным 2/1.

Класс *U1b* или инфантильная матка, характеризующийся также узкой маточной полостью без утолщения боковой стенки и соотношением тело/ шейка матки равным 1/2.

Класс *U1c* или другие. Он добавлен для включения других деформаций полости матки.

Необходимо отметить, что в этих классификациях отсутствуют четкие определения и объективные диагностические критерии данной патологии. Таким образом, на протяжении многих лет различные исследователи применяли свои собственные субъективные критерии для констатации данной патологии полости матки, которые широко варьировали от одного исследования к другому. В результате это привело к очень субъективной категоризации различных исследуемых групп и популяций пациентов.

В 2015 г. С. Exacoustos et. al. провели исследование, целью которого было предложить новые 3D трансвагинальные ультразвуковые критерии для диагностики дисморфической матки с помощью измерения боковых углов и соотношения ширины фундальной (W1) и истмической (W2) полости [6]. Было обследовано 25 пациентов с дисморфичной маткой, 25 пациентов, в полости матки которых патологии не выявлено, а также 25 пациентов, имеющих перегородку в полости матки. Исследователи пришли

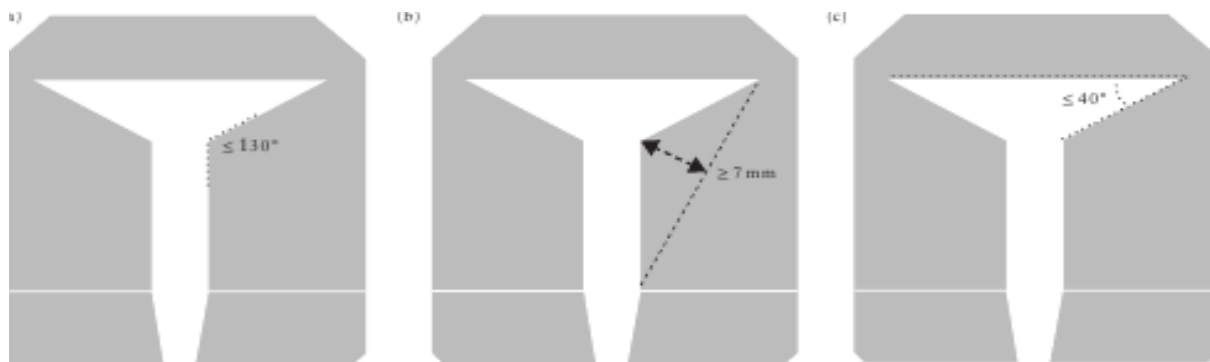
к выводу, что критерием Т-образной матки является величина боковых углов $126,5 \pm 11,4^\circ$, соотношение $W1/W2$ составило $5,4 \pm 1,2$.

В том же 2015 г. A. Di Spiezio Sardo et. al. опубликовали результаты своего пилотного проспективного исследования, в котором принимали участие 30 пациентов с бесплодием, имеющих дисморфичную матку [7]. Всем женщинам была выполнена новая амбулаторная гистероскопическая метропластика для увеличения объема полости дисморфичной матки (HOME-DU). Т-образная матка диагностировалась с помощью 3D УЗИ во 2 фазу МЦ. Для постановки данного диагноза исследователи измеряли в коронарной плоскости интеростиальное расстояние (ИО) и ширину перешейка (И), объем матки. Соотношение И/ИО для Т-образной матки составляло $0,35 \pm 0,07$, объем матки $1,4 \pm 0,2 \text{ см}^3$. После хирургической коррекции соотношение И/ИО составило $0,62 \pm 0,05$ ($p=0,002$), объем матки составил $2,1 \pm 0,4 \text{ см}^3$. В последующем средний срок наблюдения за 30 пациентами для оценки репродуктивного результата составил 15 месяцев (диапазон был от 3 до 26 месяцев). Пациенты были разделены на 2 группы: первая группа (22 человека) имели первичное бесплодие, вторая группа (7 человек) имели привычное невынашивание беременности (более 2-х самопроизвольных аборт в анамнезе), в исследовании принимала участие одна пациентка с Т-образной маткой, имеющая в анамнезе преждевременные роды в сроке < 25 недель. После метропластики забеременели 17 женщин. Среднее время наступления беременности составило 9 месяцев (диапазон от 2 до 16 месяцев). Беременность наступила у 17-ти женщин, у 11-ти из них произошли срочные роды живым плодом, у 7-ми из них было выполнено кесарево сечение. У пациенток в первой группе беременность наступила у 12-ти, у 9-ти произошли срочные роды живым плодом. У оставшихся 3-х произошел самопроизвольный выкидыш, причем у 2-х из них беременность наступила в результате ЭКО. Во второй группе беременность наступила у 5-ти пациенток. У 2-х произошли срочные роды живым плодом, у одной произошли преждевременные роды в 36 недель беременности. Пациентка, имеющая в анамнезе преждевременные роды в сроке менее 25 недель, на момент публикации результатов еще не забеременела. В представленном исследовании после хирургических вмешательств не было зарегистрировано ни одного случая несостоятельности шейки матки или разрывов матки [7].

Одним из самых крупных исследований по данной теме является опыт G. Ducellier-Azzola et. al. 2018 г. [8]. В течение 20 лет с 1992 по 2016 авторами было обследовано 112 пациенток с Т-образной формой полости матки, имеющих в анамнезе длительное бесплодие и самопроизвольные прерывания беременности на ранних сроках. Первоначально пред- и послеоперационная оценка анатомических особенностей матки была основана на данных гистерографии и гистероскопии. В настоящее время эталонным методом исследования дисморфичной матки стало 3D УЗИ, проводимое во 2 фазу МЦ. Целью данного исследования было установить, как влияет гистероскопическая метропластика при Т-образной матке на частоту клинических беременностей, завершившихся рождением живого здорового ребенка. Всем женщинам проводилась гистероскопическая коррекция полости матки с целью увеличения ее объема. Интраоперационными осложнениями были: 1 случай разрыва шейки матки (0,9%) и 1 случай неполной перфорации матки (0,9%). Полной перфорации матки не было. Осложнениями после коррекции в 2,7% случаев ($n=3$) были синехии полости матки. После гистероскопической метропластики беременность наступила у 100 пациентов. У 19-ти пациенток во время беременности была диагностирована истмико-цервикальная недостаточность, у 8-ми из них был проведен серкляж. После метропластики наблюдалось статистически значимое увеличение количества живорождений и снижение частоты выкидышей раннего срока. Однако авторы отметили, что наличие аномалии полости матки само по себе не может быть

показанием к ее хирургической коррекции, и проводить ее следует только для пациентов с симптомами нарушения репродуктивной функции.

В 2019 г. международная группа экспертов по разработке диагностических критериев Т-образной матки (CUME) опубликовала результаты многоцентрового исследования [9]. Ведущие специалисты оценили коронарные 3-D сканы матки у 2179 женщин. У 100 из них констатировали аномалию полости матки. По соглашению экспертов идентифицированы три ультразвуковых критерия для постановки диагноза дисморфичной матки: внутренняя глубина бокового вдавливания (ВГБВ) ≥ 7 мм, угол бокового вдавливания (УБВ) $\leq 130^\circ$ и Т-угол $\leq 40^\circ$.



Было предложено считать форму полости матки нормальной при отсутствии критериев или наличии только одного критерия, пограничной при наличии двух критериев, и Т-образной при наличии трех критериев.

Применение этих объективных данных в клинической практике, а также в научных исследованиях может помочь в оценке распространенности данной патологии и ее клинической актуальности, в принятии решения о необходимости ее хирургической коррекции и оценке послеоперационных результатов. Авторы отметили, что пока не накоплено достаточно данных, рекомендуется не рассматривать Т-образную матку как аномальную, а описывать ее как полиморфный вариант нормы. Данная трактовка позволит избежать лишних вмешательств у пациенток с бесплодием или невынашиванием беременности. Такие исследования важны в современную эпоху, когда с развитием диагностического оборудования и при отсутствии достаточного клинического опыта есть тенденция к чрезмерной гипердиагностике.

Выводы. На основании обзора литературы и собственных клинических данных можно сформулировать некоторые положения, касающиеся диагностики и лечебной тактики при вариантах дисморфичной матки.

- Аномалии формы полости матки могут быть связаны с неблагоприятными репродуктивными исходами.

- Основным методом диагностики Т-образной матки в настоящее время можно считать 3-D УЗИ. Исследование проводится во вторую фазу МЦ, оценивается полость матки в коронарной плоскости. Ультразвуковая картина заключается в измерении ВГБВ, УБВ и Т-угла.

- Нет единого клинического протокола ведения женщин с данной патологией. Тактика ведения определяется индивидуально с учетом длительности и характера нарушения фертильности, а также репродуктивных планов женщины.

- На данном этапе предложено считать форму полости матки нормальной при отсутствии или наличии только одного критерия, пограничной при наличии двух критериев, и Т-образной при наличии трех критериев.

- Необходимо внедрение 3-D УЗИ в клиническую практику при работе с пациентами с нарушениями репродуктивной функции и использование ультразвуковых

характеристик T-образной матки с целью улучшения диагностики, выработки оптимального подхода к ведению пациентов с дисморфичной маткой.

• Как подчеркивают авторы ряда публикаций, учитывая актуальность проблемы, необходимо проведение дальнейших исследований в этом направлении.

Литература

1. Rennell, C. T-shaped uterus in diethylstilbestrol (DES) exposure / C. Rennell // Am. J. Roentgenol. – 1979. – Т. 132, № 6. – С.979–980.
2. Saravelos, S.H. Prevalence and diagnosis of congenital uterine anomalies in women with reproductive failure: a critical appraisal / S.H. Saravelos, K.A. Cocksedge, T.-C. Li // Hum. Reprod. Update. – 2008. – Vol. 14, № 5. – P. 415–429.
3. Penzias, A.S. Recurrent IVF failure: other factors / A.S. Penzias // Fertil. Steril. – 2012. – Vol. 97, № 5. – P. 1033–1038.
4. The American Fertility Society classifications of adnexal adhesions, distal tubal occlusion, tubal occlusion secondary to tubal ligation, tubal pregnancies, müllerian anomalies and intrauterine adhesions // Fertil. Steril. – 1988. – Т. 49, № 6. – С.944–955.
5. The ESHRE/ESGE consensus on the classification of female genital tract congenital anomalies, / G.F. Grimbizis [et al.] // Hum. Reprod. – 2013. – Vol. 28, № 8. – P. 2032–2044.
6. Exacoustos C. et al. Dysmorphic Uterine Congenital Anomalies: A New Lateral Angle and a Cavity Width Ratio on 3D Ultrasound Coronal Section to Define Uterine Morphology //Journal of minimally invasive gynecology. – 2015. – Т. 22. – №. 6. – С. S73.
7. Hysteroscopic outpatient metroplasty to expand dysmorphic uteri (HOME-DU technique): a pilot study / A. Di Spiezio Sardo [et al.] // Reprod. Biomed. Online. – 2015. – Vol. 30, № 2. – P. 166–174.
8. Hysteroscopic enlargement metroplasty for T-shaped uterus: 24 years' experience at the Strasbourg Medico-Surgical and Obstetrical Centre (CMCO) / G. Ducellier-Azzola [et al.] // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. – 2018. – Vol. 226. – P. 30–34.
9. Ludwin A. et al. Congenital Uterine Malformation by Experts (CUME): diagnostic criteria for T-shaped uterus //Ultrasound in Obstetrics & Gynecology. – 2020.

ULTRASONIC DIAGNOSTICS AND CORRECTION OF T-SHAPED UTERUS. OWN CLINICAL EXPERIENCE

Turok I.

*Minsk City Gynecological Hospital,
State Republican Scientific and Practical Center "Mother and Child",
Minsk, Belarus*

Abstract. There are 3 clinical cases of ultrasound diagnostics and surgical correction of T-shaped uterus in patients with primary infertility and implantation failures in IVF cycles. Modern approaches to the diagnosis of this anomaly and indications for surgical correction are analyzed.

Key words: congenital anomalies of the uterus, dysmorphic uterus, T-shaped uterus, three-dimensional ultrasound diagnostics, infertility.

Поступила 20.09.2020

ЛАПАРОСКОПИЧЕСКИЙ СЕРКЛЯЖ У ЖЕНЩИН С ИСТМИКО -ЦЕРВИКАЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ: ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ

Якутовская С.Л.¹, Мавричева Л.А.², Федорков А.Ч.²,
Гончаров О.Ю.³, Мурза Т.А.⁴

¹ ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования»,

² УЗ «Городская гинекологическая больница» г. Минска,

³ ГУ «Республиканский медицинский клинический центр Управления делами
Президента Республики Беларусь»,

⁴ ГУ «Республиканский научно-практический центр "Мать и дитя",
г. Минск, Республика Беларусь

Резюме. Одной из основных причин невынашивания беременности является истмико-цервикальная недостаточность, которая наблюдается в 0,1–1% случаев всех беременностей. Трансабдоминальный лапароскопический серкляж был выполнен 24 пациенткам в возрасте от 24 до 44 лет. Эффективность лапароскопического серкляжа составила 87,5%. Проведение трансабдоминального лапароскопического серкляжа показало его высокую эффективность у пациенток с истмико-цервикальной недостаточностью.

Ключевые слова: лапароскопический серкляж, невынашивание беременности, ИЦН.

Введение. Несмотря на улучшение качества акушерско-гинекологической помощи, невынашивание беременности и преждевременные роды по-прежнему остаются важной проблемой современного акушерства и перинатологии. Частота невынашивания беременности остается стабильной, составляя в различных странах от 10% до 25% [4]. По данным FIGO(2015) за последние 40 лет частота преждевременных родов также не уменьшается. Именно недоношенность служит основной причиной смертности среди новорожденных. На долю недоношенных детей приходится свыше 50 % мертворождений, перинатальная заболеваемости, смертность достигает 75–80% .

Одной из основных причин невынашивания беременности является истмико-цервикальная недостаточность (ИЦН), которая наблюдается в 0,1–1% случаев всех беременностей.

Частота рецидивов ИЦН при последующих беременностях составляет почти 30%. На долю ИЦН приходится от 14,3% до 65% и поздних выкидышей, и преждевременных родов в сроке менее 28 недель. Частота ИЦН в популяции колеблется по данным различных исследователей от 1,5%–8,7% (К.N. Nicolaides) до 7,2%–13,5% (Н.Г.Кошелева и соавторы) [2, 7].

История хирургической коррекции ИЦН насчитывает десятилетия. В настоящее время накоплен опыт применения различных способов хирургической и нехирургической коррекции, оценена эффективность методик. По данным А.Н. Барсукова и др. [1] применение метода нехирургической коррекции ИЦН с помощью акушерского разгружающего пессария свидетельствует о достаточно высокой эффективности метода.

Вагинальный серкляж был предложен в 1950 г. А.Ф. Lash для пациенток с разрывами шейки матки, деформирующими внутренний зев. Наиболее часто выполняемыми пособиями в настоящее время являются методика S. Shirodkar и McDonald, П-образные швы по А.И. Любимовой и Н.М. Мамедалиевой, методы Сценди и Терьяна. Однако, у пациенток с ранее перенесенными операциями на шейке матки проведение вагинального серкляжа невозможно, а установка акушерского пессария неэффективна. Абдоминальный, в том числе и лапароскопический, серкляж является единственным способом коррекции ИЦН у данной группы женщин.

Цель работы: оценить целесообразность и эффективность применения лапароскопического серкляжа у женщин с истмико-цервикальной недостаточностью.

Материалы и методы исследования. В УЗ «Городская гинекологическая больница» г. Минска в 2018–2020 гг. трансабдоминальный лапароскопический серкляж был выполнен 22 пациенткам в возрасте от 24 до 44 лет.

Из них 20 женщины перенесли оперативное вмешательство до беременности (1-я группа) и 4 – во время беременности (2-я группа). Срок беременности у пациенток 2-й группы колебался от 8 до 11 недель.

В анамнезе у 22 женщин имело место преждевременное прерывание беременности в различные сроки: у 16 – от 1 до 3 поздних выкидышей в сроке 16–21 неделя (5 – на фоне цервикального серкляжа), у 9 – от 1 до 3 преждевременных родов (3 – на фоне цервикального серкляжа и пессария). При изучении гинекологического анамнеза было выявлено, что 9 пациенток имели оперативные вмешательства на шейке матки. Конизация шейки матки была выполнена 3 женщинам по поводу дисплазии шейки матки II-III степени, 3 – по поводу деформации шейки матки. Ампутация шейки матки выполнялась 3 обследуемым. Поводом для выполнения данной операции явились дисплазии шейки матки II-III степени, элонгация и деформация шейки матки и рак *in situ*.

Всем пациенткам проводилось полное клиническое обследование накануне выполнения операции, включая УЗИ органов малого таза. По данным ультразвукового исследования длина шейки матки до операции составляла 11–32 мм.

При влагалищном исследовании отмечалось отсутствие, укорочение до 1 см или выраженная деформация влагалищной части шейки матки.

Трансабдоминальный серкляж производился лапароскопическим доступом, под эндотрахеальным наркозом с использованием мерсиленовой ленты шириной 5 мм (Ethicon, (Johnson&Johnson)). Основными этапами операции являлись: широкое вскрытие пузырно-маточной складки с мобилизацией мочевого пузыря и идентификацией шеечно-пузырной фасции; вскрытие задних листков широких маточных связок на уровне 1,5 см выше и 1 см латеральнее крестцово-маточных связок, создание двустороннего аваскулярного пространства в переднем листе широкой связки; визуализация места деления маточной артерии на восходящую и нисходящую ветви; проведение иглы, прикрепленной к ленте мерсилена, спереди назад, медиально к сосудам матки и над кардинальной связкой; проведение иглы сзади наперед, с оставлением обоих концов ленты свободными; связывание концов ленты и перитонизация листками пузырно-маточной складки.

Результаты исследования и обсуждение. Операции и ранний послеоперационный период у всех пациенток протекали без осложнений. Длительность лапароскопического серкляжа колебалась от 50 до 120 минут. Более длительное течение операции было отмечено у женщин 2-й группы. Наряду с серкляжем двум пациенткам выполнялся адгезиолизис, 1– адгезиолизис с пластикой маточных труб, 1 – хромотубация, 2 – гистерорезектоскопия с рассечением синехий. Интраоперационная кровопотеря у беременных составляла 100–300 мл, что было выше, чем у небеременных (50–100 мл). Большинство авторов рекомендуют проводить трансабдоминальный лапароскопический серкляж до наступления беременности из-за риска кровотечения во время выполнения серкляжа [8, 9]. В послеоперационном периоде всем женщинам выполнялось УЗИ органов малого таза, подтверждалось прогрессирование беременности, производилась цервикометрия. По результатам цервикометрии значимого изменения длины шейки матки до и после операции выявлено не было. Все пациентки 2-й группы были выписаны домой с прогрессирующей беременностью. В дальнейшем в одном случае беременность прервалась в сроке 12 недель. Остальные беременные были родоразрешены путем операции кесарева сечения в сроке 37–39 недель беременности. Среди пациенток 1-й группы беременность наступила у 8 женщин. Все они были родоразрешены в сроке беременности 37–39 недель путем операции кесарева сечения, во время которого удалялась мерсиленовая нить. У 2 женщин лента не удалялась по желанию пациенток,

планирующих последующие беременности. Такой же тактики придерживаются и ряд других исследователей [3, 5]. Таким образом, эффективность лапароскопического серкляжа составила 87,5%, что совпадает с данными других исследователей. Так, большое число исследователей продемонстрировали хорошие результаты применения трансабдоминального серкляжа [8, 9]. При анализе причин потери беременности пациенткой 2-й группы был выявлен полиморфизм генов, приведший к прерыванию беременности. Таким образом, прерывание беременности у данной женщины не связано с выполнением лапароскопического серкляжа.

Выводы. Проведение трансабдоминального лапароскопического серкляжа показало его высокую эффективность у пациенток с ИЦН.

Литература

1. Барсуков А.Н., Сушкова О.С. Оперативное лечение истмико-цервикальной недостаточности / А. Н. Барсуков // Охрана материнства и детства. – 2014.- №2 (24). – С. 60– 70.
2. Кошелева Н.Г., Арджанова О.Н., Ковалева Т.Г. Плацентарная недостаточность: Диагностика и лечение. Методические рекомендации. /Под редакцией Айламазяна Э.К. – СПб., 2000. – 27с.
3. Курцер М.А., Азиев О.В., Панин А.В., Егикян Н.М., Болдина Е.Б., Грабовская А.А. Лапароскопический серкляж при истмико-цервикальной недостаточности, вызванной ранее перенесенными операциями на шейке матки / М.А. Курцер // Акушерство и гинекология. – 2017. -№5. – С. 58–63.
4. Сидельникова В.М. Подготовка и ведение беременности у женщин с привычным невынашиванием: методические пособия и клинические протоколы (3-е издание) – МЕДпресс-информ, 2013. – 224 с.
5. Ades, Alex PhD; Hawkins, Deborah P. MD. Laparoscopic Transabdominal Cerclage and Subsequent Pregnancy Outcomes When Left In Situ. *Obstetrics & Gynecology*: June 2019 – Volume 133 – Issue 6 – p 1195–1198. [Medline].
6. Hawkins E, Nimaroff M. Vaginal erosion of an abdominal cerclage 7 years after laparoscopic placement. *Obstet Gynecol.* 2014 Feb;123(2 Pt 2):420–423. [Medline].
7. Nicolaides K.H., Alfirevic Z., Heath V.C., Cicero S., Cacho A.M., Williamson P.R. Cervical cerclage for prevention of preterm delivery in women with short cervix: randomised controlled trial. *Fetal Medicine Foundation Second Screening Group. Lancet.* 2004; 363 (9424): 1849–1853. DOI: 10.1016/S0140-6736(04)16351-4.
8. Gesson-Paute, A. Transabdominal Gesson-Paute, A. Transabdominal cervico-isthmic cerclage in the management of cervical incompetence in high risk women / A. Gesson-Paute; A. Berrebi; O. Parant // *Journal De Gynecologie, Obstetrique Et Biologie De La Reproduction.* – 2007. – Vol. 36 (1). – P. 30–5.
9. Thuesen, L.L. Pre-pregnancy transabdominal cerclage / L.L. Thuesen, B.R., Diness B.R., J. Langhoff-Roos // *Acta Obstetrica Et Gynecologica Scandinavica.* – 2009. – Vol. 88(4). – P. 483–6.

LAPAROSCOPIC CERCLAGE IN WOMEN WITH ISTHMIC-CERVICAL INSUFFICIENCY: EXPERIENS OF APPLICATION

**Yakutovskaya S.L.¹, Mavricheva L.A.², Fedorkov A.Ch.²,
Goncharov O.Yu.³, Murza T.A.⁴**

¹ *Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education,*

² *Minsk City Gynecological Hospital,*

³ *Republican Clinical Medical Center of the Presidential Administration
of the Republic of Belarus,*

⁴ *State Republican Scientific and Practical Center "Mother and Child",
Minsk, Belarus*

Summary. One of the main causes of miscarriage is isthmic-cervical insufficiency (ICI), which is observed in 0.1–1% of all pregnancies. Transabdominal laparoscopic cerclage was performed in 24 patients aged 24 to 44 years. In the anamnesis, 22 women had premature termination of pregnancy at various times: 16 – from 1 to 3 late miscarriages at 16–21 weeks (5 – against the background of cervical cerclage), 9 – from 1 to 3 premature births (3 – against the background of cervical cerclage and pessary). When studying the gynecological history, it was revealed that 9 patients had surgery on the cervix. The efficiency of laparoscopic cerclage was 87.5%. Transabdominal laparoscopic cerclage showed its high efficiency in patients with ICI.

Key words: laparoscopic cerclage, miscarriage, ICI.

Поступила 24.10.2020

НЕОНАТОЛОГИЯ И ПЕДИАТРИЯ

РЕЗУЛЬТАТЫ КЛАСТЕРНОГО РАНДОМИЗИРОВАННОГО ИССЛЕДОВАНИЯ «ВМЕШАТЕЛЬСТВО С ЦЕЛЬЮ СОДЕЙСТВИЯ ГРУДНОМУ ВСКАРМЛИВАНИЮ» (ПРОБИТ) В РЕСПУБЛИКЕ БЕЛАРУСЬ

Богданович Н.С.¹, Матуш Л.И.², Севковская З.А.³, Шишко Г.А.⁴,
Вильчук К.У.¹, Гусина Н.Б.¹, Гамеза М.В.¹, Чалмерс Б.⁵, Шапиро С.⁶, Патель Р.⁷,
Томпсон Д.⁸, Янг С.⁶, Крамер М.С.⁶, Мартин Р.М.⁷, Оукен Э.⁸

¹ГУ «Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя»,

²УО «Белорусский государственный медицинский университет»,

³Представительство компании PHARMAGATE Ltd.,

⁴ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования»,

г. Минск, Республика Беларусь

⁵Независимый исследователь,

г. Кингстон, Онтарио, Канада

⁶Университет МакГилла,

г. Монреаль, Квебек, Канада

⁷Бристольский университет,

г. Бристоль, Соединенное Королевство

⁸Гарвардский медицинский институт,

г. Бостон, Массачусетс, Соединенные Штаты Америки

Резюме. Для анализа долгосрочного влияния длительного и исключительно грудного вскармливания в Республике Беларусь было проведено кластерное рандомизированное контролируемое исследование под названием «Вмешательство с целью содействия грудному вскармливанию» (ПРОБИТ). Проект ПРОБИТ представлен богатым набором данных при длительном наблюдении за большим числом детей и их родителями, причем на всех этапах сбора информации уровень охвата и получения ответов оказался высоким (80% или более). Данные собирались несколько раз; они включали сведения о кормлении и росте ребенка в младенческом возрасте, развитии желудочно-кишечных и респираторных инфекций и других факторах влияния на здоровье в детском возрасте. Также были получены результаты измерений среди родителей. Исследование ПРОБИТ показало, что грудное вскармливание снижало риск развития инфекций желудочно-кишечного тракта в младенческом возрасте, а также риск развития атопического дерматита в младенческом возрасте и в возрасте 16 лет. В возрасте 6,5 лет вербальный IQ оказался выше в исследуемой группе. В возрасте 16 лет у детей из исследуемой группы показатели вербальной функции и памяти были несколько выше, а риск развития атопического дерматита ниже. Длительность грудного вскармливания не влияла на другие изучаемые показатели, а именно частоту возникновения ожирения, кардиометаболических нарушений, ухудшение функции дыхательной системы и органов зрения.

Ключевые слова: грудное вскармливание, когортные исследования, дети, матери.

Введение. Рациональное питание детей является одним из важнейших факторов, обеспечивающих их всестороннее развитие и здоровье. По данным мировой литературы исследования о том, что грудное вскармливание снижает риск

возникновения инфекционных, атопических заболеваний, гипертонии, атеросклероза и других сердечно-сосудистых заболеваний, способствует росту и нервно-психическому развитию ребенка, основывались почти полностью на наблюдениях, которые могли зависеть от других преходящих данных и погрешностей измерений [1, 2]. Глубоких научных исследований по изучению значимости грудного вскармливания на здоровье детей не проводилось.

Цель работы: «Вмешательство с целью содействия грудному вскармливанию» (ПРОБИТ) оценить влияние проводимых мероприятий по поддержке и продвижению грудного вскармливания на продолжительность и исключительность грудного вскармливания, развитие желудочно-кишечных, респираторных инфекций, атопического дерматита, физическое развитие детей грудного возраста и установить долгосрочное влияние длительного и исключительно грудного вскармливания на физическое развитие, нейрокогнитивную, зрительную и дыхательную функции, развитие атопического дерматита, ожирение, кардиометаболические факторы риска у детей старшего возраста.

Проект ПРОБИТ выполнялся по дизайну кластерного-рандомизированного исследования. Рандомизация родильных домов проводилась в зависимости от проведения в них мероприятий, способствующих длительности и исключительности грудного вскармливания. Большой размер выборки обеспечил достаточную точность измерений в соответствии с кластерной рандомизацией, а также с учетом того, что принципы грудного вскармливания в обеих группах будут в некоторой степени совпадать.

Материал и методы исследования. Исследование ПРОБИТ проводилось в несколько этапов. На первом этапе исследования (ПРОБИТ I) для участия в исследовании был отобран 31 родильный дом и 31 детская поликлиника по всей территории Республики Беларусь. В соответствии с принципом рандомизации была сформирована группа сравнения, включившая 15 родильных домов, где использовали применяемые на практике в 1996–1997 годах правила грудного вскармливания (разделение матери и младенца после родов; позднее начало грудного вскармливания; кормление по графику; добавление воды, искусственного питания), и группа исследования, включившая 16 родильных домов. Мероприятия, проводимые в группе исследования, были основаны на модели, использованной в рамках инициативы «Больница, доброжелательная к ребенку», которая была предложена Всемирной организацией здравоохранения (ВОЗ) совместно с ЮНИСЕФ с целью увеличения продолжительности исключительно грудного вскармливания [3].

В исследование включались доношенные дети от одноплодной беременности, имеющие массу тела не менее 2500 грамм и их здоровые матери, которые начали грудное вскармливание сразу после рождения ребенка, не имели заболеваний, которые не позволяли им кормить грудью. В исследование было включено 17046 здоровых пар «мать-ребенок» (дети, рожденные с июня 1996 года по декабрь 1997 года).

Исследование ПРОБИТ I включало оценку мер по пропаганде грудного вскармливания, проводимых в регионах Республики Беларусь, на длительность и исключительность грудного вскармливания; физическое развитие ребенка, частоту развития у детей первого года жизни инфекций желудочно-кишечного тракта, респираторных инфекций, атопического дерматита. Из общего числа пар «мать-ребенок», включенных в исследование, под наблюдением в течение первого года жизни ребенка находилось 16492 (96,7%) пар «мать и ребенок».

На втором этапе исследования (ПРОБИТ II) был проведен анализ влияния длительности грудного вскармливания на когнитивную функцию (по шкале Векслера WASI [4] и по оценке учителей), поведение (на основе опросника о сильных сторонах и возникающих трудностях в общении (SDQ) [5]), физическое развитие, артериальное давление, наличие аллергических заболеваний с использованием вопросника ISAAC

и инъекционной кожной пробы на аэроаллергены [6]; на состояние зубов по данным осмотра стоматолога у детей в среднем по достижении ими 6,5 лет (от 5,6 до 8,5 лет) с декабря 2002 года по апрель 2005 года (обследовано 13889 детей – 81,5% от общего числа включенных в исследование).

На третьем этапе исследования (ПРОБИТ III) проведен анализ влияния длительности грудного вскармливания на следующие показатели кардиометаболического риска: артериальное давление, общее и периферическое ожирение, масса тела с жиром и без жира с использованием анализатора жира в организме Tanita TBF 300GS, содержание глюкозы в капиллярной крови с использованием ручного глюкометра (Advantage Accu-Chek), инсулина [7], инсулиноподобного фактора роста (ИФР-1), адипонектина, апополипротеинов А1 и В, с использованием специальных полосок бумаги Whatman 903 (Whatman plc, Мейдстон, Великобритания). Кроме того, дети самостоятельно заполнили «Детский тест на отношение к еде» (ChEAT) – краткую форму с вопросами о привычках в еде [8,9]. Наблюдение за детьми проводилось в среднем по достижении ими 11,5 лет (от 10,2 до 14,5 лет) с января 2008 года по декабрь 2010 года (обследовано 13879 детей – 81,4% от общего числа включенных в исследование).

На четвертом этапе исследования (ПРОБИТ IV), проведенном с сентября 2012 года по июль 2015 года, в среднем по достижении детьми 16,5 лет (обследовано 13557 – 79,5% от общего числа включенных в исследование), были исследованы: показатели функции внешнего дыхания с использованием микроspiromетра для измерения максимальной объемной скорости выдоха, объема форсированного выдоха, форсированной жизненной емкости легких; острота зрения с использованием таблицы LogMAR и определение рефракции при снижении остроты зрения; оценена нейрокогнитивная функция ребенка (IQ) с использованием единой программы для оценки Mindstreams Global Assessment Battery – валидированной компьютерной программы с множеством доменов: память; исполнительная функция; зрительно-пространственное восприятие; вербальная функция; внимание; обработка информации и моторные навыки; проведена оценка физического развития; наличие/отсутствие признаков атопической экземы на 5 участках тела [10]; измерение артериального давления; анкетирование детей в соответствии с руководящими принципами Европейского общества по проведению исследований респираторной системы (респираторные симптомы, наличие астмы/аллергии, курение, условия воздействий внутри помещений и лечение астмы), с использованием вопросника исследования ISAAC [11].

Результаты исследования и обсуждение. В ходе исследования ПРОБИТ получены данные, касающиеся кормления и роста ребенка в первые годы жизни и роста до 16,5 лет. Применение мер по содействию грудному вскармливанию позволило значительно увеличить продолжительность исключительно грудного вскармливания (с учетом определения ВОЗ [12]): в возрасте 3 месяцев младенцы из родильных домов, включенных в исследуемую группу, были в 7 раз чаще (43,3% против 6,4%) на исключительно грудном вскармливании и в два раза чаще (51,9% против 28,3%) на преимущественно грудном вскармливании, чем дети из группы сравнения. Кроме того, дети из исследуемой группы чаще находились на грудном вскармливании в течение первого года жизни. В возрасте 6 месяцев у младенцев из исследуемой группы и группы сравнения показатели как исключительно грудного вскармливания (соответственно 7,9% и 0,6%), так и преимущественно грудного вскармливания (соответственно 10,6% и 1,6%) были низкими [13] (на момент проведения первого этапа проекта ПРОБИТ ВОЗ еще не приняла рекомендации о продлении исключительно грудного вскармливания до возраста 6 месяцев).

Младенцы, получавшие исключительно грудное вскармливание в течение 6 месяцев, имели более низкий риск развития инфекций желудочно-кишечного тракта в возрасте от 3 до 6 месяцев по сравнению с младенцами, которые получали

исключительно грудное вскармливание в течение трех месяцев, и младенцами, которые получила грудное вскармливание частично в период до 6 месяцев. Не было выявлено достоверного различия в риске развития респираторных инфекций или атопического дерматита [13, 14]. Эти данные указывают на то, что исключительно грудное вскармливание в возрасте от 3 до 6 месяцев снижает риск развития желудочно-кишечных инфекций у младенцев в течение периода получения исключительно грудного вскармливания. Отрицательного влияния такой практики кормления не отмечено. Полученные нами результаты способствовали тому, что в 2001 году ВОЗ пересмотрела рекомендации относительно сроков исключительно грудного вскармливания и продлила их до 6 месяцев.

В возрасте 6,5 лет у детей, включенных в группу исследования, по сравнению с группой сравнения, отмечались более высокие значения когнитивного развития: вербальный IQ был выше на 7,5 балла, интеллектуальная работоспособность – на 2,9 балла и общий IQ – на 5,9 балла [15]. Не наблюдалось достоверных различий между группой исследования и группой сравнения с точки зрения риска развития астмы или аллергии в детском возрасте [14, 15, 16], ожирения [15, 17, 18], отличий в росте [15, 18], артериальном давлении [14, 15, 18], развитии зубного кариеса [17, 19] или поведении ребенка [20].

В результате исследований выявлено, что когнитивная способность в возрасте 6,5 лет была ниже у детей, родившихся в сроке гестации 37–38 недель, по сравнению с детьми, родившихся в сроке гестации 39–41 недель, а также у детей с меньшей массой тела при рождении (<10ый перцентиль), 10ый – 50ый перцентиль и >50ый – 90ый перцентиль, по сравнению с детьми с большей массой тела при рождении (>90ый перцентиль) [21]. Более низкая масса тела при рождении с учетом срока беременности также ассоциировалась с проблемным поведением ребенка в возрасте 6,5 лет [22].

В возрасте 11,5 лет у детей воздействия длительности и исключительности грудного вскармливания на развитие у них ожирения, уровень инсулиноподобного фактора роста I и на другие кардиометаболические показатели здоровья не выявлено [23, 24].

В то же время, применение мер по содействию грудному вскармливанию в группе исследования ассоциировалось со снижением проблем в отношении питания [25]. Последующее наблюдение показало, что проблемное отношение к приему пищи в среднем детском возрасте связано с развитием ожирения в подростковом возрасте: такие результаты были получены впервые и могут быть использованы для оценки последствий для здоровья и борьбы с ожирением [26]. Что касается матерей, применение такого вмешательства не привело к выраженному снижению развития ожирения или артериальной гипертензии через 11,5 лет после родов [27].

В возрасте 16 лет было отмечено снижение риска развития атопического дерматита среди детей в группе исследования, в то же время не было выявлено влияния грудного вскармливания на функцию дыхательной системы, развитие астмы и других аллергических заболеваний в этой группе [10]. У детей группы исследования отмечены статистически значимые более высокие нейрокогнитивные показатели в отношении вербальной функции и памяти по сравнению с детьми группы сравнения [28]. Что касается снижения остроты зрения, показатели оказались примерно одинаковыми [29]. Риск развития ожирения оказался несколько выше в группе исследования по отношению с группой сравнения, что противоречило гипотезе [30].

Выводы. Таким образом, исследование ПРОБИТ показало, что грудное вскармливание является фактором защиты младенцев от желудочно-кишечных инфекций и атопического дерматита, улучшает их когнитивные показатели, но не оказывает влияния на частоту возникновения ожирения, кардиометаболических нарушений, ухудшение функции дыхательной системы и органов зрения.

Благодарности

Авторский коллектив выражает благодарность группе исследователей ПРОБИТ за организацию и проведение настоящего исследования: Авдейчук Т.Ф.; Авсюк Е.В.; Алексеевой Н.Л.; Андреевой Н.И.; Байкевич И.А.; Белоусовой Н.М.; Бисюковой З.В.; Боярин Л.С.; Будиловичу Г.А.; Буйко И.М.; Бут-Гусаим Л.С.; Ванилович И.А., к.м.н.; Вержбицкой В.Д.; Галушкиной Т.А., Глушаниной Е.В.; Головневой Т.В.; Готовчиц М.В.; Гриценко О.Н.; Давидовскому С.В., к.м.н.; Дзикович И.Б., к.м.н.; Добрусову П.М.; Домбровскому В.Ю., к.м.н.; Дорошевич Л.С.; Дорошевич Т.А.; Дроздовской Н.В.; Дубовской И.Г.; Зародовой О.В.; Захаровой В.Э.; Зиновичу А.В.; Зубель Г.Н.; Ивановой Г.А.; Игумнову С.А., д.м.н.; Калиновской И.А.; Киве М.С.; Кислач Л.В.; Ключко Н.Ф.; Ковалевской Г.Ю.; Козловой Л.В.; Колесниковой И.А.; Кот Т.И., к.м.н.; Котуховой Н.П.; Крокос Н.М.; Круглик Г.П.; Кусковой Н.Т.; Лазаренко А.М.; Лазуте Л.П.; Лямкиной З.И.; Мармышу Н.Н.; Маршенюк Н.И.; Мезен И.Ф.; Миньковой В.Н.; Мироновой Е.Е.; Мисюре Р.А.; Митрошенко И.В., к.м.н.; Мосько П.Л.; Наbedo Т.Г.; Овчинниковой Е.Е.; Овчинниковой Л.Ф.; Орочко Р.В.; Остяковой Е.А.; Перепечко Л.Н.; Плескач С.В.; Поготкиной Е.В.; Потапенко О.С.; Приходовской С.М.; Рахоцкой В.А.; Рогач И.М.; Румянцевой О.М.; Рутковской Л.Г.; Рыжковской Ю.В.; Савицкой В.И.; Сенчук Н.С.; Сергейчик Н.Л., к.м.н.; Серой Е.Н.; Сильванович А.С.; Скугаревскому О.А., д.м.н.; Смольской Л.И.; Соловей В.А.; Соловьевой З.И.; Тихонович Е.В.; Тихончук Т.А.; Толкачевой И.Л.; Трофимовичу О.А.; Турковской Н.Г.; Турлаю А.М.; Хатько Г.П.; Хорошко А.В.; Царик Н.В.; Черенкевич А.А.; Черкашиной Л.И.; Чипурко С.А.; Шацкой А.Е.; Шевелевой Л.М.; Шоте В.Ю.; Яруцкой Р.И.

Литература

1. Kramer MS, Guo T, Platt RW, et al. Breastfeeding and infant growth: biology or bias? *Pediatrics*. 2002;110(2 Pt 1):343–7. doi: 10.1542/peds.110.2.343. PubMed PMID: 12165588.
2. Kramer MS. Does breast feeding help protect against atopic disease? *Biology, methodology, and a golden jubilee of controversy*. *J Pediatr*. 1988;112(2):181–90. doi: 10.1016/s0022–3476(88)80054–4. PubMed PMID: 3339499.
3. World Health Organization. *Protecting, Promoting and Supporting Breast-Feeding*. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 1989.
4. Wechsler D. *Wechsler Abbreviated Scales of Intelligence*. San Antonio, TX: Psychological Corp; 1999.
5. Goodman R. The Strengths and Difficulties Questionnaire: a research note. *J Child Psychol Psychiatry*. 1997;38(5):581–6. doi: 10.1111/j.1469–7610.1997.tb01545.x. PubMed PMID: 9255702.
6. Asher MI, Keil U, Anderson HR, et al. International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC): rationale and methods. *Eur Respir J*. 1995;8(3):483–91. doi: 10.1183/09031936.95.08030483. PubMed PMID: 7789502.
7. Martin RM, Patel R, Zinovik A, et al. Filter paper blood spot enzyme linked immunoassay for insulin and application in the evaluation of determinants of child insulin resistance. *PLoS One*. 2012;7(10):e46752. doi: 10.1371/journal.pone.0046752. PubMed PMID: 23056434; PMCID: PMC3466324.
8. Maloney MJ, McGuire JB, Daniels SR. Reliability testing of a children's version of the Eating Attitude Test. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1988;27(5):541–3. doi: 10.1097/00004583–198809000–00004. PubMed PMID: 3182615.
9. Maloney MJ, McGuire J, Daniels SR, Specker B. Dieting behavior and eating attitudes in children. *Pediatrics*. 1989;84(3):482–9. PubMed PMID: 2788865.
10. Flohr C, Henderson AJ, Kramer MS, et al. Effect of an Intervention to Promote Breastfeeding on Asthma, Lung Function, and Atopic Eczema at Age 16 Years: Follow-up of the PROBIT Randomized Trial. *JAMA Pediatr*. 2018;172(1):e174064. doi: 10.1001/jamapediatrics.2017.4064. PubMed PMID: 29131887; PMCID: PMC6583261.
11. Weiland SK, Bjorksten B, Brunekreef B, et al. Phase II of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood (ISAAC II): rationale and methods. *Eur Respir J*. 2004;24(3):406–12. doi: 10.1183/09031936.04.00090303. PubMed PMID: 15358699.
12. World Health Organization. *Indicators for Assessing Breast-Feeding Practices*. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 1991.
13. Kramer MS, Chalmers B, Hodnett ED, et al. Promotion of Breastfeeding Intervention Trial (PROBIT): a randomized trial in the Republic of Belarus. *JAMA*. 2001;285(4):413–20. doi: 10.1001/jama.285.4.413. PubMed PMID: 11242425.
14. Kramer MS. "Breast is best": The evidence. *Early Hum Dev*. 2010;86(11):729–32. doi: 10.1016/j.earlhumdev.2010.08.005. PubMed PMID: 20846797.

15. Kramer MS, Aboud F, Mironova E, et al. Breastfeeding and child cognitive development: new evidence from a large randomized trial. *Arch Gen Psychiatry*. 2008;65(5):578–84. doi: 10.1001/archpsyc.65.5.578. PubMed PMID: 18458209.
16. Kramer MS, Matush L, Vanilovich I, et al. Effect of prolonged and exclusive breast feeding on risk of allergy and asthma: cluster randomised trial. *BMJ*. 2007;335(7624):815. doi: 10.1136/bmj.39304.464016.AE. PubMed PMID: 17855282; PMCID: PMC2034727.
17. Kramer MS, Matush L, Vanilovich I, et al. Effects of prolonged and exclusive breastfeeding on child height, weight, adiposity, and blood pressure at age 6.5 y: evidence from a large randomized trial. *Am J Clin Nutr*. 2007;86(6):1717–21. doi: 10.1093/ajcn/86.5.1717. PubMed PMID: 18065591.
18. Kramer MS, Matush L, Vanilovich I, et al. A randomized breast-feeding promotion intervention did not reduce child obesity in Belarus. *J Nutr*. 2009;139(2):417S–21S. doi: 10.3945/jn.108.097675. PubMed PMID: 19106322.
19. Kramer MS, Vanilovich I, Matush L, et al. The effect of prolonged and exclusive breast-feeding on dental caries in early school-age children. New evidence from a large randomized trial. *Caries Res*. 2007;41(6):484–8. doi: 10.1159/000108596. PubMed PMID: 17878730.
20. Kramer MS, Fombonne E, Igumnov S, et al. Effects of prolonged and exclusive breastfeeding on child behavior and maternal adjustment: evidence from a large, randomized trial. *Pediatrics*. 2008;121(3):e435–40. doi: 10.1542/peds.2007–1248. PubMed PMID: 18310164.
21. Yang S, Platt RW, Kramer MS. Variation in child cognitive ability by week of gestation among healthy term births. *Am J Epidemiol*. 2010;171(4):399–406. doi: 10.1093/aje/kwp413. PubMed PMID: 20080810; PMCID: PMC3435092.
22. Yang S, Fombonne E, Kramer MS. Duration of gestation, size at birth and later childhood behaviour. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2011;25(4):377–87. doi: 10.1111/j.1365–3016.2011.01193.x. PubMed PMID: 21649680; PMCID: PMC3749844.
23. Martin RM, Patel R, Kramer MS, et al. Effects of promoting longer-term and exclusive breastfeeding on cardiometabolic risk factors at age 11.5 years: a cluster-randomized, controlled trial. *Circulation*. 2014;129(3):321–9. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005160. PubMed PMID: 24300437; PMCID: PMC3946966.
24. Martin RM, Patel R, Kramer MS, et al. Effects of promoting longer-term and exclusive breastfeeding on adiposity and insulin-like growth factor-I at age 11.5 years: a randomized trial. *JAMA*. 2013;309(10):1005–13. doi: 10.1001/jama.2013.167. PubMed PMID: 23483175; PMCID: PMC3752893.
25. Skugarevsky O, Wade KH, Richmond RC, et al. Effects of promoting longer-term and exclusive breastfeeding on childhood eating attitudes: a cluster-randomized trial. *Int J Epidemiol*. 2014;43(4):1263–71. doi: 10.1093/ije/dyu072. PubMed PMID: 24706729; PMCID: PMC4121559.
26. Wade KH, Kramer MS, Oken E, et al. Prospective associations between problematic eating attitudes in midchildhood and the future onset of adolescent obesity and high blood pressure. *Am J Clin Nutr*. 2017;105(2):306–12. doi: 10.3945/ajcn.116.141697. PubMed PMID: 27974308; PMCID: PMC5267301.
27. Oken E, Patel R, Guthrie LB, et al. Effects of an intervention to promote breastfeeding on maternal adiposity and blood pressure at 11.5 y postpartum: results from the Promotion of Breastfeeding Intervention Trial, a cluster-randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr*. 2013;98(4):1048–56. doi: 10.3945/ajcn.113.065300. PubMed PMID: 23945719; PMCID: PMC3778859.
28. Yang S, Martin RM, Oken E, et al. Breastfeeding during infancy and neurocognitive function in adolescence: 16-year follow-up of the PROBIT cluster-randomized trial. *PLoS Med*. 2018;15(4):e1002554. doi: 10.1371/journal.pmed.1002554. PubMed PMID: 29677187; PMCID: PMC5909901.
29. Owen CG, Oken E, Rudnicka AR, et al. The Effect of Longer-Term and Exclusive Breastfeeding Promotion on Visual Outcome in Adolescence. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2018;59(7):2670–8. doi: 10.1167/iovs.17–23211. PubMed PMID: 29860453; PMCID: PMC5983062.
30. Martin RM, Kramer MS, Patel R, et al. Effects of Promoting Long-term, Exclusive Breastfeeding on Adolescent Adiposity, Blood Pressure, and Growth Trajectories: A Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Pediatr*. 2017;171(7):e170698. doi: 10.1001/jamapediatrics.2017.0698. PubMed PMID: 28459932; PMCID: PMC5576545.

THE PROMOTION OF BREASTFEEDING INTERVENTION TRIAL (PROBIT), A CLUSTER RANDOMIZED TRIAL IN THE REPUBLIC OF BELARUS

Bogdanovich N.S.¹, Matush L.I.², Sevkovskaya Z.A.³, Shishko G.A.⁴, Vilchuck K.U.¹,
Gusina N.B.¹, Gameza M.V.¹, Chalmers B.⁵, Shapiro S.⁶, Patel R.⁷, Thompson J.W.⁸,
Yang S.⁶, Kramer M.S.⁶, Martin R.M.⁷, Oken E.⁸

¹*State Institution «Republican Scientific and Practical Centre «Mother and Child»,*

²*Educational Establishment «Belarusian State Medical University»,*

³*Company Representation PHARMAGATE Ltd.,*

⁴*State Educational Establishment «Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education»,
Minsk, Belarus*

⁵*Independent scholar, Kingston,
Ontario Canada*

⁶*McGill University,
Montreal, Canada*

⁷*University of Bristol,
Bristol, United Kingdom*

⁸*Harvard Pilgrim Health Care Institute,
Boston, Massachusetts, United States of America*

Summary. Objective and Purpose: To assess the long-term effects of prolonged and exclusive breastfeeding, we conducted the Promotion of Breastfeeding Intervention Trial (PROBIT), a cluster-randomized controlled trial in the Republic of Belarus. A major strength of the PROBIT cohort is that it provides a rich dataset with prospective follow-up of a large number of children and their parents, with high response rates (80% or more) at all phases of data collection. Data were collected on several occasions and included infant feeding, growth and occurrence of gastrointestinal and respiratory infection and other health outcomes during childhood. Some parental measurements have also been included. The major advantage of this cohort is the fact that it is nested in a randomized control trial of breastfeeding promotion. The data can therefore be used to compare and contrast the results of intention-to-treat and observational analysis results, as has been reported for both infant growth and long-term behavioural outcomes. The experimental intervention reduced the risk of gastrointestinal tract infections in infancy and of atopic eczema in infancy and at 16 years. At 6.5 years, intervention children had a higher verbal IQ. At 16 years, intervention children had slightly higher verbal function and memory scores and lower rates of atopic eczema. The intervention was not associated with other measured outcomes including obesity, cardiometabolic risk factors, lung function, or vision.

Key words: breastfeeding, cohort studies, children, mothers.

Поступила 14.09.2020

СОСТОЯНИЕ КОСТНОЙ ТКАНИ У ДЕТЕЙ С НЕЙРОМЫШЕЧНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

Галашевская А.А.¹, Почкайло А.С.¹, Водянова О.В.^{1,2},
Борисенко Т.Д.³

¹ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования»,

²УЗ «Минская областная детская клиническая больница»,

³УЗ «1-я городская клиническая больница» г. Минска,

г. Минск, Республика Беларусь

Резюме. Дети с нейромышечными заболеваниями подвержены высокому риску развития вторичного остеопороза. С целью изучения состояния костной ткани проведено клиничко-лабораторное и денситометрическое обследование 52 детей с нейромышечными заболеваниями в возрасте от 2 до 18 лет (с прогрессирующей мышечной дистрофией – 30 пациентов, спинальной мышечной атрофией – 22 пациента). Диагноз «остеопороз» верифицирован у 5/52 (9,6%) обследованных детей, дефицит костной массы – у 14/52 (26,9%).

Ключевые слова: нервно-мышечные заболевания, остеопороз, денситометрия, витамин D, дети.

Введение. Нейромышечные заболевания (НМЗ) – это обширная группа наследственных и приобретенных состояний, характеризующихся поражением мотонейронов спинного мозга, периферических нервов, нервно-мышечных соединений или скелетных мышц [1]. Частота распространенности большинства НМЗ составляет от 1 до 10 на 100 000 населения [2]. Клинические проявления различных форм НМЗ довольно схожи, в основе клинического симптомокомплекса лежит синдром мышечной слабости, однако течение и прогноз этих заболеваний крайне вариабельны [1, 3].

Актуальность изучения различных аспектов наследственных НМЗ связана с ранним началом, прогрессирующим течением заболевания, развитием ряда осложнений, приводящих к снижению качества жизни пациентов, ранней и тяжелой инвалидности [1, 3]. К наиболее часто встречающимся наследственным формам НМЗ относятся прогрессирующая мышечная дистрофия (ПМД) и спинальная мышечная атрофия (СМА) [3]. Одним из потенциальных осложнений НМЗ является развитие вторичного остеопороза и ассоциированных с ним переломов костей. К основным факторам риска развития нарушений костной минерализации и остеопороза при НМЗ относят: прогрессирующую мышечную слабость с ограничением двигательной активности вплоть до полной иммобилизации, дефицит витамина D, нарушения нутритивного статуса, а также длительный прием лекарственных средств с негативным остеотропным действием [1, 4]. Например, системные глюкокортикостероиды широко используют в лечении ПМД, что позволило улучшить качество жизни пациентов и существенно увеличить ее продолжительность. Вместе с тем высокие дозы и/или постоянный длительный прием глюкокортикостероидов считается одним из наиболее значимых факторов риска развития вторичного остеопороза [1].

Недооценка значимости риска развития нарушений костной минерализации при НМЗ приводит к поздней диагностике остеопороза, отсутствию профилактических мероприятий и неэффективному лечению пациентов. Оценка состояния костной ткани посредством проведения клинических, лабораторных и инструментальных исследований должна быть интегрирована в качестве обязательного компонента при мультидисциплинарном ведении этой когорты пациентов [1].

Двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (Dual-energy X-ray Absorptiometry – DXA) является наиболее широко используемым методом оценки минеральной плотности костной ткани и считается «золотым» стандартом диагностики

остеопороза. Однако следует отметить, что в соответствии с Официальной позицией в педиатрии Международного общества клинической денситометрии (ISCD – International Society for Clinical Densitometry, 2019 г.) диагноз «остеопороз» у детей не следует верифицировать только на основании результатов денситометрического исследования [5]. Для диагностики остеопороза у детей необходимо наличие хотя бы одного компрессионного перелома позвонка (при отсутствии локального патологического процесса или высокоэнергетической травмы) независимо от денситометрических показателей минеральной плотности костной ткани. Альтернативный диагностический критерий включает наличие клинически значимого анамнеза переломов (два или более перелома длинных костей в возрасте до 10 лет или три и более переломов длинных костей в возрасте до 19 лет) в сочетании с низкой минеральной плотностью костной ткани по данным денситометрии (Z -критерий $\leq -2,0$ SD) [5].

Цель работы: оценить состояние костной ткани и представить частоту нарушений костной минерализации у детей с НМЗ на основе анализа состояния фосфорно-кальциевого обмена, костного метаболизма, статуса обеспеченности витамином D и денситометрических показателей костной ткани.

Материалы и методы исследования. В исследование включено 52 пациента (42 мальчика и 10 девочек) с НМЗ в возрасте от 2 до 18 лет, проходивших обследование в республиканском центре детского остеопороза, функционирующем на базе учреждения здравоохранения «Минская областная детская клиническая больница» (УЗ «МОДКБ»), с октября 2018г. по сентябрь 2020 г. Средний возраст обследованных пациентов составил 9,7 (6,5; 11,6) лет. Все пациенты, в зависимости от нозологической формы заболевания, были разделены на 2 группы. Первая группа представлена 30 пациентами (все мальчики) с ПМД. Средний возраст пациентов составил 10,1 (7,3; 11,7) лет. Вторую группу составили 22 пациента со СМА. Из них обследовано 12/22 (55%) мальчиков и 10/22 (45%) девочек. Средний возраст пациентов составил 7,8 (4,6; 11,2) лет. У всех детей оценивались антропометрические данные (длина и масса тела), рассчитывался по стандартной методике индекс массы тела.

Лабораторное обследование включало оценку биохимических параметров крови (уровня общего кальция, неорганического фосфора, активности общей щелочной фосфатазы), уровней 25-гидроксивитамина D (25(OH)D), паратиреоидного гормона (ПТГ), а также маркеров костного метаболизма (остеокальцина (маркера костного формирования) и β -Cross Laps – C-концевых телопептидов коллагена I типа (маркера костной резорбции)). Исследование уровня 25(OH)D в сыворотке крови проводилось методом электрохемилюминисценции в клинико-диагностической лаборатории УЗ «1-я городская клиническая больница» г. Минска. Оценка результатов исследования 25(OH)D осуществлялась в соответствии с международными рекомендациями «Practical guidelines for supplementation of Vitamin D and treatment of deficits in Central Europe» (2013г.) [6]: дефицит витамина D регистрировался при уровне 25(OH)D менее 20 нг/мл, субоптимальный статус – при уровне 20–30 нг/мл, оптимальный (адекватный) статус – при уровне 30–50 нг/мл, высокий уровень витамина D – при уровне 50–100 нг/мл.

Денситометрическое исследование проводилось на базе УЗ «МОДКБ» методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (рентгеновский денситометр «Стратос», Франция) по педиатрическим программам исследования поясничного отдела позвоночника (L1–L4) и всего тела без включения костей черепа (total body less head (TBLH)). Для оценки минерализации костной ткани анализировали такие показатели, как содержание костного минерала (BMC – Bone Mineral Content, г) и минеральная плотность костной ткани (BMD – Bone Mineral Density, г/см²), а также интегральный показатель – Z-критерий (Z-score), который выражается в стандартных отклонениях (SD) и характеризует минеральную плотность костной ткани

обследуемого ребенка в сравнении со средневозрастной нормой для детей того же пола. В соответствии с рекомендациями ISCD показатели BMD при Z-критерии $\leq -2,0$ SD расценивались как «низкая минеральная плотность костной ткани» для данного пола и возраста ребенка [5].

Статистический анализ полученных данных проведен с использованием пакета прикладных статистических программ Statistica 8.0. Данные представлены в формате медианы и интерквартильного размаха: Me (LQ₂₅; UQ₇₅). Для сравнения двух независимых групп применен непараметрический критерий Манна-Уитни (Mann-Whitney U Test). Для оценки наличия связи между переменными применяли непараметрический корреляционный анализ по критерию Спирмана (r_s). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования и обсуждение. Характеристика показателей фосфорно-кальциевого обмена, уровней 25(OH)D, ПТГ и маркеров костного метаболизма в исследуемых группах представлена в таблице 1.

Таблица 1 – Характеристика фосфорно-кальциевого обмена, уровней 25(OH)D, ПТГ, маркеров костного метаболизма у пациентов с НМЗ

Показатели	Группа 1 (ПМД)		Группа 2 (СМА)		U; p
	N	Me (LQ ₂₅ ; UQ ₇₅)	N	Me (LQ ₂₅ ; UQ ₇₅)	
Общий кальций, ммоль/л	28	2,31 (2,25; 2,38)	20	2,36 (2,32; 2,42)	U=199,5; p=0,092
Неорганический фосфор, ммоль/л	28	1,53 (1,33; 1,69)	20	1,6 (1,47; 1,72)	U=231,5; p=0,310
Общая щелочная фосфатаза, Е/л	28	119 (94; 154)	18	150 (125; 175)	U=171,5; p=0,07
25(OH)D, нг/мл	29	16,07 (10,27; 21,99)	21	24,4 (17,40; 29,88)	U=163; p=0,005
ПТГ, пг/мл	22	31,36 (22,52; 36,10)	13	20,82 (16,19; 27,47)	U=64; p=0,007
Остеокальцин, нг/мл	19	45,7 (23,69; 58,63)	12	48,94 (41,48; 56,8)	U=90; p=0,330
β -Cross Laps, нг/мл	19	0,671 (0,838; 0,319)	14	0,730 (0,465; 0,830)	U=120,5; p=0,649

Не было выявлено статистически значимых различий в уровнях общего кальция, фосфора, активности щелочной фосфатазы, уровнях остеокальцина и β -Cross Laps среди пациентов исследуемых групп. У детей с ПМД выявлено значимое повышение показателей ПТГ по сравнению с группой детей со СМА ($p < 0,05$), однако полученные значения у пациентов обеих групп не выходили за пределы верхней границы референсных значений. Одновременно с более высокими уровнями ПТГ в группе детей с ПМД также наблюдались более низкие значения 25(OH)D по сравнению с группой детей со СМА ($p < 0,05$). Необходимо отметить, что повышение уровня ПТГ считают ранним и чувствительным индикатором наличия дефицита витамина D [7]. У обследованных детей с ПМД установлена статистически значимая отрицательная умеренной силы корреляционная взаимосвязь между уровнем ПТГ и 25(OH)D ($r_s = -0,48$, $p = 0,02$). Не выявлено корреляционной связи между уровнем ПТГ и 25(OH)D у обследованных детей со СМА ($r_s = 0,38$, $p = 0,20$).

В ходе исследования установлено, что оптимальный статус обеспеченности витамином D отмечался только у 3/29 (10,3%) пациентов с ПМД и у 5/21 (23,8%) со СМА, при этом дефицит витамина D выявлен у 20/29 (69%) и 8/21 (38,1%) соответственно. Субоптимальный статус обеспеченности витамином D зарегистрирован у 6/29 (20,7%) пациентов с ПМД и у 8/21 (38,1%) со СМА. Следует отметить, что наилучшую обеспеченность витамином D продемонстрировали дети, которые дополнительно до исследования получали лекарственные средства на основе холекальциферола. В то время как у детей, которым профилактическая дотация витамином D не обеспечивалась, витамин D-дефицитное состояние было зарегистрировано в 100% случаев. При изучении анамнеза установлено, что до начала исследования только 11/50 (22%) детей принимали лекарственные средства на основе витамина D. Средняя концентрация 25(OH)D у них составила 29,8 (25,73; 41,38) нг/мл, что статистически значимо выше по сравнению с детьми, которым профилактический прием лекарственных средств витамина D не осуществлялся – 16,6 (10,27; 21,40) нг/мл ($p < 0,05$).

Результаты денситометрического исследования представлены в таблице 2. У пациентов со СМА выявлены более низкие показатели костного минерала (ВМС) и минеральной плотности костной ткани (ВМД) по сравнению с пациентами с ПМД ($p < 0,05$), однако необходимо отметить, что пациенты исследуемой группы со СМА имели более тяжелое течение заболевания.

Таблица 2 – Характеристика денситометрических показателей у пациентов с НМЗ

Денситометрические показатели		Группа 1 (ПМД)		Группа 2 (СМА)		U; p
		N	Me (LQ ₂₅ ; UQ ₇₅)	N	Me (LQ ₂₅ ; UQ ₇₅)	
ТВЛН	ВМС, г	28	579,95 (432,36; 715,76)	16	428,69 (320,50; 553,05)	U= 124; p=0,001
	ВМД, г/см ²	28	0,511 (0,470; 0,544)	16	0,453 (0,426; 0,495)	U=120; p=0,0004
	Z-score, SD	28	-0,4 (-1,4; 1,9)	16	-0,5 (-2,0; 1,3)	U=265,5; p=0,564
L1– L4	ВМС, г	30	16,27 (13,51; 19,55)	22	10,78 (6,21; 16,30)	U=191; p=0,010
	ВМД, г/см ²	30	0,474 (0,445; 0,562)	22	0,386 (0,312; 0,469)	U=186,5; p=0,007
	Z-score, SD	30	-1,1 (-1,8; 0,3)	22	-2,0 (-3,3; -0,9)	U=208; p=0,024

У 4/28 (14,3%) пациентов с ПМД и 4/16 (25,3%) со СМА по результатам оценки Z-score выявлена низкая минеральная плотность костной ткани при DXA-сканировании всего тела (без учета костей черепа), а в области поясничного отдела позвоночника – у 7/30 (23,3%) пациентов с ПМД и 11/22 (50%) со СМА.

На основании сочетанного анализа анамнеза переломов и показателей денситометрического исследования у 3/30 (10%) пациентов с ПМД и 2/22 (9,1%) пациентов со СМА был верифицирован вторичный системный остеопороз (суммарно – у 5/52 (9,6%)), а дефицит костной массы установлен у 5/30 (16,7%) пациентов с ПМД и 9/22 (40,9%) со СМА соответственно (суммарно – у 14/52 (26,9%)). Данным пациентам были даны рекомендации по лечению выявленных нарушений и последующему динамическому наблюдению.

Выводы. Полученные нами результаты свидетельствуют о том, что у детей с наследственными НМЗ широко распространены как недостаточная обеспеченность витамином D, так и нарушения минерализации костной ткани. Следовательно, для поддержания оптимального статуса обеспеченности витамином D и предупреждения развития нарушений костной минерализации, в процессе ведения пациентов данной группы необходимо проведение дотации витамина D, своевременной диагностики, лечения и медицинской профилактики таких нарушений.

Литература

1. Neuromuscular Diseases and Bone [Electronic resource] / G. Iolascon [et al.] // Front Endocrinol (Lausanne). – 2019. – Vol. 10, № 794. – Mode of access: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6886381/>. – Date of access: 20.09.2020.
2. The Epidemiology of Neuromuscular Disorders: A Comprehensive Overview of the Literature / J.C. Deenen [et al.] // J Neuromuscul Dis. – 2015. – Vol. 2, № 1. – P. 73–85.
3. Евтушенко, С.К. Нейромышечные заболевания у детей: проблемы ранней диагностики и современной медицинской и социальной реабилитации (научный обзор и собственные наблюдения) / С.К. Евтушенко, М.Р. Шаймурзин, О.С. Евтушенко // Международный неврологический журнал. – 2013. – № 5 (59). – С. 13–33.
4. Bone health in pediatric patients with neurological disorders / A. Ko [et al.] // Ann Pediatr Endocrinol Metab. – 2020. – Vol. 25, № 1. – P. 15–23.
5. 2019 ISCD Official Positions – Pediatric [Electronic resource]. – Mode of access: <https://www.iscd.org/official-positions/2019-iscd-official-positions-pediatric/>. – Date of access: 20.09.2020.
6. Practical guidelines for the supplementation of vitamin D and the treatment of deficits in Central Europe – recommended vitamin D intakes in the general population and groups at risk of vitamin D deficiency / P. Płudowski [et al.] // Endokrynol Pol. – 2013. – Vol. 64, № 4. – P. 319–327.
7. Уровень паратгормона и его взаимосвязь с обеспеченностью витамином D в раннем детском возрасте / И.Н. Захарова [и др.] // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2018. – № 63 (3). – С. 51–58.

THE CONDITION OF BONE TISSUE IN CHILDREN WITH NEUROMUSCULAR DISEASES

Halasheuskaya A.A.¹, Pachkaila A.S.¹, Vadzianava V.U.^{1,2},
Barysenka T.D.³

¹*Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education,*

²*Minsk Regional Children's Clinical Hospital,*

³*1st City Clinical Hospital,*

Minsk, Republic of Belarus

Summary. Children with neuromuscular disease are at risk of secondary osteoporosis. In order to study the condition of bone tissue clinical, laboratory and densitometric study was carried out in 52 children with neuromuscular diseases aged 2 to 18 years (progressive muscular dystrophy – 30 patients, spinal muscular atrophy – 22 patients). The diagnosis of osteoporosis was verified in 5/52 (9.6%) of the examined children, low bone mass – in 14/52 (26.9%).

Key words: neuromuscular diseases, osteoporosis, densitometry, vitamin D, children.

Поступила 05.10.2020

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ДИАГНОСТИКЕ И ЛЕЧЕНИЮ ОСТЕОПОРОЗА У ДЕТЕЙ С МЫШЕЧНОЙ ДИСТРОФИЕЙ ДЮШЕННА

Галашевская А.А.¹, Почкайло А.С.¹, Руденко Э.В.²,
Зайцев Д.В.³

¹ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования»,

²УО «Белорусский государственный медицинский университет»,

³УЗ «Минская областная детская клиническая больница»,

г. Минск, Республика Беларусь

Резюме. Дети с мышечной дистрофией Дюшенна подвержены высокому риску развития вторичного остеопороза, проявляющегося в виде низкоэнергетических переломов. Ключевыми факторами риска развития остеопороза у детей с мышечной дистрофией Дюшенна являются прогрессирующая мышечная слабость, ведущая к ограничению двигательной активности, и применение глюкокортикостероидов. В статье представлены современные подходы к диагностике и лечению остеопороза у детей с мышечной дистрофией Дюшенна.

Ключевые слова: мышечная дистрофия Дюшенна, остеопороз, денситометрия, бисфосфонаты, дети.

Введение. Мышечная дистрофия Дюшенна (МДД) – это прогрессирующее X-сцепленное рецессивное нервно-мышечное заболевание, вызванное мутациями в гене дистрофина, которые приводят к отсутствию или недостаточности функционального белка дистрофина, обеспечивающего прочность, стабильность и функциональность миофибрилл [1]. Из-за локализации гена дистрофина на X-хромосоме МДД преимущественно встречается у мальчиков, в то время как девочки являются бессимптомными носителями [2, 3]. В редких случаях у женщин-носительниц могут наблюдаться некоторые легкие признаки или симптомы заболевания [3]. Распространенность МДД составляет 15,9 случая на 100 000 живорождений мужского пола в США и 19,5 случая на 100 000 живорождений мужского пола в Великобритании [1].

Клинически МДД характеризуется прогрессирующей дегенерацией мышц, приводящей к мышечной слабости, потере способности к самостоятельному передвижению, дыхательной недостаточности и кардиомиопатии [1]. Симптомы МДД обычно проявляются в возрасте от 3 до 5 лет. Ранние симптомы обычно связаны с нарушением походки, включая отсроченное начало ходьбы, ходьбу на пальцах ног и/или походку «вразвалку» [4]. При отсутствии лечения пациенты, как правило, теряют способность ходить к 7–12 годам, а летальный исход наступает в результате сердечной или дыхательной недостаточности в конце второго или третьего десятилетия жизни [4, 5]. Необходимо отметить, что в последние годы прогноз выживаемости при МДД улучшился благодаря достижениям в стандартах оказания медицинской помощи, в частности, рутинному использованию искусственной вентиляции легких на поздних стадиях заболевания. При современных стандартах лечения многие пациенты с МДД могут рассчитывать дожить до четвертого десятилетия жизни [6].

Применение глюкокортикостероидов (ГКС) в настоящее время является наиболее широко используемым методом лечения МДД. Было доказано, что прием ГКС замедляет развитие заболевания, продлевает способность ходить на 2 года, снижает частоту развития сколиоза и улучшает кардиореспираторную функцию [5]. Тем не менее, несмотря на свои преимущества, ГКС имеют узкое терапевтическое окно, что приводит к частым побочным эффектам, затрагивающим многие системы органов [5].

Одним из осложнений глюкокортикостероидного лечения является нарушение костной минерализации с развитием остеопороза, который проявляется в виде низкотравматических переломов позвонков или длинных костей конечностей [1, 4, 5,7].

Выделяют следующие патофизиологические механизмы, приводящие к нарушению минерализации костной ткани у детей с МДД: прогрессирующая мышечная слабость; остеотропные эффекты цитокинов, высвобождаемых из-за воспалительной реакции в мышцах с дефицитом дистрофина; активация остеокластогенеза за счет изменения метаболизма мышц; побочные эффекты ГКС (уменьшения пролиферации, дифференцировки и функции остеобластов; увеличение активности остеокластов, задержка полового созревания, нарушение всасывание кальция из кишечника); иммобилизационные эффекты на гомеостаз кальция, содержащегося в костной ткани; недостаточное потребление кальция; дефицит витамина D [4, 8]. Основными факторами риска развития остеопороза у пациентов с МДД являются прогрессирующая миопатия, вызывающая потерю мышечной массы, мышечную слабость, снижение двигательной активности вплоть до полной иммобилизации, и использование глюкокортикоидов [9].

До 20–60% мальчиков с МДД имеют низкотравматические переломы конечностей (обычно – дистального отдела бедренной кости, голени или малоберцовой кости), до 30% – симптоматические переломы позвонков [7]. Однако истинная распространенность переломов позвонков, вероятно, выше, поскольку переломы позвонков часто протекают бессимптомно. При отсутствии мониторинга посредством выполнения периодических рентгенограмм позвоночника переломы позвонков часто остаются нераспознанными (особенно – на ранних стадиях) [5, 7, 10]. Следует отметить, что произошедшие переломы позвонков являются предиктором новых переломов позвоночника, даже если первоначальные переломы позвонков были легкими или бессимптомными [7]. Доказано, что переломы позвонков при МДД могут возникать уже через 6 месяцев после начала приема ГКС (в среднем – через 2–3 года) [5]. У детей, в том числе – у мальчиков с МДД, переломы позвонков наиболее часто встречаются в среднегрудном и верхнепоясничном отделах позвоночника [5]. При отсутствии лечения остеопороза переломы позвонков могут привести к хронической боли в спине и деформации позвоночника, а переломы нижних конечностей могут вызвать необратимую преждевременную потерю способности передвигаться [5, 7, 10]. Необходимо также отметить, что при переломах длинных костей конечностей у пациентов с МДД возможно развитие синдрома жировой эмболии, который может привести к летальному исходу [7, 11]. Все вышеперечисленное диктует необходимость выявления ранних признаков нарушения минерализации костной ткани и своевременной диагностики и лечения остеопороза у этой категории пациентов.

В 2018 году группой экспертов по ведению пациентов с МДД предложены обновленные рекомендации по мониторингу, диагностике и лечению остеопороза у детей с МДД [7]. Согласно данным рекомендациям при верификации у ребенка диагноза МДД с целью ранней диагностики остеопороза необходимо [7, 10]:

- оценить наличие боли в спине и собрать анамнез переломов (оценивать при каждом последующем посещении);

- оценить уровень потребления кальция и витамина D с пищей (если потребление кальция меньше рекомендованного для возраста, необходимо обеспечить соответствующее диетическое потребление, при необходимости – обеспечить дополнительную дотацию кальция с помощью лекарственных средств);

- определить уровень 25-гидроксивитамина D (25(OH)D) в сыворотке крови (если уровень 25(OH)D менее 30 нг/мл, необходимо обеспечить соответствующее его диетическое потребление и дополнительный прием лекарственных средств на основе витамина D);

– оценить уровень кальция, фосфора, магния, активность щелочной фосфатазы, уровень паратиреоидного гормона в сыворотке крови;

- определить показатели минеральной плотности костной ткани (МПК) поясничного отдела позвоночника методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (DXA – Dual-energy X-ray Absorptiometry);

– выполнить исходную рентгенограмму груднопоясничного отдела позвоночника в боковой проекции для выявления переломов позвонков.

При дальнейшем мониторинге за состоянием костной ткани у детей с МДД рекомендовано ежегодно оценивать уровень потребления кальция и витамина D, исследовать уровень 25(OH)D в сыворотке крови и показатели МПК поясничного отдела позвоночника методом DXA. Периодичность исследования уровней кальция, фосфора, магния, паратиреоидного гормона и активности щелочной фосфатазы в сыворотке крови строго не определена, рекомендовано исследование данных биохимических параметров крови при необходимости. Для оценки изменений морфологии позвонков рекомендовано выполнение контрольных рентгенограмм груднопоясничного отдела позвоночника с разной периодичностью: на фоне лечения ГКС – каждые 1–2 года; у тех, кто не получает лечения ГКС – каждые 2–3 года. При появлении боли в спине или снижении Z-критерия МПК позвоночника на $\geq 0,5$ SD по результатам контрольной денситометрии, проведенной через 12 месяцев или более, с целью раннего выявления переломов позвонков необходимо повторить рентгенографию позвоночника [7, 10].

Учитывая потребность в серийных рентгенограммах позвоночника в процессе динамического наблюдения за ребенком с МДД, в последнее время оценка позвоночника в боковой проекции с помощью DXA рассматривается как альтернативный метод диагностики переломов позвонков у детей, позволяющий снизить лучевую нагрузку на пациента [7, 12, 13].

Следует также отметить, что диагноз «остеопороз» у детей не может быть верифицирован только на основании результатов денситометрического исследования. В соответствии с положениями Международного общества клинической денситометрии (ISCD – International Society for Clinical Densitometry) современное определение остеопороза у детей включает один из критериев [13]:

- наличие одного или более компрессионного перелома позвонков при отсутствии локального патологического процесса или высокоэнергетической травмы, независимо от показателей МПК;

- наличие клинически значимого анамнеза переломов в сочетании с низкой МПК (Z-критерий МПК $\leq -2,0$ SD). При этом клинически значимым анамнезом переломов принято считать два и более переломов длинных костей в возрасте до 10 лет или три и более переломов длинных костей в возрасте до 19 лет.

Однако наличие Z-критерия МПК > -2 SD не исключает возможной повышенной ломкости костей, особенно у пациентов, страдающих расстройствами, которые способствуют развитию вторичного остеопороза [13]. Так, у 15% детей с невро-мышечными заболеваниями и переломами конечностей Z-критерий МПК для дистального отдела бедренной кости может быть выше -2 SD, что ставит под сомнение использование порогового значения Z-критерия МПК для определения остеопороза у ребенка с переломами конечностей [7]. Учитывая высокий риск переломов при МДД, при наличии хотя бы одного низкоэнергетического перелома длинной кости или перелома позвонка ребенок должен быть направлен к специалисту по остеопорозу, чтобы обсудить начало лечения остеопороза [5].

Современный стандарт лечения остеопороза у детей с МДД – это использование лекарственных средств на основе бисфосфонатов для внутривенного введения, которые способствуют уменьшению боли в спине и стабилизации или восстановлению высоты деформированных позвонков [7, 10, 14]. Показанием к лечению внутривенными

бисфосфонатами является наличие низкоэнергетических переломов позвонков или длинных костей конечностей [7]. Поскольку в большинстве стран мира применение бисфосфонатов у детей осуществляется в режиме «off-label», пациентов с низкоэнергетическими переломами следует направить в специализированный центр к специалисту в области детского остеопороза для определения тактики дальнейшего лечения и ведения пациента, а также осуществления мониторинга безопасности и эффективности такого лечения. Назначение бисфосфонатов возможно после тщательного клинико-лабораторного и инструментального обследования пациента (включающего, в том числе оценку показателей костного метаболизма, стоматологического статуса, уровня обеспеченности кальцием и витамином D), исключения оперативных ортопедических вмешательств в период лечения и медицинских противопоказаний к назначению бисфосфонатов. Следует отметить, что применение бисфосфонатов у детей требует оформления предварительного информированного письменного добровольного согласия законного представителя ребенка, а также одобрения со стороны локальных и национальных этических комитетов [15].

Заключение. Развитие вторичного остеопороза является значимым и тяжелым осложнением мышечной дистрофии Дюшенна у детей. Ведение этой когорты пациентов требует от медицинского специалиста владения ключевыми аспектами диагностики, лечения и медицинской профилактики нарушений костной минерализации, реализуемыми как на амбулаторном этапе наблюдения больного ребенка, так и в условиях специализированного медицинского центра.

Литература

1. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and neuromuscular, rehabilitation, endocrine, and gastrointestinal and nutritional management / D. J. Birnkrant [et al.] // *Lancet Neurol.* – 2018. – Vol. 17, № 3. – P. 251–267.
2. Global epidemiology of Duchenne muscular dystrophy: an updated systematic review and meta-analysis [Electronic resource] / S. Crisafulli [et al.] // *Orphanet J Rare Dis.* – 2020. – Vol. 15(1), № 141. – Mode of access: <https://ojrd.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13023-020-01430-8>. – Date of access: 20.09.2020.
3. Symptomatic female carriers of Duchenne muscular dystrophy (DMD): genetic and clinical characterization / F. Giliberto [et al.] // *J Neurol Sci.* – 2014. – Vol. 336, № 1–2. – P. 36–41.
4. Buckner, J.L. Optimizing Bone Health in Duchenne Muscular Dystrophy [Electronic resource] / J.L. Buckner, S.A. Bowden, J.D. Mahan // *Int J Endocrinol.* – 2015. – Vol. 2015, № 928385. – Mode of access: <https://www.hindawi.com/journals/ije/2015/928385/>. – Date of access: 20.09.2020.
5. Ward, L.M. Growth, pubertal development, and skeletal health in boys with Duchenne Muscular Dystrophy / L.M. Ward, D.R. Weber // *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes.* – 2019. – Vol. 26, № 1. – P. 39–48.
6. Life expectancy at birth in Duchenne muscular dystrophy: a systematic review and meta-analysis / E. Landfeldt [et al.] // *Eur J Epidemiol.* – 2020. – Vol. 35, № 7. – P. 643–653.
7. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 2: respiratory, cardiac, bone health, and orthopaedic management / D.J. Birnkrant [et al.] // *Lancet Neurol.* – 2018. – Vol. 17, № 4. – P. 347–361.
8. Neuromuscular Diseases and Bone [Electronic resource] / G. Iolascon [et al.] // *Front Endocrinol (Lausanne).* – 2019. – Vol. 10, № 794. – Mode of access: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6886381/>. – Date of access: 20.09.2020.
9. Bone health in pediatric patients with neurological disorders / A. Ko [et al.] // *Ann Pediatr Endocrinol Metab.* – 2020. – Vol. 25, № 1. – P. 15–23.
10. Bone health and osteoporosis management of the patient with Duchenne muscular dystrophy / L.M. Ward [et al.] // *Pediatrics.* – 2018. – Vol. 142, Suppl. 2. – P. S34–S42.
11. Fat embolism after fractures in Duchenne muscular dystrophy: an underdiagnosed complication? A systematic review / D. Feder [et al.] // *Ther Clin Risk Manag.* – 2017. – Vol. 13. – P. 1357–1361.
12. Diagnostic accuracy of DXA compared to conventional spine radiographs for the detection of vertebral fractures in children / E. Adiotomre [et al.] // *Eur Radiol.* – 2017. – Vol. 27, № 5. – P. 2188–2199.
13. 2019 ISCD Official Positions – Pediatric [Electronic resource]. – Mode of access: <https://www.iscd.org/official-positions/2019-iscd-official-positions-pediatric/>. – Date of access: 20.09.2020.
14. The use of intravenous bisphosphonate therapy to treat vertebral fractures due to osteoporosis among boys with Duchenne muscular dystrophy / A.M. Sbrocchi [et al.] // *Osteoporos Int.* – 2012. – Vol. 23, № 11. – P. 2703–2711.
15. Почкайло, А.С. Современные подходы к лечению остеопороза у детей // *Медицинские новости.* – 2013. – №. 7. – С. 42–48.

MODERN APPROACHES TO DIAGNOSIS AND TREATMENT OF OSTEOPOROSIS IN CHILDREN WITH DUCHENNE MUSCULAR DYSTROPHY

Halasheuskaya A.A.¹, Pachkaila A.S.¹, Rudenka E.V.²,
Zaitsev D.V.³

¹Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education,

²Belarusian State Medical University,

³Minsk Regional Children's Clinical Hospital,
Minsk, Republic of Belarus

Summary. Children with Duchenne muscular dystrophy are at high risk of developing secondary osteoporosis, which manifests itself in the form of low-traumatic fractures of the vertebrae or long bones. The key risk factors for the development of osteoporosis in children with Duchenne muscular dystrophy are progressive muscle weakness leading to limited physical activity and the use of glucocorticosteroids. The article presents modern approaches to the diagnosis and treatment of osteoporosis in children with Duchenne muscular dystrophy.

Key words: Duchenne muscular dystrophy, osteoporosis, glucocorticosteroids, bisphosphonates, children.

СОСТОЯНИЕ КОСТНОЙ ТКАНИ У ДЕТЕЙ С ДЕТСКИМ ЦЕРЕБРАЛЬНЫМ ПАРАЛИЧОМ

Галашевская А.А.¹, Почкайло А.С.¹, Водянова О.В.^{1,2},
Борисенко Т.Д.³

¹ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования»,

²УЗ «Минская областная детская клиническая больница»,

³УЗ «1-я городская клиническая больница» г. Минска,
г. Минск, Республика Беларусь

Резюме. Детский церебральный паралич является одной из наиболее частых причин развития вторичного остеопороза у детей. Пациенты с детским церебральным параличом, начиная с ранних этапов своего развития, подвержены влиянию множества факторов риска, ведущих к снижению минеральной плотности костной ткани. С целью изучения состояния костной ткани проведено клинико-лабораторное и денситометрическое обследование 39 детей с детским церебральным параличом в возрасте от 3 до 18 лет. Диагноз «остеопороз» верифицирован у 5/37 (13,5%) обследованных детей, дефицит костной массы – у 18/37 (48,6%).

Ключевые слова: детский церебральный паралич, остеопороз, денситометрия, витамин D, дети.

Введение. Детский церебральный паралич (ДЦП) – это группа стабильных нарушений развития моторики и поддержания позы, ведущих к двигательным дефектам, обусловленным непрогрессирующим повреждением и/или аномалией развивающегося головного мозга у плода или новорожденного ребенка [1]. Несмотря на то, что диагноз ДЦП выделен в отдельную нозологическую форму, весомый вклад в тяжесть течения заболевания вносит коморбидная патология, к которой относят такие состояния, как нарушения когнитивной сферы, поведенческие и эмоциональные расстройства, речевые нарушения, нарушения зрения и слуха, желудочно-кишечные и нейроэндокринные нарушения, нарушения роста, ортопедическая патология, эпилепсия [1–3]. Для детей с ДЦП характерны стойкие двигательные нарушения, ограничивающие физическую активность и являющиеся одним из факторов риска

низкой минеральной плотности кости (МПК). Усугубляют эту проблему длительные периоды иммобилизации из-за сопутствующих заболеваний и хирургических вмешательств по коррекции имеющихся ортопедических осложнений [4].

Считается, что дети с ДЦП, особенно при сочетании с эпилепсией, подвержены более высокому риску развития нарушений костной минерализации и остеопороза [4]. К основным факторам риска развития нарушений костной минерализации и остеопороза при ДЦП относят: ограничение двигательной активности вплоть до полной иммобилизации, недостаточное потребление кальция, дефицит витамина D, низкую массу тела, задержку полового развития, предшествующие переломы, длительный прием антиконвульсантов [4, 5]. Большинство из перечисленных факторов риска присутствует с раннего детства, поэтому снижение МПК, в основном, обусловлено не фактической потерей минерального компонента кости, а снижением скорости минерализации кости по сравнению со здоровыми детьми [5].

Актуальность изучения остеопороза в педиатрической практике обусловлена тем, что в настоящее время доказано, что истоки остеопороза лежат в детском возрасте, так как с раннего детства закладываются основы полноценного развития костной ткани, а в подростковом возрасте формируется большая часть генетически детерминированной пиковой костной массы, накопление которой определяет риск развития остеопороза и переломов в последующие годы жизни [6]. Выявление и оценка факторов риска развития низкой МПК необходимы как для прогнозирования развития остеопороза и связанных с ним переломов, так и для определения контингента лиц, нуждающихся в дополнительном обследовании (в том числе – в проведении остеоденситометрии) и назначении лечебно-профилактических мероприятий.

В настоящее время «золотым» стандартом диагностики низкой минеральной плотности кости и остеопороза признана двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия (Dual-energy X-ray Absorptiometry – DXA). Однако следует отметить, что в соответствии с Официальной позицией в педиатрии Международного общества клинической денситометрии (ISCD – International Society for Clinical Densitometry, 2019г.) диагноз «остеопороз» у детей не следует верифицировать только на основании результатов денситометрического исследования [7]. Для диагностики остеопороза у детей необходимо наличие хотя бы одного компрессионного перелома позвонка (при отсутствии локального патологического процесса или высокоэнергетической травмы) независимо от денситометрических показателей минеральной плотности костной ткани. Альтернативный диагностический критерий включает наличие клинически значимого анамнеза переломов (два или более перелома длинных костей в возрасте до 10 лет или три и более перелома длинных костей в возрасте до 19 лет) в сочетании с низкой минеральной плотностью костной ткани по данным денситометрии (Z-критерий $\leq -2,0$ SD) [7].

Цель работы: оценить состояние костной ткани и представить частоту нарушений костной минерализации у детей с ДЦП на основе анализа состояния фосфорно-кальциевого обмена, костного метаболизма, статуса обеспеченности витамином D и денситометрических показателей костной ткани.

Материалы и методы исследования. В республиканском центре детского остеопороза, функционирующем на базе учреждения здравоохранения «Минская областная детская клиническая больница» (УЗ «МОДКБ»), с февраля 2019 г. по сентябрь 2020 г. было обследовано 39 детей с ДЦП в возрасте от 3 до 18 лет. Среди обследованных детей мальчики составили 48,7% (19 человек), девочки – 51,3% (20 человек). Средний возраст детей составил 9,4 (6,4; 13,0) года. В зависимости от способности к передвижению дети были разделены на 2 группы. Дети с I-III уровнями развития больших моторных функций по классификации GMFCS были определены как амбулаторные («ходячие»), а с уровнями IV-V – как неамбулаторные («не ходячие»). Амбулаторные пациенты составили 30,8% (12 человек; из них 1 – с уровнем GMFCS I,

10 – с уровнем GMFCS II, 1 – с уровнем GMFCS III), неамбулаторные – 69,2% (27 человек; из них 4 – с уровнем GMFCS IV, 23 – с уровнем GMFCS V). Анализ фармакологического анамнеза показал, что 30 (77%) пациентов получали антиконвульсанты по поводу имеющейся у них коморбидной патологии, 25 (64%) детей продолжали принимать антиконвульсанты на момент обследования. У 7 (18%) детей отмечались переломы в анамнезе. Чаще наблюдались переломы костей нижних конечностей (переломы костей голени – 5 случаев, бедренной кости – 3 случая), а также встречались переломы плечевой кости – 3 случая.

Лабораторное обследование включало оценку биохимических параметров крови (уровня общего кальция, неорганического фосфора, активности общей щелочной фосфатазы), уровней 25-гидроксивитамина D (25(OH)D), паратиреоидного гормона (ПТГ), а также маркеров костного метаболизма (остеокальцина (маркера костного формирования) и β -Cross Laps – C-концевых телопептидов коллагена I типа (маркера костной резорбции)). Анализ уровня 25(OH)D в сыворотке крови проводился методом электрохемилюминисценции в клиничко-диагностической лаборатории УЗ «1-я городская клиническая больница» г. Минска. Оценка результатов исследования 25(OH)D осуществлялась в соответствии с международными рекомендациями «Practical guidelines for supplementation of Vitamin D and treatment of deficits in Central Europe» (2013г.) [8]: дефицит витамина D регистрировался при уровне 25(OH)D менее 20 нг/мл, субоптимальный статус – при уровне 20–30 нг/мл, оптимальный (адекватный) статус – при уровне 30–50 нг/мл, высокий уровень витамина D – при уровне 50–100 нг/мл.

Денситометрическое исследование проводилось на базе УЗ «МОДКБ» методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (рентгеновский денситометр «Стратос», Франция) по педиатрическим программам исследования поясничного отдела позвоночника (L1–L4) и всего тела без включения костей черепа (total body less head (TBLH)). Для оценки минерализации костной ткани анализировали такие показатели, как содержание костного минерала (BMC – Bone Mineral Content, г) и минеральная плотность костной ткани (BMD – Bone Mineral Density, г/см²), а также интегральный показатель – Z-критерий (Z-score), который выражается в стандартных отклонениях (SD) и характеризует минеральную плотность костной ткани обследуемого ребенка в сравнении с средневозрастной нормой для детей того же пола. В соответствии с рекомендациями ISCD показатели BMD при Z-критерии $\leq -2,0$ SD расценивались как «низкая минеральная плотность костной ткани» для данного пола и возраста ребенка [5].

Статистический анализ полученных данных проведен с использованием пакета прикладных статистических программ Statistica 8.0. Данные представлены в формате медианы и интерквартильного размаха: Me (LQ₂₅; UQ₇₅). Для сравнения двух независимых групп применен непараметрический критерий Манна-Уитни (Mann-Whitney U Test). Для оценки связи между переменными применяли непараметрический корреляционный анализ по критерию Спирмана (r_s). Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования и обсуждение. Средний уровень общего кальция у обследованных пациентов составил 2,31 (2,18; 2,47) ммоль/л, неорганического фосфора – 1,46 (1,27; 1,63) ммоль/л, активность общей щелочной фосфатазы – 195 (140; 232) Е/л, уровень паратиреоидного гормона – 29,65 (19,23; 35,55) пг/мл, остеокальцина – 53,38 (47,41; 73,78) нг/мл, β -Cross Laps – 0,950 (0,699; 1,160) нг/мл. У 10/38 (26,3%) пациентов выявлена гипокальциемия, у 12/35 (34,3%) – гипофосфатемия, у 3/35 (8,6%) – гиперфосфатемия. У 3/22 (13,6%) зарегистрировано снижение уровня ПТГ ниже референсных значений, а у 3/22 (13,6%) – выше референсных значений. Не выявлено корреляционных связей между исследуемыми биохимическими показателями.

Уровень 25(OH)D исследован у 37 пациентов. Диапазон концентрации 25(OH)D в сыворотке крови у обследуемых детей составил от 2,30 до 76,60 нг/мл (средний

уровень – 14,9 (11,04; 22,14) нг/мл). Дефицит витамина D выявлен у 26 (70,3%) пациентов, субоптимальный статус – у 4 (10,8%), оптимальный (адекватный) статус – у 4 (10,8%), высокий уровень витамина D – у 3 (8,1%). Таким образом, уровень 25(OH)D ниже оптимального (менее 30 нг/мл) установлен у 30 (81,8%) пациентов. При изучении анамнеза установлено, что до начала исследования только 8/37 (21,6%) детей принимали лекарственные средства на основе витамина D. Выявлено, что уровень 25(OH)D у детей, которым обеспечивалась профилактическая дотация витамином D перед исследованием, составил 40,10 (24,67; 53,35) нг/мл и был статистически значимо выше по сравнению с детьми, которым профилактический прием лекарственных средств на основе витамина D не проводился или проводился нерегулярно – 14,4 (9,90; 16,23) нг/мл ($U=14,0$, $p=0,0002$).

Рентгеновская денситометрия по программе исследования всего тела без включения костей черепа проведена 36 пациентам, поясничного отдела позвоночника – 37 пациентам. Показатели МПК у обследованных детей во всем скелете без включения костей черепа составили 0,567 (0,486; 0,647) г/см², Z-критерий – 0,6 (-0,95; 2,6) SD; в поясничном отделе позвоночника (L1–L4) – 0,433 (0,341; 0,538) г/см², Z-критерий – -1,9 (-3,5; -1,4) SD. Низкая МПК при обследовании всего тела зарегистрирована у 5/36 (13,9%) пациентов, в области поясничного отдела позвоночника – у 18/37 (48,6%) пациентов.

При сравнении Z-критерия МПК, измеренной в области L1–L4, у амбулаторных (уровень GMFCS I–III) и неамбулаторных пациентов (уровень GMFCS IV–V) выявлены статистически значимые различия ($U=57,0$; $p=0,003$). У неамбулаторных пациентов показатели Z-критерия МПК в поясничном отделе позвоночника были статистически значимо ниже, чем у амбулаторных ($p<0,05$), средние значения Z-критерия L1–L4 составили – 2,3 (-3,7; -1,8) и -1,1 (-1,7; 0,3) SD соответственно. При оценке Z-критерия МПК всего тела не было выявлено статистически значимых различий между амбулаторными и неамбулаторными пациентами ($U=135,5$; $p=0,775$). Следует также отметить, что у детей, имеющих в анамнезе переломы, отмечались статистически значимо более низкие показатели Z-критерия МПК, измеренной как в области поясничного отдела позвоночника ($U=30,5$; $p=0,01$), так и во всем теле ($U=23,5$; $p=0,005$).

На основании анализа анамнеза переломов и денситометрических показателей у 5/37 (13,5%) пациентов был верифицирован вторичный остеопороз, у 18/37 (48,6%) – дефицит костной массы. Данным пациентам были даны рекомендации по лечению выявленных нарушений и последующему динамическому наблюдению.

Заключение. У подавляющего большинства пациентов с ДЦП выявлена неудовлетворительная обеспеченность витамином D. Дети, которым обеспечивалась профилактическая дотация витамином D, имели статистически значимо более высокие показатели 25(OH)D по сравнению с детьми, которым профилактический прием лекарственных средств витамина D не проводился.

У 13,5% пациентов был верифицирован вторичный остеопороз, у 48,6% – дефицит костной массы. Выявлены значимо более низкие показатели МПК в поясничном отделе позвоночника у неамбулаторных пациентов с ДЦП (IV–V уровень развития больших моторных функций по GMFCS) по сравнению с амбулаторными пациентами (уровень GMFCS I–III), а также более низкие показатели МПК как в поясничном отделе позвоночника, так и во всем скелете у детей с ДЦП при наличии переломов в анамнезе.

Литература

1. Камалова, А.А. Особенности оценки нутритивного статуса у детей с детским церебральным параличом / А.А. Камалова, Р.Ф. Рахмаева // Рос. вестн. перинатол. и педиатр. – 2018. – Т. 63, № 5. – С. 212–216.
2. Cerebral palsy in children: a clinical overview / D.R. Patel [et al.] // *Transl Pediatr.* – 2020. – Vol. 9, Suppl. 1, S. 125–135.
3. Early, Accurate Diagnosis and Early Intervention in Cerebral Palsy: Advances in Diagnosis and Treatment / I. Novak [et al.] // *JAMA Pediatr.* – 2017. – Vol. 171, № 9. – P. 897–907.

4. Bone health in pediatric patients with neurological disorders / A. Ko [et al.] // Ann Pediatr Endocrinol Metab. – 2020. – Vol. 25, № 1. – P. 15–23.
5. Basics of bone metabolism and osteoporosis in common pediatric neuromuscular disabilities / E. Yaşar [et al.] // Eur J Paediatr Neurol. – 2018. – Vol. 22, № 1. – P. 17–26.
6. The National Osteoporosis Foundation's position statement on peak bone mass development and lifestyle factors: a systematic review and implementation recommendations / C. M. Weaver [et al.] // Osteoporos Int. – 2016. – Vol. 27, № 4. – P. 1281–1386.
7. 2019 ISCD Official Positions – Pediatric [Electronic resource]. – Mode of access: <https://www.iscd.org/official-positions/2019-iscd-official-positions-pediatric/>. – Date of access: 20.09.2020.
8. Practical guidelines for the supplementation of vitamin D and the treatment of deficits in Central Europe – recommended vitamin D intakes in the general population and groups at risk of vitamin D deficiency / P. Płudowski [et al.] // Endokrynol Pol. – 2013. – Vol. 64, № 4. – P. 319–327.

THE CONDITION OF BONE TISSUE IN CHILDREN WITH CEREBRAL PALSY

**Halasheuskaya A.A.¹, Pachkaila A.S.¹, Vadzianava V.U.^{1,2},
Barysenka T.D.³**

¹*Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education,*

²*Minsk Regional Children's Clinical Hospital,*

³*1st City Clinical Hospital,*

Minsk, Republic of Belarus

Summary. Cerebral palsy is one of the most common causes of secondary osteoporosis in children. Patients with cerebral palsy, from the early stages of development, are exposed multiple risk factors leading to a decrease in bone mineral density. In order to study the condition of bone tissue clinical, laboratory and densitometric study was carried out in 39 children with cerebral palsy aged 3 to 18 years. The diagnosis of osteoporosis was verified in 5/37 (13,5%) of the examined children, low bone mass – in 18/37 (48,6%).

Key words: cerebral palsy, neuromuscular diseases, osteoporosis, densitometry, vitamin D, children.

Поступила 05.10.2020

ОЦЕНКА РИСКА РАЗВИТИЯ НЕКРОТИЗИРУЮЩЕГО ЭНТЕРОКОЛИТА У НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ

Гнедько Т.В., Берестень С.А., Остроушко Д.В.

ГУ «Республиканский научно практический центр «Мать и дитя»,

г. Минск, Республика Беларусь

Резюме. На основании анализа 15 медицинских карт стационарного пациента проведена оценка риска развития некротизирующего энтероколита у новорожденных детей. Средний гестационный возраст младенцев составил $31,67 \pm 0,87$ недель, масса тела – $1670,00 \pm 134,73$ г. У 11 (73,3 %) обследованных детей был выставлен диагноз НЭК в качестве основного. В 26,7 % случаев НЭК явился осложнением основного заболевания. Сделан вывод об адекватности воспалительного процесса при реализации НЭК у недоношенных детей на основании значимого увеличения числа незрелых палочкоядерных форм нейтрофилов и нейтрофильного индекса, наряду с повышением уровня С-реактивного белка.

Ключевые слова: недоношенные новорожденные, некротизирующий энтероколит.

Введение. Некротизирующий энтероколит (НЭК) – воспалительное заболевание кишечника, возникающее преимущественно у недоношенных детей, которое может привести к некрозу и перфорации кишки и развитию перитонита [1–3]. Заболеваемость и летальность при НЭК напрямую связаны с гестационным возрастом и массой тела при рождении. Недоношенные дети составляют 90–95 % заболевших. Наиболее подверженной НЭК с высокими показателями смертности (20–80 %) считается группа новорожденных с экстремально низкой массой тела и сроком гестации менее 28 недель. Эти пациенты имеют высокую вероятность развития сепсиса с тяжелыми последствиями, высокую степень нарушений психомоторного развития, проблемы питания и физического развития [4]. К факторам риска развития НЭК относят: ухудшение микроциркуляции кишечника, артериальную гипотензию, полицитемию, вазоспазм и тромбоемболию, незрелость иммунной системы, бактериальную инвазию, непереносимость лактозы, наличие врожденной патологии желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) [5].

По данным А.И. Чубаровой НЭК был подтвержден у 7 % доношенных и 10 % недоношенных детей со средним гестационным возрастом 31 неделя [3]. Средний срок манифестации составил 7 суток после рождения. Положительные посевы крови отмечены у 78 % детей и, возможно, связаны с внутриутробным инфицированием, что служит фактором риска развития НЭК у данной группы пациентов. Частота выявления системной воспалительной реакции и полиорганной недостаточности у детей с НЭК составила 82 % и 70 % случаев соответственно [4].

Нарушение биоценоза кишечника имеет большое значение в развитии НЭК (наличие полирезистентной госпитальной флоры, отсутствие анаэробных бифидо- и лактобактерий). Бактериальная колонизация кишечника новорожденного в реанимационных отделениях и на этапах выхаживания протекает аномально и зависит от микробного пейзажа самих отделений [4]. Этиологическое значение в развитии НЭК могут иметь аэробные и анаэробные бактерии, вирусы, грибы рода *Candida*. Воспалительные изменения происходят преимущественно в терминальном отделе подвздошной кишки и восходящей части поперечно-ободочной кишки. При НЭК-ассоциированной бактериемии преобладают представители семейства *Enterobacteriaceae* (*Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Enterobacter cloacae* и др.), а также неферментирующие грамотрицательные бактерии (*Pseudomonas aeruginosa*, *Stenotrophomonas maltophilia*). Необоснованная антибиотикотерапия увеличивает риск развития псевдомембранозного колита [6].

Ашерова-Юшкова Д.В. и соавт. продемонстрировали, что изменение антибактериальной стратегии вдвое сократило число курсов антибактериальной терапии на одного пациента, снизило заболеваемость НЭК (с 1,5 % до 0,4 %) и связанную с ним летальность новорожденных. В целом улучшилась инфекционная обстановка в отделении реанимации, уменьшились риски внутрибольничного инфицирования [5].

По данным Суркова Д.Н. в развитии неонатального сепсиса в Украине главную этиологическую роль играли грамположительные стафилококки, а из грамотрицательных энтеробактерий – *Klebsiella pneumoniae* [7]. НЭК являлся предиктором развития раннего и позднего неонатального сепсиса независимо от гестационного возраста и массы ребенка [7].

У 66 % незрелых детей с тяжелыми поражениями легких и у 81 % глубоко недоношенных отмечается интолерантность к энтеральному питанию. Непереносимость получаемого продукта питания у этой категории детей обусловлена функциональной незрелостью желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), высокой частотой патологии, оказывающей влияние на процессы усвоения энтеральной нагрузки. Регистрация клинических признаков непереносимости энтерального питания, дифференцированный анализ состава получаемого ребенком продукта и режима его

поступления, а также оценка эффективности первичных диагностических мероприятий по уменьшению функциональных расстройств у недоношенных детей определяют стратегию предупреждения развития НЭК.

Способ оценки риска развития НЭК у недоношенных детей при непереносимости энтерального питания включает регистрацию клинических симптомов непереносимости энтерального питания, интерпретацию диагностического значения отдельных признаков и оценку эффективности стартовых терапевтических мероприятий по уменьшению функциональных расстройств.

1. Регистрация клинических симптомов непереносимости энтерального питания:

Повышение остаточного объема желудочного содержимого (контроль проводится при наличии других расстройств ЖКТ); патологическое окрашивание и примеси желчи в остаточном объеме содержимого желудка (измерение объема при капельном введении проводится через 1 час после прекращения инфузии); срыгивание, рвота; вздутие живота, метеоризм (урчание), увеличение окружности живота, колики; ослабление перистальтики кишечника; парез ЖКТ; изменение частоты стула (задержка или диарея); наличие примесей крови в стуле, в желудочном содержимом при исключении заглатывания материнской крови и травматизации.

2. Диагностическое значение отдельных признаков непереносимости энтерального питания:

Объем остаточного содержимого желудка – при проведении трофического питания может превышать разовый объем кормления и не является патологическим при отсутствии других признаков расстройств пищеварения и симптомов инфекционного токсикоза; объем остаточного содержимого желудка при суточном объеме питания, превышающем трофическое, до ½ разового объема может являться вариантом нормы; при значительном остаточном объеме (более 5 мл) всегда необходимо предположить развитие НЭК или инфекции и начать их диагностику;

Окрашивание остаточного объема содержимого желудка (у глубоко недоношенных детей на 1–2 неделях жизни при отсутствии других признаков расстройств пищеварения и симптомов инфекционного токсикоза не рассматривается патологическим и не является противопоказанием к увеличению объема энтерального питания; при отсутствии других симптомов расстройств обусловлено незрелостью моторики ЖКТ.

3. Стартовые терапевтические мероприятия по уменьшению функциональных расстройств ЖКТ и оценка эффективности:

3.1. При кормлении зондовым способом используется положение ребенка на животе или левом боку с приподнятым головным концом для улучшения моторной функции кишечника, профилактики гастроэзофагального рефлюкса и апноэ;

3.2. При кормлении зондовым способом показано открытие зонда за 20–30 минут до кормления для предотвращения аэрофагии у детей, находящихся на самостоятельном дыхании с поддержкой постоянным положительным давлением в конце выдоха, при наличии стойкого вздутия живота без других признаков непереносимости или смена желудочного зонда на таковой большего диаметра;

3.3. При задержке стула позднее 3 суток жизни для стимуляции допустимо использовать щадящий массаж живота, мягкую стимуляцию опорожнения кишечника с применением свечей на основе глицерина или газоотводной трубки 1–2 раза в сутки.

Таким образом, при нарастании клинической выраженности и одновременном сочетанном появлении нескольких клинических симптомов непереносимости энтерального питания у недоношенного ребенка необходимо начать проведение диагностики НЭК.

Цель работы: оценить риск развития НЭК у недоношенных новорожденных.

Материал и методы исследования. Для оценки риска развития НЭК проведен анализ 15 медицинских карт стационарного пациента, находившихся в ГУ «РНПЦ

«Мать и дитя» с указанным диагнозом. Определение гематологических показателей периферической крови с подсчетом лейкоцитарной формулы проводилось на автоматическом гематологическом анализаторе Pentra 60 (Horiba AbX, Франция); определение биохимических показателей крови – турбидиметрическим методом на аппарате «KONELAB 30 I» (Thermo Scientific, USA). Результаты обследования внесены в созданную компьютерную базу данных и обработаны при помощи программного обеспечения Windows, Excel. Проверку нормальности распределения данных проводили с использованием критерия Колмогорова. При условии нормального распределения данных значения представляли как $M \pm SD$, где M – средняя арифметическая, SD – стандартное квадратичное отклонение. Различия между параметрами считали статистически достоверным при $p < 0,05$. При распределении, отличающемся от нормального, данные представляли в виде Me (25 и 75 перцентиль), что характеризует среднее развитие признака в группе.

Результаты исследования и обсуждение. Обследованные недоношенные новорожденные ($n=15$) родились в сроке гестации $31,67 \pm 0,87$ недель. Шестеро младенцев родились в сроке гестации 33–35 недель, пятеро детей – в сроке гестации 29–32 недель, трое детей – в сроке гестации 28 недель и менее и в 36 недель родился один ребенок. Мальчиков было 9, девочек – 6. Постконцептуальный возраст манифестации НЭК составил $34,0$ ($33,2–36,0$) недель. После проведенного комплексного обследования и лечения были переведены в ГУ «РНПЦ детской хирургии» 14 детей, 1 ребенок умер. Летальность в группе исследования составила 6,7 %.

Средняя масса тела при рождении у детей была $1670,00 \pm 134,73$ г. С массой тела при рождении 500–999 г родился 1 ребенок, с массой тела 1000–1499 г – 5 детей, с массой тела 1500–1999 г – 6 младенцев, с массой тела 2000–2499 г – 2 детей и с массой тела 2500–2999 – 1 ребенок. Средняя длина тела составила $40,14 \pm 1,16$ см, окружность головы – $28,42 \pm 0,97$ см, окружность груди – $25,75 \pm 0,93$ см.

От второй беременности и вторых родов родилось большинство младенцев (по 7, соответственно). От первой беременности родились 5 детей, от третьей и более – 1 младенец. Путем операции кесарева сечения родилось большинство младенцев (14), из них 10 детей путем экстренного и 4 – планового кесарева сечения. Через естественные родовые пути родился 1 ребенок.

Состояние всех обследованных новорожденных при рождении оценивалось как тяжелое. В искусственной вентиляции легких (ИВЛ) с первой минуты жизни нуждалось 7 младенцев. Сурфактант содержащее лекарственное средство было введено 11 младенцам с кратностью 2,0 (1,0–2,0) раза. Дыхательная недостаточность II–III степени развилась у 7 обследованных детей. Длительность ИВЛ на аппарате Newport составила 4,0 (1,0–7,0) суток. На вспомогательную вентиляцию с положительным давлением на выдохе было переведено двое младенцев с длительностью 6,0 (4,5–7,5) суток. Длительность проводимой инфузионной терапии составила 11,0 (7,5–18,0) суток. Максимальная убыль массы тела была 67,5 (61,2–103,7) г, что составило 4,2 (3,0–4,9) %, и отмечалась на 6,0 (3,0–6,0) сутки жизни. Клинические проявления желтухи регистрировались у новорожденных на 4,0 (3,5–6,0) сутки жизни. Максимальный уровень общего билирубина составил 143,0 (132,5–160,5) мкмоль/л на третьи сутки жизни.

Состояние детей при манифестации НЭК было тяжелое и крайне тяжелое за счет синдрома эндогенной интоксикации, дыхательной недостаточности и синдрома полиорганной недостаточности. У 11 обследованных детей был выставлен диагноз НЭК в качестве основного. В двух случаях НЭК явился осложнением внутриутробной инфекции неуточненной этиологии и врожденного сепсиса, в единичных случаях – осложнением врожденной генерализованной инфекции, врожденной кишечной непроходимости, врожденной цитомегаловирусной инфекции (ЦМВ). Осложнением основного клинического диагноза у большинства младенцев был синдром эндогенной

интоксикации, который отмечен у 13 детей. Парез ЖКТ, перфорация полого органа, перитонит и легочно-сердечная недостаточность диагностировались у 3 новорожденных, соответственно. Анемический синдром отмечался у 2 детей. Синдром полиорганной недостаточности, синдром диссеминированного внутрисосудистого свёртывания регистрировались у 1 младенца. Среди сопутствующей патологии преобладала недоношенность. Структура заболеваний постнатального периода у детей обследованной группы представлена в таблице 1.

Таблица 1 – Структура заболеваний постнатального периода у детей обследованной группы

Диагноз	Обследованная группа (n=15)
Некротизирующий энтероколит	5
Некротизирующий энтероколит + внутриутробная инфекция (в т.ч. ЦМВ)	2
Некротизирующий энтероколит + перфорация полого органа	2
Некротизирующий энтероколит + перитонит	2
Врожденный сепсис + перфорация полого органа	1
Врожденный сепсис	1
Врожденная кишечная непроходимость	1
Врожденная генерализованная инфекция	1

Все дети энтерально получали заменитель грудного молока в виде специализированного продукта для недоношенных детей.

Гематологические показатели периферической крови определялись при рождении, при обосновании смены антибактериального лекарственного средства и при реализации НЭК. К моменту манифестации НЭК отмечалось достоверное снижение количества эритроцитов, гемоглобина и гематокрита с достоверным увеличением палочкоядерных нейтрофилов и нейтрофильного индекса. Данные представлены в таблице 2.

Таблица 2 – Гематологические показатели периферической крови у детей с некротизирующим энтероколитом в динамике анализируемого периода, M±SD

Показатели	Обследованная группа (n=15)			P
	При рождении	При смене антибактериального лекарственного средства	При реализации НЭК	
Эритроциты ($\times 10^{12}/л$)	4,40±0,54	4,27±0,85	3,79±0,84	P ₂₋₄ <0,05
Гемоглобин (г/л)	176,58±27,30	158,00±35,81	139,50±29,79	P ₂₋₄ <0,01
Гематокрит (%)	50,47±8,28	45,24±11,02	39,69±8,62	P ₂₋₄ <0,05
Лейкоциты ($\times 10^9/л$)	10,78±4,50	13,19±6,64	10,92±7,11	–
Палочкоядерные нейтрофилы (%)	4,17±2,41	4,62±5,12	15,50±14,63	P ₂₋₄ <0,05
абс ($\times 10^9/л$)	0,45±0,29	0,92±1,78	1,52±1,78	
Сегментоядерные нейтрофилы (%)	32,75±14,46	28,46±9,95	24,75±12,31	–
абс ($\times 10^9/л$)	3,23±1,65	3,50±1,55	2,81±3,59	
Лимфоциты (%)	53,00±11,62	54,23±9,35	47,25±18,40	–
абс ($\times 10^9/л$)	5,94±2,39	6,77±2,49	4,60±3,66	
Моноциты (%)	6,75±3,05	7,69±4,63	9,08±11,41	–
абс ($\times 10^9/л$)	0,79±0,50	1,19±1,38	0,84±0,82	
Эозинофилы (%)	3,30±2,06	4,15±3,05	2,55±2,11	–
абс ($\times 10^9/л$)	0,34±0,26	0,59±0,61	0,31±0,43	
Тромбоциты ($\times 10^9/л$)	224,42±84,05	301,77±99,76	292,92±162,56	–
Нейтрофилы ($\times 10^9/л$)	3,68±1,73	4,43±2,43	4,33±4,14	–
Нейтрофильный индекс (НИ)	0,13±0,08	0,15±0,17	0,34±0,26	P ₂₋₄ <0,05

В биохимическом исследовании крови у детей с НЭК определяли общий белок, общий билирубин, глюкозу, мочевины, креатинин, аланинаминотрансферазу (АЛТ), аспаратаминотрансферазу (АСТ), С-реактивный белок при рождении, на 5 (4–7), 14 (12–19) сутки жизни, что показано в таблице 3.

Таблица 3 – Биохимические показатели крови у детей с некротизирующим энтероколитом в динамике анализируемого периода, М(SD)

Показатели	Обследованная группа (n=15)		
	При рождении	5-е сутки жизни	14-е сутки жизни
Общий белок (г/л)	45,60±6,31	49,56±9,22	42,88±10,53
Глюкоза (ммоль/л)	4,01±1,62	3,19±1,10	5,05±2,80
Общий билирубин (мкмоль/л)	29,24±6,40	149,73±33,05 P2–3<0,05	51,25±29,25
Мочевина (ммоль/л)	2,15±1,22	2,91±2,57	3,74±2,39
Креатинин (мкмоль/л)	56,00±3,46	62,82±18,68	49,50±9,62
АЛТ (МЕ/л)	20,00±15,00	22,50±11,18	17,13±7,83
АСТ (МЕ/л)	27,00±10,58	47,60±20,37	36,43±9,80
С-реактивный белок (мг/л)	6,87±5,42	4,19±3,93	59,13±41,57 P3–4<0,05

У детей с некротизирующим энтероколитом в динамике анализируемого периода отмечалось достоверное увеличение С-реактивного белка к 14 суткам жизни.

Заключение. Средний гестационный возраст обследованных новорожденных с НЭК был 31,67±0,87 недель, масса тела – 1670,00±134,73 г. Постконцептуальный возраст манифестации НЭК составил 34,0 (33,2–36,0) недели с показателем летальности 6,7%. У большинства обследованных детей был выставлен диагноз НЭК в качестве основного. В двух случаях НЭК явился осложнением внутриутробной инфекции неуточненной этиологии и врожденного сепсиса, в единичных случаях – осложнением врожденной генерализованной инфекции, врожденной кишечной непроходимости, врожденной ЦМВ инфекции. При реализации НЭК отмечено значимое увеличение числа незрелых палочкоядерных форм нейтрофилов и нейтрофильного индекса, наряду с повышением уровня С-реактивного белка, что свидетельствовало об адекватности воспалительного ответа у недоношенных детей.

Литература

1. Любасовская, Л.А. Особенности микробной колонизации новорожденных в отделении интенсивной терапии / Л.А. Любасовская, Т.В. Припутневич, А.С. Анкирская, Д.Н. Дегтярев, А.Г. Антонов, О.В. Ионов / Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2013. – №3. – С. 87–91.
2. Любасовская, Л.А. Оценка потребления антимикробных препаратов в неонатологии с помощью альтернативных DDD методик / Л.А. Любасовская, Г.Б. Майкова, А.Р. Мелкумян, В.В. Зубков, О.В. Ионов, А.Р. Киртбая, Ю.Л. Подуровская // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия – 2017. – Т. 19. – №1. – С. 31–36.
3. Чубарова, А.И. Частота развития некротизирующего колита в отделении интенсивной терапии новорожденных / А.И. Чубарова, Г.Р. Хаматвалеева, Т.Н. Эверстова // Вестник РГМУ (Педиатрия). – 2012. – №3. – С. 15–18.
4. Свирский, А.А. Некротизирующий энтероколит у новорожденных / А.А. Свирский, И.А. Севковский, В.И. Аверин, К.Ю. Мараховский, А.М. Махлин, Л.В. Валек, Е.В. Силина, Е.В. Анисимова, Е.В. Устинович, В.Ю. Полещук, А.А. Качан // Российский вестник детской хирургии. – 2016. – Т. VI. – №3. – С. 19–26.
5. Ашерова-Юшкова, Д.В. Возможности уменьшения летальности в отделении реанимации и интенсивной терапии новорожденных / Д.В. Ашерова-Юшкова, М.А. Ковалева, Т.В. Чапарова, А.А. Шмелева, Е.В. Городова // Педиатр – 2016. – Т.7. – №2. – С. 40–46.

6. Чикина, О.Г. Риски развития инфекций, связанных с оказанием медицинской помощи, при выхаживании новорожденных с экстремально низкой массой тела / О.Г. Чикина, А. С. Благодирова // Медицинский альманах – 2017. – №4 (49). – С. 46–53.

7. Сурков, Д.Н. Эпидемиология неонатального сепсиса: анализ работы отделения интенсивной терапии для новорожденных / Д.Н. Сурков, А.Д. Суркова, Д.О. Иванов // Вестник современной клинической медицины. – 2014. – Т. 7. – Вып. 6. – С. 56–61.

ASSESSMENT OF RISK OF NECROTIZING ENTEROCOLITIS IN PREMATURE NEWBORNS

Hnedzko T.V., Beresten S.A., Ostroushko D.V.

*Republican Scientific and Practical Center «Mother and Child»,
Minsk, Republic of Belarus*

Summary. Based on the analysis of 15 medical records of an inpatient, the risk of developing necrotizing enterocolitis in newborns was assessed. The average gestational age of infants was 31.67 ± 0.87 weeks, body weight – 1670.00 ± 134.73 g. 11 (73.3%) of the examined children were diagnosed with NEC as the main one. In 26.7% of cases, NEC was a complication of the underlying disease. A conclusion was made about the adequacy of the inflammatory process during the implementation of NEC in premature infants on the basis of a significant increase in the number of immature stab forms of neutrophils and the neutrophil index, along with an increase in the level of C-reactive protein.

Key words: premature newborns, necrotizing enterocolitis.

Поступила 05.10.2020

ПЯТИЛЕТНЯЯ ДИНАМИКА ЧАСТОТЫ РОЖДЕНИЯ ДЕТЕЙ РАЗЛИЧНОЙ МАССЫ ТЕЛА В РЕСПУБЛИКЕ БЕЛАРУСЬ

Гнедько Т.В.¹, Берестень С.А.¹, Капралова В.И.¹, Паюк И.И.²

¹ ГУ «Республиканский научно практический центр «Мать и дитя»,

² УО «Белорусский государственный медицинский университет»,

г. Минск, Республика Беларусь

Резюме. Ретроспективный анализ абсолютного числа живорожденных в Республике Беларусь установил его снижение ($R^2=0,95$) за пятилетний период 2015–2019 гг. Регистрировался рост ($R^2=0,77$) доли недоношенных детей среди всех живорожденных. При распределении младенцев по массе тела отмечалось увеличение доли детей с массой тела при рождении 500–999 г ($R^2=0,88$) и 1000–1499 г ($R^2=0,53$) среди всех живорожденных.

Ключевые слова: новорожденные, рождаемость.

Введение. Здоровье каждого ребенка приобретает огромную ценность с позиций общей демографии государства: повышение потенциала здоровья рождающихся – обязательное условие сохранения генофонда нации и обеспечения национальной безопасности страны [1]. Уровень оказания медицинской помощи матерям и детям является одним из наиболее важных показателей здоровья населения, качества его жизни, а также развития всех сфер жизнедеятельности социума.

Современный уровень развития медицины позволяет сохранить жизнь глубоко недоношенным, детям с врожденными пороками развития, с различными расстройствами и нарушениями вследствие преждевременных родов. Важно помнить,

что эти дети впоследствии становятся основным контингентом, формирующим детскую инвалидность [2]. В Республике Беларусь на фоне рекордно низкого показателя младенческой смертности детская инвалидность не имеет тенденции к существенному снижению.

В то же время проблема снижения рождаемости и отрицательный естественный прирост сохраняют свою актуальность. В сложившейся ситуации уровень оказания медицинской помощи требует постоянного совершенствования с целью сохранения каждой беременности и каждого ребенка [3].

Цель работы: определить направленность и темп изменения частоты живорождения детей с различной массой тела в Республике Беларусь.

Материал и методы исследования. Проведен эпидемиологический анализ абсолютного и относительного количества живорожденных детей в Республике Беларусь за период 2015–2019 годы. Анализ проведен по данным государственной статистической отчетности «Форма 1–помощь беременным (Минздрав) «Отчет о медицинской помощи беременным, роженицам и родильницам»». Результаты обследования обработаны при помощи программного обеспечения Windows XP, Excel с расчетом абсолютного показателя, а также с расчетом удельного веса (%) с учетом массы тела при рождении (500–999 г, 1000–1499 г, 1500–1999 г, 2000–2499 г, 2500–2999 г, 3000–3499 г, 3500–3999 г, 4000 г и более). Для характеристики динамических изменений в относительных показателях использовался темп роста, который был рассчитан как процентное отношение абсолютного прироста к предыдущему уровню ряда. Динамика показателя оценивалась по направленности линии тренда при обработке данных методом аппроксимации и сглаживания с расчетом величины достоверности R^2 .

Результаты исследования и обсуждение. За анализируемый период в Республике Беларусь наибольшее количество младенцев родились в 2015 году (119 273), наименьшее – в 2019 (87 848 младенцев). Полученные данные свидетельствуют о статистически значимом ($R^2=0,95$) снижении рождаемости детей за пятилетний период, что представлено на рисунке 1.

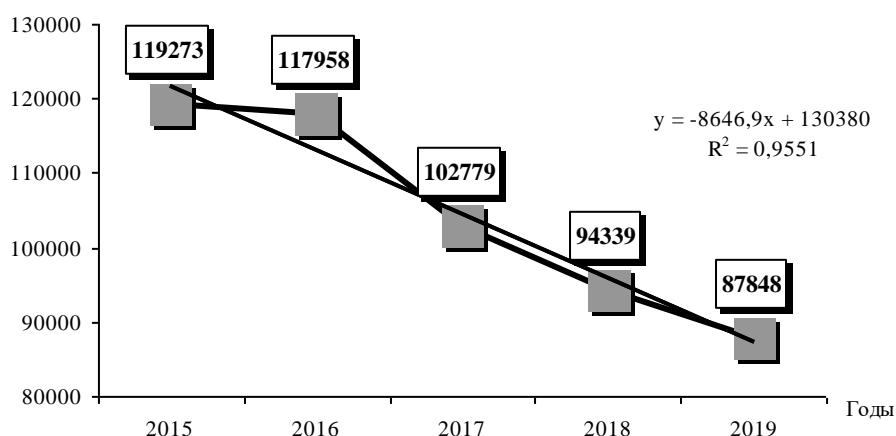


Рисунок 1 – Показатель абсолютного количества живорожденных детей в Республике Беларусь за период 2015–2019 годов

Как видно на рисунке 2, анализ темпов роста и прироста (убыли) абсолютного числа живорожденных детей за 2015–2019 годы показал, что минимальный темп роста регистрировался в 2017 году – 87,13%, максимальный – в 2015 году (100,44%). Положительные значения темпа прироста регистрировались в 2015 году (0,44%), а отрицательные – в 2016–2019 годах.

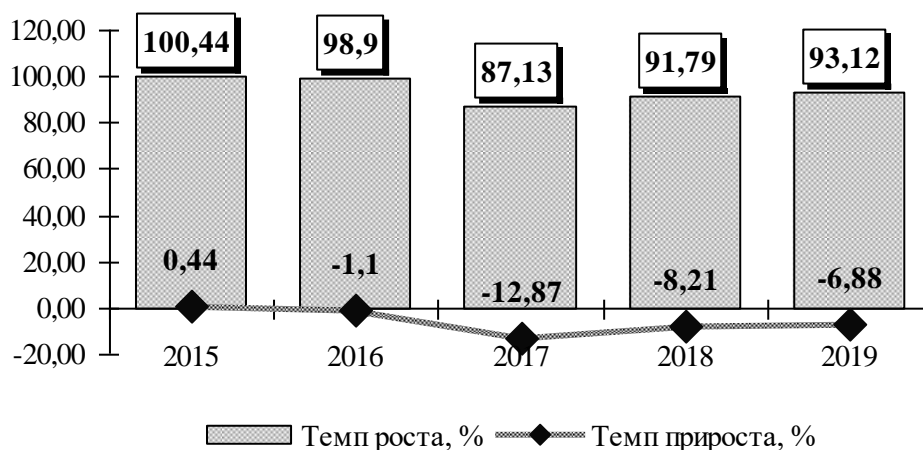


Рисунок 2 – Темпы роста и прироста абсолютного числа живорожденных детей в Республике Беларусь за 2015–2019 годы

Анализ абсолютного количества живорожденных недоношенных детей выявил достоверно значимое ($R^2=0,94$) его снижение за период 2015–2019 годы. Наибольшее количество недоношенных младенцев родилось в 2015 году (5 023), наименьшее – в 2019 году (3 847), что представлено на рисунке 3.

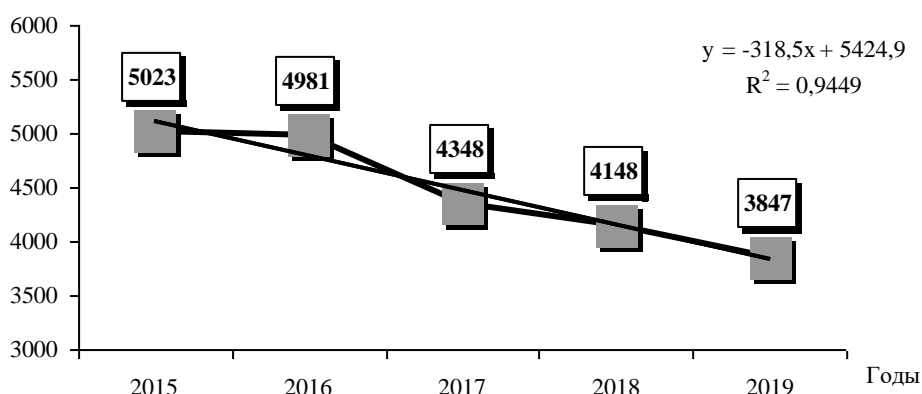


Рисунок 3 – Показатель абсолютного числа живорожденных недоношенных детей в Республике Беларусь за период 2015–2019 годов

Проведен анализ относительного количества живорожденных недоношенных детей в Республике Беларусь за период 2015–2019 гг. В 2018 году родилось наибольшее число недоношенных детей в Республике Беларусь (4,40%), меньше всего – в 2015 году (4,21%). При выравнивании динамического ряда установлены достоверные изменения ($R^2=0,77$) в 5-летней динамике доли недоношенных детей среди всех живорожденных, что показано на рисунке 4.

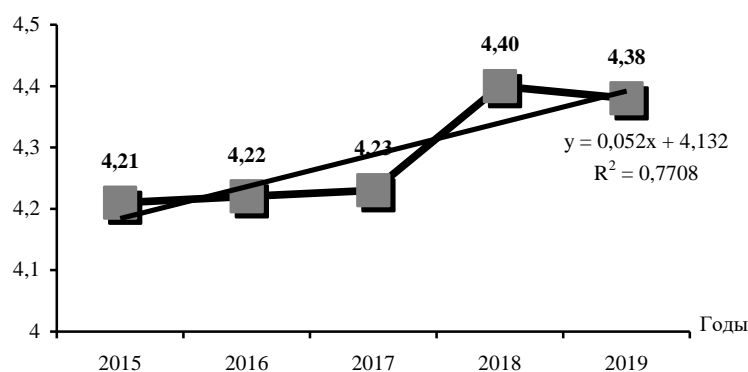


Рисунок 4 – Относительный показатель (%) рождения недоношенных младенцев в Республике Беларусь за 2015–2019 годы

Проведен анализ относительного количества живорожденных детей в Республике Беларусь за период 2015–2018 годы с учетом их массы тела при рождении (500–999 г, 1000–1499 г, 1500–1999 г, 2000–2499 г, 2500–2999 г, 3000–3499 г, 3500–3999 г, 4000 г и более) по данным государственной статистической отчетности.

Наибольшая частота рождения младенцев с массой тела при рождении 500–999 г регистрировалась в 2019 году (0,25%), наименьшая – в 2015 году (0,18%). Установлены достоверные изменения в 5-летней динамике доли детей с массой тела при рождении 500–999 г среди всех живорожденных ($R^2=0,88$).

Частота рождения младенцев с массой тела при рождении 1000–1499 г была наиболее высокая в 2018 году (0,66%), наименьшей – в 2015–2016 годах (по 0,55%, соответственно). Установлены достоверные изменения за анализируемый период доли детей с массой тела при рождении 1000–1499 г среди всех живорожденных ($R^2=0,53$).

Частота рождения младенцев с массой тела при рождении 1500–1999 г была относительно стабильной ($R^2=0,09$).

Данные относительных показателей (%) рождения младенцев с массой тела 500–999 г, 1000–1499 г и 1500–1999 г среди всех живорожденных за 2015–2019 годы в Республике Беларусь представлены на рисунке 5.

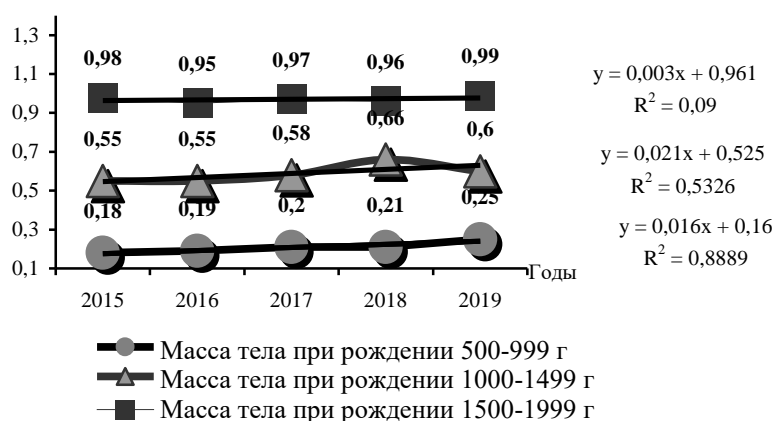


Рисунок 5 – Относительный показатель (%) рождения младенцев с массой тела 500–999 г, 1000–1499 г и 1500–1999 г среди всех живорожденных за 2015–2019 годы в Республике Беларусь

На рисунке 6 показана динамика относительного количества живорожденных детей с массой тела при рождении 2000–2499 г, 2500–2999 г за 2015–2019 годы в Республике Беларусь. Частота рождения младенцев с массой тела при рождении 2000–2499 г была наиболее высокая в 2018 году (0,20%), наименьшая – в 2015 году (0,09%).

Удельный вес рождения младенцев с массой тела при рождении 2500–2999 г был максимальным в 2017 году (15,23%), наименьшим – в 2015 году (14,37%).

Достоверных изменения доли детей с массой тела при рождении 2000–2499 г и 2500–2999 г среди всех живорожденных за анализируемый период не выявлено ($R^2=0,03$ и $R^2=0,30$, соответственно).

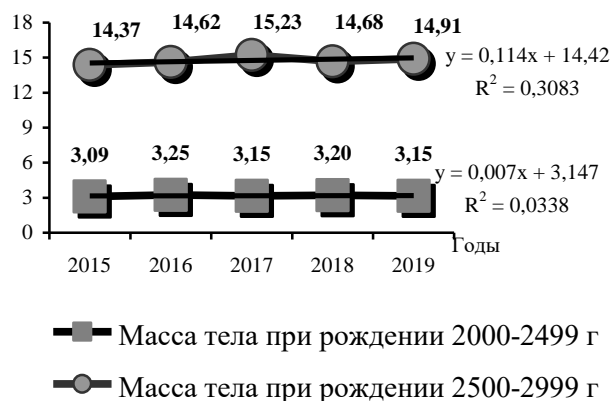


Рисунок 6 – Относительный показатель (%) рождения младенцев с массой тела 2000–2499 г и 2500–2999 г среди всех живорожденных в Республике Беларусь за 2015–2019 годы

Частота рождения младенцев с массой тела при рождении 3000–3499 г, 3500–3999 г и 4000 и более г показана на рисунке 7.

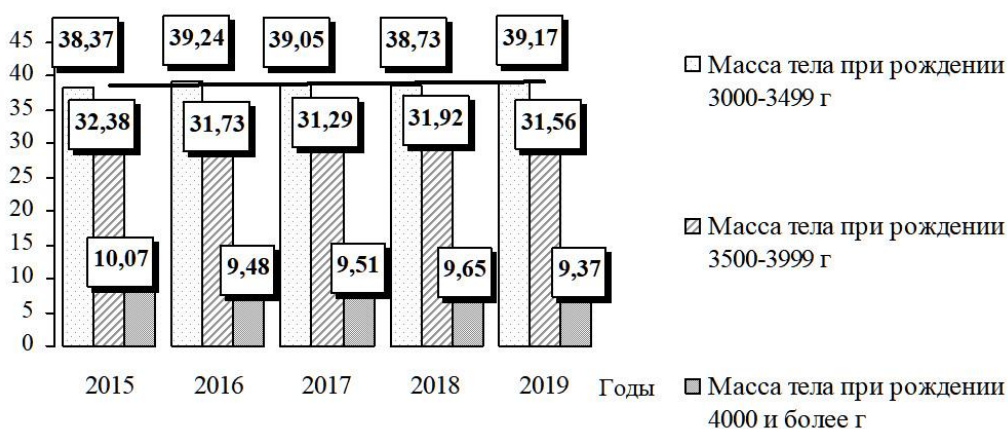


Рисунок 7 – Относительный показатель (%) рождения младенцев с массой тела 3000–3499 г, 3500–3999 г и 4000 г и более среди всех живорожденных в Республике Беларусь за 2015–2019 годы

Анализ частоты рождения младенцев с массой тела 3000–3499 г и 3500–3999 г не выявил достоверных изменений за анализируемый период ($R^2=0,22$ и $R^2=0,31$ соответственно). Частота рождения младенцев с массой тела 4000 г и более снизилась ($R^2=0,50$) к 2019 году и составила 9,37%.

Выводы. При проведении ретроспективного анализа абсолютного числа живорожденных детей в Республике Беларусь за 2015–2019 годы установлено их значимое снижение ($R^2=0,95$). Прирост живорожденных регистрировался в 2015 году. Оценка доли недоношенных детей среди живорожденных выявила ее повышение ($R^2=0,77$). При распределении детей по массе тела отмечалось увеличение доли детей с экстремально низкой ($R^2=0,88$) и очень низкой ($R^2=0,53$) среди всех живорожденных.

Литература

1. Елизаров, В.В. Демографическая и семейная политика в странах СНГ / В.В. Елизаров, Н.Г. Джанаева, А.Л. Сеница, Ю.А.Потанина // Демографическое развитие постсоветского пространства: сборник статей и аналитических материалов. – 2018. – № 27. – С.169–181.
2. Копыток, А. В. Анализ детской инвалидности в Республике Беларусь / А. В. Копыток // Современные проблемы общественного здоровья и здравоохранения: сб. материалов науч.-практ. конф. с междунар. участием, [г. Гродно], 21 окт. 2016 г. / М-во здравоохранения Респ. Беларусь, УО «Гродн. гос. мед. ун-т»; – 2016 – С. 113–116.
3. Вильчук, К.У. Научные исследования в области охраны здоровья матери и ребенка в Республике Беларусь: перспективы и пути совершенствования / К.У. Вильчук, И.В. Курлович // Актуальные вопросы акушерства и гинекологии в Беларуси. – 2018. – №4. – С. 3–8.

FIVE-YEAR DYNAMICS OF THE FREQUENCY OF CHILDBIRTH IN THE REPUBLIC OF BELARUS

Hnedzko T.V.¹, Beresten S.A.¹, Kapralova V.I.¹, Payuk I.I.²

¹ Republican Scientific and Practical Center «Mother and Child»,

² Belarusian State Medical University,
Minsk, Republic of Belarus

Summary. A retrospective analysis of the absolute number of live births in the Republic of Belarus established a statistically significant ($R^2=0.95$) decrease in the birth of infants over a 5-year period. A significant increase ($R^2=0.77$) of the proportion of premature infants among all live births was recorded. The distribution of infants by body weight showed a significant increase in the proportion of children with body weight at birth 500–999 g ($R^2=0.88$) and 1000–1499 g ($R^2=0.53$) among all live births.

Key words: newborns, birth rate.

Поступила 05.10.2020

КОЛИЧЕСТВЕННАЯ ОЦЕНКА TREC/KREC У НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ПОСТНАТАЛЬНОГО ВОЗРАСТА

Гнедько Т.В.¹, Рожко Ю.В.¹, Берестень С.А.¹,
Капралова В.И.¹, Полякова Е.А.²

¹ ГУ «Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя»,
г. Минск, Республика Беларусь

² ГУ «Республиканский научно-практический центр детской онкологии,
гематологии и иммунологии»,
Минский р-н, д. Боровляны, Республика Беларусь

Резюме. Максимальное количество копий TREC у недоношенных новорожденных определялось на 15–28 сутки жизни ($Me=34\,204,00$ ($13\,576,75–61\,948,00$)), минимальное – на 29 и более сутки $Me=12\,361,50$ ($8\,732,50–21\,931,75$) на 1 млн лейкоцитов периферической крови. Максимальное количество копий KREC регистрировалось на 29 и более сутки жизни ($Me=14\,149,50$ ($5\,461,00–39\,840,25$)), минимальное – на 15–28 сутки ($Me=9\,888,50$ ($4\,458,00–24\,669,25$) на 1 млн лейкоцитов периферической крови). Статистически значимых различий показателей TREC/KREC между группами по постнатальному возрасту не выявлено.

Ключевые слова: недоношенные новорожденные, TREC/KREC-позитивные клетки.

Введение. Первичные иммунодефицитные состояния (ПИДС) – это гетерогенная группа врожденных дефектов клеток иммунной системы, которые клинически

проявляются в виде рецидивирующих инфекционных и аутоиммунных заболеваний разной степени тяжести, а также злокачественных новообразований [1]. Согласно литературным данным, средний возраст постановки диагноза первичного иммунодефицита при отсутствии скрининга колеблется в разных странах от одного дня до 583 дней жизни, составляя в среднем 138,5 дней (4,2 месяца) [2].

ПИДС могут быть обнаружены с помощью определения кольцевых структур ДНК Т- и В-клеточного рецептора (TREC и KREC), образующихся при реаранжировке Т- и В-клеточного рецепторов лимфоцитов и содержащих определенные константные последовательности нуклеотидов, в сухом пятне крови на карте Гатри методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени.

В периферическом отделе иммунной системы TREC присутствуют главным образом в Т-клетках, недавно эмигрировавших из тимуса, которые не успели поделиться после выхода из вилочковой железы. Содержание TREC в периферических Т-лимфоцитах отражает интенсивность двух процессов – эмиграции Т-клеток из тимуса и уровня пролиферативных процессов на периферии. Определение KREC у новорожденных необходимо для выявления больных с дефектами раннего созревания В-клеток в костном мозге, приводящими к развитию тяжелых и угрожающих жизни состояний (агаммаглобулинемия Брутона, гипериммуноглобулинемия М, тяжелая комбинированная иммунная недостаточность (ТКИН) с отсутствием В-клеток).

Своевременное проведение исследований по количественной оценке TREC/KREC у новорожденных играет важную роль в ранней диагностике первичных иммунодефицитных состояний у таких пациентов и тем самым позволяет предотвратить неминуемые фатальные осложнения, которые могут регистрироваться на первом году их жизни [3].

Цель работы: провести оценку количества TREC/KREC-позитивных клеток у недоношенных новорожденных в зависимости от постнатального возраста.

Материал и методы исследования. С целью определения количественного содержания копий TREC/KREC в периферической крови было проведено динамическое обследование 80 недоношенных новорожденных детей, находившихся в педиатрическом отделении для недоношенных новорожденных детей в РНПЦ «Мать и дитя»; проанализировано 107 сухих пятен крови. В зависимости от постнатального возраста на момент определения TREC/KREC обследованные новорожденные были разделены на группы: I группа (n=75) – определение TREC/KREC проводилось на 7–14 (10,0 (9,0–11,0)) сутки жизни, II группа (n=24) – на 15–28 (20,0 (18,0–24,0)) сутки жизни, III группа (n=8) – на 29 и более (39,5 (32,2–55,5)) сутки жизни. При обработке полученных данных использовались клинический, лабораторный, статистический методы исследования. Определение количества копий TREC и KREC проводилось методом ПЦР «в режиме реального времени» на базе амплификатора Bio-Rad CFX 96 (Bio-Rad, USA) при поддержке программного обеспечения Realtime RCR Data Analysis (Bio-Rad, США) с использованием набора праймеров и зондов, а также плазмидных стандартов. Результаты обработаны с использованием программного обеспечения Windows-XP, Excel-97. Различия между параметрами считали статистически достоверным при $p < 0,05$. При распределении, отличающемся от нормального, данные представляли в виде Me (25 и 75 перцентиль), что характеризует среднее развитие признака в группе.

Результаты исследования и обсуждение. Средний гестационный возраст обследованных младенцев составил 34,2 (32,5–35,1) (от 26 до 37) недели. Масса тела при рождении была 2 025,0 (1 700,0–2 336,2) г, длина тела – 44,0 (42,5–47,0) см, окружность головы – 31,0 (30,0–32,0) см, окружность груди – 29,0 (27,0–30,0) см. Мальчиков было 41 (51,3 %), девочек – 39 (48,8 %). От третьей и более беременности родились 32 (44,0 %) ребенка, от второй беременности – 29 (36,3 %) младенцев и от первой – 19 (23,8 %) детей. От первых родов родился каждый второй (42 (52,5 %)) ребенок, от вторых – 22 (27,5 %) ребенка и третьих и более – 16 (20,0 %) младенцев.

При абдоминальном родоразрешении родилось большинство (62 (77,5 %) младенцев (45 (56,3 %) – при экстренном и 17 (21,2 %) – при плановом родоразрешении), через естественные родовые пути – 18 (22,5 %) детей.

Все обследованные недоношенные дети были разделены на группы в зависимости от постнатального возраста на момент определения TREC/KREC:

I группа – определение TREC/KREC проводилось на 7–14 (10,0 (9,0–11,0)) сутки жизни. Масса тела новорожденных при рождении составила 2 060,0 (1 740,0–2 337,5) г, на момент определения TREC/KREC – 2 050,0 (1 775,0–2 260,0) г. Убыль массы тела регистрировалась у 37 (49,3 %) детей (70,0 (50,0–165,0) г), прибавка – у 38 (50,7 %) младенцев (56,5 (30,0–136,2) г). На смешанном вскармливании находилось 32 (42,7 %) младенца, на искусственном вскармливании – 28 (37,3 %) детей, на грудном – 13 (17,3 %) младенцев, на парентеральном вскармливании – двое детей (2,7 %). Первоначальную массу тела на 12,0 (9,0–14,5) сутки восстановили 70 (93,3 %) детей. Не восстановили массу 5 (6,7 %) младенцев. К месяцу у обследованных детей прибавка была 600,0 (495,0–777,5) г и масса тела составила 2 800,0 (2 368,7–3 100,0) г.

II группа – определение TREC/KREC проводилось на 15–28 (20,0 (18,0–24,0)) сутки жизни. Масса тела младенцев при рождении была 1 800,0 (1 433,7–1 977,5) г, на момент определения TREC/KREC – 2 110,0 (1 705,0–2 256,2) г. Убыль массы тела регистрировалась у одного ребенка (4,2 %) и составила 63 г, прибавка – у 23 (95,8 %) детей 285,0 (147,5–405,5) г. На искусственном вскармливании находилось 11 (45,8 %) младенцев, на смешанном вскармливании – 8 (33,3 %) детей, на грудном – 4 (16,7 %) младенцев, на парентеральном вскармливании – один ребенок (4,2 %). К возрасту 1 месяца у обследованных детей прибавка была 515,0 (423,0–605,0) г, масса тела составила 2 415,0 (1 819,5–2 792,5) г.

III группа – определение TREC/KREC проводилось на 29 и более (39,5 (32,2–55,5)) сутки жизни. Масса тела при рождении составила 1 255,0 (967,5–1 980,0) г, на момент определения TREC/KREC – 2 337,5 (1 928,0–2 507,5) г, прибавка – была 640,0 (432,5–969,7) г. На искусственном вскармливании находилось 6 (75,0 %) младенцев, на смешанном и грудном вскармливании – по одному ребенку соответственно. Масса тела при выписке составила 2 965,0 (2 490,0–3 470,0) г. К месяцу у обследованных детей прибавка была 317,0 (216,0–448,0) г и масса тела – 1 849,5 (1 161,5–2 412,5) г.

В зависимости от постнатального возраста было установлено, что максимальное количество копий TREC определялось на 15–28 сутки жизни (34 204,00 (13 576,75–61 948,00)), минимальное – на 29 и более сутки 12 361,50 (8 732,50–21 931,75) на 1 млн лейкоцитов периферической крови. На 7–14 сутки количество копий TREC составило 25 578,50 (11 263,50–47 839,75) на 1 млн лейкоцитов периферической крови, что представлено в таблице 1.

Таблица 1 – Показатели TREC (количество копий $\times 10^6$ лейкоцитов) у недоношенных детей обследованных групп в зависимости от постнатального возраста

Показатели TREC	Недоношенные новорожденные (n=80)		
	I группа	II группа	III группа
Мин.	301	2 782	902
Макс.	324 520	243 609	223 076
Me (25–75)	25 578,50 (11 263,50–47 839,75)	4 204,00 (13 576,75–61 948,00)	12 361,50 (8 732,50–21 931,75)

Как видно из таблицы 2, максимальное количество копий KREC определялось на 29 и более сутки жизни (14 149,50 (5 461,00–39 840,25)), минимальное – на 15–28 сутки (9 888,50 (4 458,00–24 669,25) на 1 млн лейкоцитов периферической крови). На 7–14 сутки количество KREC составило 14 079,00 (7 378,25–28 873,25) копий на 1 млн лейкоцитов периферической крови.

Таблица 2– Показатели KREC (количество копий $\times 10^6$ лейкоцитов) у недоношенных детей обследованных групп в зависимости от постнатального возраста

Показатели KREC	Недоношенные новорожденные (n=80)		
	I группа	II группа	III группа
Мин.	1 463	2 729	3 990
Макс.	290 090	540 080	76 965
Me (25–75)	14 079,00 (7 378,25–28 873,25)	9 888,50 (4 458,00–24 669,25)	14 149,50 (5 461,00–39 840,25)

Статистически значимых различий показателей TREC/KREC между группами по постнатальному возрасту не определялось.

Выводы. Максимальное количество копий TREC определялось на 15–28 сутки жизни (34 204,00 (13 576,75–61 948,00)), минимальное – на 29 и более сутки 12 361,50 (8 732,50–21 931,75) на 1 млн лейкоцитов периферической крови. Максимальное количество копий KREC определялось на 29 и более сутки жизни (14 149,50 (5 461,00–39 840,25)), минимальное – на 15–28 сутки (9 888,50 (4 458,00–24 669,25)) на 1 млн лейкоцитов периферической крови). Статистически значимых различий показателей TREC/KREC между группами по постнатальному возрасту не регистрировалось.

Литература

1. Корсунский, И.А. Клинические и эпидемиологические аспекты первичных иммунодефицитных состояний и их раннего обнаружения / И.А. Корсунский, М.А. Гордукова, Д.Б. Мунблит, И.Г. Козлов, А.П. Продеус, А.А. Корсунский // Медицинская иммунология. – 2017. – Т. 19. – № 5. – С. 505–512.
2. Huenecke S., Percentiles of Lymphocyte Subsets in Preterm Infants According to Gestational Age Compared to Children and Adolescents / S. Huenecke, E. Fryns, B. Wittekindt, [et al.] // Human Immunology. – 2016. – Vol. 84. – № 5. – P. 291–298.
3. Дерябина, С.С. Неонатальный скрининг на тяжелую комбинированную иммунную недостаточность в России: прекрасное далеко или завтрашняя реальность? / С.С. Дерябина, И.А. Тузанкина, Е.В.Власова, М.А. Болков, В.Н. Шершнёв // Вопросы современной педиатрии. – 2017. – №16 (1). – С. 59–66.

QUANTITATIVE EVALUATION OF TREC / KREC IN PREMATURE NEWBORNS DEPENDING ON POSTNATAL AGE

**Hnedzko T.V.¹, Rozhko Ju.V.¹, Beresten S.A.¹,
Kapralova V.I.¹, Polyakova E.A.²**

¹ *Republican Scientific and Practical Center «Mother and Child»,
Minsk, Republic of Belarus*

² *Belarusian research center for pediatric oncology, hematology and immunology,
Minsk district, Borovlyany, Republic of Belarus*

Summary. The maximum number of TREC copies in premature infants was determined on the 15–28th day of life (Me=34 204.00 (13 576.75–61 948.00)), the minimum – on 29 or more days Me=12 361.50 (8 732, 50–21 931.75) per 1 million peripheral blood leukocytes. The maximum number of copies of KREC was recorded on 29 or more days of life (Me=14 149.50 (5 461.00–39 840.25)), the minimum – on 15–28 days (Me=9 888.50 (4 458.00 -24,669.25) per 1 million peripheral blood leukocytes). There were no statistically significant differences in TREC/KREC between the groups according to postnatal age.

Key words: premature infants, TREC/KREC-positive cells.

Поступила 05.10.2020

КЛИНИКО-ЛАБОРАТОРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ ЗАБОЛЕВАНИЙ И МАРКЕРЫ ПЕЧЕНОЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ У ГЛУБОКО НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ С ЛЕТАЛЬНЫМ ИСХОДОМ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Гнедько Т.В., Берестень С.А., Капралова В.И., Мезян С.М.

*ГУ «Республиканский научно практический центр «Мать и дитя»,
г. Минск, Республика Беларусь*

Резюме. У глубоко недоношенных детей отмечалось тяжелое течение перинатальных инфекций (внутриутробная инфекции неуточненная, врожденная пневмония, пневмония новорожденного, сепсис) в сочетании с крайней незрелостью легочной ткани (респираторный дистресс-синдром (РДС) 3–4 ст., бронхолегочная дисплазия (БЛД)), что привело к развитию полиорганной недостаточности и неблагоприятному исходу, на фоне массивной антибактериальной терапии. В биохимическом анализе крови регистрировалось достоверное увеличение уровня общего билирубина и С-реактивного белка в последнем прижизненном исследовании.

Ключевые слова: глубоко недоношенные дети, печеночная недостаточность.

Введение. Одним из органов, который часто вовлекается в патологический процесс при различных заболеваниях у новорожденных, является печень. Патология печени у новорожденных представляет собой следствие воздействия различных факторов, в том числе инфекционных как в периоде внутриутробной жизни, так и после рождения [1].

Печеночные желтухи являются результатом нарушения функции гепатоцитов с нарушением всех этапов внутриклеточного обмена билирубина. Основными причинами этого вида желтух являются инфекционные и токсические поражения печени. В большинстве случаев неонатальный гепатит рассматривается как одно из проявлений генерализованной инфекции. Обнаружение признаков инфекционного процесса и характерного для данной инфекции симптомокомплекса является необходимым условием для диагностики гепатита [2].

Внутриутробные инфекции и сепсис часто вызывают поражение печени с развитием гепатита и печеночной недостаточности. В развитии печеночной недостаточности могут играть роль и такие возбудители инфекций, как *Listeria monocytogenes*, грибы рода *Candida*, парвовирусы [3, 4]. В клинических протоколах комплексного лечения инфекций, специфичных для перинатального периода, широко используется сочетание антибактериальных лекарственных средств, включая антибиотики с различным действием. Большинство их метаболизируется в печени, что способствует развитию побочных эффектов. Некоторые препараты обуславливают преимущественно гепатоцеллюлярное поражение (амоксциллин/клавуланат), другие – холестатическое (триметоприм, сульфаметоксозол) или смешанное. При назначении антибактериальной терапии пациентам необходимо учитывать не только потенциальную гепатотоксичность, но и другие нежелательные эффекты [5].

Снижение белково-образовательной и экскреторной функции печени в сочетании с повышенной активностью печеночных ферментов у новорожденных с неонатальной желтухой, обусловленной холестазом, может свидетельствовать о риске развития печеночной недостаточности [6].

Решение об отмене или продолжении терапии принимается в первую очередь на основании наличия признаков печеночной недостаточности, у большинства пациентов отмена «этиологического» препарата ведет к обратному развитию патологических изменений. Вместе с тем следует помнить о возможности развития хронического

поражения, в том числе цирроза печени. Широкое применение антибактериальных средств выводит их на лидирующие позиции в списке этиологических факторов лекарственного поражения печени [7].

Цель работы: определить клинико-лабораторные особенности течения заболеваний и маркеры печеночной недостаточности у глубоко недоношенных детей с летальным исходом.

Материал и методы исследования. Проведен анализ 11 медицинских карт стационарного пациента детей, находившихся в РНПЦ «Мать и дитя» с клиническими проявлениями полиорганной недостаточности, включая печеночную недостаточность, и летальным исходом заболевания. Определение биохимических показателей крови проводилось турбидиметрическим методом на аппарате «KONELAB 30 I» (Thermo Scientific, USA). Ультразвуковое исследование органов брюшной полости и забрюшинного пространства проводили с использованием аппарата «HDI-4000, Philips» (США).

Результаты обследования обработаны при помощи программного обеспечения Windows, Excel. Статистическую обработку материала выполняли с использованием статистической программы «STATISTICA 6.0.». Проверку нормальности распределения данных проводили с использованием критерия Колмогорова. При условии нормального распределения данных значения представляли как $M \pm SD$, где M – средняя арифметическая, SD – стандартное квадратичное отклонение. Различия между параметрами считали статистически достоверным при $p < 0,05$. При распределении, отличающемся от нормального, данные представляли в виде Me (25 и 75 перцентиль), что характеризует среднее развитие признака в группе.

Результаты исследования и обсуждение. Средний гестационный возраст обследованных младенцев составил 29,0 (25,5–29,5) недель (в 29–32 недель беременности родилось 6 (54,5 %) младенцев, в 28 и менее недель – 5 (45,5 %) детей). Масса тела при рождении была 920,0 (665,0–1240,0) г, длина тела – 35,0 (32,5–38,0) см, окружность головы – 25,0 (24,0–28,0) см, окружность груди $Me=23,0$ (20,5–24,5) см. Мальчиков было 7 (63,6 %), девочек – 4 (36,4 %).

Все дети родились в тяжелом состоянии. В отделение анестезиологии и реанимации с палатами для новорожденных детей (ОАРсПНД) младенцы были переведены в течение 30 (24,2–36,2) минут. Продолжительность пребывания новорожденных в данном отделении составила 31,0 (16,5–40,5) койко-день. Все дети умерли. Досуточная летальность зафиксирована в одном случае (9,1 %), в раннем неонатальном периоде умер один ребёнок (9,1 %), в возрасте 7–28 суток умерло трое детей (27,3 %), в возрасте 28–47 суток – 6 детей (54,5 %).

Анализ акушерско-гинекологического анамнеза у матерей обследованной группы детей позволил установить, что от первой и второй беременности родилось по 4 (36,4 %) ребёнка, соответственно; от третьей беременности – 3 (27,3 %) детей. Репродуктивные потери в анамнезе у матерей регистрировались в 3 (27,3 %) случаях (из них неразвивающаяся беременность отмечалась в 2 (18,2 %) случаях, самопроизвольный аборт – в 1 (9,1 %)). Анализ течения беременности показал, что хроническая внутриматочная гипоксия плода регистрировалась у 6 (54,5 %) матерей, гестоз и фетоплацентарная недостаточность – у 5 (45,5 %), соответственно, угроза прерывания – у 3 (27,3 %) женщин. Острые респираторные инфекции во время беременности перенесли 4 (36,4 %) женщины, наследственная тромбофилия отмечена у 3 (27,3 %).

От первых родов родились 6 (54,5 %) детей, от вторых – 4 (36,4 %) ребёнка, от третьих – 1 (9,1 %) младенец. Возраст матерей составил 29,0 (27,5–33,0) лет. Все дети родились путем операции кесарево сечение в экстренном порядке. Преждевременная отслойка плаценты и преждевременное излитие околоплодных вод отмечались по 2 (18,2 %) случая, соответственно; в одном случае (9,1 %) – обвитие пуповиной. Зеленые

околоплодные воды и воды с кровью регистрировались по 1 (9,1 %) случаю соответственно.

Состояние всех обследованных новорожденных при рождении оценивалось как тяжелое. Оценка по шкале Апгар на первой минуте составила $M_e=6,0$ (5,0–6,5) баллов, к пятой минуте жизни все дети были переведены на искусственную вентиляцию легких (ИВЛ). Сурфактант содержащее лекарственное средство вводилось всем детям с кратностью 2 (1–2) раза.

Клинические проявления желтухи отмечались у 9 (81,8 %) обследованных детей. Иктеричность кожных покровов появлялась на 5 (3–5) сутки жизни, длительность желтухи составила 23,0 (19,0–26,0) суток. Максимальный уровень общего билирубина был 198,0 (171,5–278,0) мкмоль/л на 26 (5,0–35,0) сутки жизни. Отечный синдром регистрировался у 10 (90,9 %) младенцев на 9,0 (2,0–14,0) сутки жизни, геморрагический синдром – у 6 (54,5 %) детей (в первые сутки жизни у 4 детей и в возрасте 32 и 36 суток по 1 ребенку соответственно).

Все обследованные дети находились на ИВЛ с длительностью 26,0 (11,5–30,0) суток, получали инфузионную терапию 31,0 (16,5–41,5) суток. Максимальная убыль массы тела составила 34,0 (25,5–34,5) г или 3,7 (2,7–3,7) % и отмечалась на 7,0 (7,0–9,0) сутки жизни.

Всем детям для коррекции анемического синдрома проводилась трансфузия эритроцитарной массы в общем количестве 84,0 (35,0–113,0) мл с кратностью 4,0 (2,0–4,5) раза. Свежезамороженная плазма для лечения геморрагического синдрома в общем количестве 45,0 (35,0–70,0) мл использовалась 10 (90,9 %) младенцам с кратностью 2,0 (1,2–4,5) раза. Иммуноглобулин человека нормальный (октагам 5 % раствор) в дозе 10,0 (10,0–16,2) мл вводился 7 (63,6 %) младенцам 6,0 (3,0–6,0) раз. Общее количество полученного ребенком 5 % раствора составило 70,0 (30,0–70,0) мл. С целью коррекции гипопротеинемии раствор альбумина (5 %) получали 10 (90,9 %) детей, средняя доза составила 27,5 (20,0–30,0) мл, кратность введения – 4,5 (3,2–6,7). Суммарная доза альбумина была 107,5 (63,7–146,2) мл.

При анализе заключительного клинического диагноза установлено, что внутриутробная инфекция неуточненная, внутричерепное кровоизлияние и бронхолегочная дисплазия регистрировались в качестве основного диагноза у 5 (45,5 %) детей, соответственно. Пневмония отмечалась в 6 (54,6 %) случаях (пневмония новорожденного у 4 (36,4 %), врожденная пневмония – у 2 (18,2 %)). Некротизирующий энтероколит диагностирован у 3 (27,3 %) детей, врожденный сепсис в форме септикопиемии у 2 (18,2 %), гепатит – у 1 (9,1 %) ребенка.

Среди осложнений у всех детей отмечался синдром полиорганной недостаточности, включая легочно-сердечную недостаточность, печеночную недостаточность (10 (90,9 %)), острую почечную недостаточность (7 (63,6 %)). Мозговая кома регистрировалась у 9 (81,8 %) младенцев, синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания – у 8 (72,7 %), асцит и синдром эндогенной интоксикации – у 7 (63,6 %) детей, соответственно.

При анализе 9 патологоанатомических заключений установлено, что в 4 (44,4 %) случаях в качестве основного диагноза регистрировалась БЛД, в 3 (33,3 %) – РДС, болезнь гиалиновых мембран (БГМ). В единичных случаях отмечены врожденная пневмония, пневмония микоплазменной этиологии и некротизирующий энтероколит.

В биохимическом анализе крови у детей обследованной группы анализировали общий белок, общий билирубин, мочевины, креатинин, аланинаминотрансферазу (АЛТ), аспартатаминотрансферазу (АСТ), лактатдегидрогеназу (ЛДГ), калий, натрий, кальций ионизированный, С-реактивный белок, альбумин при рождении и в последнем прижизненном исследовании на 33 (26–40) сутки жизни. Отмечалось достоверное увеличение общего билирубина и С-реактивного белка, повышенные значения

печеночных ферментов, низкие показатели общего белка, альбумина у младенцев данной группы [5]. Данные представлены в таблице.

Таблица – Биохимические показатели крови у глубоко недоношенных детей в динамике наблюдения, М±SD

Показатели	Обследованная группа (n=11)		P
	При рождении	33 сутки жизни	
1	2	3	4
Общий белок (г/л)	37,77±6,54	32,56±7,62	–
Общий билирубин (мкмоль/л)	37,30±9,55	232,21±108,60	P ₂₋₃ <0,001
Глюкоза (ммоль/л)	3,53±1,37	5,24±3,51	–
Мочевина (ммоль/л)	5,83±3,68	6,21±3,78	–
Креатинин (мкмоль/л)	89,00±33,94	85,67±79,41	–
АЛТ (МЕ/л)	24,00±49,91	25,38±17,24	–
АСТ (МЕ/л)	50,20±23,11	96,38±101,33	–
ЛДГ (МЕ/л)	1302,50±475,98	1271,75±620,20	–
Калий (ммоль/л)	4,43±1,11	4,66±0,98	–
Натрий (ммоль/л)	139,88±3,72	141,86±12,95	–
Кальций ион.(ммоль/л)	1,33±0,35	1,49±0,25	–
С-реактивный белок (мг/л)	1,78±1,55	65,10±55,73	P ₂₋₃ <0,01
Альбумин (г/л)	27,93±6,13	24,98±8,54	–

Всем обследованным детям проводилось ультразвуковое исследование органов брюшной полости и забрюшинного пространства. Свободная жидкость в брюшной полости регистрировалась у всех младенцев, гепатомегалия – у 3 (30,0 %), реактивные изменения сосудов печени и области желчного пузыря – у 4 (40,0 %) детей, соответственно.

Все дети получали антибактериальную терапию на протяжении всего пребывания в ОАРСПНД. Продолжительность антибактериальной терапии составила 31,0 (17,0–41,0) день (от 1 до 47 дней). Зарегистрировано применение 17 наименований антибактериальных лекарственных средств. В среднем каждый младенец получал от 2 до 11 различных антибактериальных препаратов (7,0 (4,5–9,0)).

Стартовая комбинация антибиотиков в большинстве случаев была представлена сочетанием амоксициллина/клавулановой кислоты и амикацина, которые использовались в 72,7 % и 90,9 % случаев, соответственно. Меропенем получали 90,9 % детей. Далее в порядке убывания регистрировались ванкомицин и колистиметат натрия (72,7 % соответственно), метронидазол (63,6 %), ампициллин/сульбактам (45,5 %), цефтазидим (36,4 %), цефтриаксон, цефоперазон/сульбактам (по 27,3 % случаев соответственно).

По длительности применения антибиотиков на первом месте находился дорипенем – 12,0 (11,0–13,0), затем по мере убывания длительности ампициллин/сульбактам – 12,0 (9,0–14,0), ванкомицин – 10,5 (6,2–14,0), цефоперазон/сульбактам – 9,0 (5,5–11,0), колистиметат натрия – 8,5 (1,7–14,5) дней. Другие антибактериальные лекарственные средства применялись с длительностью курса до 7 дней.

Антибиотикотерапия одним лекарственным средством отмечалась в одном случае (9,1%) с продолжительностью 15 дней. Различные комбинации из двух антибактериальных лекарственных средств применялись у всех пациентов с суммарной длительностью 23,0 (10,2–33,0) дня, из трёх – у 7 (63,6 %) детей с суммарной

длительностью 7,0 (5,0–8,0) дней. Во всех случаях применения трехкомпонентной антибиотикотерапии использовался метронидазол в комбинации с другими лекарственными средствами.

Выводы. У детей обследованной группы отмечалось тяжелое течение перинатальных инфекций (ВУИ неуточненная, врожденная пневмония, пневмония новорожденного, сепсис) в сочетании с крайней незрелостью легочной ткани (РДС 3–4 ст., БЛД), что привело к развитию полиорганной недостаточности (включая печеночную недостаточность) и неблагоприятному исходу на фоне массивной антибактериальной терапии. При анализе патологоанатомических заключений установлено, что в 44,4 % случаев в качестве основного диагноза регистрировалась бронхолегочная дисплазия, в каждом третьем (33,3 %) случае – РДС (БГМ). В единичных случаях отмечены врожденная пневмония, пневмония микоплазменной этиологии и некротизирующий энтероколит.

Литература

1. Орехов, К.В. Внутритрубные инфекции и патология новорожденных / К.В. Орехов. – Москва: Медпрактика-М – 2002. – 252 с.
2. Гнедько, Т.В. Ранние предикторы печеночной недостаточности у недоношенных с желтухой сочетанного генеза / Т. В. Гнедько, Н. Г. Капура, С. А. Берестень // Медицинская панорама: научно-практический журнал для врачей и деловых кругов медицины. – 2015. – № 3. – С. 12–16.
3. Fischler, B. Aetiological factors in neonatal cholestasis / B. Fischler, N. Papadogiannakis, A. Nemeth // Acta Paediatr. – 2001. – Vol. 90. – № 1. – P. 88–92.
4. Metzman R., Anand A., Degiulio P.A. Hepatic disease associated with intrauterine parvovirus B19 infection in a newborn premature infant. J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr. 1989; 9: 112–117.
5. Stine J.G. Hepatotoxicity of antibiotics. A review and update for the clinical. / J.G. Stine, J.H. Lewis // Clin Liver Dis. – 2013. – 17. – P.609–643.
6. Зубовская, Е.Т. Диагностическое значение лабораторных показателей. Особенности показателей детского возраста / Е.Т. Зубовская, Т.С. Дальнова, С.Г. Светлицкая, А.Б. Ходюкова. – 2016. – С. 11–26, 132–137.
7. Буеверов А.О. Гепатотоксичность антибактериальных препаратов в терапевтической практике / А.О. Буеверов, П.О. Богомолов, Е.Л. Буеверова // Клин. микробиол. антимикроб. химиотер. – 2015. – Том 17, 3. – С. 207–216.

CLINICAL AND LABORATORY MARKERS OF HEPATIC INSUFFICIENCY IN DEEPLY MATTER CHILDREN

Hnedzko T.V., Beresten S.A., Kapralova V.I., Mezyan S.M.

*Republican Scientific and Practical Center «Mother and Child»,
Minsk, Republic of Belarus*

Summary. In severely premature infants, a severe course of perinatal infections was noted (intrauterine infection, unspecified, congenital pneumonia, pneumonia of the newborn, sepsis) in combination with extreme immaturity of the lung tissue (RDS 3–4 tbsp., Bronchopulmonary dysplasia), which led to the development of multiple organ failure (including liver failure) and adverse outcome, against the background of massive antibacterial therapy. A significant increase in the level of total bilirubin and C-reactive protein in the last lifetime study was recorded in a biochemical blood test.

Key words: deeply premature babies, liver failure.

Поступила 05.10.2020

ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ ТУБЕРКУЛЕЗОМ ДЕТСКОГО НАСЕЛЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ ЗА ПЕРИОД 2010–2019 ГОДЫ

Горбач Л.А., Богданович Н.С.

*ГУ «Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя»,
г. Минск, Республика Беларусь*

Резюме. Изучена динамика показателей заболеваемости туберкулезом детского населения Республики Беларусь за последние 10 лет (2010–2019 годы) в сравнении с уровнем охвата детей профилактическими осмотрами на туберкулез, показателями заболеваемости туберкулезом различных возрастных групп населения республики; удельный вес детей в общей структуре впервые заболевших туберкулезом. Установлено, что параллельно сокращению уровня охвата детей профилактическими осмотрами на туберкулез показатель заболеваемости туберкулезом детского населения в возрасте 0–17 лет снизился в 3,3 раза с 4,0 на 100 тысяч детей в 2010 году до 1,2 в 2019 году. Заболеваемость туберкулезом детского населения снижалась самыми высокими темпами по сравнению с аналогичными показателями в других возрастных группах: в 2010–2014 годах – на 11,5%, в 2015–2019 годах – на 25,0%.

Ключевые слова: дети, туберкулез, заболеваемость, профилактические осмотры.

Введение. Туберкулез занимает ведущее место среди всех причин смерти от инфекционных заболеваний. За последние двести лет от туберкулеза погибло около миллиарда человек в мире [1].

Согласно Глобальному докладу по туберкулезу Всемирной организации здравоохранения (далее – ВОЗ) в 2019 году в мире заболело туберкулезом 9 960 тысяч человек, в том числе 1 190 тысяч детей в возрасте 0–14 лет, что составило 12% от общего числа всех впервые заболевших [2]. Традиционно наибольшее число впервые заболевших туберкулезом детей регистрируется в двух регионах – в Юго-Восточной Азии и в Африке. В 2019 году в Юго-Восточной Азии 567 тысяч детей заболело туберкулезом или 47,6% от общего числа всех впервые заболевших детей, в Африке – 355 тысяч детей или 29,8% [2]. Меньше всего случаев туберкулеза у детей выявляется в Европейском регионе. В 2019 году в этом регионе было выявлено 12 тысяч детей с туберкулезом или 1% [2].

Умерло от туберкулеза в 2019 году в мире 1 418 тысяч человек, в том числе 230 тысяч детей в возрасте 0–14 лет, что составило 16,2% от общего числа всех умерших от туберкулеза [2]. Наибольшее число умерших от туберкулеза детей было зарегистрировано в тех же регионах, где отмечалась самая высокая заболеваемость детским туберкулезом. В Юго-Восточной Азии в 2019 году умерло от туберкулеза 99 тысяч детей или 43,1% от общего числа всех умерших от туберкулеза детей, в Африке – 93 тысячи или 40,4% [2]. Меньше всего в 2019 году умерших от туберкулеза детей было в Европейском регионе – 772 ребенка или 0,3% [2]. В Республике Беларусь с 2009 года случаи смерти детей от туберкулеза не регистрировались.

Глобальные цели по туберкулезу в рамках Стратегии по ликвидации туберкулеза ВОЗ предусматривают ряд целевых показателей по лечению и химиопрофилактике туберкулеза у детей. Планируется охватить противотуберкулезным лечением за 5 лет (2018 – 2022 годы) около 3,5 миллиона детей, в том числе 115 тысяч детей с лекарственно-устойчивыми формами заболевания, химиопрофилактикой будет охвачено около 4 миллионов детей в возрасте младше 5 лет [2].

Прогресс в лечении туберкулеза в 2019 году по сравнению с уровнем 2018 года несколько замедлился [2]. За 2018–2019 годы 1,04 миллиона детей получили противотуберкулезное лечение, что составило 30% от 5-летнего от целевого показателя 3,5 миллиона, 8 986 детей прошли курс лечения лекарственно-устойчивого

туберкулеза, что составило 8% от целевого показателя 115 тысяч, 782 952 ребенка в возрасте до 5 лет (349 796 в 2018 году и 433 156 в 2019 году), проживающих в условиях семейного контакта с пациентами с туберкулезом, получили курс химиопрофилактики, что составило 20% от целевого показателя 4 миллиона [2].

ВОЗ подчеркивает в своем докладе важность существенного расширения масштабов противотуберкулезной работы для достижения целей, обозначенных Декларацией по борьбе с туберкулезом, которая была принята Генеральной Ассамблеей Организации Объединённых Наций в 2018 году [2]. Обеспечение синергизма с мероприятиями по отслеживанию контактов, связанных с пандемией COVID-19, может существенно помочь в решении данных проблем [2]. Пандемия COVID-19 доказала мировому сообществу важность проведения профилактических мероприятий в борьбе с инфекцией и инфекционного контроля в учреждениях здравоохранения, в местах скопления людей, как для медицинских работников, так и для пациентов [2].

Цель работы: изучить динамику показателей заболеваемости туберкулезом детского населения Республики Беларусь за период 2010–2019 годы в сравнении с уровнем охвата детей профилактическими осмотрами на туберкулез, показателями заболеваемости туберкулезом различных возрастных групп населения республики; удельного веса детей в общей структуре впервые заболевших туберкулезом в сравнении с таковыми показателями Европейского региона и Российской Федерации.

Материал и методы исследования. Для проведения исследования были использованы данные о заболеваемости населения активным туберкулезом по возрастным группам из статистических ежегодников Национального статистического комитета Республики Беларусь 2016 и 2020 годов [3, 4], данные Глобального доклада по туберкулезу ВОЗ 2020 года [2]. Сведения о количестве осмотренных детей в возрасте от 0 до 18 лет рентгенологическим/флюорографическим методом и методом иммунодиагностики были получены из формы государственной статистической отчетности 1–дети (Минздрав) «Отчет о медицинской помощи детям» за период 2010–2019 годы. Уровень охвата детей профилактическими осмотрами на туберкулез рассчитывался на 100 тысяч среднегодовой численности детского населения в возрасте от 0 до 18 лет.

Для определения среднегодовых темпов снижения показателей заболеваемости туберкулезом населения всего и по возрастным группам использовалась формула Палтышева И.П. [5].

Результаты исследования и обсуждение. В Республике Беларусь за 10 лет (2010 – 2019 годы) заболело туберкулезом 30 979 человек, в том числе 452 ребенка в возрасте от 0 до 17 лет, 8 028 лиц в возрасте 18–34 года, 13 953 лиц в возрасте 35–54 года, 8 546 лиц в возрасте 55 лет и старше. Возрастная структура впервые заболевших туберкулезом в Республике Беларусь за период 2010–2019 годы представлена на рисунке 1.

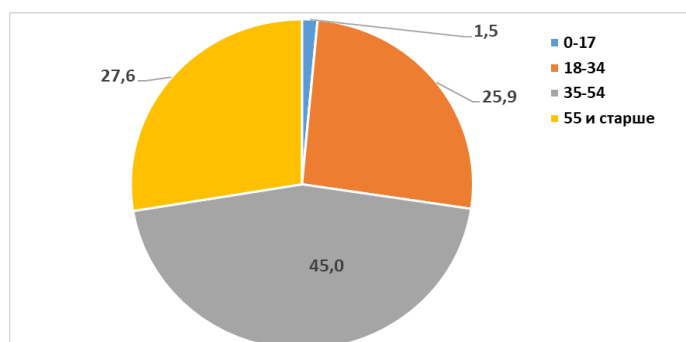


Рисунок 1 – Возрастная структура впервые заболевших туберкулезом по возрастным группам населения Республики Беларусь за период 2010–2019 годы (%)

Как видно из рисунка 1 в структуре всех впервые заболевших туберкулезом за период 2010–2019 годы самый высокий удельный вес приходился на лиц в возрасте 35–54 года – 45,0%. Лица в возрасте 55 лет и старше занимали 27,6%, в возрасте 18–34 года – 25,9%. Удельный вес детей в структуре был самым низким и составил 1,5%. Это крайне низкий показатель по сравнению со средним показателем по Европейскому региону, а также по сравнению с аналогичным показателем, регистрируемым в Российской Федерации. Согласно данным Глобального доклада по туберкулезу 2020 года ВОЗ в структуре всех впервые заболевших туберкулезом в Европейском регионе (246 тысяч человек) удельный вес детей в возрасте 0–14 лет составляет 4,9% (12 тысяч детей) [2]. Согласно данным Нечаевой О.Б. в Российской Федерации в 2018 году удельный вес детей в возрасте от 0 до 17 лет составлял 4,5% в структуре всех впервые заболевших туберкулезом [6].

Нами проведено исследование охвата детского населения профилактическими осмотрами на туберкулез за период 2010–2019 годы в Республике Беларусь. Общее количество детей, охваченных профилактическими медицинскими осмотрами на туберкулез, снизилось в 3,5 раза с 92 789,1‰ в 2010 году до 26 736,32‰ в 2019 году. При этом количество детей, осмотренных на туберкулез рентгенологическим/флюорографическим методами, снизилось не столь значительно, только в 1,3 раза: с 6 989,7‰ в 2010 году до 5 396,22‰ в 2019 году. Значительно уменьшилось количество детей, осмотренных на туберкулез методом иммунодиагностики, – в 11,0 раз. Так, если в 2010 году показатель осмотренных с целью выявления туберкулеза методом иммунодиагностики был равен 87 424,6 ‰, то в 2019 году он составил 7 915,4‰. Это было обусловлено изменением тактики проведения иммунодиагностики детского населения в Республике Беларусь в 2011 году. В соответствии с приказом Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 8 августа 2011 года № 803 «Об утверждении инструкции о порядке проведения туберкулинодиагностики среди детского населения» скрининг на туберкулез сплошным методом (сплошная иммунодиагностика) был заменен выборочным скринингом отдельных групп детского населения, имеющих повышенный риск заболевания (выборочная иммунодиагностика). В приказе Министерства здравоохранения Республики Беларусь были определены следующие группы риска по заболеванию туберкулезом среди детского населения: ВИЧ-инфицированные, с иммуносупрессией, признанные находящимися в социально опасном положении, а также проживающие в общежитии, из семей беженцев, мигрантов и др.; из детских интернатных учреждений с круглосуточным пребыванием; дети-инвалиды; поступающие в социально-педагогические учреждения, специальные учебно-воспитательные (лечебно-воспитательные) учреждения при отсутствии медицинской документации или отсутствии в медицинской документации информации о туберкулинодиагностике и вакцинации БЦЖ; не вакцинированные вакциной БЦЖ. Переход на выборочный метод иммунодиагностики детей привел к значительному сокращению уровня охвата детей профилактическими осмотрами на туберкулез, что, возможно, отразилось на уровне показателя заболеваемости туберкулезом детского населения в возрасте 0–17 лет.

Проводимые в Республике Беларусь противотуберкулезные мероприятия способствовали тому, что за 10 лет параллельно сокращению уровня охвата детей профилактическими осмотрами на туберкулез показатель заболеваемости туберкулезом детского населения в возрасте 0–17 лет снизился в 3,3 раза с 4,0 на 100 тысяч детей в 2010 году до 1,2 в 2019 году.

Снижение показателей заболеваемости туберкулезом за 10 лет отмечено также в других возрастных группах населения – 18–34, 35–54, 55 лет и старше. Показатель заболеваемости туберкулезом населения в возрасте 18–34 года снизился в 3,3 раза с 52,4 на 100 тысяч человек в 2010 году до 15,9 в 2019 году; в возрасте 35–54 года –

в 2,3 раза с 68,9 на 100 тысяч человек в 2010 году до 29,6 в 2019 году; в возрасте 55 лет и старше – в 1,9 раза с 42,1 на 100 тысяч человек в 2010 году до 21,7 в 2019 году. Показатель заболеваемости туберкулезом среди всего населения Республики Беларусь снизился в 2,5 раза: с 45,8 на 100 тысяч человек в 2010 году до 18,6 в 2019 году;

На рисунке 2 представлена динамика показателей заболеваемости туберкулезом по возрастным группам и среди всего населения Республики Беларусь за период 2010–2019 годы.

С помощью формулы Палтышева И.П. нами было проведено вычисление среднегодовых темпов снижения показателей заболеваемости туберкулезом по возрастным группам 0–17, 18–34, 35–54, 55 лет и старше, а также общего показателя заболеваемости среди всего населения. Мы сравнили среднегодовые темпы снижения показателей заболеваемости на протяжении двух 5-летних периодов – 2010–2014 годы и 2015–2019 годы.

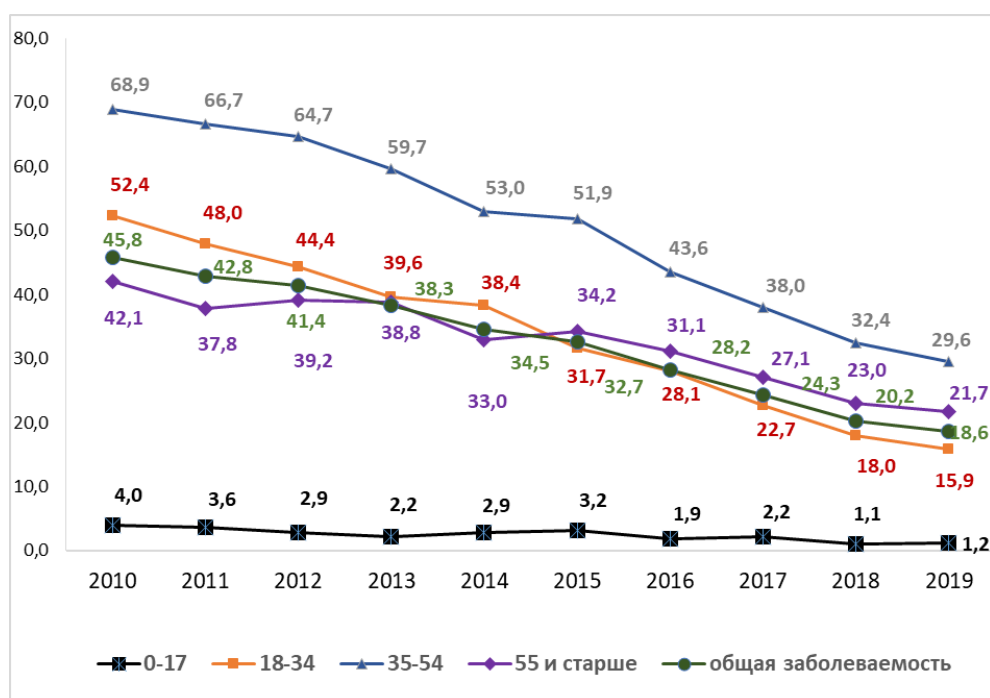


Рисунок 2 – Динамика показателей заболеваемости туберкулезом по возрастным группам и среди всего населения Республики Беларусь за период 2010–2019 годы (на 100 тысяч среднегодовой численности населения соответствующего возраста)

Как показали наши вычисления, среднегодовые темпы снижения показателей заболеваемости туберкулезом среди всего населения и по всем возрастным группам были значительно выше во втором 5-летии (2015–2019 годы) по сравнению с первым 5-летием (2010–2014 годы). Кроме этого, нами была выявлена закономерность, согласно которой с увеличением возраста населения темпы снижения показателей заболеваемости туберкулезом замедлялись. Исходя из этого, самыми высокими темпами снижались показатели заболеваемости туберкулезом детского населения по сравнению с показателями заболеваемости по возрастным группам 18–34, 35–54, 55 лет и старше. За период 2010–2014 годы показатель заболеваемости туберкулезом детского населения снижался ежегодно на 11,5%, а за период 2015–2019 годы – на 25,0%. Среднегодовые темпы снижения показателя заболеваемости туберкулезом в возрастной группе 18–34 года были ниже по сравнению с таковыми в детском возрасте: в первом пятилетии – 8,2%, а во втором пятилетии – 17,9%. В возрастной группе 35–54 года показатель заболеваемости туберкулезом снижался еще более медленно по сравнению

с возрастными группами 0–17 и 18–34 года: в период 2010–2014 годы – на 6,2%, а в период 2015–2019 годы – на 14,3%. Среднегодовые темпы снижения показателя заболеваемости туберкулезом в самой старшей возрастной группе (55 лет и старше) были самыми низкими по сравнению с таковыми показателями в остальных возрастных группах: в первом пятилетии – 4,5%, во втором пятилетии – 12,9%. В целом среднегодовые темпы снижения показателя заболеваемости туберкулезом среди всего населения за период 2010–2014 годы составили 6,7%, а в период 2015–2019 годы – 14,6%.

На рисунке 3 представлены среднегодовые темпы снижения показателей заболеваемости туберкулезом по возрастным группам и среди всего населения Республики Беларусь за периоды 2010–2014 годы и 2015–2019 годы.

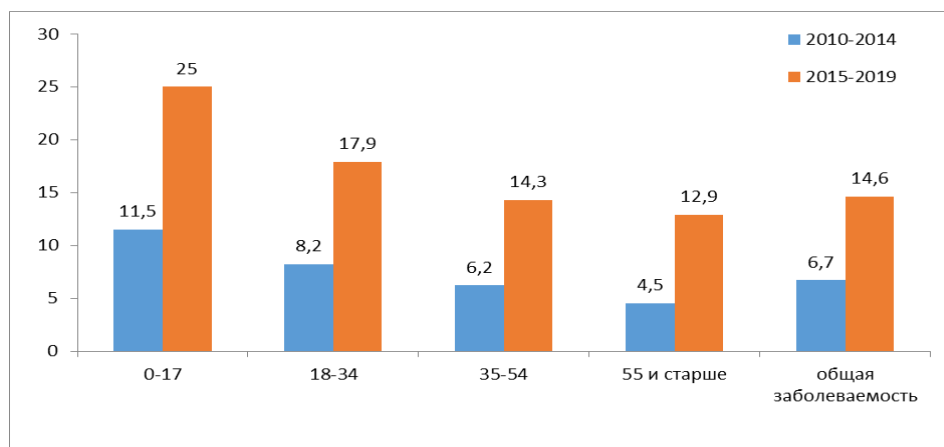


Рисунок 3 – Среднегодовые темпы снижения показателей заболеваемости туберкулезом по возрастным группам населения и среди всего населения Республики Беларусь за периоды 2010–2014 годы и 2015–2019 годы (%)

Выводы:

1. За последние 10 лет (2010–2019 годы) в структуре всех впервые заболевших туберкулезом в Республике Беларусь удельный вес детей составлял 1,5%. Низкий удельный вес детей по сравнению с аналогичными показателями Европейского региона и Российской Федерации, возможно, был связан с изменением показателя заболеваемости туберкулезом детей в возрасте 0–17 лет.

2. За период 2010–2019 годы в Республике Беларусь общее количество детей, охваченных профилактическими медицинскими осмотрами на туберкулез, снизилось в 3,5 раза, в том числе количество детей, осмотренных рентгенологическим/флюорографическим методами, – в 1,3 раза, количество детей, осмотренных методом иммунодиагностики, – в 11,0 раз. Переход на выборочный метод иммунодиагностики детского населения привел к значительному сокращению объемов обследования детей на туберкулез, что, возможно, отразилось на динамике показателя заболеваемости туберкулезом детского населения.

3. Параллельно сокращению объемов обследования детей на туберкулез отмечалось снижение показателя заболеваемости туберкулезом детского населения в возрасте 0–17 лет в 3,3 раза: с 4,0 на 100 тысяч детей в 2010 году до 1,2 в 2019 году. Снижение показателей заболеваемости туберкулезом отмечено также среди всего населения и по другим возрастным группам населения (18–34, 35–54, 55 лет и старше).

4. Среднегодовые темпы снижения показателей заболеваемости туберкулезом среди всего населения и по возрастным группам 0–17, 18–34, 35–54, 55 лет и старше были значительно выше во втором 5-летии (2015–2019 годы) по сравнению с первым 5-летием (2010–2014 годы).

5. С увеличением возраста населения темпы снижения показателей заболеваемости туберкулезом замедлялись. Самыми высокими темпами снижались показатели заболеваемости туберкулезом детского населения по сравнению с аналогичными показателями по возрастным группам 18–34, 35–54, 55 лет и старше. В 2010–2014 годах показатель заболеваемости туберкулезом детского населения снижался ежегодно на 11,5%, в 2015–2019 годах – на 25,0%.

Литература

1. Paulson T. Epidemiology: A mortal foe. *Nature*. 2013 Oct 10;502(7470):S2–3. doi: 10.1038/502S2a. PMID: 24108078.
2. Global tuberculosis report 2020. Geneva: World Health Organization; 2020. 208 p.
3. Статистический ежегодник 2016, Республика Беларусь. Статистический сборник. Национальный статистический комитет Республики Беларусь. – Минск, 2016. – 518 с.
4. Статистический ежегодник 2020, Республика Беларусь. Статистический сборник. Национальный статистический комитет Республики Беларусь. – Минск, 2020. – 436 с.
5. Антипова, С.И. Методы эпидемиологического анализа инфекционной и неинфекционной заболеваемости / С.И. Антипова, К.В. Мощик // Инструкция по применению методов эпидемиологического анализа заболеваемости. – Минск. – 1989. – 25 с.
6. Нечаева, О.Б. Эпидемическая ситуация по туберкулезу России / О.Б. Нечаева – Москва: 2019. [Электронный ресурс]. Режим доступа: https://mednet.ru/images/materials/CMT/2018_god_tuberkulez_epidsituaciya.pdf – Дата доступа: 01.09.2020.

INCIDENCE OF TUBERCULOSIS IN CHILDREN'S POPULATION OF THE REPUBLIC OF BELARUS FOR THE PERIOD OF 2010–2019

Gorbach L.A., Bogdanovich N.S.

*State Institution «Republican Scientific and Practical Centre «Mother and Child»,
Minsk, Belarus*

Summary. The incidence rate of tuberculosis in the child population for 10 years (2010–2019) in the Republic of Belarus was studied in comparison with the number of preventive examinations, with the indicators of the European region, the Russian Federation, indicators of the incidence rate of tuberculosis in the population and by age groups. It was found that in parallel with the reduction in the coverage of preventive examinations for tuberculosis of the child population, the incidence rate of tuberculosis in the child population aged 0–17 years decreased by 3.3 times from 4.0 per 100 thousand children in 2010 to 1.2 in 2019. The incidence rate of tuberculosis in the child population decreased at the highest rates compared to the incidence rates in other age groups: in 2010–2014 – by 11.5%, in 2015–2019 – by 25.0%.

Key words: children, tuberculosis, morbidity, preventive examinations.

Поступила 06.11.2020

НАРУШЕНИЯ ГЕМОСТАЗА У НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ С ВРОЖДЕННОЙ ПНЕВМОНИЕЙ В РАННЕМ НЕОНАТАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ

Горячко А.Н., Сукало А.В.

*УО «Белорусский государственный медицинский университет»,
г. Минск, Республика Беларусь*

Резюме. Проведен анализ показателей коагулограммы и клинических проявлений нарушений гемостаза в раннем неонатальном периоде у 210 недоношенных новорожденных различной массы тела. У недоношенных младенцев с врожденной пневмонией с первых суток жизни и до конца раннего неонатального периода регистрировались гипокоагуляция во всех фазах свертывания крови и повышенный фибринолиз. Частота внутрижелудочковых кровоизлияний и геморрагических расстройств у данной категории детей увеличивалась по мере снижения гестационного возраста, массы тела и присоединения инфекционных заболеваний.

Ключевые слова: новорожденные, недоношенные, врожденная пневмония, гемостаз, коагулограмма.

Введение. Геморрагические расстройства – это большая группа заболеваний различного генеза, характеризующиеся синдромом повышенной кровоточивости. Роды и ранний постнатальный период жизни новорожденных представляет собой сочетание экстремальных воздействий родового стресса (болевого, травматического, холодового, оксидантного, антигенного), являющихся факторами развития геморрагических осложнений, при которых риск тромбозов и кровотечений у младенцев, особенно с низким сроком гестации и массой тела, существенно повышается [1].

Цель работы: провести оценку показателей коагулограммы и клинических проявлений нарушений гемостаза в раннем неонатальном периоде у недоношенных новорожденных с врожденной пневмонией.

Материалы и методы исследования. Проведено обследование 210 новорожденных, находившихся в родильном физиологическом отделении, отделении анестезиологии и реанимации (с палатами для новорожденных детей) и педиатрическом отделении для недоношенных новорожденных ГУ «РНПЦ «Мать и дитя». Дети поступали на лечение и выхаживание в ГУ РНПЦ «Мать и дитя» из 22 роддомов и отделений анестезиологии и реанимации учреждений здравоохранения Республики Беларусь в период с 2017 по 2019 г.

Проведено исследование системы гемостаза в пробах венозной крови на 1–2 и 5–7 сутки жизни.

Все новорожденные были разделены на четыре группы.

Контрольную группу составили 63 здоровых доношенных новорожденных, родившихся в сроке гестации $Me=39,0$ (39,0–40,0) недель с массой тела $Me=3370,0$ (3250,0–3620,0) г, длиной тела $Me=52,0$ (52,0–53,0) см, окружностью головы $Me=35,0$ (34,0–36,0) см, окружностью груди $Me=34,0$ (33,0–34,0) см.

В группу сравнения вошли 48 условно здоровых недоношенных с низкой массой тела (1500–2499 г) при рождении и синдромом дыхательных расстройств, родившихся в сроке гестации $Me=35,0$ (35,0–36,0) недель с массой тела $Me=2300,0$ (2115,0–2400,0) г, длиной тела $Me=45,0$ (45,0–47,0) см, окружностью головы $Me=32,0$ (31,0–33,0) см, окружностью груди $Me=30,0$ (29,0–32,0) см.

Первую исследуемую группу составили 49 новорожденных с низкой массой тела (1500–2499 г) при рождении, синдромом дыхательных расстройств и врожденной пневмонией, родившихся в сроке гестации $Me=35,0$ (33,0–36,0) недель с массой тела $Me=2080,0$ (1870,0–2420,0) г, длиной тела $Me=45,0$ (44,0–46,0) см, окружностью головы $Me=32,0$ (31,0–33,0) см, окружностью груди $Me=30,0$ (28,0–31,0) см.

Во второй исследуемой группе наблюдались 50 новорожденных с массой тела 500–1499 г, синдромом дыхательных расстройств и врожденной пневмонией, родившихся в сроке гестации $Me=28,0$ (27,0–31,0) недель с массой тела $Me=1135,0$ (950,0–1400,0) г, длиной тела $Me=37,7$ (34,0–40,0) см, окружностью головы $Me=26,5$ (25,0–28,0) см, окружностью груди $Me=24,0$ (22,0–26,0) см.

При оценке показателей физического развития недоношенных новорожденных обеих групп с низкой массой тела (1500–2499 г) статистически значимых различий не выявлено.

Критериями постановки диагноза «врожденная пневмония» являлись: клинические и лабораторные данные, наличие инфильтративных теней на рентгенограмме легких в первые 72 часа жизни. Критерии исключения: наличие хромосомной патологии и генетических заболеваний, антенатально выявленные пороки развития, рождение в результате применения вспомогательных репродуктивных технологий.

Гемостазиограмма выполнялась на четырехканальном автоматическом коагулометре «ACL 10000», Instrumentation Laboratory (США). Исследование показателей гемостаза в плазме крови проводилось реагентами Hemosil «Normal Control Assayed» (США). Для определения D-димера в сыворотке крови использовался полуавтоматический биохимический анализатор «Clima MC-15» (Испания) турбидиметрическим методом реагентами производителя «P.Z. CORMAY S.A.» (Польша). В гемостазиограмме оценивались показатели активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), коэффициента АЧТВ (R), протромбинового времени (ПВ), протромбинового индекса по Квику (ПИ), международного нормализованного отношения (МНО), тромбинового времени (ТВ), фибриногена и D-димера.

Статистическая обработка данных выполнялась с помощью пакета программ Statistica 10 и Microsoft Excel. Различия считали статистически значимыми при $p<0,05$.

Карта обследования новорожденных детей и форма информированного согласия для выполнения исследований утверждены на заседании комиссии по медицинской этике государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя», протокол № 18 от 18.07.2017 г.

Для каждого из обследованных новорожденных получено информированное согласие законных представителей на участие в исследовании.

Результаты исследования и обсуждение. Основными заболеваниями в группе условно здоровых недоношенных новорожденных являлись: синдром дыхательных расстройств (код МКБ 10: P22) у 34 (70,8%), неонатальная желтуха (код МКБ 10: P59) у 14 (29,2%) младенцев. В первой исследуемой группе новорожденных с низкой массой тела при рождении наблюдались: врожденная пневмония (код МКБ 10: P23) у 49 (100%), инфекционные болезни, специфичные для перинатального периода (код МКБ 10: P37, P39) – у 28 (57,1%), бронхолегочная дисплазия (БЛД) (код МКБ 10: P27.1) – у 1 (2,0%) младенца. Во второй исследуемой группе у недоношенных с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении врожденная пневмония регистрировалась у 50 (100%), инфекционные болезни, специфичные для перинатального периода – у 20 (40,0%), БЛД – у 20 (40,0%), врожденный сепсис (код МКБ 10: P36) – у 3 (6,0%) младенцев.

В группе условно здоровых новорожденных регистрировались следующие виды геморрагических расстройств: внутрижелудочковые кровоизлияния (ВЖК) I степени – у 3 (6,3%) новорожденных, геморрагический синдром – у 3 (6,3%) младенцев. В первой исследуемой группе: ВЖК I степени наблюдались у 10 (20,4%), III степени – у 3 (6,1%) новорожденных, геморрагический синдром у 8 (16,3%) младенцев. Во второй исследуемой группе: ВЖК I степени регистрировался у 10 (20,0%), II степени – у 9 (18,0%), III степени – у 6 (12,0%) и IV степени – у 4 (8,0%) новорожденных, геморрагический синдром – у 14 (28,0%) младенцев.

У недоношенных новорожденных первой и второй исследуемых групп проведен анализ показателей свертываемости крови на 1–2 сутки жизни (таблица 1).

Таблица 1 – Показатели коагулограммы у недоношенных новорожденных исследуемых групп на 1–2 сутки жизни, Ме (25%–75%)

Показатели	Первая исследуемая группа, n=49	Вторая исследуемая группа, n=50	Группа сравнения, n=48	Группа контроля, n=63	Статистическая значимость различий
1	2	3	4	5	6
АЧТВ, с	47,2 (42,0–58,1)	50,4 (43,8–58,1)	38,5 (36,7–43,6)	32,1 (30,9–33,6)	H=131,9, p<0,001; z ₂₋₄ =3,3, p=0,006; z ₂₋₅ =9,4, p<0,001; z ₃₋₄ =3,9, p<0,001; z ₃₋₅ =10,1, p<0,001; z ₄₋₅ =5,8, p<0,001
Коэффициент R	1,7 (1,5–2,0)	1,8 (1,6–2,0)	1,4 (1,3–1,6)	1,2 (1,1–1,2)	H=125,1, p<0,001; z ₂₋₄ =3,2, p=0,002; z ₂₋₅ =8,5, p<0,001; z ₃₋₄ =4,0, p<0,001; z ₃₋₅ =9,9, p<0,001; z ₄₋₅ =5,0, p<0,001
ПВ, с	21,4 (18,6–24,4)	21,4 (19,5–24,0)	18,4 (17,4–19,7)	16,3 (15,5–17,2)	H=106,8, p<0,001; z ₂₋₄ =3,5, p=0,002; z ₂₋₅ =8,5, p<0,001; z ₃₋₄ =4,0, p<0,001; z ₃₋₅ =9,0, p<0,001; z ₄₋₅ =4,7, p<0,001
ПИ, %	55,0 (44,5–64,2)	47,9 (42,4–54,0)	64,5 (58,8–68,9)	78,3 (72,2–84,3)	H=120,2, p<0,001; z ₂₋₅ =8,1, p<0,001; z ₃₋₄ =4,5, p<0,001; z ₃₋₅ =10,2, p<0,001; z ₄₋₅ =5,3, p<0,001
МНО	1,6 (1,4–1,9)	1,7 (1,6–2,0)	1,4 (1,3–1,5)	1,3 (1,2–1,3)	H=96,0, p<0,001; z ₂₋₄ =3,6, p=0,002; z ₂₋₅ =7,5, p<0,001; z ₃₋₄ =4,8, p<0,001; z ₃₋₅ =8,8, p<0,001; z ₄₋₅ =3,6, p=0,002
ТВ, с	27,8 (24,3–30,3)	27,8 (23,4–31,5)	22,4 (21,1–23,6)	17,3 (16,5–18,9)	H=139,3, p<0,001; z ₂₋₄ =4,1, p=0,006; z ₂₋₅ =10,2, p<0,001; z ₃₋₄ =3,9, p=0,001; z ₃₋₅ =9,8, p<0,001; z ₄₋₅ =5,8, p<0,001
Фибриноген, г/л	2,3 (1,9–3,0)	1,9 (1,5–2,1)	2,7 (2,3–3,2)	3,5 (3,2–3,9)	H=113,6, p<0,001; z ₂₋₅ =7,1, p<0,001; z ₃₋₄ =5,0, p<0,001; z ₃₋₅ =10,3, p<0,001; z ₄₋₅ =4,8, p<0,001
D-димер, мкг/мл	2,6 (2,0–6,3)	4,2 (3,2–6,2)	1,5 (1,2–1,9)	0,3 (0,0–0,6)	H=156,0, p<0,001; z ₂₋₄ =3,7, p=0,001; z ₂₋₅ =9,7, p<0,001; z ₃₋₄ =5,2, p<0,001; z ₃₋₅ =11,3, p<0,001; z ₄₋₅ =5,7, p<0,001

Статистически значимо более высокие показатели АЧТВ (p<0,001), коэффициента R (p<0,001), ПВ (p<0,001), МНО (p=0,002), ТВ (p<0,001), D-димера (p<0,001) на фоне низких значений ПИ (p<0,001) и фибриногена (p<0,001) регистрировались у условно здоровых недоношенных по сравнению со здоровыми доношенными. Похожая картина, но с более высокими значениями АЧТВ (p=0,006, p<0,001), коэффициента R (p=0,009, p<0,001), ПВ (p=0,002, p<0,001), МНО (p=0,002, p<0,001), ТВ (p<0,001, p<0,001), D-димера (p=0,001, p<0,001) на фоне низких значений ПИ (p<0,001) и фибриногена (p<0,001) соответственно, отмечались у недоношенных новорожденных обеих исследуемых групп с врожденной пневмонией по сравнению с данными коагулограмм условно здоровых недоношенных. Вышеперечисленное свидетельствует о различной степени выраженности (в зависимости от срока гестации, массы тела и сопутствующей

патологии) гипокоагуляции во всех фазах свертывания крови и повышенном фибринолизе у недоношенных новорожденных различного гестационного возраста в первые сутки жизни [2–4].

Проведен анализ показателей свертываемости крови на 5–7 сутки жизни у недоношенных новорожденных первой и второй исследуемых групп (таблица 2).

Таблица 2 – Показатели коагулограммы у недоношенных новорожденных исследуемых групп на 5–7 сутки жизни, Ме (25%–75%)

Показатели	Первая исследуемая группа, n=49	Вторая исследуемая группа, n=50	Группа сравнения, n=48	Группа контроля, n=63	Статистическая значимость различий
1	2	3	4	5	6
АЧТВ, с	39,5 (35,4–42,8)	42,6 (39,4–46,3)	34,8 (33,6–36,0)	30,1 (28,7–30,7)	H=153,9, p<0,001; z ₂₋₄ =3,3, p=0,006; z ₂₋₅ =9,1, p<0,001; z ₃₋₄ =5,4, p<0,001; z ₃₋₅ =11,5, p<0,001; z ₄₋₅ =5,6, p<0,001
Коэф фициент R	1,4 (1,3–1,5)	1,6 (1,4–1,7)	1,3 (1,2–1,3)	1,1 (1,0–1,1)	H=152,3, p<0,001; z ₂₋₄ =3,2, p=0,008; z ₂₋₅ =9,0, p<0,001; z ₃₋₄ =5,6, p<0,001; z ₃₋₅ =11,5, p<0,001; z ₄₋₅ =5,5, p<0,001
ПВ, с	18,1 (17,2–19,8)	19,7 (17,7–23,6)	16,5 (15,9–17,3)	14,7 (13,8–15,5)	H=118,1, p<0,001; z ₂₋₄ =3,7, p=0,001; z ₂₋₅ =8,6, p<0,001; z ₃₋₄ =4,7, p<0,001; z ₃₋₅ =9,7, p<0,001; z ₄₋₅ =4,6, p<0,001
ПИ, %	69,3 (62,4–75,2)	63,1 (53,2–68,1)	77,6 (72,7–84,1)	94,6 (87,9–101,2)	H=133,7, p<0,001; z ₂₋₄ =3,2, p=0,008; z ₂₋₅ =8,6, p<0,001; z ₃₋₄ =5,1, p<0,001; z ₃₋₅ =10,7, p<0,001; z ₄₋₅ =5,2, p<0,001
МНО	1,4 (1,3–1,5)	1,5 (1,4–1,7)	1,2 (1,1–1,2)	1,1 (1,1–1,2)	H=136,8, p<0,001; z ₂₋₄ =4,5, p<0,001; z ₂₋₅ =8,4, p<0,001; z ₃₋₄ =6,6, p<0,001; z ₃₋₅ =10,7, p<0,001; z ₄₋₅ =3,6, p=0,002
ТВ, с	24,1 (20,6–26,4)	24,7 (21,6–29,1)	19,6 (18,6–21,4)	15,6 (14,7–16,8)	H=148,0, p<0,001; z ₂₋₄ =3,9, p<0,001; z ₂₋₅ =9,9, p<0,001; z ₃₋₄ =4,6, p<0,001; z ₃₋₅ =10,7, p<0,001; z ₄₋₅ =5,7, p<0,001
Фибрино ген, г/л	3,0 (2,7–3,5)	2,5 (2,2–3,0)	3,3 (3,1–3,6)	4,3 (3,9–4,7)	H=133,7, p<0,001; z ₂₋₅ =8,1, p<0,001; z ₃₋₄ =4,0, p<0,001; z ₃₋₅ =10,9, p<0,001; z ₄₋₅ =6,5, p<0,001
D-димер, мкг/мл	1,3 (1,1–2,0)	2,6 (2,2–3,2)	0,8 (0,6–1,1)	0,0 (0,0–0,0)	H=156,9, p<0,001; z ₂₋₅ =8,2, p<0,001; z ₃₋₄ =5,5, p<0,001; z ₃₋₅ =11,8, p<0,001; z ₄₋₅ =5,9, p<0,001

Статистически значимо более высокие значения АЧТВ (p<0,001), коэффициента R (p<0,001), ПВ (p<0,001), МНО (p=0,002), ТВ (p<0,001), D-димера (p<0,001) на фоне низких ПИ (p<0,001) и фибриногена (p<0,001) выявлены у условно здоровых недоношенных по сравнению со здоровыми доношенными новорожденными. Аналогичная картина, но с более высокими показателями АЧТВ (p=0,006, p<0,001), коэффициента R (p=0,008, p<0,001), ПВ (p=0,001, p<0,001), МНО (p<0,001, p<0,001), ТВ (p<0,001, p<0,001), D-димера (p<0,001) на фоне низких значений ПИ (p=0,008, p<0,001) и фибриногена (p<0,001) соответственно, наблюдались у недоношенных новорожденных обеих исследуемых групп с врожденной пневмонией по сравнению с

данными коагулограмм условно здоровых недоношенных и группы контроля. Вышеперечисленное свидетельствует о гипокоагуляции во всех фазах свертывания крови и повышенном фибринолизе (различной степени выраженности, в зависимости от срока гестации, массы тела и сопутствующей патологии) у недоношенных новорожденных всех трёх групп к концу раннего неонатального периода [2–4].

Проведен сравнительный анализ показателей свертывания крови у недоношенных первой и второй исследуемых групп в динамике раннего неонатального периода (таблица 3).

Таблица 3 – Показатели коагулограммы у недоношенных новорожденных исследуемых групп в динамике раннего неонатального периода, Me (25%–75%)

Показатели	Первая исследуемая группа, n=49		Вторая исследуемая группа, n=50		Статистическая значимость различий
	1–2 сутки	5–7 сутки	1–2 сутки	5–7 сутки	
1	2	3	4	5	6
АЧТВ, с	47,2 (42,0–58,1)	39,5 (35,4–42,8)	50,4 (43,8–58,1)	42,6 (39,4–46,3)	T ₂₋₃ =133,0, p<0,001; T ₄₋₅ =214,0, p<0,001
Коэф-фициент R	1,7 (1,5–2,0)	1,4 (1,3–1,5)	1,8 (1,6–2,0)	1,6 (1,4–1,7)	T ₂₋₃ =142,0, p<0,001; T ₄₋₅ =231,5, p<0,001
ПВ, с	21,4 (18,6–24,4)	18,1 (17,2–19,8)	21,4 (19,5–24,0)	19,7 (17,7–23,6)	T ₂₋₃ =121,0, p<0,001; T ₄₋₅ =285,5, p<0,001
ПИ, %	55,0 (44,5–64,2)	69,3 (62,4–75,2)	47,9 (42,4–54,0)	63,1 (53,2–68,1)	T ₂₋₃ =86,0, p<0,001; T ₄₋₅ =56,0, p<0,001
МНО	1,6 (1,4–1,9)	1,4 (1,3–1,5)	1,7 (1,6–2,0)	1,5 (1,4–1,7)	T ₂₋₃ =174,5, p<0,001; T ₄₋₅ =293,5, p<0,001
ТВ, с	27,8 (24,3–30,3)	24,1 (20,6–26,4)	27,8 (23,4–31,5)	24,7 (21,6–29,1)	T ₂₋₃ =90,0, p<0,001; T ₄₋₅ =334,0, p=0,003
Фибрино-ген, г/л	2,3 (1,9–3,0)	3,0 (2,7–3,5)	1,9 (1,5–2,1)	2,5 (2,2–3,0)	T ₂₋₃ =132,5, p<0,001; T ₄₋₅ =100,5, p<0,001
D-димер, мкг/мл	2,6 (2,0–6,3)	1,3 (1,1–2,0)	4,2 (3,2–6,2)	2,6 (2,2–3,2)	T ₂₋₃ =84,0, p<0,001; T ₄₋₅ =126,0, p<0,001

В динамике раннего неонатального периода у недоношенных новорожденных первой и второй исследуемых групп с врожденной пневмонией регистрировались статистически значимое снижение АЧТВ (p<0,001, p<0,001), коэффициента R (p<0,001, p<0,001), ПВ (p<0,001, p<0,001), МНО (p<0,001, p<0,001), ТВ (p<0,001, p=0,003), D-димера (p<0,001, p<0,001) на фоне повышения ПИ (<0,001, p<0,001) и фибриногена (p<0,019, p<0,001) соответственно, что свидетельствует о процессах стабилизации и начальных этапах восстановления свертывающей и противосвертывающей систем в системе гемостаза к концу раннего неонатального периода [1, 2].

По данным отношения шансов, доля внутрижелудочковых кровоизлияний у недоношенных новорожденных первой и второй исследуемых групп как в общем

количестве (OR=5,42 (3,86–7,60), OR=10,86 (7,87–14,98)), так и I–II степени (OR=3,85 (2,64–5,60), OR=9,19 (6,69–12,63)) соответственно, была статистически значимо больше, чем в группе условно здоровых недоношенных детей. Частота ВЖК III–IV степени у недоношенных новорожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела была статистически значимо выше (OR=3,83 (2,64–5,60)), чем у младенцев с низкой массой тела. ВЖК III–IV степени у условно здоровых новорожденных не регистрировались.

Геморрагические расстройства у недоношенных новорожденных первой и второй исследуемых групп встречались статистически значимо чаще (OR=2,93 (1,91–4,47), OR=5,83 (4,20–8,10)) соответственно, чем у новорожденных группы сравнения, без значимых различий между первой и второй исследуемыми группами.

Выводы:

1. Статистически значимые высокие значения активированного частичного тромбопластинового времени, коэффициента R, протромбинового времени, международного нормализованного отношения, тромбинового времени и D-димера на фоне низких значений протромбинового индекса и фибриногена у недоношенных с врожденной пневмонией и условно здоровых младенцев по сравнению с данными коагулограмм группы контроля, указывают на гипокоагуляцию во всех фазах свертывания крови и повышенный фибринолиз у недоношенных новорожденных всех групп на протяжении раннего неонатального периода.

2. У недоношенных новорожденных с врожденной пневмонией с первых суток жизни и до конца раннего неонатального периода регистрировалась гипокоагуляция во всех фазах свертывания крови и повышенный фибринолиз с увеличением степени выраженности нарушений по мере снижения гестационного возраста, массы тела и присоединения инфекционной патологии, что свидетельствует о необходимости проведения у недоношенных младенцев профилактики геморрагических расстройств с первых суток жизни.

3. По данным отношения шансов, доля внутрижелудочковых кровоизлияний и геморрагических расстройств у недоношенных новорожденных обеих исследуемых групп с врожденной пневмонией была статистически больше, чем в группе условно здоровых недоношенных детей, что указывает на необходимость гемостазиологического контроля у данной категории детей в течение раннего неонатального периода, а при необходимости – дополнительной антигеморрагической терапии.

Литература

1. Шабалов Н.П. Неонатология: Учеб. пособие : В 2 т. / Н. П. Шабалов. – Т. I. – 3-е изд., испр. и доп. – М. : МЕД пресс-информ, 2004. – 608 с.
2. Володин Н.Н. Детские болезни. Учебник [под. ред. Н.Н. Володина, Ю.Г. Мухиной]. – М.: Издательство «Династия», 2011. – 512 с.
3. Дмитриев, В.В. Практические вопросы клинической коагулологии / В.В. Дмитриев. – Минск: Беларуская навука, 2017. С. 252–254.
4. Об утверждении клинических протоколов диагностики, реанимации и интенсивной терапии в неонатологии: приказ Мин. здрав. Респ. Беларусь, 28 янв. 2011 г., №81.

HEMOSTATIC DISORDERS IN PREMATURE NEWBORNS WITH CONGENITAL PNEUMONIA IN THE EARLY NEONATAL PERIOD

Harachka A.N., Sukalo A.V.

*Belarusian State Medical University,
Minsk, Republic of Belarus*

Summary. The analysis of coagulogram indicators and clinical manifestations of hemostatic disorders in the early neonatal period in 210 premature newborns of different body weight was carried out. In premature infants with congenital pneumonia from the first day of life to the end of the early neonatal period, hypocoagulation in all phases of blood clotting and increased fibrinolysis was registered. The frequency of intraventricular hemorrhages and hemorrhagic disorders in this category of children increased with the decrease in gestational age, body weight and the addition of infectious diseases.

Keywords: newborn, premature infants, congenital pneumonia, hemostasis, coagulogram.

Поступила 28.09.2020

ПРОФИЛАКТИКА ГЕМОРАГИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ И ОСОБЕННОСТИ ГЕМОСТАЗА У НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ С ОЧЕНЬ НИЗКОЙ И ЭКСТРЕМАЛЬНО НИЗКОЙ МАССОЙ ТЕЛА И ВРОЖДЕННОЙ ПНЕВМОНИЕЙ В РАННЕМ НЕОНАТАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ

Горячко А.Н., Сукало А.В.

*УО «Белорусский государственный медицинский университет»,
г. Минск, Республика Беларусь*

Резюме. Проведен анализ показателей коагулограммы и клинических проявлений нарушения гемостаза в раннем неонатальном периоде у 155 недоношенных новорожденных. Недоношенным младенцам с очень низкой и экстремально низкой массой тела и врожденной пневмонией проведена профилактика геморрагических расстройств витаминами группы К. Выявлено, что у недоношенных новорожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела и врожденной пневмонией при использовании фитоменадиона частота регистрируемых внутрижелудочковых кровоизлияний III-IV степени и риск их развития были статистически значимо ниже, чем у недоношенные новорожденные с аналогичными анатомо-физиологическими параметрами, но получивших менадион.

Ключевые слова: недоношенные, врожденная пневмония, гемостаз, менадион, фитоменадион.

Введение. По результатам многоцентрового исследования, проведенного Цюрихским университетом в 2016 году на более 4,5 миллионах детей, подтверждена эффективность витамина К1 для профилактики геморрагической болезни новорожденных [1].

Цель работы: провести оценку показателей коагулограммы и клинических проявлений нарушения гемостаза в раннем неонатальном периоде на фоне проводимой антигеморрагической профилактики витаминами группы К у недоношенных

новорожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела и врожденной пневмонией.

Материалы и методы исследования. Проведено комплексное обследование 155 недоношенных новорожденных, находившихся в отделении анестезиологии и реанимации (с палатами для новорожденных детей) и педиатрическом отделении для недоношенных новорожденных ГУ «РНПЦ «Мать и дитя». Дети поступали на лечение и выхаживание в ГУ РНПЦ «Мать и дитя» из 22 роддомов и отделений анестезиологии и реанимации учреждений здравоохранения Республики Беларусь в период с 2017 по 2019 г.

Тип исследования – проспективное рандомизированное контролируемое клиническое исследование.

Проведено исследование системы гемостаза в пробах венозной крови на 1–2 и 5–7 сутки жизни.

Все новорожденные были разделены на три группы.

В первую исследуемую группу вошли 53 недоношенных младенца с очень низкой и экстремально низкой массой тела (500–1499 г) при рождении, синдромом дыхательных расстройств и врожденной пневмонией, родившихся в сроке гестации $Me=28,0$ (27,0–30,0) недель с массой тела $Me=1120,0$ (950,0–1400,0) г, длиной тела $Me=37,0$ (34,0–40,0) см, окружностью головы $Me=26,0$ (25,0–28,0) см, окружностью груди $Me=23,0$ (22,0–26,0) см. Детям данной группы в первые сутки жизни была проведена профилактика геморрагических расстройств 1% раствором менадиона натрия бисульфита (витамином К3) в дозе 1 мг/кг внутримышечно однократно.

Во второй исследуемой группе наблюдались 52 новорожденных с массой тела 500–1499 г, синдромом дыхательных расстройств и врожденной пневмонией, родившихся в сроке гестации $Me=28,0$ (27,0–29,0) недель с массой тела $Me=990,0$ (825,0–1275,0) г, длиной тела $Me=36,0$ (33,0–38,5) см, окружностью головы $Me=26,0$ (25,0–27,0) см, окружностью груди $Me=24,0$ (22,5–25,0) см. Младенцам данной группы в первые сутки жизни для профилактики геморрагических расстройств был введен 1% раствор фитоменадиона (витамин К1) в дозе 1 мг внутривенно однократно.

При оценке показателей физического развития недоношенных новорожденных исследуемых групп статистически значимых различий не выявлено.

Группу сравнения составили 50 условно здоровых недоношенных с низкой массой тела (1500–2499 г) при рождении и синдромом дыхательных расстройств, родившихся в сроке гестации $Me=35,0$ (35,0–36,0) недель с массой тела $Me=2290,0$ (2120,0–2460,0) г, длиной тела $Me=45,0$ (45,0–47,0) см, окружностью головы $Me=32,0$ (31,0–33,0) см, окружностью груди $Me=30,0$ (29,0–32,0) см.

В гемостазиограмме оценивались показатели активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), коэффициента АЧТВ (R), протромбинового времени (ПВ), протромбинового индекса по Квику (ПИ), международного нормализованного отношения (МНО), тромбинового времени (ТВ), фибриногена и D-димера.

Статистическая обработка данных выполнялась с помощью пакета программ Statistica 10 и Microsoft Excel. Различия считали статистически значимыми при $p<0,05$.

Карта обследования новорожденных детей и форма информированного согласия для выполнения исследований утверждены на заседании комиссии по медицинской этике государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя», протокол № 18 от 18.07.2017 г.

Для каждого из обследованных новорожденных получено информированное согласие законных представителей на участие в исследовании.

Результаты исследования и обсуждение. Основными заболеваниями в группе условно здоровых недоношенных новорожденных являлись: дыхательные расстройства у новорожденных (код МКБ 10: P22) у 36 (72,0%), неонатальная желтуха (код МКБ 10:

Р59) у 14 (28,0%) младенцев. В первой исследуемой группе новорожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении наблюдались: врожденная пневмония (код МКБ 10: Р23) у 53 (100%), инфекционные болезни, специфичные для перинатального периода (код МКБ 10: Р37, Р39) – у 20 (37,7%), бронхолегочная дисплазия (БЛД) (код МКБ 10: Р27.1) – у 23 (43,4%), сепсис новорожденного (код МКБ 10: Р36) – у 4 (7,5%) новорожденных. Во второй исследуемой группе врожденная пневмония регистрировалась у 52 (100%), инфекционные болезни, специфичные для перинатального периода – у 26 (50,0%), БЛД – у 32 (61,5%), сепсис новорожденного – у 8 (15,4%) младенцев.

В группе условно здоровых новорожденных регистрировались следующие виды геморрагических расстройств: внутрижелудочковые кровоизлияния (ВЖК) I степени – у 3 (6,0%) новорожденных, геморрагический синдром – у 3 (6,0%) младенцев. В первой исследуемой группе среди детей, получивших менадиона натрия бисульфит (витамин К3), ВЖК I степени наблюдались у 10 (18,9%), II степени – у 9 (17,0%), III степени – у 7 (13,2%) и IV степени – у 4 (7,5%) новорожденных, геморрагический синдром – у 15 (28,3%) младенцев. Во второй исследуемой группе среди детей, получивших фитоменадион (витамин К1), ВЖК I степени были зарегистрированы у 23 (44,2%), II степени – у 2 (3,8%), III степени – у 2 (3,8%) и IV степени – у 1 (1,9%) новорожденного, геморрагический синдром – у 17 (32,7%) младенцев.

У недоношенных новорожденных обеих исследуемых групп проведен анализ показателей свертываемости крови на 1–2 сутки жизни (таблица 1).

Таблица 1 – Сравнение показателей коагулограммы у недоношенных новорожденных исследуемых групп на 1–2 сутки жизни, Me (25%–75%)

Показатели	Первая исследуемая группа, n=53	Вторая исследуемая группа, n=52	Группа сравнения, n=50	Статистическая значимость различий
1	2	3	4	5
АЧТВ, с	50,2 (43,5–58,1)	46,2 (41,3–53,7)	38,5 (36,6–43,5)	H=33,8, p<0,001; z ₂₋₄ =5,7, p<0,001; z ₃₋₄ =4,1, p<0,001
Коэффициент R	1,8 (1,6–2,0)	1,6 (1,5–1,9)	1,4 (1,3–1,6)	H=31,7, p<0,001; z ₂₋₄ =5,5, p<0,001; z ₃₋₄ =2,5, p<0,001
ПВ, с	21,3 (19,5–23,8)	18,6 (17,1–21,9)	18,4 (17,4–19,6)	H=16,4, p<0,001; z ₂₋₃ =3,6, p=0,001; z ₂₋₄ =3,4, p=0,002
ПИ, %	48,0 (43,6–56,1)	57,5 (45,0–69,3)	64,4 (58,4–68,8)	H=23,9, p<0,001; z ₂₋₃ =3,0, p=0,009; z ₂₋₄ =4,8, p<0,001
МНО	1,7 (1,6–2,0)	1,5 (1,3–1,7)	1,4 (1,3–1,5)	H=29,3, p<0,001; z ₂₋₃ =3,2, p=0,005; z ₂₋₄ =5,4, p<0,001
ТВ, с	27,6 (23,5–30,6)	25,3 (21,6–30,0)	22,3 (20,9–23,4)	H=29,4, p<0,001; z ₂₋₄ =5,3, p<0,001; z ₃₋₄ =3,7, p<0,001
Фибриноген, г/л	1,9 (1,6–2,1)	1,8 (1,2–4,8)	2,7 (2,4–3,1)	H=28,2, p<0,001; z ₂₋₄ =5,3, p<0,001; z ₃₋₄ =3,4, p=0,002
D-димер, мкг/мл	4,3 (2,9–6,2)	3,8 (1,6–7,8)	1,5 (1,2–1,9)	H=47,6, p<0,001; z ₂₋₄ =6,4, p<0,001; z ₃₋₄ =5,5, p<0,001

У новорожденных первой и второй исследуемых групп регистрировались статистически значимо более высокие значения АЧТВ (p<0,001, p<0,001), коэффициента R (p<0,001, p<0,001), ПВ (p=0,002), МНО (p<0,001), ТВ (p<0,001, p<0,001), D-димера (p<0,001, p<0,001) на фоне низких значений ПИ (p<0,001) и фибриногена (p<0,001, p=0,002), соответственно, по сравнению с данными коагулограммы условно здоровых недоношенных. Полученные данные свидетельствуют о том, что у младенцев, получивших менадион в первые сутки жизни,

отмечалась гипокоагуляция во всех фазах свертывания крови с повышенным фибринолизом, а у недоношенных новорожденных, получивших фитоменадион, гипокоагуляция наблюдалась в первой и третьей фазах с относительной стабильностью гемостаза во второй фазе свертывания крови. При сравнении показателей между исследуемыми группами в первые сутки жизни статистически значимо более низкие значения ПВ ($p=0,001$) и МНО ($p=0,005$) на фоне более высокого ПИ ($p=0,009$) у младенцев 2-й группы подтверждает устойчивость гемостаза во второй фазе по сравнению с недоношенными 1-й группы [2–5].

У недоношенных новорожденных обеих исследуемых групп проведен анализ показателей свертываемости крови на 5–7 сутки жизни (таблица 2).

Таблица 2 – Сравнение показателей коагулограммы у недоношенных новорожденных исследуемых групп на 5–7 сутки жизни, Ме (25%–75%)

Показатели	Первая исследуемая группа, n=53	Вторая исследуемая группа, n=52	Группа сравнения, n=50	Статистическая значимость различий
1	2	3	4	5
АЧТВ, с	42,6 (39,4–46,3)	40,6 (35,9–52,6)	34,7 (33,5–35,9)	H=57,8, $p<0,001$; $z_{2-4}=7,2$, $p<0,001$; $z_{3-4}=5,7$, $p<0,001$
Коэффициент R	1,6 (1,4–1,7)	1,5 (1,3–1,9)	1,3 (1,2–1,3)	H=57,2, $p<0,001$; $z_{2-4}=7,3$, $p<0,001$; $z_{3-4}=5,5$, $p<0,001$
ПВ, с	19,7 (17,5–22,8)	16,8 (15,8–18,3)	16,6 (15,9–17,3)	H=24,3, $p<0,001$; $z_{2-3}=4,5$, $p<0,001$; $z_{2-4}=3,9$, $p<0,001$
ПИ, %	63,0 (53,2–68,1)	76,8 (63,6–89,4)	77,6 (72,7–84,2)	H=34,2, $p<0,001$; $z_{2-3}=4,9$, $p<0,001$; $z_{2-4}=5,2$, $p<0,001$
МНО	1,5 (1,4–1,7)	1,3 (1,1–1,4)	1,2 (1,1–1,2)	H=56,8, $p<0,001$; $z_{2-3}=5,2$, $p<0,001$; $z_{2-4}=7,3$, $p<0,001$; $z_{3-4}=3,7$, $p=0,001$
ТВ, с	24,7 (21,6–28,3)	21,9 (18,5–24,9)	19,6 (18,6–21,3)	H=39,2, $p<0,001$; $z_{2-3}=3,3$, $p=0,003$; $z_{2-4}=6,3$, $p<0,001$; $z_{3-4}=3,0$, $p=0,009$
Фибриноген, г/л	2,5 (2,2–3,0)	3,3 (2,2–4,6)	3,4 (3,1–3,6)	H=26,8, $p<0,001$; $z_{2-3}=3,8$, $p<0,001$; $z_{2-4}=4,9$, $p<0,001$
D-димер, мкг/мл	2,6 (2,2–3,2)	2,2 (1,5–3,5)	0,8 (0,6–1,2)	H=68,7, $p<0,001$; $z_{2-4}=7,7$, $p<0,001$; $z_{3-4}=2,5$, $p<0,001$

Статистически значимо более высокие значения АЧТВ ($p<0,001$, $p<0,001$), коэффициента R ($p<0,001$, $p<0,001$), ПВ ($p<0,001$), МНО ($p<0,001$, $p<0,001$), ТВ ($p<0,001$, $p=0,009$), D-димера ($p<0,001$, $p<0,001$) на фоне низких значений ПИ ($p<0,001$) и фибриногена ($p<0,001$) у новорожденных первой и второй исследуемых групп по сравнению с данными коагулограммы условно здоровых недоношенных указывают, что у недоношенных новорожденных первой группы к концу раннего неонатального периода отмечалась гипокоагуляция во всех фазах свертывания крови с повышенным фибринолизом, а у младенцев второй группы гипокоагуляция отмечалась в первой и в третьей фазах с относительной устойчивостью гемостаза во второй фазе свертывания крови на 5–7 сутки жизни. При сравнении данных показателей между исследуемыми группами статистически значимо более низкое ПВ ($p<0,001$), МНО ($p<0,001$) и ТВ ($p=0,003$) на фоне более высокого ПИ ($p<0,001$) и фибриногена ($p<0,001$) у младенцев, получивших фитоменадион, к концу раннего неонатального периода наблюдалось более стабильное состояние гемостаза во второй и третьей фазах свертывания крови по сравнению с недоношенными, получившими менадион [2–5].

Проведен сравнительный анализ показателей свертывания крови у недоношенных первой и второй исследуемых групп в динамике раннего неонатального периода (таблица 3).

Таблица 3 – Показатели коагулограммы у недоношенных новорожденных исследуемых групп в динамике раннего неонатального периода, Ме (25%–75%)

Показатели	Первая исследуемая группа, n=53		Вторая исследуемая группа, n=52		Статистическая значимость различий
	1–2 сутки	5–7 сутки	1–2 сутки	5–7 сутки	
1	2	3	4	5	6
АЧТВ, с	50,2 (43,5–58,1)	42,6 (39,4–46,3)	46,2 (41,3–53,7)	40,6 (35,9–52,6)	T ₂₋₃ =242,5, p<0,001; T ₄₋₅ =451,5, p=0,031
Коэффициент R	1,8 (1,6–2,0)	1,6 (1,4–1,7)	1,6 (1,5–1,9)	1,5 (1,3–1,9)	T ₂₋₃ =259,5, p<0,001; T ₄₋₅ =407,0, p=0,041
ПВ, с	21,3 (19,5–23,8)	19,7 (17,5–22,8)	18,6 (17,1–21,9)	16,8 (15,8–18,3)	T ₂₋₃ =318,5, p<0,001; T ₄₋₅ =153,5, p<0,001
ПИ, %	48,0 (43,6–56,1)	63,0 (53,2–68,1)	57,5 (45,0–69,3)	76,8 (63,6–89,4)	T ₂₋₃ =80,0, p<0,001; T ₄₋₅ =111,5, p<0,001
МНО	1,7 (1,6–2,0)	1,5 (1,4–1,7)	1,5 (1,3–1,7)	1,3 (1,1–1,4)	T ₂₋₃ =321,5, p<0,001; T ₄₋₅ =105,0, p<0,001
ТВ, с	27,6 (23,5–30,6)	24,7 (21,6–28,3)	25,3 (21,6–30,0)	21,9 (18,5–24,9)	T ₂₋₃ =357,0, p=0,002; T ₄₋₅ =286,0, p<0,001
Фибриноген г/л	1,9 (1,6–2,1)	2,5 (2,2–3,0)	1,8 (1,2–4,8)	3,3 (2,2–4,6)	T ₂₋₃ =112,5, p<0,001; T ₄₋₅ =462,0, p=0,039
D-димер, мкг/мл	4,3 (2,9–6,2)	2,6 (2,2–3,2)	3,8 (1,6–7,8)	2,2 (1,5–3,5)	T ₂₋₃ =179,0, p<0,001; T ₄₋₅ =436,5, p=0,021

В динамике раннего неонатального периода у недоношенных новорожденных первой и второй исследуемых групп с врожденной пневмонией регистрировались статистически значимое снижение АЧТВ (p<0,001, p=0,031), коэффициента R (p<0,001, p=0,041), ПВ (p<0,001, p<0,001), МНО (p<0,001, p<0,001), ТВ (p=0,002, p<0,001), D-димера (p<0,001, p=0,021) на фоне повышения ПИ (p<0,001, p<0,001) и фибриногена (p<0,001, p=0,039) соответственно, что свидетельствует о процессах стабилизации и начальных этапах восстановления свертывающей и противосвертывающей систем гемостаза к концу раннего неонатального периода [3, 4].

По данным отношения шансов, доля внутрижелудочковых кровоизлияний у недоношенных новорожденных первой и второй исследуемых групп как в общем количестве (OR=20,43 (14,37–29,04), OR=18,28 (12,94–25,81)), так и I-II степени (OR=8,75 (6,45–11,88), OR=14,51 (10,46–20,11)) соответственно, была статистически значимо больше, чем в группе условно здоровых недоношенных детей. Частота ВЖК III-IV степени у недоношенных новорожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела, получивших фитоменадион в первые сутки после рождения, была статистически значимо ниже (OR=4,28 (3,01–6,08)), чем у младенцев, получивших менадион в аналогичный период времени. ВЖК III-IV степени у условно здоровых новорожденных не регистрировались.

По результатам отношения рисков, недоношенные дети с очень низкой и экстремально низкой массой тела, профилактически получившие фитоменадион, имели статистически значимо меньший (RR=1,70 (1,20–2,42)) риск развития тяжелых внутрижелудочковых кровоизлияний III-IV степени, чем недоношенные новорожденные с аналогичными анатомо-физиологическими параметрами, но получившие менадион.

Геморрагические расстройства у недоношенных новорожденных обеих исследуемых групп встречались статистически значимо чаще (OR=6,18 (4,52–8,46),

OR=7,61 (5,57–10,38)), чем у новорожденных группы сравнения, без статистически значимых различий между первой и второй исследуемыми группами.

Выводы:

1. Статистически значимо более низкие значения протромбинового времени, международного нормализованного отношения и тромбинового времени на фоне высокого протромбинового индекса и фибриногена у недоношенных новорожденных, получивших фитоменадион, свидетельствуют о более стабильном функционировании системы гемостаза и менее выраженной гипокоагуляции во второй и относительно в третьей фазах свертывания крови в раннем неонатальном периоде по сравнению с младенцами, получившими менадион.

2. По данным отношения шансов, доля внутрижелудочковых кровоизлияний и геморрагических расстройств у недоношенных новорожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела и врожденной пневмонией была статистически значимо больше, чем в группе условно здоровых недоношенных детей. При этом доля внутрижелудочковых кровоизлияний III-IV степени у недоношенных новорожденных второй исследуемой группы, получивших фитоменадион, была статистически значимо меньше, чем у младенцев первой исследуемой группы, получивших менадион.

3. По результатам отношения рисков недоношенные дети с очень низкой и экстремально низкой массой тела и врожденной пневмонией, получившие профилактически фитоменадион, имели статистически значимо меньший риск развития тяжелых внутрижелудочковых кровоизлияний, чем недоношенные новорожденные с аналогичными анатомо-физиологическими параметрами, но получившие менадион.

Литература

1. Prevention of Vitamin K Deficiency Bleeding in Newborn Infants: A Position Paper by the ESPGHAN Committee on Nutrition [Электронный ресурс]. – Режим доступа: https://journals.lww.com/jpgn/FullText/2016/07000/Prevention_of_Vitamin_K_Deficiency_Bleeding_in.26.aspx. Дата доступа: 117.07.2020.
2. Об утверждении клинических протоколов диагностики, реанимации и интенсивной терапии в неонатологии: приказ Мин. здрав. Респ. Беларусь, 28 янв. 2011г., №81.
3. Володин, Н.Н Детские болезни. Т. 1. Неонатология / [под ред. Н. Н. Володина, Ю. Г. Мухиной, А. И. Чубаровой]. – М. : Издательство «Династия», 2011. – 512 с.
4. Шабалов, Н.П. Неонатология: Учеб. пособие : В 2 т. / Н. П. Шабалов. – Т. I. – 3-е изд., испр. и доп. – М. : МЕД пресс-информ, 2004. – 608 с.

PREVENTION OF HEMORRHAGIC DISORDERS AND FEATURES OF HEMOSTASIS IN PREMATURE NEWBORNS WITH VERY LOW AND EXTREMELY LOW BODY WEIGHT AND CONGENITAL PNEUMONIA IN THE EARLY NEONATAL PERIOD

Harachka A.N., Sukalo A.V.

*Belarusian State Medical University,
Minsk, Republic of Belarus*

Summary. The analysis of coagulogram indicators and clinical manifestations of hemostatic disorders in the early neonatal period in 155 premature newborns was performed. Preterm infants with very low and extremely low body weight and congenital pneumonia were given prevention of hemorrhagic disorders with group K vitamins. It was found that in premature newborns with very low and extremely low body weight and congenital pneumonia receiving phytomenadion, the frequency of registered intraventricular hemorrhages of III-IV degrees and the risk of their development were statistically significantly lower than in premature newborns with similar anatomical and physiological parameters, but who received menadion.

Keywords: newborns, congenital pneumonia, hemostasis, menadion, phytomenadion.

Поступила 28.09.2020

ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ФАКТОРОВ, АССОЦИИРОВАННЫХ С РАЗВИТИЕМ ВРОЖДЕННОЙ ПНЕВМОНИИ У НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ С НИЗКОЙ МАССОЙ ТЕЛА, ПО РЕЗУЛЬТАТАМ АНАЛИЗА ОТНОШЕНИЯ ШАНСОВ

Горячко А.Н., Сукало А.В.

*УО «Белорусский государственный медицинский университет»,
г. Минск, Республика Беларусь*

Резюме. Проведен сравнительный анализ пренатальных и постнатальных факторов у 171 новорожденного в первые трое суток жизни. Установлены наиболее значимые факторы, ассоциированные с развитием врожденной пневмонии у недоношенных новорожденных с низкой массой тела: из акушерско-гинекологического и соматического анамнеза матери – неразвивающаяся беременность OR=13,46 (10,11–17,91); осложнения беременности – синдром задержки развития плода OR=11,56 (8,70–15,35); по результатам исследования плаценты – наличие воспалительных изменений в плаценте OR=11,98 (8,84–16,23); по результатам клинических проявлений и лабораторных исследований в первые 72 часа жизни – наличие тяжелой дыхательной недостаточности OR=21,25 (15,69–28,77).

Ключевые слова: врожденная пневмония, факторы, недоношенные, плацента, отношения шансов.

Введение. Преждевременные роды являются основной причиной смерти детей в возрасте до пяти лет. В 184 странах этот показатель варьируется в диапазоне 5–18% от числа рожденных детей. По данным Всемирной организации здравоохранения ежегодно в мире рождается до 15 миллионов недоношенных младенцев, из них умирает до одного миллиона. Выжившие дети часто имеют осложнения со стороны центральной нервной системы, органов зрения и слуха, что приводит к инвалидности и значительному ухудшению качества жизни [1].

Цель работы: определить значимость факторов, ассоциированных с развитием врожденной пневмонии у недоношенных новорожденных с низкой массой тела, по результатам анализа отношения шансов.

Материалы и методы исследования. Проведено комплексное обследование 171 новорожденного, которые находились на выхаживании и лечении в педиатрическом отделении для новорожденных детей, педиатрическом отделении для недоношенных новорожденных и родильном физиологическом отделении ГУ «РНПЦ «Мать и дитя» в период с 2017 по 2019 гг.

Тип исследования – случай-контроль. Все новорожденные были разделены на три группы.

Исследуемую группу составили 55 новорожденных с низкой массой тела (1500–2499 г) при рождении, синдромом дыхательных расстройств и врожденной пневмонией. Младенцы родились в сроке гестации Me=35,0 (33,0–36,0) недель с массой тела Me=2080,0 (1870,0–2420,0) г, длиной тела Me=45,0 (42,0–46,0) см, окружностью головы Me=31,0 (31,0–33,0) см, окружностью груди Me=30,0 (28,0–31,0) см.

Критериями постановки диагноза «врожденная пневмония» являлись: клинические и лабораторные данные, наличие инфильтративных теней на рентгенограмме легких в первые 72 часа жизни. Критерии исключения: наличие хромосомной патологии и генетических заболеваний, антенатально выявленные пороки развития, рождение в результате применения вспомогательных репродуктивных технологий.

В контрольную группу вошло 63 здоровых доношенных новорожденных, родившихся в сроке гестации $Me=39,0$ (39,0–40,0) недель с массой тела $Me=3370,0$ (3250,0–3620,0) г, длиной тела $Me=52,0$ (52,0–53,0) см, окружностью головы $Me=35,0$ (34,0–36,0) см, окружностью груди $Me=34,0$ (33,0–34,0) см.

В группе сравнения наблюдались 53 условно здоровых недоношенных младенцев с низкой массой тела (1500–2499 г) при рождении и синдромом дыхательных расстройств. Новорожденные родились в сроке гестации $Me=35,0$ (35,0–36,0) недель с массой тела $Me=2300,0$ (2140,0–2400,0) г, длиной тела $Me=45,0$ (45,0–47,0) см, окружностью головы $Me=32,0$ (31,0–33,0) см, окружностью груди $Me=30,0$ (29,0–32,0) см.

При оценке показателей физического развития недоношенных младенцев с низкой массой тела исследуемой группы и группы сравнения статистически значимых различий не выявлено.

Проведен анализ анамнестических данных матерей обследованных детей: возраст, количество и исходы предыдущих беременностей, наличие гинекологических заболеваний и экстрагенитальной патологии, особенности течения беременности и родов.

Во всех случаях после родов проводилось макроскопическое исследование последа с целью выявления дефектов материнской поверхности. В дальнейшем послед направлялся в учреждение здравоохранения «Городское клиническое патологоанатомическое бюро» г. Минска для гистологического исследования.

Средний возраст матерей новорожденных исследуемой группы составил $30,6 \pm 4,94$ (29,2–31,9) лет, возраст женщин группы сравнения – $30,7 \pm 5,71$ (29,1–32,3) лет, в контрольной группе – $31,0 \pm 4,75$ (29,8–32,1). Статистически значимых различий между группами не выявлено.

Статистическая обработка данных выполнялась с помощью пакета программ Statistica 10 и Microsoft Excel. Нормальность распределения количественных признаков оценивалась тестами Колмогорова-Смирнова и Лиллиефорса. При нормальном распределении величин рассчитывалось среднее и его среднеквадратичное отклонение ($M \pm SD$) с указанием доверительного интервала ($\pm 95,5\%$ ДИ), критерий Стьюдента (t). При отличном от нормального – медиана (Me) и интерквартильный размах (25%–75%), критерий Манна-Уитни (U). Для определения статистически значимых различий качественных величин использовался метод хи-квадрат Пирсона (χ^2), уточняющий критерий с поправкой Йетса (χ^2_{Y}) или точный критерий Фишера (F), уточняющий критерий – Фишер двусторонний (Fдв). При статистически значимых различиях проводился расчет отношения шансов (OR) с доверительным интервалом ($\pm 95,5\%$ ДИ). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования и обсуждение. При оценке 10 факторов акушерско-гинекологического и соматического анамнеза матерей новорожденных исследуемой группы в сопоставлении с данными группы сравнения и контрольной группы доля женщин с неразвивающейся беременностью (OR=13,46 (10,11–17,91); OR=32,72 (24,76–43,22)) и самопроизвольным выкидышем (OR=3,79 (2,69–5,35); OR=19,19 (14,57–25,26)) была статистически значимо больше (таблица 1).

Таблица 1 – Исходы предыдущих беременностей и экстрагенитальная патология матерей новорожденных обследованных групп, абс. (%)

Факторы	Группы			Статистическая значимость различий	OR ($\pm 95,5$ ДИ)
	Исследуемая n=55	Сравнения n=53	Контроля n=63		
1	2	3	4	5	6
Неразвивающаяся беременность	19 (34,5)	2 (3,8)	1 (1,6)	$F_{ДВ2-3}=0,15$, $p_{2-3}<0,001$; $F_{ДВ2-4}=0,19$, $p_{2-4}<0,001$	$OR_{2-3}=13,46$ (10,11–17,91); $OR_{2-4}=32,72$ (24,76–43,22)
Самопроизвольный выкидыш	13 (23,6)	4 (7,5)	1 (1,6)	$F_{ДВ2-3}=0,05$, $p_{2-3}=0,033$; $F_{ДВ2-4}=0,12$, $p_{2-4}<0,001$	$OR_{2-3}=3,79$ (2,69–5,35); $OR_{2-4}=19,19$ (14,57–25,26)

Среди 11 анализируемых осложнений настоящей беременности матерей новорожденных исследуемой группы по сравнению с матерями младенцев из группы условно здоровой и группы контроля статистически значимо чаще наблюдался синдром задержки развития плода ($OR=11,56$ (8,70–15,35)), хроническая фетоплацентарная недостаточность ($OR=3,47$ (2,48–4,87); $OR=38,29$ (28,78–50,91)), угроза прерывания беременности ($OR=2,73$ (1,76–4,23); $OR=3,96$ (2,51–6,25)) (таблица 2).

Таблица 2 – Факторы, осложнившие течение беременности матерей новорожденных обследованных групп, абс. (%)

Факторы	Группы			Статистическая значимость различий	OR ($\pm 95,5$ ДИ)
	Исследуемая n=55	Сравнения n=53	Контроля n=63		
1	2	3	4	5	6
Синдром задержки развития плода	10 (18,2)	1 (1,8)	0 (0,0)	$F_{2-3}=0,07$, $p_{2-3}=0,005$	$OR_{2-3}=11,56$ (8,70–15,35)
Хроническая фетоплацентарная недостаточность	21 (38,2)	8 (15,1)	1 (1,6)	$\chi^2_{й2-3}=6,20$, $p_{2-3}=0,013$; $F_{ДВ2-4}=0,22$, $p_{2-4}<0,001$	$OR_{2-3}=3,47$ (2,48–4,87); $OR_{2-4}=38,29$ (28,78–50,91)
Угроза прерывания беременности	39 (70,9)	25 (47,2)	24 (38,1)	$\chi^2_{й2-3}=5,36$, $p_{2-3}=0,021$; $\chi^2_{й2-4}=11,42$, $p_{2-4}<0,001$	$OR_{2-3}=2,73$ (1,76–4,23); $OR_{2-4}=3,96$ (2,51–6,25)

Проведен сравнительный анализ 114 постнатальных факторов, ассоциированных с развитием врожденной пневмонии у недоношенных новорожденных с низкой массой тела.

У 32 (58,2%) матерей недоношенных новорожденных с врожденной пневмонией по сравнению с 3 (5,7%) группы сравнения и 3 (3,2%) матерями контрольной группы статистически значимо чаще выявлены воспалительные изменения в плаценте ($OR=11,98$ (8,84–16,23); $OR=21,92$ (16,18–29,68)) соответственно. По данным гистологического исследования плаценты доля женщин исследуемой группы с серозными изменениями в плаценте ($OR=6,25$ (4,58–8,25); $OR=11,44$ (8,50–15,39)) была статистически значимо больше. Гнойно-некротических изменений в плаценте у матерей группы сравнения ($F=0,08$, $p=0,004$) и контрольной группы в период обследования не выявлено (таблица 3).

Таблица 3 – Морфологические изменения в плаценте у матерей новорожденных обследованных групп, абс. (%)

Факторы	Группы			Статистическая значимость различий	OR ($\pm 95,5$ ДИ)
	Исследуемая n=55	Сравнения n=53	Контроля n=63		
1	2	3	4	5	6
Без особенностей	11 (20,0)	19 (35,8)	54 (85,7)	–	–
Изменения не-воспалительного характера	21 (38,2)	31 (58,5)	7 (11,1)	–	–
Изменения воспалительного характера:					
а.серозные изменения;	23 (41,8)	3 (5,7)	2 (3,2)	$F_{ДВ2-3}=0,18$, $p_{2-3}<0,001$; $F_{ДВ2-4}=0,22$, $p_{2-4}<0,001$	$OR_{2-3}=11,98$ (8,84–16,23); $OR_{2-4}=21,92$ (16,18–29,68)
б.Гнойно-некротические изменения	15 (27,3)	3 (5,7)	2 (3,2)	$F_{ДВ2-3}=0,08$, $p_{2-3}=0,004$; $F_{ДВ2-4}=0,12$, $p_{2-4}<0,001$	$OR_{2-3}=6,25$ (4,58–8,25); $OR_{2-4}=11,44$ (8,50–15,39)
	8 (14,5)	0 (0,0)	0 (0,0)	$F_{2-3}=0,08$, $p_{2-3}=0,004$	–

По данным литературы, осложненное соматической или акушерской патологией течение беременности приводит к хронической внутриутробной гипоксии плода и асфиксии, вызывая патологический ацидоз, повреждающий лёгкие, что в сочетании с инфекционными процессами у матери и воспалительными изменениями в плаценте служит предрасполагающими факторами возникновения врожденной пневмонии у новорожденных [2–4].

Проведен анализ клинических проявлений и лабораторных данных в первые 72 часа жизни новорожденного ребенка.

При анализе оценки по шкале Апгар у 14 (25,5%) недоношенных новорожденных исследуемой группы по сравнению с 6 (11,3%) младенцами группы сравнения в первые минуты жизни отмечалась умеренная асфиксия, что не имело статистически значимых различий. У здоровых доношенных группы контроля случаи асфиксии не зарегистрированы.

Осложнением врожденной пневмонии у всех детей исследуемой группы являлась дыхательная недостаточность (ДН) I степени – у 12 (21,8%), II степени – у 18 (32,7%) и III степени – у 25 (45,5%) младенцев. В группе сравнения: ДН I степени наблюдалась у 34 (64,2%), II степени – у 11 (20,8%) и III степени – у 2 (3,8%) младенцев, 6 (11,3%) недоношенных новорожденных ДН не имели. В контрольной группе ДН I степени на первые сутки отмечалась у 2 доношенных новорожденных. Таким образом, доля недоношенных детей исследуемой группы имеющих ДН III степени была статистически значимо больше, чем в группе условно здоровых новорожденных ($F=0,23$, $p<0,001$, $OR=21,25$ (15,69–28,77)).

В связи с тяжестью состояния, 23 (41,8%) младенцам с врожденной пневмонией в первые сутки жизни проводилась искусственная вентиляция легких (ИВЛ), что статистически более часто, чем у 5 (9,4%) новорожденным группы сравнения ($\chi^2=14,74$, $p<0,001$, $OR=6,90$ (5,01–9,49)) и 0 (0,0%) младенцам группы контроля. На фоне проводимой ИВЛ 21 (38,2%) недоношенному младенцу потребовалось введение сурфактантсодержащих лекарственных средств ($F=0,23$, $p<0,001$). Дети группы сравнения и контрольной группы в данном виде лечения не нуждались.

Проведен сравнительный анализ гематологических показателей в первые трое суток жизни. По данным биохимических показателей у новорожденных исследуемых групп статистически значимых различий не выявлено. В анализе периферической

крови у младенцев исследуемой группы по сравнению с группой условно здоровых регистрировались статистически значимо более низкие уровни эритроцитов ($p=0,025$), на фоне более высоких значений среднего объема эритроцита ($p=0,014$) и среднего содержания гемоглобина в эритроците ($p<0,001$).

По результатам отношения шансов и доверительного интервала составлена таблица значимости пренатальных и постнатальных факторов, ассоциированных с развитием врожденной пневмонии у недоношенных новорожденных с низкой массой тела (таблица 5).

Таблица 5 – Диагностическая значимость факторов, ассоциированных с развитием врожденной пневмонии у недоношенных новорожденных с низкой массой тела

Факторы	OR ($\pm 95,5$ ДИ)
Дыхательная недостаточность III степени	OR=21,25 (15,69–28,77)
Неразвивающаяся беременность в анамнезе	OR=13,46 (10,11–17,91)
Воспалительные изменения в плаценте	OR=11,98 (8,84–16,23)
Синдром задержки развития плода	OR=11,56 (8,70–15,35)
Серозные изменения в плаценте	OR=6,25 (4,58–8,25)
Самопроизвольный выкидыш в анамнезе	OR=3,79 (2,69–5,35)
Хроническая фетоплацентарная недостаточность	OR=3,47 (2,48–4,87)
Угроза прерывания беременности	OR=2,73 (1,76–4,23)

Полученные данные совпадают с клиническими рекомендациями Российского общества неонатологов, использующих в качестве вспомогательных критериев диагностики врожденной пневмонии такие факторы, как: у матери – неразвивающаяся беременность, выкидыши, воспалительные заболевания органов мочевой и половой систем, наличие воспалительных изменений в плаценте; у новорожденного – наличие респираторных расстройств, особенно требующих проведения дополнительной оксигенотерапии и введения сурфактантсодержащих лекарственных средств [5].

Выводы:

1. В результате проведенного исследования установлены наиболее значимые факторы, ассоциированные с развитием врожденной пневмонии у недоношенных новорожденных с низкой массой тела: из акушерско-гинекологического и соматического анамнеза матери – неразвивающаяся беременность; осложнения беременности – синдром задержки развития плода; по результатам исследования плаценты – наличие воспалительных изменений в плаценте; по результатам клинических проявлений и лабораторных данных в первые 72 часа жизни – наличие тяжелой дыхательной недостаточности.

Литература

1. Преждевременные роды / Информационный бюллетень ВОЗ – 19 февраля 2018 г. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/preterm-birth>. Дата доступа: 07.07.2020.
2. Шабалов, Н.П. Неонатология: Учеб. пособие : В 2 т. / Н.П. Шабалов. – Т. I. – 3-е изд., испр. и доп. – М. : МЕД пресс-информ, 2004. – 608 с.
3. Risk of Early-Onset Neonatal Infection with Maternal Infection or Colonization: A Global Systematic Review and Meta-Analysis / M. Santosham [et al.] // PLoS Medicine. – 2013. – Vol.10, № 8. – P. 81–89.
4. Caserta, M.T. Overview of Neonatal Infections / M.T. Caserta // Merck Sharp & Dohme Corp. – 2016. – № 1. – P. 1–7.
5. Врожденная пневмония (клинические рекомендации) / А.Г. Антонов, Е.Н. Байбарина, Е.Н.Балашов [и др.] [под ред. Д.Д. Дегтярева] // Неонатология. Новости, мнения, обучение. Журнал для непрерывного медицинского образования врачей. – Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа». – 2017. – № 4 (18). – С. 133–148.

**DIAGNOSTIC SIGNIFICANCE OF FACTORS ASSOCIATED
WITH THE DEVELOPMENT OF CONGENITAL PNEUMONIA
IN PREMATURE INFANTS WITH LOW BODY WEIGHT, BASED
ON THE RESULTS OF THE ODDS RATIO**

Harachka A.N., Sukalo A.V.

*Belarusian State Medical University,
Minsk, Republic of Belarus*

Summary. A comparative analysis of prenatal and postnatal factors was performed in 171 newborns in the first three days of life. The most significant factors associated with the development of congenital pneumonia in premature newborns with low body weight were established: from the obstetric-gynecological and somatic anamnesis of the mother's life – undeveloped pregnancy OR=13,46 (10,11–17,91); from pregnancy complications – intrauterine growth restriction OR=11,56 (8,70–15,35); according to the results of the placenta study – the presence of inflammatory changes in the placenta OR=11,98 (8,84–16,23); according to the results of clinical manifestations and laboratory data in the first 72 hours of life – the presence of severe respiratory failure OR=21,25 (15,69–28,77).

Key words: congenital pneumonia, factors, prematurity, placenta, odds ratio.

Поступила 28.09.2020

**ЗНАЧИМОСТЬ ФАКТОРОВ, АССОЦИИРОВАННЫХ С РАЗВИТИЕМ
ВРОЖДЕННОЙ ПНЕВМОНИИ У НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ
С ОЧЕНЬ НИЗКОЙ И ЭКСТРЕМАЛЬНО НИЗКОЙ МАССОЙ ТЕЛА,
ПО РЕЗУЛЬТАТАМ АНАЛИЗА ОТНОШЕНИЯ ШАНСОВ**

Горячко А.Н., Сукало А.В.

*УО «Белорусский государственный медицинский университет»,
г. Минск, Республика Беларусь*

Резюме. Проведен сравнительный анализ пренатальных и постнатальных факторов у 168 новорожденных в первые 72 часа жизни. Наиболее значимыми факторами, ассоциированными с развитием врожденной пневмонии у недоношенных новорожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела явились: осложнения беременности – изменение объема околоплодных вод OR=5,70 (4,76–6,82); по результатам исследования плаценты – наличие воспалительных изменений в плаценте OR=11,98 (8,84–16,23); из клинических проявлений – наличие тяжелой дыхательной недостаточности OR=21,25 (15,69–28,77) и гемодинамические нарушения кровообращения с гипотензией OR=16,54 (11,02–24,81), по результатам лабораторных исследований в первые 72 часа жизни – изменение абсолютного количества лейкоцитов OR=9,15 (7,78–10,75) в крови.

Ключевые слова: врожденная пневмония, факторы, недоношенные новорожденные, плацента, отношения шансов.

Введение. Ведущей причиной в статистике неонатальной смертности является пневмония новорожденного. В 2019 году Европейская ассоциация перинатальной медицины опубликовала данные по заболеваемости и смертности новорожденных. В мире ежегодно от пневмонии умирает от 750 тыс. до 1,2 млн. новорожденных, что составляет 10 % мировой статистики причин детской смертности [1].

Основным критерием диагностики пневмонии новорожденного является наличие инфильтративных теней на рентгенограмме легких в первые трое суток жизни. У недоношенных новорожденных в первые дни жизни под рентгенологической картиной «белых легких» респираторного дистресс-синдрома часто скрывается наличие пневмонии или имеются признаки, аналогичные таковым при врожденной пневмонии, что не позволяет вовремя распознать заболевание [2].

Цель работы: определить значимость факторов, ассоциированных с развитием врожденной пневмонии у недоношенных новорожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела, по результатам анализа отношения шансов.

Материалы и методы исследования. Проведено комплексное обследование 168 новорожденных, находившихся на лечении и выхаживании в отделении анестезиологии и реанимации (с палатами для новорожденных детей) и педиатрическом отделении для недоношенных новорожденных ГУ «РНПЦ «Мать и дитя». Дети поступали на лечение и выхаживание в ГУ РНПЦ «Мать и дитя» из 22 роддомов и отделений анестезиологии и реанимации учреждений здравоохранения Республики Беларусь в период с 2017 по 2019 г.

Тип исследования – случай-контроль. Все новорожденные были разделены на две группы.

Исследуемую группу составили 113 новорожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела (500–1499 г) при рождении, синдромом дыхательных расстройств и врожденной пневмонией. Младенцы родились в сроке гестации $Me=28,0$ (27,0–30,0) недель, массой тела $Me=990,0$ (880,0–1350,0) г, длиной тела $Me=36,0$ (34,0–39,0) см, окружностью головы $Me=26,0$ (25,0–28,0) см, окружностью груди $Me=23,0$ (22,0–25,0) см.

В связи с невозможностью набрать группу условно здоровых недоношенных с очень низкой и экстремально низкой массой тела, в качестве группы сравнения были взяты 55 новорожденных с низкой массой тела (1500–2499 г) при рождении, синдромом дыхательных расстройств и врожденной пневмонией. Младенцы родились в сроке гестации $Me=35,0$ (33,0–36,0) недель, массой тела $Me=2080,0$ (1870,0–2420,0) г, длиной тела $Me=45,0$ (42,0–46,0) см, окружностью головы $Me=31,0$ (31,0–33,0) см, окружностью груди $Me=30,0$ (28,0–31,0) см.

Критериями постановки диагноза «врожденная пневмония» являлись: клинические и лабораторные данные, наличие инфильтративных теней на рентгенограмме легких в первые 72 часа жизни. Критерии исключения: наличие хромосомной патологии и генетических заболеваний, антенатально выявленные пороки развития, рождение в результате применения вспомогательных репродуктивных технологий.

Проведен анализ анамнестических данных матерей обследованных детей: возраст, количество и исходы предыдущих беременностей, наличие гинекологических заболеваний и экстрагенитальной патологии, особенности течения беременности и родов.

Во всех случаях после родов проводилось макроскопическое исследование последа с целью выявления дефектов материнской поверхности. В дальнейшем послед направлялся в учреждение здравоохранения «Городское клиническое патологоанатомическое бюро» г. Минска для гистологического исследования.

Средний возраст матерей новорожденных исследуемой группы составил $31,9 \pm 5,14$ (30,9–32,9) лет, возраст женщин группы сравнения – $30,6 \pm 4,94$ (29,2–31,9) лет. Статистически значимых различий между группами не выявлено.

Статистическая обработка данных выполнялась с помощью пакета программ Statistica 10 и Microsoft Excel. Нормальность распределения количественных признаков оценивалась тестами Колмогорова-Смирнова и Лиллиефорса. При нормальном распределении величин рассчитывалось среднее и его среднеквадратичное отклонение

($M \pm SD$) с указанием доверительного интервала ($\pm 95,5\%$ ДИ), критерий Стьюдента (t). При отличном от нормального – медиана (Me) и интерквартильный размах ($25\%–75\%$), критерий Манна-Уитни (U). Для определения статистически значимых различий качественных величин использовался метод хи-квадрат Пирсона (χ^2) или точный критерий Фишера. При статистически значимых различиях проводился расчет отношения шансов (OR) с доверительным интервалом ($\pm 95,5\%$ ДИ). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования и обсуждение. При оценке 10 факторов акушерско-гинекологического и соматического анамнеза матерей новорожденных исследуемой группы и группы сравнения статистически значимых различий между факторами не выявлено.

Среди 11 анализируемых осложнений настоящей беременности у 20 (17,7%) матерей новорожденных исследуемой группы по сравнению с 2 (3,6%) матерями из группы сравнения статистически значимо чаще наблюдалось изменение объема околоплодных вод (мало- или многоводие) ($F=0,038$, $p=0,007$, $OR=5,70$ (4,76–6,82)).

По клиническим рекомендациям Российского общества неонатологов проведен сравнительный анализ 141 постнатального фактора, ассоциированного с развитием врожденной пневмонии у недоношенных новорожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении [3].

У 69 (61,1%) матерей исследуемой группы по сравнению с 23 (41,8%) женщинами группы сравнения статистически значимо чаще были выявлены воспалительные изменения в плаценте ($OR=2,18$ (1,74–2,73)) (таблица 1).

Таблица 1 – Морфологические изменения в плаценте у матерей новорожденных обследованных групп, абс. (%)

Факторы	Группы		Статистическая значимость различий	OR ($\pm 95,5$ ДИ)
	Исследуемая $n=113$	Сравнения $n=55$		
1	2	3	5	6
Без особенностей	4 (3,5)	11 (20,0)	–	–
Изменения невоспалительного характера	40 (35,4)	21 (38,2)	–	–
Изменения воспалительного характера:	69 (61,1)	23 (41,8)	$\chi^2=5,53$, $p=0,019$;	$OR=2,18$ (1,74–2,73)
а.серозные изменения;	38 (33,6)	15 (27,3)	–	–
б.гноино-некротические изменения	31 (27,4)	8 (14,5)	–	–

Воспалительный процесс у матери во время беременности приводит к хронической внутриутробной гипоксии плода и асфиксии в родах, вызывая патологический ацидоз, повреждающий лёгкие, что в сочетании с инфекцией может служить предрасполагающим фактором возникновения врожденной пневмонии у новорожденных [4, 5].

Проведен анализ клинических проявлений и лабораторных данных в первые 72 часа жизни новорожденного ребенка.

При анализе оценки по шкале Апгар у 102 (90,3%) недоношенных новорожденных исследуемой группы по сравнению с 14 (25,5%) младенцами группы сравнения статистически значимо чаще в первые минуты жизни регистрировалась асфиксия ($\chi^2=72,71$, $p < 0,001$, $OR=27,16$ (15,99–46,07)).

У недоношенных новорожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела по сравнению с младенцами с низкой массой тела в большинстве случаев регистрировалась дыхательная недостаточность (ДН) III степени (у 111 (98,2%)

новорожденных исследуемой группы против 25 (45,5%) младенцев группы сравнения ($F=0,40$, $p<0,001$, $OR=66,6$ (17,36–255,29)) и гемодинамические нарушения кровообращения с гипотензией, потребовавшей использования кардиотонической терапии (у 96 (85,0%) новорожденных исследуемой группы против 14 (25,5%) младенцев группы сравнения ($\chi^2=57,94$, $p<0,001$, $OR=16,54$ (11,02–24,81))).

Проведен сравнительный анализ гематологических показателей новорожденных в первые трое суток жизни. В анализе периферической крови младенцев исследуемой группы по сравнению с группой сравнения статистически значимо чаще наблюдались изменения содержания лейкоцитов (лейкопения или лейкоцитоз) ($OR=9,15$ (7,78–10,75)), абсолютного количества нейтрофилов (нейтропения и нейтрофилез) ($OR=8,27$ (6,95–9,82)), сдвиг нейтрофильного индекса ($OR=6,41$ (5,39–7,62)), тромбоцитопения ($OR=4,20$ (3,49–5,05)).

В биохимических показателях крови статистически значимо чаще у новорожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела по сравнению с группой сравнения регистрировался высокий уровень С-реактивного белка ($OR=3,10$ (2,55–3,75)).

По данным кислотно-основного состояния недоношенных исследуемой группы статистически значимо чаще отмечались высокие значения лактата сыворотки крови по сравнению с младенцами с низкой массой тела ($OR=7,42$ (5,13–10,73)) (таблица 2).

Таблица 2 – Гематологические показатели новорожденных в первые трое суток жизни, абс. (%)

Показатели	Группы		Статистическая значимость различий	OR ($\pm 95,5$ ДИ)
	Исследуемая n=113	Сравнения n=55		
1	2	3	5	6
Лейкоциты $\times 10^9/\text{л}$ ($<5 \times 10^9/\text{л}$ или $>30 \times 10^9/\text{л}$): а. лейкопения $<5 \times 10^9/\text{л}$; б. лейкоцитоз $>30 \times 10^9/\text{л}$	29 (25,7) 15 (13,3) 14 (12,4)	2 (3,6) 0 (0,0) 2 (3,6)	$F=0,07$, $p<0,001$ $F=0,05$, $p=0,002$ –	$OR=9,15$ (7,78–10,75) – –
Абсолютное количество нейтрофилов ($<1,1 \times 10^9/\text{л}$ или $>20 \times 10^9/\text{л}$): а. нейтропения $<1,1 \times 10^9/\text{л}$; б. нейтрофилез $>20 \times 10^9/\text{л}$	15 (13,3) 11 (9,7) 4 (3,5)	1 (1,8) 0 (0,0) 1 (1,8)	$F=0,03$, $p=0,012$ $F=0,03$, $p=0,011$ –	$OR=8,27$ (6,95–9,82) – –
Нейтрофильный индекс	22 (19,5)	2 (3,6)	$F=0,05$, $p=0,003$	$OR=6,41$ (5,39–7,62)
Тромбоцитопения $<150 \times 10^9/\text{л}$	28 (24,8)	4 (7,3)	$F=0,04$, $p=0,004$	$OR=4,20$ (3,49–5,05)
С-реактивный белок $>6 \text{мг/л}$	39 (34,5)	8 (14,5)	$\chi^2=7,32$, $p=0,007$	$OR=3,10$ (2,55–3,75)
Лактат сыворотки $>2 \text{ммоль/л}$	94 (83,2)	22 (40)	$\chi^2=32,28$, $p<0,001$	$OR=7,42$ (5,13–10,73)

По результатам отношения шансов и доверительного интервала составлена таблица значимости пренатальных и постнатальных факторов, ассоциированных с развитием врожденной пневмонии у недоношенных новорожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела (таблица 3).

Таблица 3 – Диагностическая значимость факторов, ассоциированных с развитием врожденной пневмонии у недоношенных новорожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела

Факторы	OR ($\pm 95,5$ ДИ)
Дыхательная недостаточность III степени	OR=66,6 (17,36–255,29)
Асфиксия	OR=27,16 (15,99–46,07)
Гемодинамические нарушения кровообращения с гипотензией	OR=16,54 (11,02–24,81)
Изменение абсолютного количества лейкоцитов (лейкопения или лейкоцитоз)	OR=9,15 (7,78–10,75)
Изменение абсолютного количества нейтрофилов (нейтропения или нейтрофилез)	OR=8,27 (6,95–9,82)
Лактат сыворотки	OR=7,42 (5,13–10,73)
Сдвиг нейтрофильного индекса	OR=6,41 (5,39–7,62)
Изменение объема околоплодных вод (мало- или многоводие)	OR=5,70 (4,76–6,82)
Тромбоцитопения	OR=4,20 (3,49–5,05)
C-реактивный белок	OR=3,10 (2,55–3,75)
Воспалительные изменения в плаценте	OR=2,18 (1,74–2,73)

Полученные данные совпадают с клиническими рекомендациями Российского общества неонатологов, использующих в качестве вспомогательных критериев диагностики врожденной пневмонии такие факторы: у матери – воспалительные изменения в плаценте; у новорожденного – наличие респираторных расстройств, особенно требующих проведения дополнительной оксигенотерапии, лабораторных признаков инфекционного процесса в виде лейкопении или лейкоцитоза, изменение абсолютного количества нейтрофилов, тромбоцитопении, повышение уровней маркеров воспаления, метаболический ацидоз [3].

Выводы:

1. В результате проведенного исследования установлены наиболее значимые факторы, ассоциированные с развитием врожденной пневмонии у недоношенных новорожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела: осложнения беременности – изменение объема околоплодных вод; по результатам исследования плаценты – наличие воспалительных изменений в плаценте; из клинических проявлений – наличие тяжелой дыхательной недостаточности и гемодинамические нарушения кровообращения с гипотензией, по результатам лабораторных данных в первые 72 часа жизни – изменение абсолютного количества лейкоцитов в крови.

Литература

1. Trends in Care Practices, Morbidity, and Mortality of Extremely Preterm Neonates, 1993–2012 Neonatology. – Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6604659>. Дата доступа: 21.09.2020.
2. Шабалов, Н.П. Неонатология: Учеб. пособие : В 2 т. / Н.П. Шабалов. – Т. I. – 3-е изд., испр. и доп. – М. : МЕД пресс-информ, 2004. – 608 с.
3. Врожденная пневмония (клинические рекомендации) / А.Г. Антонов, Е.Н. Байбарина, Е.Н.Балашов [и др.] (под ред. Д.Д. Дегтярева) // Неонатология. Новости, мнения, обучение. Журнал для непрерывного медицинского образования врачей. – Издательская группа «ГЭОТАР-Медиа». – 2017. – № 4 (18). – С. 133–148.
4. Risk of Early-Onset Neonatal Infection with Maternal Infection or Colonization: A Global Systematic Review and Meta-Analysis / M. Santosham [et al.] // PLoS Medicine. – 2013. – Vol.10, № 8. – P. 81–89.
5. Caserta, M.T. Overview of Neonatal Infections / M.T. Caserta // Merck Sharp & Dohme Corp. – 2016. – № 1. – P. 1–7.

SIGNIFICANCE OF FACTORS ASSOCIATED WITH THE DEVELOPMENT OF CONGENITAL PNEUMONIA IN PREMATURE NEWBORNS WITH VERY LOW AND EXTREMELY LOW BODY WEIGHT, BASED ON THE RESULTS OF THE ANALYSIS OF THE ODDS RATIO

Harachka A.N., Sukalo A.V.

*Belarusian State Medical University,
Minsk, Republic of Belarus*

Summary. A comparative analysis of prenatal and postnatal factors was performed in 168 newborns in the first 72 hours of life. The most significant factors associated with the development of congenital pneumonia in premature newborns with very low and extremely low body weight were: from pregnancy complications-changes in the volume of amniotic fluid OR=5,70 (4,76–6,82); according to the results of the placenta study-the presence of inflammatory changes in the placenta OR=11,98 (8,84–16,23); from clinical manifestations-the presence of severe respiratory failure OR=21,25 (15,69–28,77) and hemodynamic circulatory disorders with hypotension OR=16,54 (11,02–24,81), according to the results of laboratory studies in the first 72 hours of life – changes in the absolute number of white blood cells OR=9,15 (7,78–10,75).

Key words: congenital pneumonia, factors, premature newborns, placenta, odds ratio.

Поступила 28.09.2020

ПОКАЗАТЕЛИ ГЕМОСТАЗА У ДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ С ВРОЖДЕННОЙ ПНЕВМОНИЕЙ В НЕОНАТАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ

Горячко А.Н., Сукало А.В.

*УО «Белорусский государственный медицинский университет»,
г. Минск, Республика Беларусь*

Резюме. Проведен анализ показателей коагулограммы и клинических проявлений нарушений гемостаза в неонатальном периоде у 53 доношенных новорожденных с врожденной пневмонией и 63 здоровых младенцев. Выявлено, что у новорожденных с врожденной пневмонией с первых суток жизни и до конца раннего неонатального периода регистрировались гипокоагуляция во всех фазах свертывания крови и повышенный фибринолиз. При анализе внутригрупповых показателей у новорожденных исследуемой группы статистически значимые различия отмечались на 1–2 и 5–7 сутки жизни, что указывало на напряженность функционирования свертывающей и противосвертывающей систем со склонностью к гипокоагуляции в течение раннего неонатального периода.

Ключевые слова: новорожденные, врожденная пневмония, гемостаз, коагулограмма.

Введение. По данным Всемирной организации здравоохранения в 2017 году в мире в течение первого месяца жизни умерло 2,5 миллиона детей, что составило приблизительно 7 000 случаев смерти новорожденных в день. При этом около 1 миллиона умерли в первые сутки жизни, и почти 1 миллион – в течение следующих 6 дней. Причиной большинства случаев смерти среди новорожденных являлись

преждевременные роды, осложнения интранатального периода, инфекции и врожденные пороки развития [1].

Цель работы: провести оценку показателей коагулограммы и клинических проявлений нарушений гемостаза у доношенных новорожденных с врожденной пневмонией в течение неонатального периода.

Материалы и методы исследования. Проведено обследование 116 доношенных новорожденных, находившихся в родильном физиологическом отделении, отделении анестезиологии и реанимации (с палатами для новорожденных детей) и педиатрическом отделении для новорожденных ГУ «РНПЦ «Мать и дитя». Дети поступали на лечение и выхаживание в ГУ РНПЦ «Мать и дитя из 6 родильных домов и отделений анестезиологии и реанимации города Минска, 4 областных и районных учреждений здравоохранения Республики Беларусь с 2017 по 2019 годы.

Проведено исследование системы гемостаза в пробах венозной крови на 1–2, 5–7 и 19–21 сутки жизни.

Все новорожденные были разделены на две группы.

В исследуемую группу вошло 53 доношенных новорожденных с врожденной пневмонией, родившихся в сроке гестации $39,2 \pm 0,80$ (38,9–39,4) недель с массой тела $3340,2 \pm 350,30$ (3243,6–3436,7) г, длиной тела $52,2 \pm 2,13$ (51,6–52,8) см, окружностью головы $34,6 \pm 1,08$ (34,3–34,9) см, окружностью груди $33,7 \pm 1,19$ (33,4–34,0) см.

Критериями постановки диагноза «врожденная пневмония» являлись: клинические и лабораторные данные, наличие инфильтративных теней на рентгенограмме легких в первые 72 часа жизни. Критерии исключения: наличие хромосомной патологии и генетических заболеваний, антенатально выявленные пороки развития, рождение в результате применения вспомогательных репродуктивных технологий.

Контрольную группу составили 63 здоровых доношенных новорожденных, родившихся в сроке гестации $39,3 \pm 0,57$ (39,2–39,5) недель с массой тела $3417,3 \pm 253,82$ (3351,9–3482,7) г, длиной тела $52,5 \pm 1,57$ (52,1–52,9) см, окружностью головы $34,8 \pm 1,08$ (34,5–35,1) см, окружностью груди $33,7 \pm 1,03$ (33,5–34,0) см.

При сравнении антропометрических показателей новорожденных обеих групп достоверных различий не выявлено.

Гемостазиограмма выполнялась на четырехканальном автоматическом коагулометре «ACL 10000», Instrumentation Laboratory (США). Исследование показателей гемостаза в плазме крови проводилось реагентами Hemosil «Normal Control Assayed» (США). Для определения D-димера в сыворотке крови использовался полуавтоматический биохимический анализатор «Clima MC-15» (Испания) турбидиметрическим методом реагентами производителя «P.Z. CORMAY S.A.» (Польша). В гемостазиограмме оценивались показатели активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ), коэффициента АЧТВ (R), протромбинового времени (ПВ), протромбинового индекса по Квику (ПИ), международного нормализованного отношения (МНО), тромбинового времени (ТВ), фибриногена и D-димера.

Статистическая обработка данных выполнялась с помощью пакета программ Statistica 10 и Microsoft Excel. Нормальность распределения количественных признаков оценивалась тестами Колмогорова-Смирнова и Лиллиефорса. При нормальном распределении величин рассчитывалось среднее и его среднеквадратичное отклонение ($M \pm SD$) с указанием доверительного интервала ($\pm 95,5\%$ ДИ), критерий Стьюдента (t). При отличном от нормального – медиана (Me) и интерквартильный размах (25%–75%), критерий Манна-Уитни (U). Для анализа повторных измерений внутри группы использовались критерии Фридмана (χ^2_r) и Вилкоксона (T). Для определения статистически значимых различий качественных величин использовался метод

хи-квадрат Пирсона (χ^2) или точный критерий Фишера (F). Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Работа выполнена в рамках проекта Белорусского республиканского фонда фундаментальных исследований № М17–002 «Определить предикторы сердечно-сосудистых и гематологических нарушений и разработать алгоритм их ранней диагностики у недоношенных новорожденных с респираторными расстройствами».

Карта обследования новорожденных детей и форма информированного согласия для выполнения исследований утверждены на заседании комиссии по медицинской этике государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя», протокол № 18 от 18.07.2017 г.

Для каждого из обследованных новорожденных получено информированное согласие законных представителей на участие в исследовании.

Результаты исследования и обсуждение. Основными заболеваниями у новорожденных исследуемой группы являлись: врожденная пневмония (код МКБ 10: P23) у 53 (100%), инфекционные болезни, специфичные для перинатального периода (код МКБ 10: P37, P39) – у 20 (37,7%) младенцев.

Осложнениями основного заболевания регистрировались: дыхательная недостаточность (ДН) I степени – у 41 (77,4%), II степени – у 4 (7,5%) и III степени и необходимостью проведения искусственной вентиляции легких отмечалась у 3 (5,7%) младенцев, 5 (9,4%) новорожденных не имели ДН. Синдром эндогенной интоксикации (СЭИ) регистрировался у 41 (77,4%) ребенка, парез желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) – у 3 (5,7%) новорожденных.

Геморрагические расстройства выявлены у 5 (9,4%) младенцев: у 3 (5,6%) перивентрикулярные кровоизлияния (ПВК) I степени, у 2 (3,8%) геморрагические проявления на коже и слизистых, что не имело статистически значимых различий ($F=0,02$, $p=0,155$) по сравнению с 2 (3,2%) случаями геморрагического синдрома в группе контроля.

У доношенных новорожденных проведен анализ свертываемости крови в динамике неонатального периода (таблица 1).

Таблица 1 – Показатели коагулограммы у обследованных доношенных новорожденных в неонатальном периоде, Ме (25%–75%)

Показатели	Исследуемая группа			Группа контроля, n=63			Статистическая значимость различий
	n=53 1–2 сутки	n=53 5–7 сутки	n=50 19–21 сутки	n=63 1–2 сутки	n=63 5–7 сутки	n=36 19–21 сутки	
1	2	3	4	5	6	7	8
АЧТВ, с	40,0 (37,2– 51,4)	35,1 (32,6– 37,3)	30,0 (28,4– 31,2)	32,1 (30,9– 33,6)	30,1 (28,7– 30,7)	29,3 (27,6– 31,0)	$U_{2-5}=333,0$, $p < 0,001$; $U_{3-6}=178,0$, $p < 0,001$; $\chi^2_{r}=82,1$, $p < 0,001$; $T_{2-3}=113,0$, $p < 0,001$; $T_{3-4}=61,5$, $p < 0,001$; $\chi^2_{r}=40,4$, $p < 0,001$; $T_{5-6}=82,0$, $p < 0,001$
Коэффициент, R	1,5 (1,3– 1,8)	1,3 (1,2– 1,4)	1,1 (1,0– 1,1)	1,2 (1,1– 1,2)	1,1 (1,0– 1,1)	1,1 (1,0– 1,1)	$U_{2-5}=494,0$, $p < 0,001$; $U_{3-6}=152,0$, $p < 0,001$; $\chi^2_{r}=80,7$, $p < 0,001$; $T_{2-3}=188,5$, $p < 0,001$; $T_{3-4}=15,5$, $p < 0,001$; $\chi^2_{r}=40,1$, $p < 0,001$; $T_{5-6}=24,0$, $p < 0,001$

Показатели	Исследуемая группа			Группа контроля, n=63			Статистическая значимость различий
	n=53 1–2 сутки	n=53 5–7 сутки	n=50 19–21 сутки	n=63 1–2 сутки	n=63 5–7 сутки	n=36 19–21 сутки	
1	2	3	4	5	6	7	8
ПВ, с	20,5 (18,1– 23,4)	17,8 (16,7– 19,3)	15,2 (13,7– 15,8)	16,3 (15,5– 17,2)	14,7 (13,8– 15,5)	14,2 (13,5– 15,1)	U ₂₋₅ =418,5, p<0,001; U ₃₋₆ =201,5, p<0,001; χ^2_{r} =83,1, p<0,001; T ₂₋₃ =74,5, p<0,001; T ₃₋₄ =7,0, p<0,001; χ^2_{r} =49,6, p<0,001; T ₅₋₆ =99,0, p<0,001; T ₆₋₇ =180,0, p=0,016
ПИ, %	56,5 (46,1– 63,6)	72,4 (67,1– 78,2)	95,4 (87,8– 100,4)	78,3 (72,1– 84,3)	94,6 (87,9– 101,2)	96,8 (93,6– 100,1)	U ₂₋₅ =275,0, p<0,001; U ₃₋₆ =177,5, p<0,001; χ^2_{r} =92,2, p<0,001; T ₂₋₃ =19,0, p<0,001; T ₃₋₄ =10,0, p<0,001; χ^2_{r} =57,6, p<0,001; T ₅₋₆ =28,5, p<0,001; T ₆₋₇ =147,0, p=0,003
МНО	1,6 (1,4– 1,8)	1,4 (1,3– 1,5)	1,1 (1,0– 1,2)	1,3 (1,2– 1,3)	1,1 (1,1– 1,2)	1,1 (1,0– 1,1)	U ₂₋₅ =371,5, p<0,001; U ₃₋₆ =267,0, p<0,001; χ^2_{r} =88,8, p<0,001; T ₂₋₃ =78,0, p<0,001; T ₃₋₄ =53,5, p<0,001; χ^2_{r} =59,5, p<0,001; T ₅₋₆ =18,5, p<0,001; T ₆₋₇ =97,0, p=0,001
ТВ, с	25,6 (23,4– 29,1)	21,5 (19,6– 23,6)	16,8 (15,2– 17,9)	17,4 (16,7– 18,9)	15,9 (14,9– 16,9)	15,9 (15,2– 16,9)	U ₂₋₅ =66,0, p<0,001; U ₃₋₆ =18,0, p<0,001; χ^2_{r} =92,6, p<0,001; T ₂₋₃ =63,0, p<0,001; T ₃₋₄ =39,0, p<0,001; χ^2_{r} =51,4, p<0,001; T ₅₋₆ =68,5, p<0,001
Фибриноген, г/л	2,7 (2,4– 3,2)	3,2 (3,0– 3,6)	4,3 (3,7– 4,7)	3,5 (3,2– 3,9)	4,3 (4,0– 4,7)	4,5 (4,2– 4,8)	U ₂₋₅ =601,0, p<0,001; U ₃₋₆ =190,0, p<0,001; χ^2_{r} =70,4, p<0,001; T ₂₋₃ =234,0, p<0,001; T ₃₋₄ =43,0, p<0,001; χ^2_{r} =32,7, p<0,001; T ₅₋₆ =110,0, p<0,001
D-димер, мкг/мл	2,3 (1,7– 3,2)	0,8 (0,5– 1,2)	0,0 (0,0– 0,2)	0,3 (0,0– 0,6)	0,0 (0,0– 0,0)	0,0 (0,0– 0,0)	U ₂₋₅ =49,0, p<0,001; U ₃₋₆ =292,5, p<0,001; χ^2_{r} =89,7, p<0,001; T ₂₋₃ =14,0, p<0,001; T ₃₋₄ =55,0, p<0,001; χ^2_{r} =47,5, p<0,001; T ₅₋₆ =10,0, p<0,001

Статистически значимо более высокие значения АЧТВ (p<0,001, p<0,001), коэффициента R (p<0,001, p<0,001), ПВ (p<0,001, p<0,001), МНО (p<0,001, p<0,001), ТВ (p<0,001, p<0,001) и D-димера (p<0,001, p<0,001) на фоне низких значений

ПИ ($p < 0,001$, $p < 0,001$) и фибриногена ($p < 0,001$) на 1–2 и 5–7 сутки жизни у доношенных новорожденных с врожденной пневмонией по сравнению со здоровыми новорожденными свидетельствуют о гипокоагуляции во всех трёх фазах свертывания крови и повышенном фибринолизе. Отсутствие статистически значимых различий между показателями коагулограммы доношенных младенцев исследуемой группы и группы контроля к концу неонатального периода является признаком восстановления гемостатической функции у младенцев исследуемой группы.

При внутригрупповом анализе на 1–2 сутки жизни у новорожденных исследуемой и группы контроля регистрировались статистически значимое снижение АЧТВ ($p < 0,001$, $p < 0,001$), коэффициента R ($p < 0,001$, $p < 0,001$), ПВ ($p < 0,001$, $p < 0,001$), МНО ($p < 0,001$, $p < 0,001$), ТВ ($p < 0,001$, $p < 0,001$), D-димера ($p < 0,001$, $p < 0,001$) на фоне повышения ПИ ($p < 0,001$, $p < 0,001$) и фибриногена ($p < 0,019$, $p < 0,001$) соответственно, что указывало на напряженность адаптации гемостатической системы.

Наличие статистически значимых различий внутри группы у доношенных новорожденных по окончании раннего неонатального периода только по ПВ (0,016), ПИ (0,003) и МНО (0,001) без статистически значимых регистрируемых геморрагических осложнений, свидетельствовало об адекватных изменениях в системе гемостаза, обеспечивающих адаптационные процессы в организме новорожденного ребенка к концу раннего неонатального периода.

При анализе внутригрупповых показателей коагулограммы у доношенных новорожденных с врожденной пневмонией на 5–7 сутки регистрировались статистически более высоких значений АЧТВ ($p < 0,001$), коэффициента R ($p < 0,001$), ПВ ($p < 0,001$), МНО ($p < 0,001$), ТВ ($p < 0,001$) и D-димера ($p < 0,001$) на фоне низких значений ПИ ($p < 0,001$) и фибриногена ($p < 0,001$), чем на 19–21 сутки жизни без статистически значимых геморрагических осложнений, что указывало на напряженность функционирования свертывающей и противосвертывающей систем со склонностью к гипокоагуляции на протяжении всего раннего неонатального периода.

По данным литературы, гемостаз новорожденного ребенка на первой неделе жизни претерпевает высокие нагрузки как в свертывающей, так и в противосвертывающей системах: влияние плацентарных факторов, разнонаправленность тромбоцитарного и плазменного компонентов гемостаза, сочетающаяся с повышенной свертываемостью крови в первые сутки жизни. В последующие трое суток на гемостаз влияют: транзиторная потеря массы тела и гипогидратация, окончательное закрытие Боталлова протока, изменяющее кислотно-основное состояние и, следовательно, состояние системы гемостаза; максимально низкое давление в легочной артерии, транзиторный катар кишечника, усиление портального кровообращения и развитие мочекишечного инфаркта, в сумме нарушают продукцию урокиназы, обладающей эффектом неферментативного фибринолиза; начало полового криза со снижением эстрогенов, обладающих антигемостатическими свойствами. Все вышесказанное свидетельствует о напряженной адаптации гемостаза к внеутробному существованию в раннем неонатальном периоде [2, 3].

Сложность интерпретации показателей свертывания крови для практических врачей заключается в широком диапазоне нормативных показателей коагулограммы, представленных в источниках литературы. Такой диапазон данных обусловлен отсутствием стандартизации реагентов, используемых для определения показателей свертываемости крови. Один и тоже реагент на лабораторном оборудовании разных производителей имеет разные значения. Аналогичная ситуация наблюдается при использовании разных реагентов на одном приборе [2–5].

Для улучшения интерпретации данных коагулограммы необходимо определение унифицированных расчётных показателей от активированного частичного тромбопластинового времени – коэффициента R и от протромбинового времени – протромбинового индекса по Квику и международного нормализованного отношения.

Выводы:

1. Статистически значимо более высокие значения активированного частичного тромбопластинового времени, коэффициента R, протромбинового времени, международного нормализованного отношения, тромбинового времени и D-димера на фоне низких значений протромбинового индекса и фибриногена у доношенных новорожденных с врожденной пневмонией по сравнению с данными здоровых новорожденных на первые сутки жизни и к концу раннего неонатального периода свидетельствовали о гипокоагуляции во всех трёх фазах свертывания крови и повышенном фибринолизе на первой неделе жизни.

2. Отсутствие статистически значимых различий между показателями коагулограммы и регистрируемых геморрагических осложнений у доношенных с врожденной пневмонией и группы контроля в позднем неонатальном периоде являлось признаком восстановления гемостатической функции у младенцев исследуемой группы.

3. При анализе внутригрупповых показателей коагулограммы у доношенных новорожденных с врожденной пневмонией статистически значимые различия отмечались на 1–2 и 5–7 сутки жизни, что указывало на напряженность функционирования свертывающей и противосвертывающей систем со склонностью к гипокоагуляции в течение раннего неонатального периода.

Литература

1. Новорожденные: снижение смертности / Информационный бюллетень ВОЗ – 19 сентября 2019 [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/newborns-reducing-mortality>. Дата доступа: 07.07.2020.
2. Володин, Н.Н. Детские болезни. Т. 1. Неонатология / [под ред. Н. Н. Володина, Ю. Г. Мухиной, А. И. Чубаровой]. – М. : Издательство «Династия», 2011. – 512 с.
3. Шабалов, Н.П. Неонатология: Учеб. пособие : В 2 т. / Н. П. Шабалов. – Т. I. – 3-е изд., испр. и доп. – М. : МЕД пресс-информ, 2004. – 608 с.
4. Об утверждении клинических протоколов диагностики, реанимации и интенсивной терапии в неонатологии: приказ Мин. здрав. Респ. Беларусь, 28 янв. 2011г., №81.
5. Дмитриев, В.В. Практические вопросы клинической коагулологии / В.В. Дмитриев. – Минск: Белорусская наука, 2017. С. 252–254.

INDICATORS OF HEMOSTASIS IN FULL-TERM NEWBORNS WITH CONGENITAL PNEUMONIA IN THE EARLY NEONATAL PERIOD

Harachka A.N., Sukalo A.V.

*Belarusian State Medical University,
Minsk, Republic of Belarus*

Summary. The analysis of coagulogram indicators and clinical manifestations of hemostatic disorders in the neonatal period in 53 full-term newborns with congenital pneumonia and 63 healthy infants was performed. It was found that in newborns with congenital pneumonia from the first day of life to the end of the early neonatal period, hypocoagulation in all phases of blood clotting and increased fibrinolysis were registered. When analyzing intra-group indicators in newborns of the study group, statistically significant differences were observed on 1–2 and 5–7 days of life, which indicated the intensity of the functioning of the coagulation and anticoagulation systems with a tendency to hypocoagulation during the early neonatal period.

Keywords: newborns, congenital pneumonia, hemostasis, coagulogram.

Поступила 28.09.2020

ПРИМЕНЕНИЕ НЕЙРОННЫХ СЕТЕЙ ДЛЯ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ПСИХОНЕВРОЛОГИЧЕСКИХ ИСХОДОВ У ДЕТЕЙ, РОДИВШИХСЯ С ЭКСТРЕМАЛЬНО НИЗКОЙ И ОЧЕНЬ НИЗКОЙ МАССОЙ ТЕЛА

Девялтовская М.Г., Крамко Д.А.

*ГУ «Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя»,
г. Минск, Республика Беларусь*

Резюме. В статье представлен анализ антенатальных, интранатальных, неонатальных факторов, антропометрических и клинических характеристик детей с экстремально низкой и очень низкой массой тела при рождении и параметры нейронной сети для прогнозирования неблагоприятных психоневрологических исходов.

Ключевые слова: искусственная нейронная сеть, нейрон, искусственный интеллект, нейронные сети, нейроинтеллектуальные модели.

Введение. Важнейшей медико-социальной проблемой последних десяти лет является стабилизация и последующее снижение показателя детской инвалидности. В Республике Беларусь первичная детская инвалидность в 2019 году составила 21,67 на 10 000 детей в возрасте 0–17 лет, что на 22,84% выше уровня 2009 года. В структуре детской инвалидности в 2019 году после класса болезней, представленных врожденными аномалиями, деформациями, хромосомными нарушениями, второе место заняли психические расстройства, третье – болезни нервной системы. Этиология и патогенез психических расстройств и болезней нервной системы неразрывно связаны с воздействием пре- и перинатальных факторов на центральную нервную систему плода и новорожденного. Особое место в структуре первичной детской инвалидности занимают недоношенные дети. Младенцы, родившиеся с массой тела менее 1 500 граммов, в 100% случаев имеют те или иные психоневрологические отклонения в течение первого года жизни [2, 3]. В Республике Беларусь в 2019 году выживаемость детей, родившихся с весом менее 1 500 граммов, составила 94%, родившихся с весом менее 1 000 граммов – 83,9%. Поиск новых технологий медицинской помощи недоношенным детям привёл к идее использования искусственных нейронных сетей (ИНС), или по-другому – «искусственного интеллекта» для прогнозирования неблагоприятных исходов в виде инвалидности у детей с экстремально низкой и очень низкой массой тела при рождении. Это позволяет провести оценку эффективности лечения и реабилитации/абилитации, оптимизировать их сроки и объёмы [1, 4, 5].

Искусственная нейронная сеть – математическая модель, а также её программное или аппаратное воплощение, построенная по принципу организации и функционирования биологических нейронных сетей – сетей нервных клеток живого организма. Нейронные сети не программируются в привычном смысле этого слова, они обучаются. Возможность обучения – одно из главных преимуществ нейронных сетей перед традиционными алгоритмами. Технически обучение заключается в нахождении коэффициентов связей между нейронами. В процессе обучения нейронная сеть способна выявлять сложные зависимости между входными данными и выходными, а также выполнять обобщение. Это значит, что в случае успешного обучения сеть сможет выдать верный результат на основании данных, которые отсутствовали в обучающей выборке, а также неполных и/или частично искажённых данных [1, 4, 5, 6, 7, 8].

Цель работы: разработать нейронную сеть для прогнозирования психоневрологических исходов у недоношенных детей с экстремально низкой и очень низкой массой тела при рождении, основанную на анализе факторов антенатального, интранатального, неонатального периодов.

Материал и методы исследования. Проведен анализ данных медицинских карт стационарных пациентов педиатрических отделений ГУ «Республиканский научно-

практический центр «Мать и дитя» (форма №003/у-07) за 2013–2017 годы. Для анализа отобраны медицинские карты детей первого года жизни, родившихся с экстремально низкой и очень низкой массой тела.

Проанализированы медицинские данные 130 детей, родившихся с экстремально низкой и очень низкой массой тела, в динамике первых трех лет жизни (история развития ребенка форма 112/у).

Полученные результаты обработаны с применением пакета прикладной программы «Statistica 8.0» (Лицензия № STA 862D175437Q), пакета прикладной программы «Microsoft Excel Office 2010» (Лицензия № 101 МН 1854232X100054), использовалась операционная система Windows Pro7 (Лицензия № X18–453921620004312000450). Применялись параметрические и непараметрические методы статистики. Для проверки нормальности распределения величин применялись критерий Шапиро–Уилка, критерий Колмогорова–Смирнова. Для величин с распределением, отличным от нормального, рассчитывались медиана (Me) и интерквартильный размах (LQ; HQ).

Описательная статистика качественных признаков представлена абсолютными и относительными частотами. Для определения статистически значимых различий между группами рассчитывались критерий Манна–Уитни (U), критерий χ^2 с поправкой Йейтса, точный критерий Фишера, критерий Стьюдента (t). Для описания различий между независимыми группами выбран критерий Манна–Уитни (U). Различия считались статистически значимыми при величине уровня значимости $p < 0,05$.

Для оценки степени взаимного влияния и связи между изучаемыми показателями использовали корреляционный анализ. Рассчитывался непараметрический коэффициент ранговой корреляции Спирмена – r_s . При проверке статистических гипотез значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Искусственные нейронные сети (ИНС) – это совокупность моделей биологических нейронных сетей, представленных сетью элементов в виде искусственных нейронов, связанных между собой синаптическими соединениями. Сеть обрабатывает входную информацию и в процессе изменения своего состояния во времени формирует совокупность выходных сигналов [1, 4, 5].

Результаты исследования и обсуждение. Проведен анализ антенатальных, интранатальных, неонатальных факторов, антропометрических и клинических характеристик 130 детей с экстремально низкой и очень низкой массой тела при рождении.

При анализе данных младенцы разделены на 2 группы: I (основную) группу составили 60 младенцев, родившихся с экстремально низкой и очень низкой массой тела, которые в возрасте 3 лет имели инвалидность; II группу (группу сравнения) составили 70 младенцев, родившихся с экстремально низкой и очень низкой массой тела, которые не имели инвалидности к возрасту 3 года.

Антропометрические и клинические данные исследуемых младенцев представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Антропометрические и клинические характеристики обследованных детей Me, (LQ; HQ)

Группы	Срок гестации, недели	Вес при рождении, граммы	Длина тела, см	Окр груди, см	Окр головы, см	Апгар на 1-й мин.	Беременность	Роды	Длительность ИВЛ
I основная	29 (27;31)	1205 (988;1430)	38 (35;39)	24 (23;25)	27 (25;28)	5 (4;6)	3 (2;4)	2 (1;2)	13 (7;24)
II сравнения	29 (28;30)	1200 (973;1400)	37 (35;40)	24 (23;26)	27 (26;28)	6 (4;8)	2 (1;3)	1 (1;2)	7 (3;21)

Масса детей при рождении в I группе равнялась 1 205 (988; 1 430) граммов, длина тела – 38 (35; 39) см, окружность головы – 27 (25; 28) см, окружность груди – 24 (23; 25) см. Масса детей при рождении во II группе составила 1 200 (973; 1 400) граммов, длина тела – 37 (35; 40) см, окружность головы – 27 (26; 28) см, окружность груди – 24 (23; 26) см. Младенцы I и II группы сопоставимы по сроку гестации, антропометрическим характеристикам.

Оценка по шкале Апгар на 1-й минуте жизни у детей I группы равнялась 5 (4; 6) баллам, у детей II группы – 6 (4; 8) баллам. Новорожденные дети основной группы нуждались в искусственной вентиляции легких (ИВЛ) с 1-й минуты жизни в 91,4% (59) случаев; дети группы сравнения – в 80,0% (36) случаев. Длительность пребывания на ИВЛ у детей основной группы превышала таковую у детей группы сравнения в 2 раза и составила 12 (7; 24) суток; у детей группы сравнения – 6 (3; 21) суток. Частота применения искусственной вентиляции легких у исследуемых младенцев отображена в таблице 2.

Таблица 2 – Частота применения искусственной вентиляции легких у исследуемых младенцев

Факторы	I группа, n=60	II группа, n=70	χ^2	p
Очень низкая масса тела при рождении	70,0% (42)	65,7% (46)	0,271	0,602
Экстремально низкая масса тела при рождении	30,0% (18)	34,3% (24)	0,271	0,602
Искусственная вентиляция легких с 1-й минуты жизни	83,7% (41)	90,0% (45)	0,868	0,351
Искусственная вентиляция легких в неонатальном периоде	91,4% (53)	74,3% (52)	6,288	0,012

Искусственная вентиляция легких в неонатальном периоде достоверно чаще применялась у детей, которые в последующем имели инвалидность: в 91,4% (53) случаев против 74,3% (52) ($\chi^2=6,288, p=0,012$).

Распределение исследуемых детей по срокам гестации представлено в таблице 3.

Таблица 3 – Распределение исследуемых детей по срокам гестации

Срок гестации	I группа, n=60	II группа, n=70
25 недель	3,3% (2)	4,3% (3)
26 недель	8,3% (5)	2,9% (2)
27 недель	18,3% (11)	11,4% (8)
28 недель	18,3% (11)	17,1% (12)
29 недель	13,3% (8)	24,3% (17)
30 недель	16,7% (10)	15,7% (11)
31 неделя	10,0% (6)	4,3% (3)
32 недели	8,3% (5)	10,0% (7)
33 недели	3,3% (2)	2,9% (2)
34 недели	5,0% (3)	4,3% (3)
35 недель	2,9% (2)	2,9% (2)
36 недель	1,7% (1)	0,0% (0)

Обращает на себя внимание тот факт, что исходы в виде инвалидности преобладали у детей, родившихся в сроках гестации 26–27, 30–31, 33–34 недели.

Проведена оценка факторов анте- и интранатального, неонатального периодов у детей, родившихся с экстремально низкой и очень низкой массой тела.

Среди антенатальных и интранатальных факторов первое место по частоте встречаемости принадлежало угрозе прерывания беременности, которая достоверно чаще наблюдалась у матерей I группы относительно матерей II группы: в 42,4% (25) случаев против 21,4% (15) случаев ($\chi^2=6,565$, $p=0,010$). Второе место по частоте встречаемости занимала внутриутробная инфекция, которая имела у 35,6% (21) детей I группы и у 50,0% (35) новорождённых II группы. По числу младенцев, у которых основным клиническим диагнозом была внутриутробная инфекция, различий между группами не установлено ($\chi^2=2,705$, $p=0,100$). Пиелонефритом во время беременности страдали 16,9% (10) женщин I группы, что в 4 раза больше, чем в группе II ($\chi^2=5,666$, $p=0,017$). Фетоплацентарная недостаточность диагностирована у 28,8% (17) матерей I группы и у 18,6% (13) матерей II группы. В основной группе 7,1% (5) детей, которые родились в тройне, инвалидности не имели. В группе I младенцев из троен не было. У матерей II группы по сравнению с группой I чаще наблюдалась ОРВИ – в 21,4% (15) случаев против 8,5% (5) случаев ($\chi^2=4,101$, $p=0,036$).

Внутриматочную гипоксию плода имела каждая четвертая женщина из I группы, где детям установлена инвалидность, причем у женщин I группы количество случаев внутриматочной гипоксии было в 2 раза больше относительно матерей II группы. Отслойка плаценты наблюдалась в группе I у 16,9% (10) матерей, в группе II – в 2,4 раза реже: в 7,1% (5) случаев.

Проведена оценка 129 анте- и интранатальных факторов и 111 факторов неонатального периода.

У детей I группы достоверно чаще выявлена внутренняя гидроцефалия: 26,7% (16) случаев против 10,0% (7) случаев ($\chi^2=6,163$, $p=0,013$). Тяжелая асфиксия при рождении была у 8,3% (5) младенцев I группы и не наблюдалась во II группе ($\chi^2=6,067$, $p=0,014$). Энцефалопатия новорожденного тяжелой степени чаще встречалась у младенцев основной группы относительно группы сравнения ($\chi^2=6,029$, $p=0,014$), Судорожный синдром обнаружен в 8,4 чаще у детей группы I относительно группы II ($\chi^2=5,864$, $p=0,015$). Частичная атрофия зрительных нервов диагностирована у 26,7% (16) детей основной группы и не выявлена у пациентов группы сравнения ($\chi^2=21,287$, $p=0,0001$). Косоглазие встречалось у 28,3% (17) детей группы I и в 5 раз реже у детей группы II ($\chi^2=12,204$, $p=0,0001$). Внутрижелудочковые кровоизлияния 2-й степени достоверно чаще наблюдались у детей группы I по сравнению с группой II ($\chi^2=6,067$, $p=0,014$). Внутрижелудочковые кровоизлияния 3-ей степени визуализировались в 2,3 раза чаще у детей группы I относительно группы II. У младенцев, у которых была установлена инвалидность, в неонатальном периоде значительно чаще диагностированы перивентрикулярные кровоизлияния 2-й степени ($\chi^2=8,380$, $p=0,004$) и перивентрикулярные кровоизлияния 3-ей степени ($\chi^2=11,281$, $p=0,001$).

У младенцев, родившихся с экстремально низкой и очень низкой массой тела, наиболее значимыми факторами, влияющими на неблагоприятный исход (инвалидность), в неонатальном периоде были тяжелая асфиксия при рождении, энцефалопатия новорожденного тяжелой степени, наличие частичной атрофии зрительных нервов, судорожного синдрома, косоглазия и внутренней гидроцефалии.

На основании анализа статистически значимых различий между группой I и группой II по критериям χ^2 , Манна–Уитни (U) выбраны 242 фактора, которые поданы на 482 входных нейрона: 240 пар (наличие/отсутствие) ранговых фактора и 2 непарных количественных фактора: «вес при рождении» и «срок гестации».

В целях прогнозирования неблагоприятных психоневрологических исходов у детей с пре- и перинатальным поражением центральной нервной системы, родившихся с экстремально низкой и очень низкой массой тела, в качестве выходного фактора было выбрано наличие/отсутствие инвалидности у ребенка к возрасту 3 года. Сеть имеет 2 выходных нейрона.

Для обучения нейронной сети в качестве обучающей выборки использовались данные 80% (104) пациентов и 20% (26) в качестве контрольной выборки. С использованием различных функций активации была получена искусственная нейронная сеть с архитектурой многослойного персептрона (Multilayer Perceptron, MLP) – «MLP 482-9-2», которая имеет один скрытый слой, включающий 9 скрытых нейронов. Производительность обучения модели «MLP 482-9-2» – 100%. Точность прогнозирования психоневрологического исхода в виде установления инвалидности составляет 82,05%. Применение нейронной сети «MLP 482-9-2» в клинической практике обеспечит возможность научно обосновать и оптимизировать индивидуальные программы катamnестического наблюдения и медицинской абилитации/реабилитации, персонифицировать подход к диагностике, лечению, абилитации детей, родившихся с экстремально низкой и очень низкой массой тела.

Выводы:

1. У детей с экстремально низкой и очень низкой массой тела при рождении, которым была установлена инвалидность (основная группа), длительность пребывания на искусственной вентиляции лёгких в 2 раза превышала таковую у младенцев с благоприятным психоневрологическим исходом (группа сравнения). Искусственная вентиляция легких в неонатальном периоде достоверно чаще применялась у детей основной группы ($p=0,012$).

2. Исходы в виде инвалидности превалировали у детей, родившихся в сроках гестации 26–27, 30–31, 33–34 недели.

3. Среди антенатальных и интранатальных факторов, ассоциированных с инвалидностью у детей с экстремально низкой и очень низкой массой тела при рождении, первое место по частоте встречаемости принадлежало угрозе прерывания беременности, которая достоверно чаще наблюдалась у матерей основной группы относительно матерей группы сравнения ($p=0,010$). Второе место занимала внутриутробная инфекция.

Внутриутробную гипоксию плода имела каждая четвертая женщина основной группы, причем количество случаев внутриутробной гипоксии у них было в 2 раза больше относительно группы сравнения.

4. У младенцев, родившихся с экстремально низкой и очень низкой массой тела, наиболее значимыми факторами, влияющими на неблагоприятный исход (инвалидность), в неонатальном периоде были тяжелая асфиксия при рождении ($p=0,014$), энцефалопатия новорожденного тяжелой степени ($p=0,014$), наличие частичной атрофии зрительных нервов ($p=0,0001$), судорожного синдрома ($p=0,015$), косоглазия ($p=0,0001$) и внутренней гидроцефалии ($p=0,013$).

5. Для прогнозирования психоневрологических исходов у детей, родившихся с экстремально низкой и очень низкой массой тела, создана нейронная сеть «MLP 482-9-2», которая имеет 482 входных нейрона, 9 скрытых и 2 выходных нейрона. Нейронная сеть «MLP 482-9-2» обеспечивает прогнозирование инвалидности с точностью 82,05%.

6. Применение нейронной сети «MLP 482-9-2» в практическом здравоохранении обеспечит возможность научно обосновать и оптимизировать индивидуальные программы катamnестического наблюдения и медицинской абилитации/реабилитации, персонифицировать подходы к диагностике, лечению, абилитации детей, родившихся с экстремально низкой и очень низкой массой тела.

Литература

1. Воробьев, П.А. Как обучить искусственный интеллект медицине или размышления о новой роли стандартизации / П.А. Воробьев, А.П. Воробьев // Проблемы стандартизации в здравоохранении. – 2018. – №. 7–8.

2. Девялтовская, М.Г. Психоневрологические исходы у недоношенных детей / М.Г. Девялтовская, Д.А. Крамко, И.А. Винокурова, А.В. Симченко, Н.В. Шумская // Медицинские новости. – 2019. – № 5. – С. 12–15.

3. Девялтовская, М.Г. Нозологическая структура последствий пре- и перинатального поражения центральной нервной системы у детей, родившихся с экстремально низкой и очень низкой массой тела / М.Г. Девялтовская, Д.А. Крамко, А.В. Симченко, И.А. Винокурова, Н.В. Шумская // Сборник научных статей «Современные перинатальные медицинские технологии в решении проблем демографической безопасности». – 2018. № 11. – С. 257 – 260.

4. Никитаев, В.Г. Цифровая медицина: искусственный интеллект в телемедицинских технологиях диагностики онкологических заболеваний / В.Г. Никитаев // Управление развитием крупномасштабных систем MLSD'2019. – 2019. – С. 1125–1128.

5. Поряева, Е.П. Искусственный интеллект в медицине / Е.П. Поряева, В.А. Евстафьева // Вестник науки и образования. – 2019. – №. 6–2 (60).

6. Kaczmarczyk, K. Gait classification in post-stroke patients using artificial neural networks / K. Kaczmarczyk et al. // Gait Posture. – 2009. – Vol. 30, – № 2. – P. 207–210.

7. Laurentsyeva, S. Electroencefalogram analysis based on artificial neural network and adaptive segmentation / S. Laurentsyeva, V. Golovko, V. Evstigneev // PRIP. – Minsk, 2009. – P. 327–331.

8. Golovko, V. Neural network model for transient ischemic attacks diagnostics / V. Golovko et al. // Optical memory and neural networks. – 2012. – Vol. 21, – № 3. – P. 166–176.

APPLICATION OF NEURAL NETWORKS TO PREDICT NEUROPSYCHIATRIC OUTCOMES IN CHILDREN BORN WITH EXTREMELY LOW AND VERY LOW BODY WEIGHT

Devyaltovskaya M.G., Kramko D.A.

*Republican Scientific and Practical Center "Mother and Child",
Minsk, Republic of Belarus*

Summary. The article presents an analysis of antenatal, intranatal, and neonatal factors, anthropometric and clinical characteristics of children with extremely low and very low birth weight, and parameters of the neural network for predicting adverse neuropsychiatric outcomes.

Key words: artificial neural network, neuron, artificial intelligence, neural networks, neurointellectual models.

Поступила 01.10.2020

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ АУТОЛОГИЧНЫХ МЕЗЕНХИМАЛЬНЫХ СТРОМАЛЬНЫХ КЛЕТОК ПУПОВИННО-ПЛАЦЕНТАРНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ У НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ

**Девялтовская М.Г.¹, Потапнев М.П.², Винокурова И.А.¹,
Петёвка Н.В.², Шумская Н.В.¹, Костюнина В.С.²**

¹ГУ «Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя»,
²ГУ «Республиканский научно-практический центр трансфузиологии и медицинских
биотехнологий»,
г. Минск, Республика Беларусь

Резюме. В статье представлен клинический случай, который свидетельствует об эффективности введения биомедицинского клеточного продукта недоношенному ребенку с выраженным отставанием в психоневрологическом развитии. У ребенка, получившего аутологичные мезенхимальные стромальные клетки пуповинно-плацентарного происхождения, суммарная оценка психоневрологического развития в 2,2 раза превышала таковую у ребенка, получившего стандартную терапию.

Ключевые слова: аутологичные мезенхимальные стромальные клетки, гипоксически-ишемическая энцефалопатия, недоношенные дети, пре- и перинатальное поражение, психоневрологическое развитие, грубая моторика, тонкая моторика, перцепция, довербальное развитие, социальное развитие.

Введение. Гипоксия – ведущий фактор повреждения центральной нервной системы в пре- и перинатальном периоде. Остроактуальной проблемой является патология нервной системы у недоношенных детей. Ряд источников свидетельствуют о том, что психоневрологические нарушения различной степени выраженности наблюдаются у 100% младенцев, родившихся с весом менее 1500 гр. [1, 2]. Идет постоянный поиск новых методов оказания медицинской помощи недоношенным детям с целью минимизации психоневрологической патологии и повышения качества жизни указанного контингента пациентов. Дети, рожденные глубоко недоношенными, достоверно чаще имеют нарушения психоневрологического, моторного и речевого развития, особенно, родившиеся в сроке гестации до 29 недель [3, 4]. Тяжесть гипоксически-ишемической энцефалопатии имеет прямую связь с выраженностью психоневрологических нарушений в последующие годы жизни.

Одним из способов защиты мозга от последствий перенесенной гипоксии является введение аутологичных мезенхимальных стромальных клеток пуповинно-плацентарного происхождения [5]. Мультипотентные аутологичные мезенхимальные стволовые клетки обладают огромным терапевтическим эффектом, который заключается в уменьшении гибели клеток в поврежденном мозге ребенка путем ослабления реактивного глиоза, активации нейрогенеза и ангиогенеза, трофической поддержке поврежденного мозга [6].

Цель работы: оценить эффективность применения биомедицинского клеточного продукта на основе аутологичных мезенхимальных стромальных клеток пуповинно-плацентарного происхождения у недоношенных детей.

Материал и методы исследования. Проведено комплексное обследование детей («опыт-контроль»), наблюдавшихся в отделении для детей с перинатальной патологией нервной системы, с врожденной и наследственной патологией ГУ «РНПЦ «Мать и дитя» с диагнозом гипоксически-ишемической энцефалопатии (ГИЭ). Предметом исследования у детей явилось психоневрологическое развитие, которое оценивалось в баллах и включало оценку развития грубой моторики, тонкой моторики, перцепции, довербального и социального развития. Оценка уровня психоневрологического развития проводилась с учетом скорректированного возраста. Дети были сопоставимы по сроку гестации, массе, полу и оценке по шкале Апгар при рождении.

Обязательным условием для введения биомедицинского клеточного продукта (БМКП) на основе аутологичных мезенхимальных стромальных клеток пуповинно-плацентарного происхождения явилось письменное согласие законного представителя ребенка (матери).

Результаты и обсуждение. Для производства БМКП осуществлялся забор материала пуповинно-плацентарного комплекса во время родов. Противопоказанием для забора являлись наличие у матери маркеров инфекционных гепатитов, вируса иммунодефицита человека, наличие в анамнезе онкологических заболеваний.

Произведено введение биомедицинского клеточного продукта на основе аутологичных мезенхимальных стромальных клеток пуповины ребенку М.:

М. девочка (опыт). Дата рождения 18.06.2019. Ребенок родился от 1-й беременности, 1–ых срочных родов путем операции кесарево сечения с массой тела 900 гр., ростом 35 см, в сроке гестации 28 недель. Оценка по шкале Апгар 6/ИВЛ. Беременность у матери протекала на фоне кольпита. Осложнения беременности: фетоплацентарная недостаточность, синдром задержки развития плода. В родах оказано реанимационное пособие. Произведен забор пуповинно-плацентарного комплекса.

Ребенок находился в отделении анестезиологии и реанимации (с палатами для новорожденных детей) ГУ «РНПЦ «Мать и дитя» в течение 10 суток, после чего переведен в педиатрическое отделение для недоношенных детей с основным диагнозом: «Внутриутробная инфекция без дополнительного уточнения. Реконвалесцент врожденной пневмонии. ДН 0–1 степени». Сопутствующий диагноз: «Неонатальная энцефалопатия средней степени тяжести. Функционирующее овальное окно. Дополнительная хорда левого желудочка, СН0. Бронхолегочная дисплазия. Ретинопатия недоношенных 1 ст».

В возрасте 3-х месяцев (скорректированный возраст – 6–7 дней) поступил на курс неврологического лечения, медицинской реабилитации/абилитации в отделение для детей с перинатальной патологией нервной системы, с врожденной и наследственной патологией с диагнозом: «Отсутствие ожидаемого нормального физиологического развития. Ретинопатия недоношенных 3 степени 2-й зоны. Дисбаланс иммунологической реактивности по клеточному звену. Вторичная лактазная недостаточность. Открытое овальное окно. Дисфункция аортального клапана». Проведен комплекс клинко-инструментальных, клинко-неврологических обследований.

В возрасте 3-х месяцев при обследовании структур головного мозга методом нейросонографии выявлены признаки асимметрии боковых желудочков с минимальным расширением левого, расширение переднего субарахноидального пространства. При электроэнцефалографии установлена дизритмия, вспышки полифазных волн. В биохимическом анализе крови маркеров воспалительного ответа не обнаружено. Посевы на флору и чувствительность к антибиотикам из 3-х локусов роста не дали. Отставание от нормы в психоневрологическом развитии в возрасте 3-х месяцев составило более 50%.

Согласно разработанному алгоритму произведено введение аутологичных МСК пуповинно-плацентарного происхождения в дозе 6 млн клеток из расчета 1,5 млн клеток на 1 кг веса внутривенно однократно на фоне стандартного лечения. Масса тела ребенка – 3920 грамм. Ребенок наблюдался врачом-педиатром в условиях процедурного кабинета в течение 1 часа после введения, в условиях отделения – в течение 2 суток после введения. Реакции на введение не было.

А. девочка (контроль) Дата рождения 10.05.2019. Ребенок родился от 1-й беременности, 1-х срочных родов путем операции кесарево сечения с массой тела 850 гр., ростом 33 см, в сроке гестации 28 недель. Оценка по шкале Апгар 6/ИВЛ. Беременность у матери протекала на фоне угрозы прерывания, гестационной артериальной гипертензии. Выписан из педиатрического отделения для недоношенных детей с диагнозом: «Внутриутробная инфекция без дополнительных уточнений. Бронхолегочная дисплазия средней степени. Гипоксически-ишемическая энцефалопатия средней степени тяжести. Ретинопатия недоношенного 1 степени обоих глаз. Маленький к сроку гестации. Анемия недоношенного. Синдром угнетения ЦНС. Недоношенность 28 недель».

Ребенок находился в отделении анестезиологии и реанимации (с палатами для новорожденных детей) «РНПЦ «Мать и дитя» в течение 9 суток, после чего переведен в педиатрическое отделение для недоношенных детей.

Ребенок А. получил стандартный курс медицинской реабилитации/абилитации, курс неврологического лечения в отделении для детей с перинатальной патологией нервной системы, с врожденной и наследственной патологией в возрасте 3-х месяцев (скорректированный возраст – 6–7 дней) без введения БМКП. В возрасте 3-х месяцев при обследовании структур головного мозга методом нейросонографии выявлены перивентрикулярное кровоизлияние 1-й степени, субэпендимальная киста справа.

Проведена сравнительная оценка уровня психоневрологического развития у исследуемых детей в возрасте 3-х месяцев (скорректированный возраст – 6–7 дней).

Психоневрологическое развитие младенцев оценивалось в баллах и включало оценку развития грубой моторики, тонкой моторики, перцепции, довербального и социального развития. Отставание в развитии относительно нормы на 50% и более оценивалось как выраженное; от 50 до 25% – умеренно выраженное; 25% и менее – легкое.

При оценке психоневрологических функций выявлено, что у ребенка М. (опыт) в возрасте 3-х месяцев до введения БМКП наблюдалось умеренное отставание относительно нормы в развитии грубой моторики (28,6%). Выраженное отставание имелось в развитии тонкой моторики (50,0%), перцепции (50,0%), в довербальном развитии (50,0%) и социальном развитии (50,0%).

Результаты оценки психоневрологических функций у детей («опыт-контроль») представлены на рисунке 1.

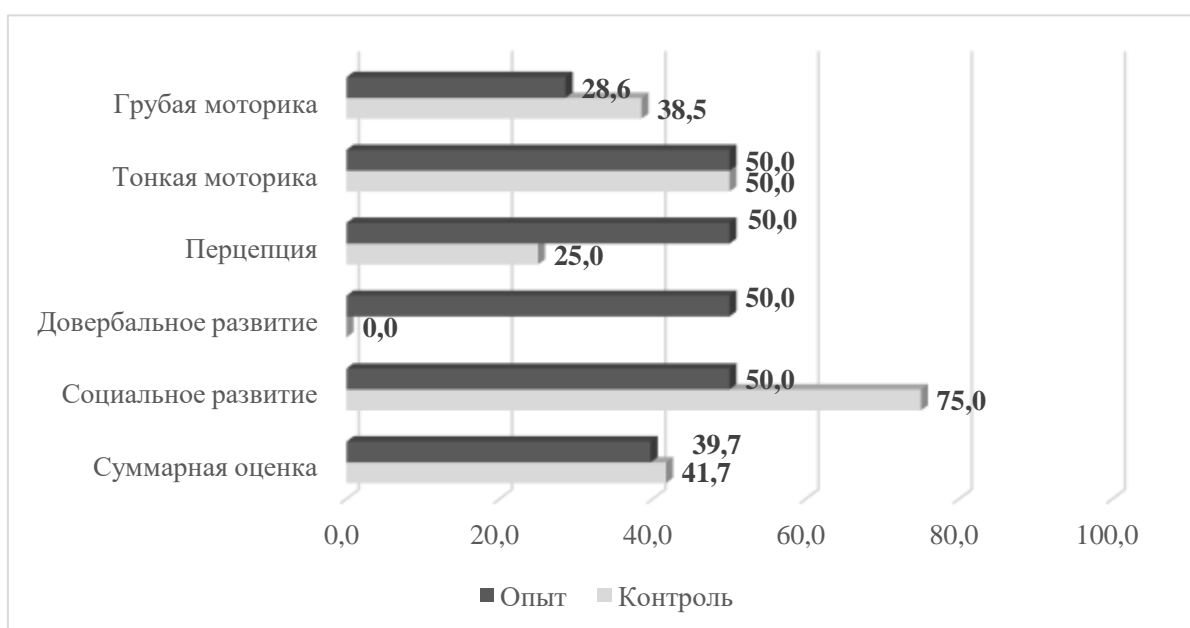


Рисунок 1 – Уровень отставания в развитии психоневрологических функций у исследуемых детей в возрасте 3-х месяцев

Таким образом, ребенок М. (опыт) и ребенок А. (контроль) в возрасте 3-х месяцев после рождения не отличались по суммарной оценке психоневрологического развития.

В возрасте 6-ти месяцев (3 месяца скорректированного возраста) проведена плановая госпитализация в педиатрическое отделение для детей с перинатальной патологией нервной системы, с врожденной и наследственной патологией для последующего лечения и прохождения курса медицинской реабилитации/абилитации, а также оценки эффективности введения БМКП.

При оценке психоневрологических функций выявлено, что у ребенка М. (опыт) в возрасте 6-ти месяцев имелось легкое отставание относительно нормы в развитии грубой моторики (14,3%), перцепции (25,0%), в довербальном развитии (25,0%).

Установлено, что у ребенка А. (контроль) выраженное отставание в развитии тонкой моторики и в социальном развитии сохранялось в возрасте 6-ти месяцев. Отставание уровня психоневрологического развития от нормального (%) у младенцев в возрасте 6-ти месяцев демонстрирует рисунок 2.

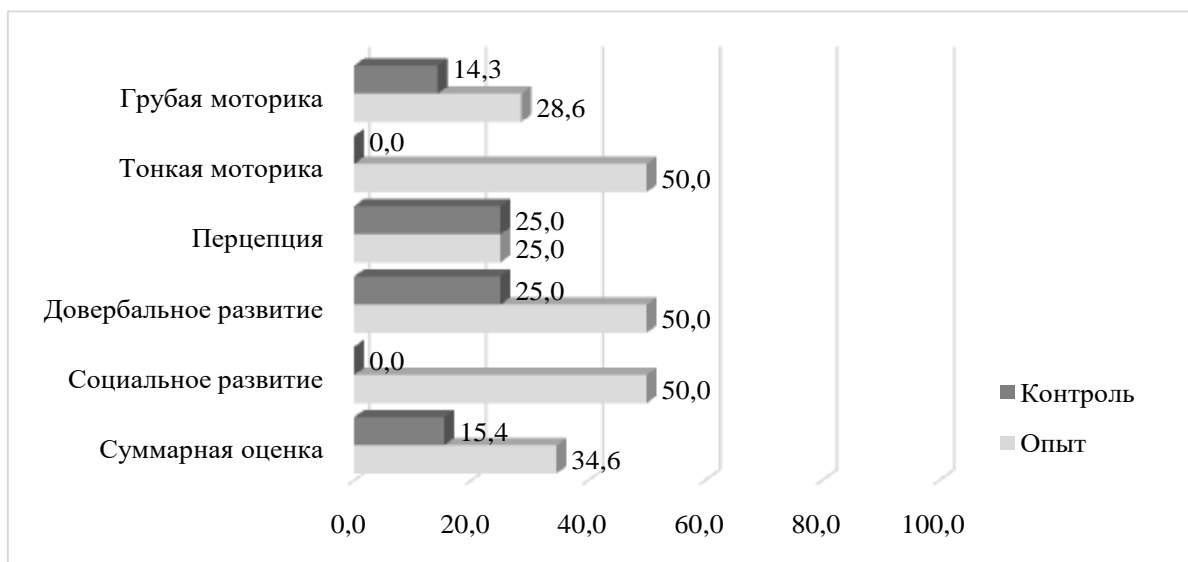


Рисунок 2 – Уровень отставания в развитии психоневрологических функций у исследуемых детей в возрасте 6-ти месяцев

При оценке развития психоневрологических функций у ребенка М. (опыт), в возрасте 6-ти месяцев относительно возраста 3-х месяцев отмечалась положительная динамика по уровню развития всех психоневрологических функций. Показатели развития грубой моторики улучшились на 14,3%, тонкой моторики на 50,0%, довербального развития на 25,0% и социального развития на 50,0% относительно 3-х месяцев. Суммарная оценка уровня психоневрологического развития в возрасте 6-ти месяцев повысилась на 23,1% относительно возраста 3-х месяцев. В возрасте 6-ти месяцев у ребенка М. (опыт) отмечалась более выраженная положительная динамика по уровню развития всех психоневрологических функций: грубой моторики, тонкой моторики, в перцептивном, довербальном и социальном развитии. Динамику показателей психоневрологического развития ребенка М. (опыт) в возрасте 3-х и 6-ти месяцев демонстрирует рисунок 3.

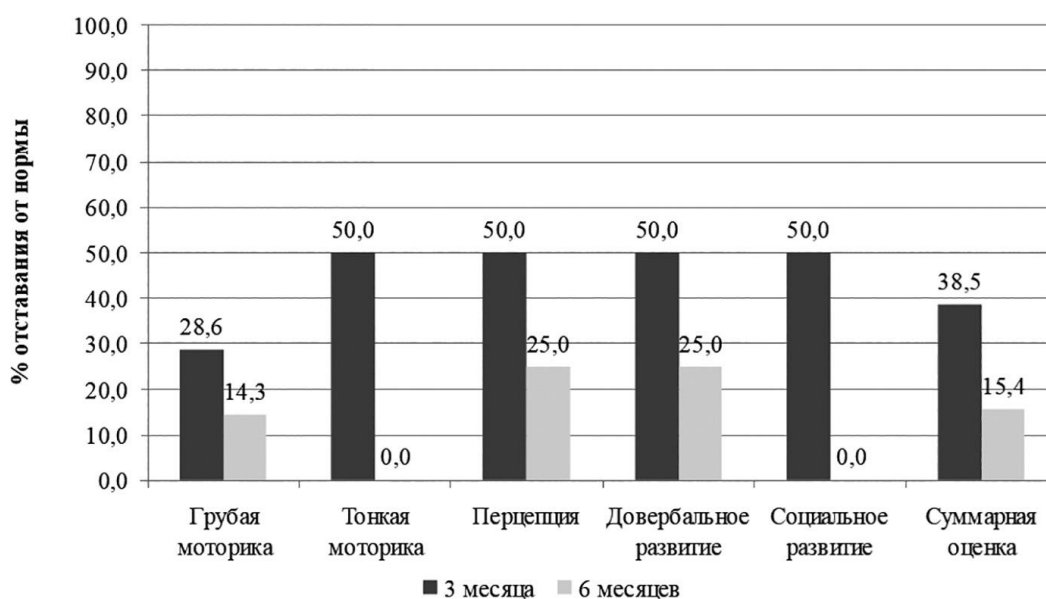


Рисунок 3 – Динамика показателей развития психоневрологических функций у ребенка М. (опыт) в возрасте 3, 6 месяцев

Таким образом, ребенок М. (опыт), получивший БМКП на фоне стандартного курса лечения и медицинской абилитации/реабилитации в возрасте 3-х месяцев, достоверно опережал в темпах психоневрологического развития младенца А. (контроль), получавшего стандартную терапию. Динамику суммарной оценки уровня психоневрологического развития у исследуемых детей в возрасте 3, 6 месяцев демонстрирует рисунок 4.

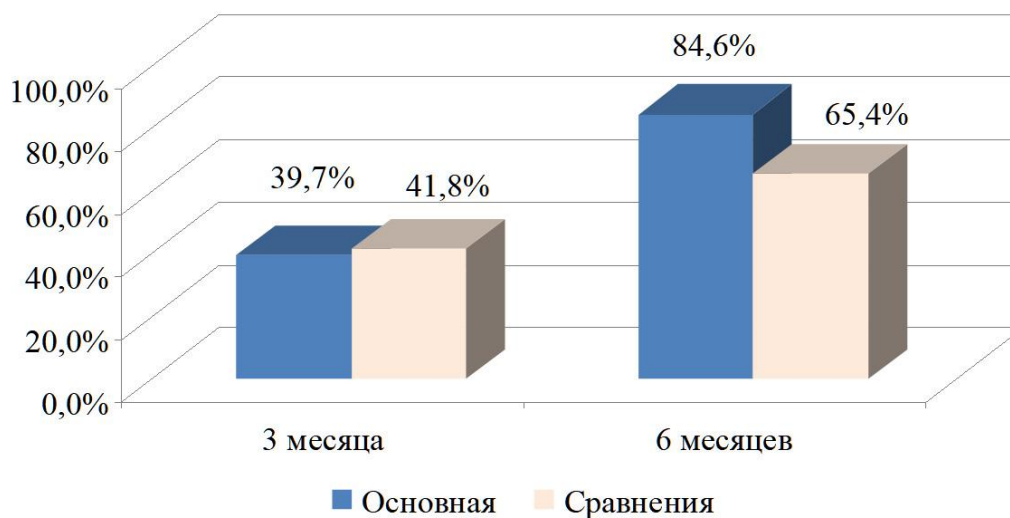


Рисунок 4 – Динамика суммарной оценки психоневрологического развития у исследуемых детей в возрасте 3, 6 месяцев

Установлено, что у ребенка М. (опыт) суммарная оценка уровня психоневрологического развития в возрасте 6-ти месяцев составила 84,6% от нормы и была достоверно выше, чем у ребенка А. (контроль) (65,4%). Отставание в уровне психоневрологического развития у младенца, которому не осуществлялось введение биомедицинского клеточного продукта, относительно ребенка получившего клеточную терапию, было в 2,2 раза более выраженным. Таким образом, ребенок М. (опыт), получивший БМКП на фоне стандартного курса лечения и медицинской абилитации/реабилитации в возрасте 3-х месяцев, достоверно опережал в темпах психоневрологического развития младенца А. (контроль), получавшего стандартную терапию.

Заключение. Клинический случай, представленный в статье, свидетельствует об эффективности введения биомедицинского клеточного продукта недоношенному ребенку с выраженным отставанием в психоневрологическом развитии. У ребенка, получившего аутологичные мезенхимальные стромальные клетки пуповинно-плацентарного происхождения, суммарная оценка психоневрологического развития в 2,2 раза превышала таковую у ребенка, получившего стандартную терапию.

Литература

1. Фатыхова, Н.Р. Неврологические проблемы детей, рожденных с экстремально низкой массой тела / Н.Р. Фатыхова, В.Ф. Прусаков // Практическая медицина. – 2010. – № 7(46). – С.86–89.
2. Принципы этапного выхаживания недоношенных детей / Под ред. Л.С. Намазовой-Барановой. – М.: Педиатр; 2013. – С. 85–94.
3. Муц, Е.Ю. Особенности нервно-психического развития детей первых трех лет жизни, рожденных с очень низкой и экстремально низкой массой тела в северо-западном регионе Калининградской области / Е.Ю. Муц., В.Н. Шестакова // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2019. – № 3. – Т. 18. – С. 230–233.
4. Степанова, О.А. Оценка нервно-психического развития недоношенных детей на первом году жизни / О.А. Степанова // Вестник современной клинической медицины. – 2013. – Том 6, вып. 1. – 78 с.

5. Девялтовская, М.Г. Перспективы применения клеточной терапии у недоношенных детей / М.Г.Девялтовская, А.В. Симченко, И.А. Винокурова // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – Гродно. – 2020. – №3.

6. Гришина, В.В. Криоконсервирование гемопоэтических стволовых клеток пуповинной крови / В.В. Гришина // Клеточная трансплантология и тканевая инженерия. – 2007. – № 8. – С. 91–92.

EXPERIENCE IN USING AUTOLOGOUS MESENCHYMAL STROMAL CELLS OF UMBILICAL CORD-PLACENTAL ORIGIN IN PREMATURE INFANTS

Devyaltovskaya M.G.¹, Potapnev M.P.², Vinokurova I.A.¹,
Petevka N.V.², Shumskaya N.V.¹, Kostunina V.S.²

¹ *Republican Scientific and Practical Center Mother and Child,*

² *Republican Scientific and Practical Center of transfusiology and medical biotechnologies,
Minsk, Republic of Belarus*

Summary. The article presents a clinical case that testifies to the effectiveness of the introduction of a biomedical cell product to a premature baby with a pronounced delay in neuropsychiatric development. In a child who received autologous mesenchymal stromal cells of umbilical-placental origin, the total assessment of neuropsychiatric development was 2.2 times higher than that of a child who received standard therapy.

Key words: autologous mesenchymal stromal cells, hypoxic-ischemic encephalopathy, premature infants, pre – and perinatal lesions, neuropsychiatric development, gross motor skills, fine motor skills, perception, pre-verbal development, social development.

Поступила 02.10.2020

ОСОБЕННОСТИ МЕДИЦИНСКОЙ РЕАБИЛИТАЦИИ И АБИЛИТАЦИИ НЕДОНОШЕННЫХ ДЕТЕЙ

Девялтовская М.Г.¹, Платонов А.В.², Крамко Д.А.¹

¹ *ГУ «Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя»,*

² *ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования»
г. Минск, Республика Беларусь*

Резюме. Проведен анализ информации, содержащейся в медицинских картах 200 детей первого года жизни, родившихся с экстремально низкой и очень низкой массой тела (менее 1500 граммов). Реабилитация и абилитация указанной категории пациентов осуществляется непрерывно на протяжении первого года жизни на стационарном и амбулаторно-поликлиническом этапах оказания медицинской помощи Организация и расширение сети кабинетов катamnестического наблюдения обеспечивает повышение эффективности лечебно-реабилитационных мероприятий недоношенным детям. Реализация принципов этапности, преемственности, раннего начала, междисциплинарного взаимодействия, персонифицированный подход к медицинской реабилитации и абилитации детей с весом менее 1 500 граммов при рождении приведут к сокращению количества и тяжести последствий пре- и перинатального поражения центральной нервной системы, приводящих к инвалидности.

Ключевые слова: абилитация, дети, инвалидность, катamnестическое наблюдение, недоношенность, реабилитация.

Введение. В Республике Беларусь в 2019 году достигнут рекордно низкий уровень младенческой смертности – 2,4%. Ежегодно растет выживаемость детей,

родившихся с весом менее 1 000 граммов. Она увеличилась с 68,2% в 2009 году до 83,9% в 2019 году. В тоже время детская инвалидность в течение последних лет не имеет тенденции к снижению и в 2019 году составила 21,67 на 10 000 детского населения. Психические расстройства и болезни нервной системы занимают второе и третье место в структуре детской инвалидности после класса болезней, представленных врожденными аномалиями, деформациями и хромосомными нарушениями. Этиология и патогенез психических расстройств и заболеваний нервной системы неразрывно связаны с экстрагенитальной и гинекологической патологией у женщин, осложнениями беременности и родов, заболеваниями и состояниями неонатального периода, а также генетической предрасположенностью, которая в подавляющем большинстве случаев определяет реакцию нервной системы плода, новорожденного и младенца на воздействие неблагоприятных факторов. Общеизвестно, что пре- и перинатальное поражение центральной нервной системы является причиной детской инвалидности в 40–50% случаев. Особого внимания требуют недоношенные дети. У младенцев, родившихся преждевременно с весом менее 1500 граммов, психоневрологические нарушения, отсутствие ожидаемого нормального физиологического развития (R 62) на первом году жизни наблюдаются в 100% случаев [1]. Одной из важнейших задач медицины является повышение эффективности и качества медицинской реабилитации и абилитации указанной категории пациентов. В отношении недоношенных детей общепринято использовать термин абилитация, которая включает систему мероприятий, направленная на развитие у ребенка функций, отсутствующих или нарушенных изначально. Медицинская реабилитация – более широкое понятие. Согласно Закону о здравоохранении Республики Беларусь, медицинская реабилитация – комплекс медицинских мероприятий, направленных на восстановление нормальной жизнедеятельности организма пациента и компенсацию его функциональных возможностей, нарушенных в результате заболевания [2].

Повышение эффективности и качества медицинской реабилитации и абилитации недоношенных детей является актуальной медико-социальной задачей сегодняшнего дня. Медицинская реабилитация и абилитация недоношенных детей раннего возраста осуществляется как в специализированных отделениях стационарного этапа, так и на базе кабинетов катamnестического наблюдения, которые функционируют на амбулаторном этапе оказания медицинской помощи.

Материал и методы исследования. Проведен анализ информации, содержащейся в 200 медицинских картах стационарных пациентов педиатрических отделений ГУ «Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя» за 2015, 2016, 2017 и 2018 годы. Объектом исследования явились 200 детей первого года жизни, которые родились с весом менее 1 500 граммов, имели выраженные изменения со стороны нервной системы и нуждались в лечении, абилитации, медицинской реабилитации, динамическом наблюдении, в специализированных отделениях ГУ «РНПЦ «Мать и дитя» в возрасте от 0 до 3 лет. Оценка физического и психоневрологического развития недоношенных детей проводилась с учетом скорректированного (разность между фактическим возрастом в неделях и недостающими до доношенного срока неделями гестации) и постконцептуального возраста (гестационный возраст при рождении суммируется с постнатальным возрастом).

Предметом исследования послужили данные медицинских карт стационарных пациентов.

Описательная статистика результатов анализа представлена абсолютными и относительными частотами.

Цель работы: определить и научно обосновать подходы к медицинской реабилитации и абилитации недоношенных детей первого года жизни, родившихся с весом менее 1 500 граммов.

Результаты исследования и обсуждение. Дети первого года жизни, родившиеся с экстремально низкой и очень низкой массой тела, на протяжении первого года жизни чаще всего имели заболевания, связанные с пре- и перинатальным поражением центральной нервной системы, в первую очередь головного мозга. «Отсутствие ожидаемого нормального физиологического развития» (R 62) наблюдалось у всех исследуемых младенцев в возрасте 3 месяцев после рождения [1]. Формулировка основных клинических диагнозов отражала ведущие нарушения в моторном и психическом развитии детей на каждом возрастном этапе. В ряде случаев имелось сочетание нескольких диагнозов. Задержка темпов общего развития выявлена у каждого третьего ребенка (31,5%). Задержка преимущественно моторного развития имела у 15,5% младенцев, специфические расстройства развития моторной функции (F 82) – у 19,0% [1]. Удельный вес детей с диагнозом «Смешанные специфические расстройства психологического развития» (F 83) составил 21,0%. Гидроцефалия (G 91) выявлена у 15,5% детей грудного возраста, вентрикуломегалия – у 7,0% младенцев [1]. Изменения биоэлектрической активности головного мозга зарегистрированы в течение первого года жизни у 10,0% детей, родившихся с весом менее 1500 граммов. Эпилепсия (G 40) диагностирована у 3,0% пациентов, судорожный синдром – у 2,5% детей.

Обращает на себя внимание значительное количество врожденных пороков развития головного мозга у младенцев, родившихся с экстремально низкой и очень низкой массой тела. Врожденные аномалии головного мозга наблюдались в 11% случаев [1]. Арахноидальные кисты визуализировались у 3,5% детей, порэнцефалические кисты – у 2,0% младенцев. Кортикальная дисплазия лобной доли выявлена у 2,0% пациентов. Врожденная микроцефалия диагностирована у 1,5% детей, лиссэнцефалия – у 0,5%, шизэнцефалия – в 1,0% случаев.

Ретинопатия недоношенного 1-й степени диагностирована у 25,0% детей, 2-й степени – у 21,0%, 3-ей степени – у 5,0%, 4-й степени – у 1,5%, 5-й степени – в 0,5% младенцев. Частичную атрофию зрительных нервов имели 11,5% детей грудного возраста, которые родились с экстремально низкой и очень низкой массой тела. Бронхолегочной дисплазией различной степени тяжести страдали 53,0% младенцев.

В возрасте 12 месяцев младенцы имели болезни, которые в большинстве случаев явились исходом поражения головного мозга в пре- и перинатальном периоде и определили качество последующей жизни ребенка и его семьи. Диагноз «Детский церебральный паралич» к годовалому возрасту установлен 23,0% младенцев с весом менее 1500 граммов при рождении, которые имели выраженные психоневрологические нарушения и нуждались в лечебно-реабилитационной помощи в ГУ «Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя» на протяжении первого года жизни [1]. Последствия раннего органического поражения центральной нервной системы как основной диагноз установлен у 14,0% детей указанной группы в возрасте 12 месяцев [1].

Приведенные данные свидетельствуют о ведущей роли патологии нервной системы в формировании инвалидности у детей раннего возраста, родившихся с экстремально низкой и очень низкой массой тела. Детский церебральный паралич относится к основным заболеваниям нервной системы, приводящим к инвалидности. К концу первого года жизни постановкой диагноза «Детский церебральный паралич» констатируется наличие выраженного двигательного дефицита, часто сочетающегося с нарушениями довербального, вербального, перцептивного, коммуникативного развития. При детском церебральном параличе могут наблюдаться нарушения как моторных, так и психических, когнитивных функций, бульбарные нарушения, симптоматическая эпилепсия. Полученные нами данные свидетельствуют о том, что на протяжении первого года жизни, когда формируются основные инвалидизирующие расстройства, дети имеют ряд синдромальных диагнозов, при которых назначается симптоматическое лечение [3]. Выявление ранних клинико-неврологических, нейровизуализационных, клинико-лабораторных маркеров детского церебрального

паралича у недоношенных детей первого года жизни даст возможность осуществлять комплекс лечебно-реабилитационных мероприятий на самых ранних стадиях патологического процесса. Это позволит минимизировать последствия пре- и перинатального воздействия инфекционных, гипоксических, токсических, метаболических факторов на центральную нервную систему младенцев, родившихся с массой тела менее 1 500 граммов.

Структура заболеваемости и морфофункциональные особенности недоношенных детей, в том числе родившихся с экстремально низкой и очень низкой массой тела, диктуют пять основных принципов оказания лечебно-реабилитационной помощи указанной категории пациентов: 1) этапность; 2) раннее начало; 3) комплексность; 4) преемственность; 5) персонализация.

Первый этап (стационарный) включает лечение и выхаживание недоношенных детей в отделениях реанимации и интенсивной терапии новорожденных (родильный дом или перинатальный центр, специализирующийся на оказании медицинской помощи женщинам с преждевременными родами). На втором этапе осуществляется дальнейшее лечение, выхаживание и медицинская реабилитация, абилитация в отделениях для новорожденных недоношенных детей; в отделениях для новорожденных детей с перинатальным поражением центральной нервной системы. На третьем этапе (амбулаторно-поликлиническом) происходит дальнейшее наблюдение, оказание амбулаторной медицинской помощи.

Этапность оказания медицинской помощи недоношенным детям позволяет осуществить раннюю диагностику и медицинскую профилактику заболеваний и состояний, исходом которых является инвалидность. Медицинская реабилитация и абилитация недоношенных младенцев начинается на этапе отделения реанимации и интенсивной терапии и продолжается в отделениях для новорожденных недоношенных детей, а также в отделениях для новорожденных детей с перинатальным поражением нервной системы, специализированных отделениях перинатальных центров и педиатрических клиник. На амбулаторно-поликлиническом этапе оказания медицинской помощи функционируют отделения и кабинеты раннего вмешательства. В течение последних пяти лет в Республике Беларусь организуются кабинеты катамнестического наблюдения. Важнейший принцип работы кабинета катамнестического наблюдения – обеспечение междисциплинарного взаимодействия, которое позволяет осуществлять комплексную помощь детям, родившимся недоношенными. Команда специалистов, включающая врача-реабилитолога, врача-педиатра, врача-невролога, врача-ортопеда, врача-офтальмолога, врача-пульмонолога и других врачей-специалистов, разрабатывает для каждого недоношенного ребенка индивидуальную программу медицинской реабилитации, абилитации и программу катамнестического наблюдения.

Медицинская помощь, в том числе медицинская реабилитация и абилитация, недоношенным детям осуществляется по индивидуальным программам. Комплекс реабилитационных и абилитационных мероприятий проводится в зависимости от выявленных нарушений в состоянии здоровья. Персонализированный подход к недоношенному ребенку позволяет снизить тяжесть последствий перенесенной неонатальной патологии и уменьшить частоту нарушений, приводящих к инвалидности.

В кабинетах катамнестического наблюдения осуществляется информационная и психологическая поддержка семей, имеющих детей, родившихся недоношенными с экстремально низкой и очень низкой массой тела. Кабинеты катамнестического наблюдения обеспечивают согласованность и координацию действий специалистов, способствуют активному включению семьи (законных представителей) в процесс реабилитации и абилитации; оказывают информационно-методическую помощь, обучают специалистов организаций здравоохранения по вопросам катамнестического наблюдения, медицинской реабилитации и абилитации недоношенных детей.

Физическая реабилитация в лечении недоношенных детей включает лечебный массаж, лечебную физкультуру; лечение положением (укладки, тугоры, воротники); Войт-терапию; гидрокинезотерапию; гидромассаж; сухую иммерсию; фитбол-гимнастику; физиотерапию (переменное магнитное поле, синусоидальные модулированные токи, электрофорез, теплолечение, светолечение и цветотерапия, лазеротерапия и др.) [4–6].

В процесс медицинской реабилитации недоношенных детей активно вовлекаются родители. После выписки из стационара, в домашних условиях родители обеспечивают массаж, гимнастику, лечебную физкультуру. Методике выполнения массажа мать обучается в отделениях для недоношенных новорожденных детей, а также в отделениях для новорожденных детей с перинатальным поражением нервной системы. Легкий поглаживающий массаж необходимо проводить с 1 месяца постконцептуального возраста ежедневно в течение 10 минут. Выкладывание недоношенного ребенка на живот начинают с 1 месяца постконцептуального возраста ежедневно по 2–3 минуты 1–2 раза, затем 3–4 раза в день. Детям, родившимся с массой более 2 кг, с 2–3 месяцев постконцептуального возраста ежедневно проводятся растирания, разминания, пассивные движения. У младенцев с массой тела при рождении менее 1500 граммов растирания, разминания, пассивные движения применяются после 5–6 месяцев постконцептуального возраста. Недоношенным детям с 7–9 месяцев массаж и гимнастика проводятся также, как доношенным. Пассивное сгибание и разгибание, массаж кистей и пальцев рук для развития тонкой моторики и стимулирования довербального развития проводят с 3 месяцев. Занятия с мелкими предметами для дальнейшего стимулирования развития тонкой моторики и раннего довербального развития недоношенным детям начинают с 8–9-месячного возраста.

Заключение. Реабилитация и абилитация недоношенных детей, родившихся с экстремально низкой и очень низкой массой тела, осуществляется непрерывно на протяжении первого года жизни на стационарном и амбулаторно-поликлиническом этапах оказания медицинской помощи с обязательным вовлечением семьи. Организация и расширение сети кабинетов катанестического наблюдения обеспечивает повышению эффективности лечебно-реабилитационных мероприятий недоношенным детям. Реализация принципов этапности, преемственности, раннего начала, междисциплинарного взаимодействия, персонифицированный подход к медицинской реабилитации и абилитации детей, родившихся с экстремально низкой и очень низкой массой тела, приведут к сокращению количества и тяжести последствий пре- и перинатального поражения центральной нервной системы, приводящих к инвалидности, будут способствовать улучшению социальной адаптации и повышению качества жизни указанной категории пациентов.

Литература

1. Девялтовская, М.Г. Нозологическая структура последствий пре- и перинатального поражения центральной нервной системы у детей, родившихся с экстремально низкой и очень низкой массой тела / М.Г. Девялтовская, Д.А. Крамко, А.В. Симченко, И.А. Винокурова, Н.В. Шумская // Сборник научных статей «Современные перинатальные медицинские технологии в решении проблем демографической безопасности». – 2018. № 11. – С. 257 – 260.
2. Закон Республики Беларусь. 18 июня 1993 г. № 2435-хII (ред. от 21.10.2016 г. № 433-3). «О здравоохранении».
3. Девялтовская, М.Г. Последствия пре- и перинатального поражения головного мозга у детей / М.Г. Девялтовская. – Минск : Изд. центр БГУ, 2015. – 210 с.
4. Нефедьева, Д.Л., Горюнова И.Г. Организация мультидисциплинарной реабилитации и абилитации недоношенных детей на основе определения реабилитационного потенциала / Д.Л. Нефедьева, И.Г. Горюнова // Практическая медицина. – 2016. – №. 7 (99).
5. Андрущенко, Н.В. Особенности изучения психического функционирования недоношенных детей в младенческом возрасте при реализации междисциплинарного подхода в абилитации и раннем сопровождении / Н.В. Андрущенко, // Инновационные технологии реабилитации: наука и практика: сборник статей II Международ. науч. конф., Санкт-Петербург, 18–19 апреля 2019 года /Минтруд России;

[Глав. ред. д-р мед. наук, проф. ГН Пономаренко; ред. коллегия: д-р мед. наук, проф. ГВ Помников канд. мед. наук ЕМ Васильченко, канд. мед. наук наук, доц. ОН Владимирова, канд. биол. наук АВ Шошмин, КН Рожко]. – Санкт-Петербург: ООО «Р-КОПИ», 2019. – 316 с. – 2019. – С. 144.

6. Кешишян, Е.С. Современные формы организации лечебно-профилактической помощи детям, родившимся недоношенными, в Российской Федерации / Е.С.Кешишян., Е.С.Сахарова, Г.А. Алямовская // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2017. – Т. 62. – №. 5.

FEATURES OF MEDICAL REHABILITATION AND HABILITATION OF PREMATURE CHILDREN

Devyaltovskaya M.G.¹, Platonau A.V.², Kramko D.A.¹

¹*Republican Scientific and Practical Center "Mother and Child",*

²*Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education,
Minsk, Republic of Belarus*

Summary. The analysis of the information contained in the medical records of 200 children of the first year of life, born with extremely low and very low body weight (less than 1500 grams). Rehabilitation and habilitation of this category of patients is carried out continuously throughout the first year of life at the inpatient and outpatient stages of medical care. Organization and expansion of the network of follow-up rooms ensures an increase in the effectiveness of treatment and rehabilitation measures for premature babies. The implementation of the principles of phasing, succession, early onset, interdisciplinary interaction, a personalized approach to medical rehabilitation and habilitation of children weighing less than 1 500 grams at birth will lead to a reduction in the number and severity of the consequences of pre- and perinatal lesions of the central nervous system, leading to disability.

Key words: habilitation, children, disability, follow-up, prematurity, rehabilitation.

Поступила 06.11.2020

РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ ИНГИБИТОРА ФОСФОДИЭСТЕРАЗЫ 3 (МИЛРИНОНА) В КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ПЕРСИСТИРУЮЩЕЙ ЛЕГОЧНОЙ ГИПЕРТЕНЗИИ У НОВОРОЖДЕННЫХ

Дегтярева Е.В.¹, Яроцкая А.Ю.¹, Сушевский А.Б.¹,
Шишко Г.А.², Устинович Ю.А.²

¹*УЗ «5-я городская клиническая больница»,*

²*ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования»,
г. Минск, Республика Беларусь*

Резюме. Персистирующая легочная гипертензия является жизнеугрожающим состоянием, осложняющим тяжелые заболевания у новорожденных. Основным методом диагностики является прицельная эхокардиография. Терапия направлена на снижение сосудистого сопротивления малого круга кровообращения. Милринон обладает положительным инотропным и селективным вазодилатирующим эффектом. Применение милринона эффективно снижает давление в малом круге кровообращения. Клинически это выражается в уменьшении потребности в кислороде, «жестких» параметрах ИВЛ и высоких дозах вазопрессорных препаратов. Достоверным подтверждением эффективности терапии являются ультразвуковые данные.

Ключевые слова: легочная гипертензия, новорожденные, фосфодиэстераза, милринон.

Введение. Персистирующая легочная гипертензия новорожденных (ПЛГН) – рефрактерная артериальная гипоксемия, возникающая вследствие повышенного сопротивления легочных сосудов и шунтирования крови из легочной артерии в системный кровоток через фетальные коммуникации [1, 2].

Выделяют идиопатическую ПЛГН, связанную с нарушением развития сосудов легких во внутриутробном периоде, и, как следствие – нарушением механизмов легочной вазодилатации с сохранением высокого легочного сосудистого сопротивления (ЛСС) [1– 3].

Оказывая помощь новорожденным детям, врач анестезиолог-реаниматолог чаще сталкивается с вторичной ПЛГН. Она вызывается тяжелыми, преимущественно паренхиматозными, заболеваниями легких, – в этих случаях легочная вазоконстрикция связана с патогенезом основного заболевания: с сепсисом (врожденной пневмонией), аспирацией мекония, врожденными пороками развития (врожденным пороком сердца, врожденной диафрагмальной грыжей, гипоплазией легких) [1, 2]. Вне зависимости от первичного патогенетического механизма, приведшего к развитию легочной гипертензии, по мере прогрессирования она становится ведущим фактором, определяющим тяжесть состояния новорожденного, усугубление сердечно-легочной недостаточности, гипоксемии и тканевой гипоксии [6].

Проблемами легочной гипертензии в неонатальном возрасте являются: сложность диагностики (экстренное проведение ультразвуковой диагностики у кувеза не всегда доступно, информативность и безопасность обследования на фоне критического состояния пациента вызывает вопросы); отсутствие принятого протокола терапии; офф-лейбл характер специализированной помощи. В то же время в связи с увеличением общей заболеваемости новорожденных наблюдается рост количества ассоциированных форм [1, 3].

Основными направлениями терапии ПЛГН являются строгий охранительный режим, адекватная респираторная помощь, инотропная поддержка и восполнение объема сосудистого русла, снижение тонуса легочных сосудов (применение вазодилататоров), экстракорпоральная мембранная оксигенация. Целью лечения является достижение прогрессивного снижения соотношения легочного сосудистого сопротивления и общего периферического сопротивления, и поддержание адекватной оксигенации тканей до того момента, когда снизится легочное сосудистое сопротивление. В ряде случаев для достижения этого соотношения требуются настолько «жесткие» параметры искусственной вентиляции легких и настолько агрессивная инотропная поддержка, что сама терапия становится повреждающим фактором, усугубляющим состояние ребенка [1, 2].

В связи с этим на современном этапе большое внимание уделяется применению селективных вазодилататоров, в т.ч. милринона. Рекомендации по его применению имеют доказательную базу и успешно используются в мировой практике [2, 4, 6]. Милринон – селективный ингибитор фосфодиэстеразы 3 с фармакологическими эффектами, включая расслабление гладких мышц сосудов, усиление сократимости миокарда (инотропию) и улучшенное расслабление миокарда (лузитропию) [5, 8]. Милринон может также проявлять синергетический эффект с оксидом азота в снижении ЛСС [7]. Милринон не взаимодействует с бета-адренергическими рецепторами, не подавляет активность натрий-калияденозинтрифосфатазы, не влияет на проведение импульсов через атрио-вентрикулярный узел и потребление миокардом кислорода [5].

Цель работы: обобщить собственный опыт применения ингибитора фосфодиэстеразы 3 (милринона) в комплексной терапии ПЛГН.

Материал и методы исследования. Работа проведена на базе отделения анестезиологии и реанимации новорожденных детей (ОАиРН) УЗ «5-я городская клиническая больница» г. Минска. За период 2017–2020 гг. комплексная терапия ПЛГН с включением милринона проведена 20 новорожденным, из них 12 девочек,

8 мальчиков; 17 детей были доношенными, 3 недоношенными. По нозологическим формам распределение носило следующий характер: врожденная пневмония диагностирована у 8 детей (из них у 4 детей – сопутствующая аспирация мекония), врожденный сепсис у 10 детей, гипоплазия легких на фоне неиммунной водянки плода – у 1 ребенка, генерализованная внутриутробная инфекция (пневмония+кардит) на фоне недоношенности 29 недель и холодовой травмы, – у 1 ребенка. 10 детей потребовали интенсивной терапии с момента рождения, их состояние расценено как тяжелое и крайне-тяжелое (средняя оценка по шкале Апгар на 1-й минуте составила 4 балла), у 9 детей состояние при рождении расценивалось как удовлетворительное и средней степени тяжести с ухудшением в течение первых суток. 1 ребенок доставлен машиной скорой помощи через 50 минут от рождения.

Диагноз ПЛГН выставлен в соответствии с клиническими (O₂-зависимость более 60 %, разница пре- и постдуктальной сатурации более 5 %, гипероксический гипервентиляционный тест), лабораторными (газы крови, общий анализ крови, биохимический анализ крови), инструментальными данным (ультразвуковое исследование сердца (УЗИ) с доплерометрией, рентгенография).

У всех детей рентгенологически определялась различной степени интенсивности очаговая, очагово-сливная и диффузная инфильтрация, у 6 детей – наличие плевральных осложнений. Изменение тени сердца определено у 1 ребенка.

Ключевым моментом в диагностике ПЛГН является ультразвуковое исследование. Критериями гипертензии малого круга кровообращения являются дилатация правых отделов сердца, ствола и ветвей легочной артерии, выбухание межжелудочковой перегородки вправо в систолу, регургитация на трикуспидальном клапане более 2 степени, непосредственное измерение кровотока через клапан легочной артерии в режиме непрерывно-волнового доплера с учетом характера кровотока в нижней полой вене (ширина, реакция на вдох). УЗИ было проведено 18 детям (90,0 %) из группы. У всех детей наблюдались прямые и косвенные признаки ПЛГН (патологическое выбухание межжелудочковой перегородки, дилатация правых отделов сердца и ствола легочной артерии (ЛА), величина давления в ЛА более 55 мм рт.ст.). У 4 детей наблюдалось снижение фракции выброса (менее 50 %).

Результаты исследования и обсуждение. С момента поступления в ОАиРН все дети получали стандартную посиндромную терапию. Гемодинамика поддерживалась с помощью волемиических нагрузок, инотропных и вазопрессорных препаратов в различных комбинациях (дофамин, добутамин, адреналин, нормадреналин). Гемодинамический мониторинг осуществлялся в 15 случаях – инвазивным, в 5 случаях – неинвазивным методом.

Критериями для включения в программу терапии милриноном являлись системные и супрасистемные цифры показателей систолического давления в ЛА, высокая O₂-зависимость (более 60 %), потребность в значительной респираторной поддержке (среднее давление в дыхательных путях (МАР) при высокочастотной искусственной вентиляции легких (ВЧ-ИВЛ) более 18 мБ), потребность в агрессивной инотропной поддержке (более 30 мкг дофамин+добутамина суммарно либо потребность в комбинации из трех препаратов), выраженное снижение фракции выброса (менее 50 %). Терапия милриноном была начата через 1–6 часов от момента разгара основного заболевания. Расчет дозировки проводился в соответствии с международными рекомендациями. Все новорожденные получили нагрузочную дозу 75 мкг/кг/час с переходом на поддерживающую дозу 0,35–0,75 мкг/кг/час. Эффективность проводимой терапии оценивалась по общеклиническим критериям (частота сердечных сокращений, сатурация, показатели перфузии), мониторингу гемодинамики, потребности в респираторной поддержке, инструментальным данным. Всем детям исследуемой группы проводилась искусственная вентиляция легких (ИВЛ) аппаратом SLE-5000, 19 детям – в режиме ВЧ-ИВЛ, 2 – в режиме синхронизированной ИВЛ. Среднее МАР при

ВЧ-ИВЛ до начала титрования милринона составило 18 ± 2 мБ, индивидуально максимальное 25 мБ. Средняя потребность в кислороде до начала терапии составила 80–100%. Через 3 часа от начала терапии уменьшение O_2 -зависимости наблюдалось у 14,3 % детей из группы, через 6 часов – у 24,0 % детей, через 12, 24 и 48 часов соответственно – у 45,0 %, 77,0 % и 86,0 % новорожденных. Через 24 часа 81,0 % детей продемонстрировали не только уменьшение O_2 -зависимости, но и возможность «смягчения» параметров ИВЛ. Средняя продолжительность ВЧ-ИВЛ составила 60 ч (индивидуальная максимальная 280 часов) Общая средняя продолжительность ИВЛ составила 8 дней, индивидуальная максимальная длительность – 19 дней.

Потребность в инотропной поддержке через 24 часа уменьшилась у 30,0 % детей, через 48 часов – у 50,0 % детей, средняя общая продолжительность инотропной поддержки составила 5 дней.

Анализ газов артериальной крови продемонстрировал улучшение показателей у 55,0 % детей из группы через 6 часов от начала терапии, у 80,0 % через 24 часа и у 90,0 % через 48 часов.

Средняя длительность терапии милриноном составила 50 часов. Критериями отмены милринона являлось уменьшение O_2 -зависимости на 50 % и более, снижение потребности в «жестких» параметрах ИВЛ, положительная динамика ультразвуковых данных.

У одного ребенка из группы не удалось добиться положительного результата. Ребенок, рожденный в сроке 32 неделе гестации от экстренных оперативных родов, находился на лечении в ОАиРН с диагнозом: «Неиммунная водянка плода. Вторичная гипоплазия легких. Тяжелая асфиксия при рождении». Несмотря на максимально возможную терапию, в том числе использование милринона, положительного эффекта достичь не удалось, и через 29 часов от начала заболевания наступил летальный исход.

В литературе описаны побочные эффекты милринона (анемия, тромбоцитопения, снижение артериального давления). Двое детей из исследуемой группы (наблюдения относились к первым случаям использования препарата в 2017 году) продемонстрировали ухудшение гемодинамических показателей во время введения нагрузочной дозы препарата: нарастание частоты сердечных сокращений, артериальную гипотензию, что вероятно было связано с недостаточно восполненным объемом циркулирующей крови на момент начала терапии. Использование комбинированной терапии (вазопрессоры+инотропы) на фоне восполненного объема русла (клинические и ультразвуковые критерии нормоволемии) позволяет избежать негативных гемодинамических эффектов милринона. Тромбоцитопения, наблюдавшаяся у 9 детей из группы, вероятно, была связана с основным заболеванием (сепсис, синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания).

У 19 пациентов из 20 (95,0 %) наблюдалась положительная динамика состояния по основному заболеванию. Экстубированы 18 из 20 пациентов (90,0 %), из них 12 были переведены в педиатрическое отделение УЗ «5-я ГКБ», а затем выписаны домой, 6 пациентов переведены в педиатрические отделения других стационаров, 1 пациент при продолжающейся ИВЛ был переведен в реанимационное отделение УЗ «3-я ГДКБ».

Заключение.

1. Использование милринона является эффективным в комплексной терапии ПЛГН. Наибольший эффект продемонстрирован при интенсивной терапии ассоциированных вторичных форм ПЛГН.

2. Основными гемодинамическими эффектами при применении милринона являются положительный инотропный эффект, улучшение диастолической функции миокарда, снижение давления в легочных капиллярах. Клинически это выражается в уменьшении потребности в кислороде, «жестких» параметрах ИВЛ и высоких дозах вазопрессорных препаратов.

3. В связи с тем, что для диагностики ПЛГН определяющим является проведение УЗИ сердца с доплерометрией, необходима разработка унифицированного протокола,

в соответствии с которым дежурный врач анестезиолог-реаниматолог может самостоятельно определить наличие прямых и косвенных критериев повышения давления в малом круге кровообращения.

4. Инвазивный гемодинамический мониторинг может быть рекомендован для наиболее точной оценки показателей гемодинамики в конкретный момент времени, позволяет оперативно отреагировать на изменившуюся ситуацию и не допустить значительного снижения перфузионного давления и ограниченной гипоксии.

5. Необходимо дальнейшее изучение использования милринона и разработка унифицированных протоколов с определением критериев к назначению селективных вазодилататоров и оптимальной длительности терапии.

6. Необходимо дальнейшее изучение безопасности данного препарата при применении в группе новорожденных детей, в том числе недоношенных детей, а также отдаленных последствий терапии.

Литература

1. Буров, А.А. Легочная гипертензия у новорожденных / А.А. Буров // Респираторная терапия у критически больных новорожденных : материалы Междунар. науч. конф., Ярославль. – 2014. – doi: <http://neonatalspb.ru/d/158505/d/burov-a.v.-legochnaya-gipertenziya-chast-1.pdf>. – Date of access: 01.08.2020.

2. Буров, А.А. Проект клинического протокола по диагностике и терапии персистирующей легочной терапии новорожденных / А.А. Буров [и др.] // Неонатология: новости, мнения, обучение. – 2014. – №1. – С.147–160.

3. Лёгочная гипертензия у детей : клинические рекомендации / Министерство Здравоохранения Российской Федерации, 2017. – 60 с.

4. El-Khuffash, Afif. The use of milrinone in neonates with persistent pulmonary hypertension of the newborn – a randomised controlled trial pilot study (MINT 1): study protocol and review of literature / A. El-Khuffash [et al.] // Maternal Health, Neonatology and Perinatology. – 2018. – 4:24. – doi: 10.1186/s40748-018-0093-1.

5. Micromedex NeoFax Essentials 2014 [Electronic resource] / Mode of access: [http://ypeda.com/attachments/fil/Micormedex%20NeoFax%20Essentials%202014%20\(1\).pdf](http://ypeda.com/attachments/fil/Micormedex%20NeoFax%20Essentials%202014%20(1).pdf). – Date of access: 07.08.2020.

6. McNamara, P.J. Milrinone improves oxygenation in neonates with severe persistent pulmonary hypertension of the newborn / P.J. McNamara [et al.] // Pediatr. Crit. Care Med. – 2006. 21(2). – P.217–22.

7. McNamara, P.J. Pharmacology of milrinone in neonates with persistent pulmonary hypertension of the newborn and suboptimal response to inhaled nitric oxide / P.J. McNamara [et al.] // Pediatr. Crit. Care Med. – 2013. – Vol.1. – P.74–84.

8. NEOFAX 2010 : a manual of drugs used in neonatal care / Thomson Reuters Clinical Editorial Staff. – Wiley, 2010. – 350 p.

THE USE OF PHOSPHODIESTERASE 3 INHIBITOR (MILLRINONE) IN COMPLEX THERAPY OF PERSISTENT PULMONARY HYPERTENSION IN NEONATES

Degtyareva E.V. ¹, Yarotskaya A.Y. ¹, Sushevsky A.B. ¹,
Shishko G.A. ², Ustinovich Y.A. ²

¹*Health care institution «5th city clinical hospital»,*
²*Belarusian Medical Academy of Post-Graduate Education,*
Minsk, Republic of Belarus

Abstract. Persistent pulmonary hypertension is a life-threatening condition, which complicates severe diseases in neonates. The main method of diagnosis is targeted echocardiography. Therapy aims at the reduction of pulmonary vascular resistance. Milrinone has a positive inotropic action and selective vasodilating effect. Milrinone reduces pulmonary artery pressure effectively. In clinical practice, it results in a decreasing need for oxygen level, as well as mitigation parameters of artificial ventilation and high doses of vasopressors. Ultrasound data is considered to be a reliable confirmation of the effectiveness of the therapy.

Keywords: pulmonary hypertension, neonates, phosphodiesterase, milrinone.

Поступила 05.10.2020

ПЕРВЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ ОБЩЕЙ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОЙ ГИПОТЕРМИИ У НОВОРОЖДЕННЫХ, ПЕРЕНЕСШИХ ТЯЖЕЛУЮ ИНТРАНАТАЛЬНУЮ АСФИКСИЮ

Дегтярева Е.В.¹, Яроцкая А.Ю.¹, Суцевский А.Б.¹,
Шишко Г.А.², Устинович Ю.А.²

¹УЗ «5-я городская клиническая больница»,

²ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования»,
г. Минск, Республика Беларусь

Резюме. Умеренная терапевтическая гипотермия – контролируемое индуцируемое снижение температуры тела пациента до 32–34°C, имеет своей целью уменьшение риска ишемического повреждения тканей головного мозга после периода нарушения кровообращения. Применение терапевтической гипотермии показано новорожденным, перенесшим интранатальную асфиксию, и проводится детям с гестационным возрастом более 35 недель и массой тела более 1800 г. Авторами описан собственный опыт применения методики у 5 новорожденных детей. Анализ литературных данных и собственных клинических наблюдений позволяет сделать выводы о перспективности применения данной методики для снижения рисков возникновения необратимых изменений в мозге.

Ключевые слова: новорожденные, интранатальная асфиксия, гипоксически-ишемическая энцефалопатия, гипотермия.

Введение. Гипоксически-ишемическая энцефалопатия (ГИЭ), возникающая вследствие перенесенной асфиксии при рождении, остается одной из самых актуальных проблем неонатологии. По данным Всемирной Организации Здравоохранения, частота встречаемости тяжелой асфиксии новорожденного в родах составляет от 2 до 9 случаев на 1000 новорожденных в год. Гипоксическое повреждение головного мозга запускает каскад патофизиологических процессов, вызывающих апоптоз клеток и, как следствие, тяжелые поражения нервной системы. Это приводит в 10–15 % случаев к смерти и в 25–30% случаев – к инвалидности детей [1, 2].

Перспективной методикой, позволяющей снизить неблагоприятные последствия перенесенной асфиксии при рождении, является терапевтическая гипотермия (ТГ) [1, 2]. Опубликованные на сегодняшний день результаты клинических исследований свидетельствуют о статистически значимом и клинически важном снижении смертности и тяжелой психоневрологической инвалидизации у доношенных и позднего срока недоношенных детей с гипоксически-ишемической энцефалопатией, пролеченных гипотермией [1]. Доказательства, свидетельствующие о полезности ТГ, получены двумя систематическими исследованиями Cochrane в 2007 и в 2013 годах. Методика ТГ включена в национальные рекомендации многих стран мира. Данный метод терапии рекомендован к применению у новорожденных обновленными в 2015 году Европейскими протоколами по реанимации [1, 3, 4].

Цель работы: обобщить собственный опыт применения общей аппаратной терапевтической гипотермии при лечении тяжелой интранатальной асфиксии у новорожденных.

Материал и методы исследования. Исследование является описательным, с проспективным набором клинических наблюдений в течение трехлетнего периода (2018–2020 г.г.) в условиях отделения анестезиологии и реанимации новорожденных детей (ОАиРН) УЗ «5-я городская клиническая больница» г. Минска. Под нашим наблюдением находилось 5 новорожденных, родившихся в состоянии тяжелой асфиксии. У детей были выявлены следующие анамнестические данные, указывающие на причины развития интранатальной асфиксии: разрыв матки, отслойка плаценты,

тугое трехкратное обвитие пуповины вокруг шеи ребенка, антенатальным инфицированием и развитие синдрома фетального воспалительного ответа.

Критерии отбора для проведения ребенку ТГ определялись на основании регламентированных документов Российской ассоциации специалистов перинатальной медицины, центра неонатологии г. Вильнюса, европейских и американских рекомендаций и отражены в таблице [1, 3, 4]. Общими критериями отбора на ТГ для новорожденных являлись: гестационный возраст более 35 недель и масса тела при рождении более 1800 г. Далее новорожденные последовательно оценивались по группам критериев в соответствии с таблицей.

Таблица – Критерии для проведения общей терапевтической гипотермии

Критерии группы «А»	<ul style="list-style-type: none"> – оценка по шкале Апгар ≤ 5 на 10 минуте – сохраняющаяся потребность в ИВЛ на 10 минуте жизни – в первом анализе крови (пуповинной, капиллярной или венозной), взятом в течение первых 60 минут жизни: <ul style="list-style-type: none"> • рН < 7.0 или • дефицит оснований (BE) ≥ 16 моль/л • уровень лактата более 11 ммоль/л.
Критерии группы «В»	<ul style="list-style-type: none"> – клинически выраженные судороги (тонические, клонические, смешанные) – мышечная гипотония и гипорефлексия – выраженный гипертонус и гипорефлексия – нарушения зрачкового рефлекса: <ul style="list-style-type: none"> • сужен и не реагирует на затемнение • расширен и не реагирует на свет • слабая реакция зрачка на изменение освещения
Критерии группы «С»	<p>По результату 30-минутного мониторинга амплитудно-интегрированной электроэнцефалографии (аЭЭГ):</p> <ul style="list-style-type: none"> – верхний край зубцов кривой более 10мкВ, нижний край зубцов кривой менее 5мкВ. Кривая может прерываться пиками или сериями пиков более 25мкВ – верхний край зубцов менее 10мкВ, кривая прерывается и периодически выглядит изолинией и/или прерывается сериями пиков менее 10 мкВ – сплошные серии пиков с вольтажом более 25мкВ – изолиния с вольтажом менее 5мкВ

По литературным данным, ведущими показаниями к ТГ являются документированный метаболический ацидоз и полиорганные поражения [1, 3]. При отсутствии возможности оценить критерии группы С, процедура ТГ должна начинаться по результатам оценки критериев первых двух групп (А и В). Результаты наблюдений показали максимальную эффективность ТГ при более раннем начале от момента рождения [1, 3, 4]. Исходя из этого мы оценивали возможность включения ребенка в группу исследования на этапе первичной реанимации в течение первых 10 минут жизни. Это определяло аспекты первичного ухода за новорожденным и его транспортировки в отделение.

При поступлении в ОАиРН дети помещались в открытую реанимационную систему «Babytherm 8004». Реанимация и стабилизация состояния проводились в соответствии с клиническими протоколами, утвержденными приказом Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 28.01.2011 №81. Дети получали стандартную посиндромную терапию, гемодинамика поддерживалась с помощью вolemических

нагрузок и инотропных и вазопрессорных препаратов в различных комбинациях (дофамин, добутамин, адреналин, норадреналин). Гемодинамический мониторинг осуществлялся инвазивным методом (в 3-х случаях была установлена периферическая артерия, в 2-х случаях пупочная артерия). В течение часа повторно определялись критерии из групп А и В, у всех детей определялись как минимум по 2 критерия каждой группы. Всем детям была проведена нейросонография с целью исключения массивных внутричерепных кровоизлияний, а также получено информированное согласие родителей. В связи с возможной технической задержкой для проведения и расшифровки аЭЭГ, мы начинали нейромониторинг уже на фоне проведения ТГ.

Для достижения контролируемой гипотермии мы использовали аппарат "Blancetrol III" согласно инструкции по применению. Температура тела новорожденных постепенно снижалась до $33,5 \pm 0,5$ °С и поддерживалась на таком уровне в течение 72 ч с последующим согреванием до нормального уровня в течение 6 ч со скоростью $0,5$ °С в час. У всех детей группы ТГ была начата в течение первого часа жизни, ко второму часу были достигнуты показатели ректальной температуры в диапазоне от $33,2$ до $33,8$ °С.

При поступлении в ОАиРН оценивалась степень тяжести ГИЭ с использованием модифицированной шкалы Sarnat и дальнейшая неврологическая динамика; наличие судорог; динамика кислотно-щелочного баланса; параметры искусственной вентиляции легких (фракция кислорода во вдыхаемой смеси (F_iO_2), среднее давление в дыхательных путях (МАР)) до и во время процедуры охлаждения. В зависимости от степени нарушения кровообращения использовали средние терапевтические дозы (дофамин/добутамин суммарная доза до 15 мкг/кг/мин), высокие терапевтические дозы (дофамин/добутамин суммарная доза более 15 мкг/кг/мин, переход на адреналин или норадреналин); применение гормонотерапии.

Результаты исследования и обсуждение. Масса тела при рождении в обследуемой группе составила 3340 ± 430 г, гестационный возраст – $39,5 \pm 1,5$. Соотношение мальчиков и девочек 60% (3) и 40% (2) соответственно.

Оценка неврологического статуса при поступлении: Sarnat II была у 2 (40 %), Sarnat III – у 3 (60 %) детей. Зрачковые фотореакции на 10-й минуте отсутствовали у 4х детей (80 %), у 1 ребенка отмечалась слабая реакция. Судорожный синдром, оцениваемый как маркер тяжести поражения ЦНС, реализовался в первые сутки жизни у всех детей, что сопоставимо с данными литературы. У 3 (60 %) новорожденных судороги имели генерализованный характер (клонико-тонические судороги) и были подтверждены данными аЭЭГ, у 2 детей отмечалась судорожная готовность и клонические подергивания конечностями. В 3-х случаях судороги купировались на фоне внутривенного введения бензодиазепинов (диазепам, мидазолам) в возрастных дозировках в течение первых суток жизни и далее не повторялись. По литературным данным, достоверным показателем тяжести клинических исходов ГИЭ к концу 1-го месяца жизни является наличие судорог в течение 1-го часа жизни [2, 4]. Анализируя собственные данные, предиктором неблагоприятного неврологического исхода является длительность судорожного синдрома, подтвержденная данными аЭЭГ, в совокупности с отсутствием реакции зрачков на свет.

У всех детей при поступлении отмечался декомпенсированный метаболический ацидоз (гиперлактатацидоз). На фоне проводимой терапии уже через 3 часа удалось уменьшить метаболические расстройства, что сопровождалось снижением уровня дефицита оснований и лактата крови. К концу первых суток у всех детей были достигнуты приемлемые показатели газового состава крови и в дальнейшем не было значимых нарушений кислотно-щелочного равновесия.

Все дети при рождении имели неэффективное дыхание, что потребовало проведения искусственной вентиляции легких (ИВЛ). У 3 (60 %) детей использовалась высокочастотная осцилляторная ИВЛ (ВЧИВЛ), и во всех этих случаях ИВЛ

продолжилась более 5 суток. Внутриутробное инфицирование диагностировано у всех новорожденных, в 1 случае – врожденный сепсис, в 2-х случаях пневмония, сочетающаяся с аспирацией меконияльных околоплодных вод. По нашим наблюдениям FiO₂ и MAP снижались к 12-му часу жизни и доходили до минимума к концу 3-х суток. Возможно, лечебная гипотермия улучшает уровень оксигенации и уменьшает образование рСО₂, что связано со снижением обмена веществ.

Гемодинамические нарушения различной степени выраженности отмечались во всех клинических случаях, в двух из них был диагностирован комбинированный гиповолемический и перераспределительный шок. Высокие терапевтические дозы кардиотоников для стабилизации гемодинамики использовались у 4 (80 %) новорожденных, средние – у 1 (20 %) новорожденного. Средняя длительность инотропной поддержки составила 5 дней (индивидуально максимальная – 17 дней, минимальная – 3 дня).

Нарушения коагуляции также наблюдались во всех случаях и проявлялись: повышенной кровоточивостью из мест инъекций, контактной кровоточивостью слизистых желудка и трахеобронхиального дерева, изменениями коагулограммы в виде гипофибриногенемии менее 1.5 г/л и удлинения показателей активированного частичного тромбопластинового времени и тромбинового времени (у 80 % детей). Всем детям проводилась трансфузия факторов свертывания крови (свежезамороженная плазма, «Октаплас») и введение витамина К в дозе 5 мг. 3 детей потребовали повторной гемостатической терапии. У одного ребенка гипокоагуляция носила устойчивый характер с развитием синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания.

У всех пациентов наблюдалась положительная динамика состояния по основному заболеванию. У 3 детей (60 %) отмечалась положительная динамика по неврологическому статусу: в течение первых суток жизни восстановилась реакция зрачков, был купирован и далее не повторялся судорожный синдром. Экстубированы трое пациентов (60 %), они были переведены в педиатрическое отделение УЗ «5-я ГКБ». Двое из них выписаны домой, один пациент переведен в неврологическое отделение ГУ РНПЦ «Мать и дитя». Двое пациентов на фоне продолжающейся ИВЛ были переведены в реанимационное отделение УЗ «3-я ГКБ». Анализ катamnестических данных показывает наличие тяжелого органического поражения ЦНС в виде выраженной задержки психомоторного развития к концу 1 года жизни у двух пациентов, задержку формирования моторных навыков при соответствующем возрасту психическом и речевом развитии у одного пациента; 2 пациента демонстрируют соответствующие возрасту показатели нейropsychического развития. Летальных исходов в исследуемой группе не было.

Заключение

1. Использование лечебной гипотермии у новорожденных, перенесших тяжелую интранатальную асфиксию, позволяет снизить летальность и инвалидизацию.

2. Раннее начало процедуры, оптимально – в течение первого часа жизни, использование четкого алгоритма поведения медперсонала при оказании помощи новорожденному, перенесшему асфиксию, позволяет уменьшить вторичное повреждение головного мозга и определить более благоприятный исход. Это технически выполнимо в условиях специализированного отделения детской реанимации, что подтверждает наша работа.

3. Разработка национального протокола ведения асфиксии новорожденных с использованием ТГ является насущной необходимостью и залогом качественного оказания медпомощи и благоприятных исходов у данной группы пациентов.

Литература

1. Буров, А.А. Проект клинических рекомендаций по проведению терапевтической гипотермии у новорожденных детей [Электронный ресурс] / А.А. Буров [и др.] // Общероссийская общественная

организация содействия развитию неонатологии «Российское общество неонатологов», 2016. – Режим доступа: https://neonatalspb.ru/d/gipotermiya_variant_dlya_obsuzhdeniya.pdf. – Дата доступа: 01.08.20 .

2. Зарубин, А.А. Гипоксически-ишемическая энцефалопатия у новорожденных, рожденных в тяжелой асфиксии. /А.А. Зарубин [и др.] // Бюллетень ВШЦ СО РАМН. – 2017. – №2. – С. 95–101.

3. Therapeutic hypothermia in the neonate : Clinical Guidelines / The royal Children’s hospital Melbourne [Electronic resource] // Mode of access: https://www.rch.org.au/rchcpg/hospital_clinical_guideline_index/Therapeutic_hypothermia_in_the_neonate. – Date of access : 20.08.20.

4. Cederholm, C.K. Therapeutic Hypothermia for Treatment of Neonatal Encephalopathy [Electronic resource] / C.K Cederholm [et al.] // NAINR. – 2014. – 14 (2). – P. 77–81. – Mode of access: <https://www.medscape.com/viewarticle/826083>. – Date of access : 20.08.20.

FIRST RESULTS OF GENERAL THERAPEUTIC HYPOTHERMIA IN NEWBORNS UNDERGOING SEVERE INTRANATAL ASPHYXIA

**Degtyareva E.V.¹, Yarotskaya A.Y.¹, Sushevsky A.B.¹,
Shishko G.A.², Ustinovich Y.A.²**

¹*Health care institution «5th city clinical hospital»,*
²*Belarusian Medical Academy of Post-Graduate Education,
Minsk, Republic of Belarus*

Abstract. Moderate therapeutic hypothermia is a controlled decreasing the patient's body temperature under 32–34 °C, aims to reduce the risk of ischemic damage of brain tissues after a period of impaired circulation. Therapeutic hypothermia is indicated to neonates who have undergone intranatal asphyxia. It is carried out in children with a gestational age of more than 35 weeks and a body weight of more than 1800 g. The authors describe their own experience in applying the technique in 5 newborn children. Analysis of literary data and own clinical observations allows us to draw conclusions about the prospects of using this technique to reduce the risks of irreversible changes in the brain.

Keywords: neonates, intranatal asphyxia, hypoxemic-ischemic encephalopathy, hypothermia.

Поступила 05.10.2020

ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫЙ МАРКЕР ПРЕСЕПСИН У НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ С РЕСПИРАТОРНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ

Журавлева Л.Н., Новикова В.И.

*УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов
медицинский университет»,
г. Витебск, Республика Беларусь*

Резюме. Инфекционная патология у новорожденных занимает лидирующее место в практике неонатолога. Однако признаки инфекционных заболеваний у новорожденных часто бывают неспецифичны и трудны для интерпретации. Следовательно, имеется потребность в специфических и чувствительных биомаркерах для диагностики инфекционного процесса у новорожденных.

Целью работы явилось определение значения уровня пресепсина у новорожденных с респираторным дистресс-синдромом.

Материал и методы. Мы наблюдали 27 новорожденных детей с респираторным дистресс-синдромом (РДС), группу сравнения составили 15 новорожденных без патологии респираторного тракта.

Традиционные биомаркеры воспалительных реакций, такие как прокальцитонин (ПКТ) и С-реактивный белок (СРБ), оказались не столь точными в четком прогнозировании воспалительных изменений у новорожденных. Анализ уровня ПСП в сыворотке крови, полученной в первые сутки жизни, позволил установить, что данный показатель был значительно повышен у детей с инфекционной патологией. Концентрация пресепсина 325 нг/л в сыворотке крови на первые- третьи сутки жизни может служить диагностическим критерием наличия пневмонии на фоне РДС.

Ключевые слова: новорождённые, пневмония, пресепсин, респираторный дистресс-синдром, инфекция, недоношенные дети.

Введение. Респираторная патология является одной из лидирующих причин заболеваемости у недоношенных детей. Поскольку данная патология может приводить к серьезным отдаленным последствиям (формирование БЛД, задержка физического и психического развития и др.), определение вероятности развития пневмонии имеет решающее значение для оптимизации прогноза при респираторном дистресс-синдроме [1–3].

Золотой стандарт диагностики пневмонии – это рентгенография органов грудной клетки. Но данные рентгенографии органов грудной клетки при патологии респираторной системы у новорожденных весьма сложно интерпретировать и трактовать из-за особенностей становления кардиореспираторной адаптации при рождении и анатомо-физиологических особенностей бронхолегочной системы. Традиционные биомаркеры воспалительных реакций, такие как прокальцитонин (ПКТ) и С-реактивный белок (СРБ), оказываются не столь точными в точном прогнозировании воспалительных изменений у новорожденных; следовательно, существует потребность в поиске оптимальных биомаркеров воспаления, генерализации и тяжелых локализованных инфекций у новорожденных [4, 5].

Цель работы: определить уровень пресепсина в сыворотке крови у недоношенных новорожденных для диагностики инфекционных поражений легких и прогнозирования развития осложнений.

Первичная конечная точка – повышение концентрации пресепсина в сыворотке крови более 325 нг/л, определенной путем иммуноферментного анализа. Забор крови производился на 1–2 сутки жизни.

Вторичная конечная точка – рентгенологическое и клинико-лабораторное подтверждение наличия пневмонии у новорожденного ребенка. Рентгенологически пневмония подтверждалась путем наличия инфильтративных теней, нодозно-ретикулярного сетчатого рисунка, клиническо-лабораторные признаки наличия пневмонии: сохранение признаков дыхательной недостаточности более 7 дней, длительная необходимость ИВЛ, лейкоцитоз, сдвиг лейкоцитарной формулы влево, увеличение СРБ.

Для достижения поставленной цели нами обследовано 27 новорожденных детей с РДС.

Показаниями для проведения исследования были:

1. Наличие клинических признаков респираторного дистресс-синдрома.
2. Наличие изменений на рентгенограмме у новорождённого (воздушная бронхограмма, усиление или нечеткость сосудистого рисунка, периваскулярный отек, рассеянные ателектазы легких, симптом «матового стекла»).

Забор крови проводили на 1–2 сутки жизни.

Статистическая обработка полученного материала проводилась с расчетом U-критерия Манна-Уитни с применением пакета STATISTICA 6,0. Также был произведен ROC-анализ.

Под нашим наблюдением находилось 27 детей с РДС, группу сравнения составили 15 недоношенных новорожденных без патологии респираторного тракта. Все дети с дыхательными расстройствами были недоношенные с гестационным возрастом 28–35 недель, массой тела при рождении 1190 – 2180 грамм.

В группу сравнения (контрольную) группу были включены недоношенные новорожденные дети (n=15) без признаков заболеваний дыхательной системы. В контрольной группе гестационный возраст (ГВ) составлял 33–36 недель гестации, масса тела при рождении 1920 – 2620 г

Результаты приведены в таблице.

Таблица – Уровни пресепсина в группе детей с респираторным дистресс-синдромом и контрольной группе

Дни наблюдения	Дети с РДС (n=12) (купирован в течение 7 суток)	Дети с РДС (n=15) (осложнившейся пневмонией на 7 сутки)	Группа сравнения (n=15)
1–2 день	175,6 [125–298]*	379 [290 – 525]***	150,6 [68–248]**

Примечание: * – P 1–2 <0,01; ** – P 1–3 <0,05; *** – P 2–3 <0,001

Также мы провели ROC-анализ с целью ранней диагностики пневмонии при РДС у новорожденных детей. Концентрация ПСП 325 нг/л в сыворотке крови на первые-вторые сутки жизни может служить диагностическим критерием развития пневмонии на фоне РДС.

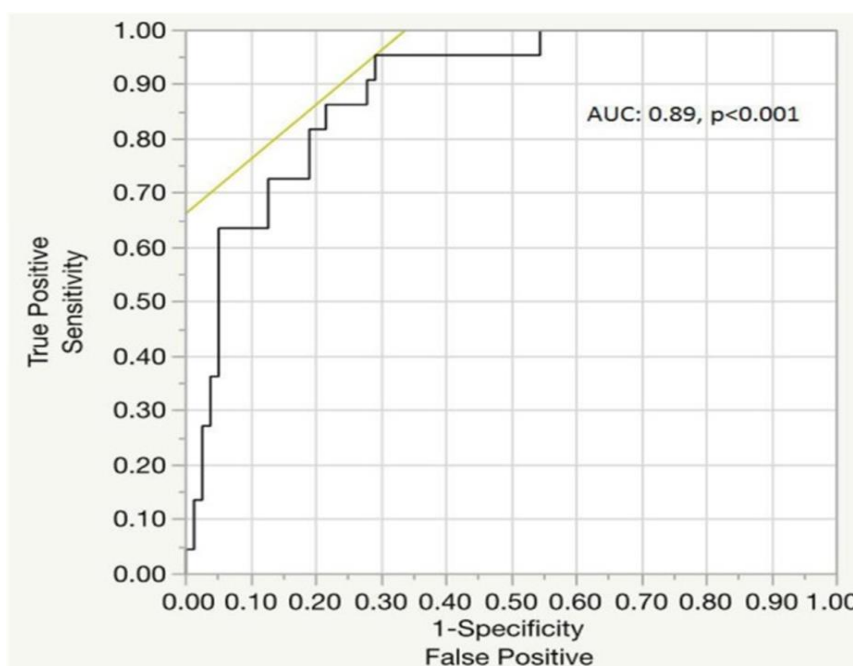


Рисунок – ROC – кривая прогнозирования развития пневмонии на фоне РДС у новорожденных

Указанный предиктор характеризуется очень хорошей диагностической ценностью (AUC = 0.89 (25–75 IQR 0,83–0,98)). Точность заявляемого способа: 87,2%. Чувствительность заявляемого способа: 89,1%. Специфичность заявляемого способа: 75,6 %. Данный тест позволяет выявить развитие пневмонии и своевременно провести профилактические мероприятия) и/или назначить адекватное лечение.

Выводы. Способ позволяет определить вероятность развития пневмонии на фоне РДС у недоношенных новорожденных.

Ранняя диагностика исходов респираторного дистресс-синдрома дает возможность своевременно скорректировать и усилить назначенную терапию, тем самым снизить тяжесть течения заболевания и формирование отдаленных последствий (формирование бронхолегочной дисплазии и неврологических нарушений) при данной патологии.

Своевременная адекватная терапия снижает затраты на лечение недоношенного ребенка с респираторными нарушениями.

Литература

1. Hooven, T.A. Pneumonia / T.A. Hooven, R.A. Polin // *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine*. – 2017. – Vol.22 – №4. – P.206–213.
2. Presepsin (sCD14–ST), an innate immune response marker in sepsis / C. Chenevier-Gobeaux, D. Borderie, N. Weiss [et al.] // *Clin. Chim. Acta*. – 2015. – Vol.450. – P. 97–103.
3. Comparison between presepsin and procalcitonin in early diagnosis of neonatal sepsis / A. Iskandar, M.Z. Arthamin, K. Indriana [et al.] // *J. Matern. Neonatal Med*. – 2018. – P. 1–6.
4. Presepsin for the detection of late-onset sepsis in preterm newborns / C. Poggi, T. Bianconi, E. Gozzini [et al.] // *Pediatrics*. – 2015. – Vol.135 – №1. – P. 68–75.
5. Montaldo, P. Presepsin for the detection of early-onset sepsis in preterm newborns / P. Montaldo, R. Rosso, A. Santantonio // *Pediatr. Res*. – 2017. – Vol.81 – №2. – P. 329–34.

PROINFLAMMATORY MARKER PRESEPSIN IN PREMATURE NEWBORNS WITH RESPIRATORY PATHOLOGY

Zhuravleva L.N., Novikova V.I.

*EI “Vitebsk State Order of Peoples’ Friendship Medical University”,
Vitebsk, Republic of Belarus*

Introduction. Infectious pathology in newborns occupies a leading place in the practice of a neonatologist. However, signs of infectious diseases in newborns are often non-specific and difficult for interpretation. Therefore, there is a necessity for specific and sensitive biomarkers for the diagnosis of the infectious process in newborns.

The aim of our work was to determine the level of presepsin in newborns in the presence of an infectious and inflammatory disease.

Material and methods. We observed 27 newborns with respiratory distress syndrome, and 15 newborns from comparison group without respiratory disorders.

Results. Traditional biomarkers of inflammatory reactions, such as procalcitonin (PCT) and C-reactive protein (CRP), were not so accurate in prediction of inflammatory diseases in newborns. The concentration of presepsin 325 ng/l in blood serum on the first three days of life can be used as a diagnostic criterion for the presence of pneumonia in children with RDS.

Key words: newborns, pneumonia, presepsin, infection, respiratory distress syndrome, preterm newborn.

Поступила 05.09.2020

ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ ДЕТЕЙ В ВОЗРАСТЕ ДО ОДНОГО МЕСЯЦА АЛИМЕНТАРНО-ЗАВИСИМЫМИ СОСТОЯНИЯМИ В РЕСПУБЛИКЕ БЕЛАРУСЬ

Капралова В.И., Гнедько Т.В., Берестень С.А., Зиновик А.В.

*ГУ «Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя»,
г. Минск, Республика Беларусь*

Резюме. За последние 5 лет заболеваемость детей в возрасте до одного месяца в Республике Беларусь оставалась стабильной с республиканским показателем 14 452,51 случаев на 100 000 детского населения в 2019 году. Доля алиментарно-зависимых заболеваний уменьшилась в 1,6 раз без достоверных различий и к 2019 году составила 0,81 %. В структуре алиментарно-зависимых заболеваний у детей этого возраста преобладал удельный вес железодефицитных анемий, который уменьшился в 1,6 раза к 2019 году и регистрировался на уровне 0,68 %.

Ключевые слова: дети, заболеваемость, алиментарно-зависимые заболевания.

Введение. Питание является одним из важнейших факторов, определяющих здоровье населения. Оптимальное питание является необходимым условием обеспечения здоровья детей первого года жизни, их роста и развития, устойчивости к воздействиям инфекций и другим внешним неблагоприятным факторам. Физиологические и метаболические процессы в организме детей первого года жизни характеризуются высокой скоростью роста, формированием головного мозга, центральной нервной, иммунной систем и костно-мышечного аппарата. Рациональное питание детей первого года жизни обеспечивает морфофункциональное созревание органов и систем организма ребенка и гарантирует достижение генетически детерминированного конечного роста и возрастного развития [1].

Известно, что анализ показателей первичной заболеваемости за ряд лет позволяет получить представление об уровнях и динамике заболеваемости, а также об эффективности проводимых профилактических мероприятий, так как четко реагирует на изменение среды в изучаемый год. Показатель общей заболеваемости более устойчив по отношению к различным влияниям среды, так как его возрастание не всегда говорит об отрицательных сдвигах в состоянии здоровья детского населения, а может свидетельствовать о повышении качества диагностики, увеличения контингентов детей, состоящих на диспансерном учете [2, 3].

Цель работы: оценить заболеваемость и структуру алиментарно-зависимых состояний в Республике Беларусь у детей в возрасте до одного месяца.

Материалы и методы исследования. Изучена общая заболеваемость и заболеваемость алиментарно-зависимыми состояниями у детей в возрасте одного месяца в Республике Беларусь по данным государственной статистической отчетности («Отчет о медицинской помощи детям» Форма 1–дети (Минздрав)) за период 2015–2019 годы. Структуру алиментарно-зависимых заболеваний составили следующие нозологические формы заболеваний и классов по МКБ-10: железодефицитная анемия (D50), белково-энергетическая недостаточность (E43–46), рахит (E55), в т.ч. рахит активный (E55.0), атопический дерматит (L20), гастрит, дуоденит (K29), диспепсия и другие болезни желудка и 12–перстной кишки (K30–31), неинфекционный энтерит и колит (K50–52). Проведен системно-структурный анализ с расчетом удельного веса (%) отдельных форм среди общего числа заболеваний, зарегистрированных у детей первого месяца жизни. Результаты обследования обработаны при помощи программного обеспечения Windows XP, Excel. Динамика показателей оценивалась по направленности линии тренда при обработке данных методом аппроксимации и сглаживания с расчетом величины достоверности R^2 .

Результаты исследования и обсуждение. Показатель заболеваемости детей в возрасте до одного месяца в Республике Беларусь в 2019 году составил 14 452,51 случаев на 100 000 детского населения. Наибольший показатель заболеваемости регистрировался в 2015 году (15 580,0 случаев на 100 000 детского населения). Данные об уровне заболеваемости детей первого месяца жизни в Республике Беларусь на 100 000 детского населения за пятилетний период представлены на рисунке 1 и показывают его стабильность за анализируемый период ($R^2=0,47$).

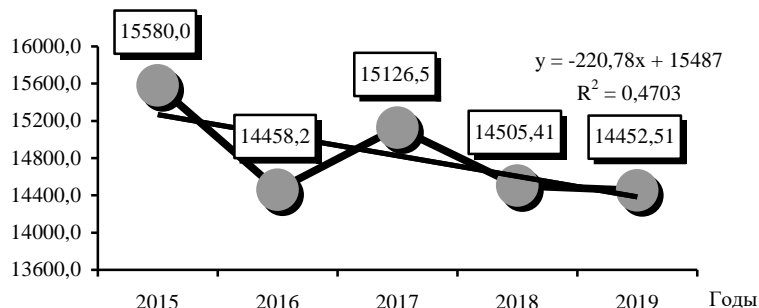


Рисунок 1 – Заболеваемость детей в возрасте до одного месяца жизни в Республике Беларусь за 2015–2019 годы

Вместе с тем, отмечено достоверное снижение заболеваемости детей в возрасте до одного месяца жизни за период 2015–2016 годы ($R^2=1,0$) с последующим его достоверным увеличением ($R^2=1,0$) с 2016 по 2017 годы. Достоверное снижение заболеваемости ($R^2=0,80$) регистрируется с 2017 по 2019 годы.

Сокращение последствий предотвратимой заболеваемости и смертности среди детей является основной целью Европейской стратегии охраны здоровья детей и подростков на 2015–2020 годы [4]. Процессы морфофункционального созревания наиболее чувствительны на самых ранних этапах онтогенеза и зависят от достаточного обеспечения микронутриентами человека и их поступления с пищей [5].

На рисунке 2 показан удельный вес алиментарно-зависимых состояний в структуре всех заболеваний детей первого месяца жизни в Республике Беларусь за анализируемый период. Наибольший удельный вес регистрировался в 2015 году (1,3 %), наименьший – в 2018 году (0,56 %) с отрицательной динамикой без значимых различий ($R^2=0,45$).

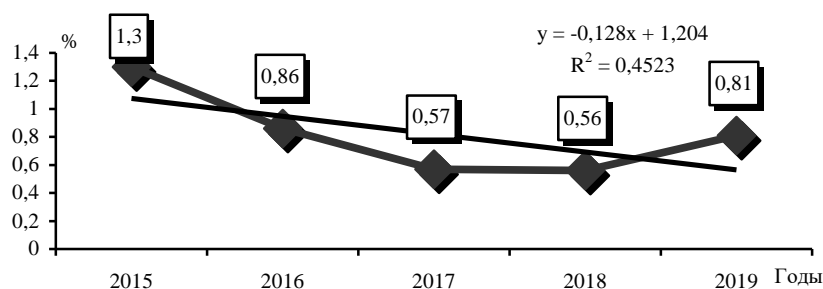


Рисунок 2 – Удельный вес алиментарно-зависимых состояний среди всех заболеваний у детей в возрасте до одного месяца по Республике Беларусь за 2015–2019 гг.

В структуре алиментарно-зависимых заболеваний у детей данного возраста преобладал удельный вес железодефицитных анемий без достоверных изменений ($R^2=0,46$) с наибольшим удельным весом в 2015 году (1,12 %) и наименьшим – в 2018 году (0,44 %) с коэффициентом корреляции ($R=-0,69$) и среднегодовым темпом изменения – -12,62 %, что представлено на рисунке 3.

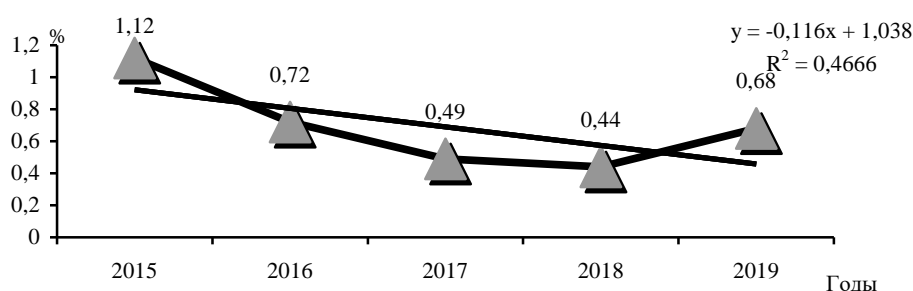


Рисунок 3 – Удельный вес железодефицитных анемий среди всех заболеваний у детей в возрасте до одного месяца по Республике Беларусь за 2015–2019 гг.

Как видно на рисунке 4, удельный вес болезней органов пищеварения регистрировался реже. За анализируемый период их доля достоверно ($R^2=0,78$) снизилась в 2,1 раза с максимальным показателем 0,15 % в 2015 году и минимальным – 0,06 % в 2018 году с коэффициентом корреляции ($R=-0,88$) и среднегодовым темпом изменения – -15,95 %.

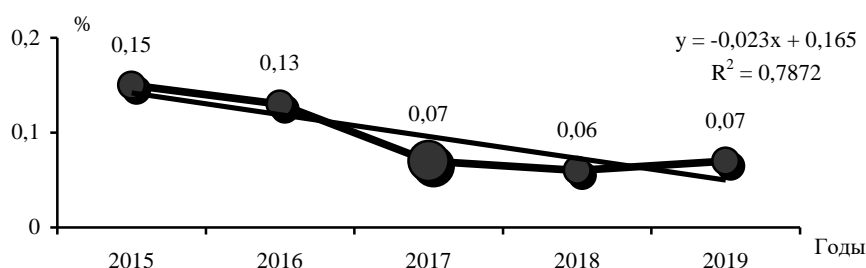


Рисунок 4 – Удельный вес болезней органов пищеварения среди всех заболеваний у детей в возрасте до одного месяца по Республике Беларусь за 2015–2019 гг.

Среди болезней данной системы неинфекционный энтерит и колит регистрировался с наибольшим показателем удельного веса в 2016 году (0,05 %), в 2017 году – 0,03 % и наименьшими в 2015, 2018–2019 годах (по 0,02 %, соответственно) с коэффициентом корреляции ($R=-0,33$) и среднегодовым темпом изменения – -9,40 %.

Доля диспепсии и других болезней желудка и 12-перстной кишки у детей данной возрастной группы за анализируемый период имела тенденцию к отрицательной динамике ($R^2=0,57$) с максимальным показателем 0,13 % в 2015 году и минимальным – в 2017 и 2018 годах (по 0,04 %, соответственно), что представлено на рисунке 5. Коэффициент корреляции составил ($R=-0,78$), среднегодовой темп изменения – 18,07 %.

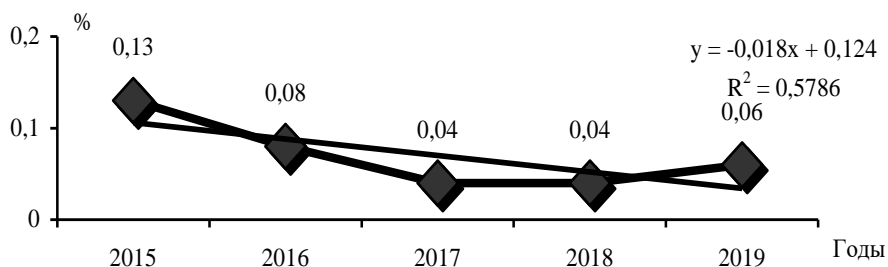


Рисунок 5 – Удельный вес диспепсии и других болезней желудка и 12-ти перстной кишки среди всех заболеваний у детей в возрасте до одного месяца по Республике Беларусь за 2015–2019 гг.

Гастрит и дуоденит у детей данного возраста не диагностировался.

У детей в возрасте до одного месяца регистрировался рахит, доля которого была наиболее высокой в 2018 году (0,07 %) без значимых различий ($R^2=0,38$), что показано на рисунке 6. Коэффициент корреляции составил ($R=0,66$), среднегодовой темп изменения – 109,64 %.

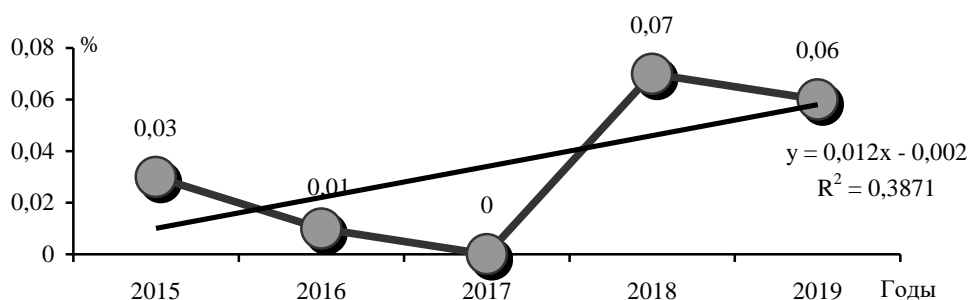


Рисунок 6 – Удельный вес рахита среди всех заболеваний у детей в возрасте до одного месяца по Республике Беларусь за 2015–2019 гг.

Белково-энергетическая недостаточность и атопический дерматит в данной возрастной группе не регистрировались.

Выводы. За последние 5 лет заболеваемость детей в возрасте до одного месяца в Республике Беларусь оставалась стабильной с республиканским показателем 14 452,51 случаев на 100 000 детского населения в 2019 году. Доля алиментарно-зависимых заболеваний уменьшилась в 1,6 раз без достоверных различий (0,81 % в 2019 году). В структуре алиментарно-зависимых заболеваний у детей этого возраста преобладал удельный вес железодефицитных анемий, который уменьшился в 1,6 раза и составил 0,68 % в 2019 году.

Литература

1. Щеплягина Л.А. Рациональное вскармливание детей первого года жизни / Л.А. Щеплягина // Педиатрия. – 2006. – №6. – С.46.
2. Кучма В.Г. Гигиена детей и подростков, руководство к практическим занятиям: учебное пособие под ред. В.Р. Кучмы. – М.: ГЕОТАР-Медиа, 2012. – 560 с.
3. Батурич А.К. Питание подростков современные взгляды и практические рекомендации / А.К.Батурич, Б.С. Каганов. – М., 2006. – С.3–16.
4. Европейская стратегия охраны здоровья детей и подростков на 2015–2020 гг / http://www.euro.who.int/data/assets/pdf_file/0003/253776/64wd12_Rus_Invest_CAH_strategy_140440.pdf?ua=1.
5. Вахлова, И.В. Микронутриенты для здоровья матери и ребенка / И.В. Вахлова // Российский педиатрический журнал. – 2005. – №4. – С.55–59.

ALIMENTARY-DEPENDENT STATES IN THE REPUBLIC OF BELARUS

Kapralova V.I., Hnedzko T.V., Beresten S.A., Zinovik A.V.

*Republican Scientific and Practical Center «Mother and Child»,
Minsk, Republic of Belarus*

Summary. Over the past 5 years, the incidence of children under the age of one month in the Republic of Belarus has remained stable with a republican indicator of 14452,51 cases per 100,000 of the child population in 2019. The share of alimentary-dependent diseases decreased 1,6 times without significant differences and by 2019 amounted to 0,81%. In the structure of alimentary-dependent diseases in children of this age, the proportion of iron deficiency anemias prevailed, which decreased 1,6 times by 2019 and was recorded at the level of 0,68%.

Key words: children, morbidity, alimentary-dependent diseases.

Поступила 05.10.2020

ОЦЕНКА ОБЩЕЙ МАССЫ ЭНТЕРОЦИТОВ У ЗДОРОВЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ С УЧЕТОМ ОСОБЕННОСТЕЙ ЭНТЕРАЛЬНОГО ПИТАНИЯ

Капралова В.И., Берестень С.А., Гнедько Т.В.,
Зиновик А.В., Мезян С.М.

*ГУ «Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя»,
г. Минск, Республика Беларусь*

Резюме. Показатель цитруллина у здоровых доношенных детей регистрировался в диапазоне от 8,12 мкмоль/л до 25,70 мкмоль/л (12,85 (11,60–15,78) мкмоль/л) и статистически значимо не отличался от вида вскармливания (грудное, смешанное и искусственное).

Ключевые слова: здоровые новорожденные, цитруллин, энтеральное питание.

Введение. В настоящее время не существует «золотого стандарта» функциональной оценки состояния кишечника. Клинические данные зачастую неспецифичны, в особенности это касается пациентов детского возраста. Достоверные методики визуализации и морфологической верификации характеризуются высокой степенью инвазивности и техническими трудностями выполнения. Среди многообразия современных методов исследования энтеральной функции у человека новым перспективным направлением представляется использование показателя цитруллина плазмы крови [1]. L-цитруллин является заменимой аминокислотой, которая не входит в состав структурных белков, но в качестве промежуточного соединения участвует в синтезе мочевины и аргинина. В организме человека цитруллин представлен в двух локусах – печени и кишечнике [1–3]. Цитруллин сыворотки крови может служить маркером снижения числа нормально функционирующих энтероцитов, в том числе и при отсутствии возможности морфологического исследования интестинальной слизистой у пациента. Благодаря своему уникальному метаболизму цитруллин обладает потенциалом маркера, количественно характеризующего массу энтероцитов. Изучение особенностей обмена цитруллина у новорожденных, вероятно, позволит использовать данный показатель для прогнозирования и своевременной диагностики ряда заболеваний кишечника, мониторировать процесс выздоровления, оценивать реабилитационный потенциал пациентов после перенесенных заболеваний и хирургических вмешательств, составлять индивидуальные программы вскармливания недоношенных детей с глубокой незрелостью желудочно-кишечного тракта. Внедрение результатов исследования в практическое здравоохранение будет способствовать своевременной диагностике и адекватному лечению заболеваний желудочно-кишечного тракта, снижению числа случаев нарушения трофического статуса и осложнений у новорожденных в госпитальных условиях, сократит расходы на лечение, трудовые и материальные затраты при оказании стационарной медицинской помощи.

Цель работы: определение цитруллина в сухих пятнах крови для оценки общей массы энтероцитов у здоровых новорожденных с учетом особенностей энтерального питания (грудное, смешанное, искусственное вскармливание).

Материал и методы исследования. Для количественной оценки общей массы энтероцитов (цитруллина) у 30 здоровых новорожденных, находившихся в ГУ «РНПЦ «Мать и дитя» использовались клинический, лабораторный, статистический методы исследования. Проведен анализ анамнестических данных матерей обследованной группы детей. Определение уровня цитруллина проводили на аппарате масс-спектрометр WallacMS2 Tandem Mass Spectrometer с системой жидкостной хроматографии Perkin Elmer Series 200, управляемый программным обеспечением Analystv1.4.1 и Neogramv.1.2.3; вспомогательное оборудование: WallacDBSPuncher,

WallacNCSIncubator наборами реагентов NeoBase Non-derivatized MSMS Kit (Wallac Oy), Финляндия.

Результаты обработаны с использованием программного обеспечения Windows-XP, Excel-97. Проверку нормальности распределения данных проводили с использованием критерия Колмогорова. При условии нормального распределения данных значения представляли как $M \pm SD$, где M – средняя арифметическая, SD – стандартное квадратичное отклонение. Различия между параметрами считали статистически достоверным при $p < 0,05$. При распределении, отличающемся от нормального, данные представляли в виде Me (25 и 75 перцентиль), что характеризует среднее развитие признака в группе.

Результаты исследования и обсуждение. Средний гестационный возраст обследованных младенцев был $39,30 \pm 0,76$ недель. Масса тела при рождении составила $3469,00 \pm 395,33$ г, длина тела – $52,73 \pm 1,89$ см, окружность головы – $34,63 \pm 1,30$ см, окружность груди – $33,60 \pm 1,43$ см. Девочек было 17 (56,7 %), мальчиков – 13 (43,3 %).

В удовлетворительном состоянии родились все дети. Продолжительность пребывания новорожденных в родильном отделении РНПЦ «Мать и дитя» составила 7,0 (6,0–7,8) койко-дней. Выписаны домой все дети с массой тела $3401,83 \pm 365,00$ г.

К выписке из стационара первоначальную массу тела восстановили 9 (30,0 %) детей на 5,5 (4,0–6,6) сутки, прибавка составила 50,0 (30,0–110,0) г. Не восстановили массу тела 21 (70,0 %) ребенок, убыль составила 115,0 (75,0–175,0) г.

От второй беременности родилось 12 (40,0 %) детей, от первой и третьей и более беременностей – по 9 (30,0 %) младенцев, соответственно.

От вторых родов было большинство 16 (53,3 %) детей, от первых – 12 (40,0 %) младенцев, от третьих и более – 2 (6,7 %) ребенка. Возраст матерей колебался от 19 до 38 лет и в среднем составил $30,23 \pm 4,48$ лет.

При абдоминальном родоразрешении родились 15 (50,0 %) младенцев (при плановом родоразрешении – 14 (46,7 %) детей и экстренном – 1 (3,3 %) ребенок), через естественные родовые пути – 15 (50,0 %) детей. В результате применения вспомогательных репродуктивных технологий родилось трое детей.

Состояние всех обследованных детей при рождении оценивалось как удовлетворительное. Оценка по шкале Апгар на первой и пятой минуте жизни составила 8 баллов, соответственно.

На момент определения цитруллина масса тела новорожденных составила $3282,5$ ($3072,5$ – $3747,5$) г. У большинства детей (20 (66,7 %)) отмечались бледно-розовые кожные покровы, субиктеричные – у 8 (26,7 %) детей, иктеричные – у 1 (3,3 %) ребенка, токсическая эритема – в единичном случае.

Пупочная область без особенностей была у большинства детей (29 (96,7 %)). У одного ребенка пальпировались пупочные сосуды и отмечалась гиперемия пупочного кольца. Отпадение пупочного остатка регистрировалось на 5,0 (4,0–6,0) сутки жизни.

Аускультативно и пальпаторно органы брюшной полости у обследованных младенцев были без особенностей.

У обследованных детей были проанализированы особенности энтерального питания. Усваивали питание все младенцы. На грудном вскармливании находилось 13 (43,3 %) детей, на смешанном вскармливании – 11 (36,7 %) младенцев и на искусственном – 6 (20,0 %) детей.

Определение цитруллина у здоровых детей обследованной группы проводили на 5,0 (4,0–6,0) сутки жизни. Данный показатель регистрировался в диапазоне от 8,12 мкмоль/л до 25,70 мкмоль/л ($12,85$ ($11,60$ – $15,78$) мкмоль/л).

Значение цитруллина оценивали с учетом особенностей энтерального питания (грудное, смешанное, искусственное вскармливание).

У детей, находившихся на грудном вскармливании, показатель цитруллина варьировал от 8,12 мкмоль/л до 19,10 мкмоль/л ($13,70$ ($12,20$ – $14,90$) мкмоль/л),

на смешанном – от 9,39 мкмоль/л до 25,70 мкмоль/л (12,80 (10,55–15,40) мкмоль/л), на искусственном вскармливании – от 10,10 мкмоль/л до 23,30 мкмоль/л (13,70 (11,15–16,70) мкмоль/л). Наименьший показатель цитруллина диагностировался у детей, находившихся на смешанном вскармливании, но статистически значимо не отличался от вида вскармливания (грудное, смешанное и искусственное), что представлено в таблице.

Таблица – Показатели цитруллина у детей обследованной группы с учетом особенностей энтерального питания (грудное, смешанное, искусственное вскармливание), Ме (Q₂₅–Q₇₅)

Показатель	Обследованная группа (n=30)			p
	Виды вскармливания			
	Грудное (n=13)	Смешанное (n=11)	Искусственное (n=6)	
Цитруллин, мкмоль/л	13,70 (12,20–14,90)	12,80 (10,55–15,40)	13,70 (11,15–16,70)	p>0,05

Выводы. Показатель цитруллина у здоровых доношенных детей регистрировался в диапазоне от 8,12 мкмоль/л до 25,70 мкмоль/л (12,85 (11,60–15,78) мкмоль/л) и статистически значимо не отличался от вида вскармливания (грудное, смешанное и искусственное).

Литература

1. Prasad, M. Citrulline: Is it Ready for Primetime. Its Uses and Limitations in Neonatal Medicine [Электронный ресурс] / M. Prasad, M. Miller, A. Bhutada, S J. Rastogi // Journal of Neonatal Biology. –2014. – Режим доступа: <https://www.longdom.org/open-access/citrulline-is-it-ready-for-primetime-its-uses-and-limitations-in-neonatal-medicine-2167-0897.1000147.pdf>. – Дата доступа: 19.04.2019.
2. Биологическая химия / Е. С. Северин [и др.]. – М.: ООО «Медицинское информационное агентство». – 2008. – С. 245–263.
3. Биохимия человека / Р. К. Мари [и др.]. – М.: «Мир». – 1993. – Т.1. – С. 299–316.

ESTIMATION OF THE TOTAL ENTEROCYTES MASS IN HEALTHY NEWBORNS TAKING INTO ACCOUNT FEATURES

**Kapralova V.I., Beresten S.A., Hnedzko T.V.,
Zinovik A.V., Mezyan S.M.**

*Republican Scientific and Practical Center «Mother and Child»,
Minsk, Republic of Belarus*

Summary. The citrulline index in healthy term infants was recorded in the range from 8.12 mcmol/L to 25.70 mcmol/L (12.85 (11.60–15.78) mcmol/L) and did not differ statistically significantly from the type of feeding (breast, mixed and artificial).

Key words: healthy newborns, citrulline, enteral nutrition.

Поступила 05.10.2020

АНЕМИИ НЕДОНОШЕННЫХ: ИНТЕГРАТИВНАЯ ОЦЕНКА ФЕРРОКИНЕТИКИ

Козарезова А.М.¹, Климкович Н.Н.¹, Ковшун Д.С.², Зубрицкая Г.П.³,
Венская Е.И.³, Слобожанина Е.И.³

¹ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования»,

²Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя»,

³Институт биофизики и клеточной инженерии НАН Беларуси,

г. Минск, Республика Беларусь

Резюме. У недоношенных новорожденных анемия преимущественно носит характер нормохромной нормоцитарной. Показатели метаболизма железа на раннем этапе анемии недоношенных новорожденных не соответствуют характеристикам сидеропении. Отсутствует связь между показателями гемоглобина у недоношенных новорожденных и сывороточного железа, ферритина и трансферрина. Повышение концентрации лактоферрина в сыворотке крови недоношенных новорожденных с анемией, вероятно, можно объяснить физиологическими механизмами адаптационного процесса гемопоэтической системы у новорожденных детей и высокой активностью железотранспортной функции лактоферрина у недоношенных новорожденных.

Ключевые слова: анемия, недоношенные, феррокинетика.

Введение. Недоношенные дети составляют группу высокого риска по частоте заболеваемости и смертности. Последние достижения в перинатальной и неонатальной медицине, развитие высокотехнологичных видов медицинской помощи, широкое использование антенатальных стероидов, экзогенных поверхностно-активных веществ, сложных инкубаторов и методов поддержки жизнедеятельности привели к значительному увеличению выживаемости недоношенных детей. Однако, наряду со снижением смертности отмечено повышение риска развития инвалидизирующих осложнений, среди которых анемия занимает одно из лидирующих позиций [1]. Частота анемии недоношенных (АН) имеет прямую связь с гестационным возрастом и составляет от 20% при гестационном возрасте 32–34 недели до 100% при гестационном возрасте 28 недель и менее. У детей с низкой и экстремально низкой массой тела, с отягощенным течением перинатального периода АН принимает особенно тяжелое течение и может привести к таким последствиям, как хроническая гипоксия, метаболический ацидоз, задержка развития, апноэ, бради- или тахикардия, длительное персистирование фетального кровотока [2]. Кроме того, низкий уровень гемоглобина при рождении у недоношенных детей сроком гестации до 32 недель в значительной степени ассоциирован с высоким процентом летальности [3].

Причин развития АН множество, к основным относятся недостаточная продукция эритропоэтина, дефицит гемопоэтических микроэлементов, неблагоприятные факторы ante- и постнатального периода, перинатальные кровопотери и ятрогенные факторы, в частности лабораторные кровопотери [4]. Одним из бесспорных факторов генеза АН является дефицит железа, поскольку у недоношенных детей имеется недостаточное депо этого микроэлемента на фоне раннего начала постнатального эритропоэза и быстрого роста после рождения [5]. Однако на сегодняшний день мы не можем говорить о наличии стандарта диагностики метаболизма железа у недоношенных детей [6]. Тем не менее, большинству недоношенных новорожденных показано назначение препаратов железа для профилактики или терапии АН, поскольку совокупные данные свидетельствуют о том, что дисбаланс железа имеет негативные последствия для развития ребенка [7, 8]. Уже долгое время вопрос о назначении препаратов железа при АН остается спорным. Учитывая сниженные фетальные запасы железа, отрицательный баланс и повышенную абсорбцию железа в желудочно-кишечном тракте, а также

прогрессирующее снижение запасов железа у недоношенных детей к двух-трехмесячному возрасту, логичными представляются рекомендации об использовании препаратов железа в профилактике АН. Тем не менее, исследования последних лет показали, что препараты железа, применяемые с профилактической целью, не предотвращали развитие АН [9, 10].

В связи с этим перспективным представляется комплексное изучение метаболизма железа у недоношенных новорожденных с анемией для последующего формирования клинических и лабораторных критериев коррекции АН, а также оптимизации ферротерапии.

Цель работы: интегративное исследование параметров феррокинетики у недоношенных новорожденных с анемией.

Материал и методы исследования. В настоящем исследовании проведен анализ клинико-лабораторных данных 57 недоношенных новорожденных со сроком гестации 27–34 недели. Обследование недоношенных проводилось на базе УЗ «Клинический родильный дом Минской области» и ГУ «Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя». Забор периферической крови для исследования осуществлялся после подписания родителями пациента формы информированного согласия на участие в исследовании. Гемограмма и биохимический анализ крови выполнялись по стандартной методике в клинико-диагностической лаборатории базы выполнения исследования. Содержание сывороточного ферритина (СФ) определяли методом иммуноферментного анализа с использованием иммуноферментных наборов Orgentec Diagnostika GmbH (Германия), концентрацию трансферрина (ТФ) – иммунотурбодиметрическим методом с помощью наборов BioSystems (Испания) на автоматическом анализаторе DIALAB AUTOLYZER (Австрия). Концентрацию лактоферрина (ЛФ) в сыворотке крови определяли методом иммуноферментного анализа с помощью коммерческих тест-систем для количественного определения ЛФ человека в биологических жидкостях (Elabscience) на универсальном анализаторе VICTOR2™ (Perkin Elmer, США). Статистический анализ выполнен в статистическом пакете R версия 3.0.1. При распределении, отличающемся от нормального, данные представлялись в виде медианы и интерквартильного размаха.

Результаты исследования и обсуждение. Анализ антенатальных факторов риска, включенных в исследование новорожденных, проведен на основании изучения соматического и акушерско-гинекологического анамнеза матерей. При анализе особенностей беременности установлено, что самыми распространенными осложнениями течения внутриутробного периода обследованных детей явились инфекционные заболевания матери – колыпит, ОРИ и др. (31,6%), угроза прерывания беременности (31,6%), анемия матери (10,5%), гестоз второй половины беременности (10,5%), маловодие (10,5%), отслойка плаценты (10,5%), фетоплацентарная недостаточность (8,8%), гипотироз (7%), артериальная гипертензия (3,5%). У матерей 5,2% обследованных новорожденных беременность наступила в результате ЭКО.

Анализ антропометрических данных и гестационного возраста в группе недоношенных новорожденных позволил определить значительную вариабельность массы тела (650 до 2500 г, средняя масса 1402 ± 444 г), ожидаемо имеющую прямую связь с гестационным возрастом ($r=+0,688$). Средний гестационный возраст составил $30 \pm 2,5$ недели. При анализе заболеваемости недоношенных новорожденных с анемией выявлены синдром дыхательных расстройств у 87,5% детей, неврологическая дисфункция, представленная синдромом угнетения недоношенного и энцефалопатией недоношенного у 42,9%, врожденные пороки сердца у 32,1%, инфекционные осложнения в виде пневмонии у 33,9% и сепсиса у 1,8%, неонатальная желтуха – 1,4%, геморрагический синдром – 1,8%.

Анемия у всех обследованных детей развилась в сроки от 15 до 84 суток (среднее значение $34,5 \pm 13,9$ дней), при этом срок манифестации анемии находился в обратной

связи с гестационным возрастом ($r=-0,428$, $p=0,039$). При этом клиника анемического синдрома мало коррелировала со степенью тяжести анемии, но имела клиническое выражение соответственно скорости снижения гемоглобина. Такие явления прогрессирующей анемии как гемодинамические нарушения и анемическая кома среди обследованных детей не наблюдались. Характеристика клеток эритроцитарной системы периферической крови у недоношенных новорожденных в 94 % случаев соответствовала нормохромной (среднее содержание гемоглобина в эритроците (МСН) $31,6\pm 3,0$ (min 27,0, max 34,0 пг), в 3,8% гиперхромной (МСН (min 36, max 36,8) пг) и у одного ребенка (2,2%) гипохромной (МСН 23 пг). У 77,4% анемия носила характер нормоцитарной (средний объем эритроцитов (MCV) $94,9\pm 4,7$ (min 88, max 110) мкм³), у 22,6% микроцитарной (MCV 80 (min 75, max 87,4) мкм³).

При анализе метаболизма железа в группе недоношенных новорожденных с анемией средние показатели сывороточного железа (СЖ) составили 22,8 (6–79) ммоль/л, СФ 76,2 (11–264,9) мкг/л и ТФ 1,9 (0,73–3,6) г/л. Таким образом, на момент развития анемии только 17,1% недоношенных новорожденных имели дефицит железа в организме (средние показатели СЖ 11,1 (6–13) ммоль/л и СФ 19,2 (11–18) мкг/л). При этом 4,9% детей обследованной группы имели снижение показателя СЖ при нормальном значении параметра СФ. Обращает на себя внимание снижение показателя ТФ (1,02 (0,73–1,27) г/л) у 24,3% новорожденных с анемией, что противоречит физиологическим механизмам обмена железа на фоне сидеропении. Скорее всего, в этих случаях речь идет не о гипотрансферринемии, а о нарушении общей белковосинтетической функции в результате функциональной незрелости недоношенного ребенка. Статистически значимой связи между концентрацией гемоглобина у недоношенных новорожденных и показателями СЖ, СФ и ТФ не установлено.

Исследование концентрации ЛФ в сыворотке крови проведено у 17 недоношенных новорожденных с анемией, 24 детей с железодефицитной анемией в возрасте 1–16 лет (медиана возраста 9,5 лет) в качестве группы сравнения и 30 практически здоровых детей (медиана возраста 11,6 лет), составивших контрольную группу. В результате установлено повышение данного показателя в группе недоношенных новорожденных (1374,6 (840–2050) нг/мл) по отношению к контролю (602,4 (520–700) нг/мл), $p=0,03$ и по отношению к группе сравнения (1175,8 (630–1520) нг/мл), $p=0,047$. Анализ содержания ЛФ в сыворотке крови недоношенных новорожденных в зависимости от наличия инфекционных осложнений статистически значимых различий не выявил (1358,7 (840–2050) нг/мл) в группе без инфекций и 1389,1 (1100–1840) нг/мл в группе с инфекцией). ЛФ представляет собой белок, близкий по молекулярной массе, трехмерной структуре и железосвязывающим свойствам к ТФ, на 59% гомологичен ТФ и является промежуточным звеном для передачи железа в клетки [11]. Поэтому повышение концентрации ЛФ в сыворотке крови при дефиците железа может быть объяснено высокой потребностью в данном биоэлементе и готовностью организма его принимать. Также повышенное содержание ЛФ в крови недоношенных детей, возможно, связано с высокой активностью его железотранспортной функции. В молекуле ЛФ определены 2 активных центра связывания ионов Fe^{3+} , и ЛФ может существовать в виде ненасыщенной и насыщенной форм. В течение первых трех месяцев жизни превалирует высокоактивная насыщенная железотранспортная форма ЛФ, которая рассматривается как один из важных физиологических механизмов адаптационного процесса гемопоэтической системы у новорожденных и грудных детей [12]. Проведенный корреляционный анализ в группе недоношенных новорожденных с анемией позволил выявить связь между значениями сывороточного ЛФ и показателями содержания ТФ в периферической крови, а также концентрацией гемоглобина. Отмечена умеренной силы отрицательная корреляционная связь между значениями сывороточного ЛФ и содержанием ТФ в сыворотке крови

($r=-0,549$, $p<0,05$), а также между значениями сывороточного ЛФ и концентрацией гемоглобина ($r=-0,707$, $p=0,02$). При этом в группе недоношенных новорожденных с анемией установлено отсутствие статистически значимой связи между значениями сывороточного ЛФ и показателями СФ в периферической крови ($r=+0,211$, $p<0,18$) в отличие от группы сравнения детей с железодефицитной анемией, где содержание ЛФ в сыворотке крови до начала ферротерапии находится в прямой связи с уровнем СФ ($r=+0,603$, $p=0,03$).

Заключение. Таким образом, у недоношенных новорожденных анемия преимущественно носит характер нормохромной нормоцитарной. Показатели метаболизма железа на раннем этапе анемии недоношенных новорожденных не соответствуют характеристикам сидеропении. Не обнаружена связь между концентрацией гемоглобина у недоношенных новорожденных и показателями СЖ, СФ и ТФ. Концентрация ЛФ в сыворотке крови недоношенных новорожденных с анемией статистически значимо выше по сравнению с данным показателем в группе детей с железодефицитной анемией в возрасте старше года. Вероятно, этот факт можно объяснить физиологическими механизмами адаптационного процесса гемопоэтической системы у новорожденных детей.

Литература

1. Carroll, P.D. Umbilical cord blood-an untapped resource: strategies to decrease early red blood cell transfusions and improve neonatal outcomes / P.D. Carroll // *Clin Perinatol.* – 2015. – Vol. 42(3). – P. 541e56.
2. Клиническая оценка особенностей течения ранней анемии недоношенных и эффективности ее терапии у новорожденных низких гестационных сроков / В.Е. Потапова [и др.] // *Охрана материнства и детства.* – 2016. – №2 (28). – С.16–19.
3. Haemoglobin level at birth is associated with short term outcomes and mortality in preterm infants / J. Banerjee [et al.] // *BNC Medicine.* – 2015. – Vol. 13(1). – P.16–22.
4. Сенькевич, О.А. Выбор терапевтической тактики при ранней анемии недоношенных у детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении: результаты ретроспективного исследования / О.А. Сенькевич, Е.А. Сметанина, А.Н. Йилг // *Педиатрическая фармакология.* – 2016. – № 13 (1). – С. 33–37.
5. Screening for iron deficiency / M.J. Pettei [et al.] // *Pediatrics.* – 2016. – Vol.137. – pii:e20160714A.
6. Iron Metabolism and Brain Development in Premature / Y. Wang [et al.] // *Front Physiol.* – 2019. – Vol. 10: 463. – 13p.
7. Schneider, N. Early Nutritional interventions for brain and cognitive development in preterm infants: a review of the literature / N. Schneider, C.L. Garcia-Rodenas // *Nutrients.* – 2017. – Vol. 9(3). – P. E187.
8. Cusick, S.E. Approaches for reducing the risk of early-life iron deficiency-induced brain dysfunction in children / S.E. Cusick, M.K. Georgieff, R. Rao // *Nutrients.* – 2018. – Vol. 10. – P. E227.
9. Pacifici, M.G. Effects of Iron in Neonates and Young Infants / M.G. Pacifici // *Int J Pediatr.* – 2016. – Vol. 4(7). – P. 2256–2271.
10. Iron Deficiency and Iron Homeostasis in Low Birth Weight Preterm Infants: A Systematic Review / J. Moreno-Fernandez [et al.] // *Nutrients.* – 2019. – Vol. 11. – P. 1090.
11. Алиева, А.М. Представления о метаболизме железа у детей в норме и при инфекционных заболеваниях / А.М. Алиева, Л.С. Намазова-Баранова, Т.В. Казюкова, В.М. Студеникин // *Детские инфекции.* – 2017. – № 1. – С. 21–27.
12. Дюкаева-Безденежных С.В. Обеспеченность основными гемопоэтическими компонентами детей раннего возраста при кормлении грудным молоком / С.В. Дюкаева-Безденежных // *Перинатология и педиатрия.* – 2008. – № 3. – С. 108–111.

ANEMIA OF PREMATURE: INTEGRATIVE EXAMINATION OF FERROKINETICS

Kozarezova A.M.¹, Klimkovich N.N.¹, Kovshun D.S.², Zubritskaya G.P.³,
Venskaya E.I.³, Slobozhanina E.I.³

¹*Belarusian Medical Academy of Post-Graduate Education,*

²*Republican scientific and practical center «Mother and child»,*

³*Institute of Biophysics and Cell Engineering, National Academy of Sciences,
Minsk, Belarus*

Abstract. Anemia of prematures is predominantly normochromic normocytic. Indicators of iron metabolism at the early stage of anemia of prematures do not correspond to the characteristics of sideropenia. The relationship between the concentration of hemoglobin of prematures and the indicators of serum iron, ferritin and transferrin was not found. The increased level of lactoferrin in the blood serum of premature infants with anemia can probably be explained by the physiological mechanisms of the adaptive process of the hematopoietic system in newborns and the high activity of the iron transport function of the lactoferrin of premature infants.

Key words: anemia, premature babies, ferrokinetics.

Поступила 06.10.2020

ВЛИЯНИЕ ВИТАМИНА D НА РАЗВИТИЕ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ У ДЕТЕЙ РАННЕГО ВОЗРАСТА

Козловский Д.А.¹, Девялтовская М.Г.²

¹*У «Гомельская областная детская клиническая больница»,*

г. Гомель, Республика Беларусь

²*ГУ «Республиканский научно-практический центра «Мать и дитя»,*

г. Минск, Республика Беларусь

Резюме. В статье рассмотрены особенности влияния витамина D на организм человека. Авторы обращают внимание на влияние витамина D на нервную систему. Литературный обзор освещает научную обоснованность использования витамина D в неврологии.

Ключевые слова: витамин D, нервная система, внутрижелудочковое кровоизлияние, гипоксически-ишемическая энцефалопатия.

Введение. Витамин D – это витамин, который влияет на широкий спектр функций в организме. Его традиционно связывают с нарушением обмена кальция, но последние исследования продемонстрировали, что он является важным компонентом в развитии нервной системы. В Северной Америке 61% детей имеет недостаточный уровень витамина D и 9% – дефицит [1]. Новорожденные подвергаются особенно высокому риску дефицита витамина D, в первую очередь из-за недостаточности витамина у матерей. Это подтверждается низким уровнем витамина D в пуповинной крови у младенцев [2]. Один из последних метаанализов показал, что 54% беременных женщин во всем мире испытывают дефицит витамина D, а 18% – тяжелый дефицит, что коррелирует с показателями у детей: 75% с дефицитом и 29% с тяжелым дефицитом соответственно [3].

Витамин D также является мощным нейрого르몬ом, с рецепторами витамина D (VDR) и несколькими ферментами в синтетическом пути витамина D, обнаруженном во всем мозге [4, 5]. Помимо прямого воздействия на VDR, витамин D также регулирует кальций [6] и воспалительные цитокины [7, 8].

Во время развития нервной системы витамин D влияет на мозг через воздействие на нейротрофические факторы [9–11], и исследования, проведенные на животных, показали, что дефицит витамина D является фактором риска для аномального развития мозга. Эти данные свидетельствуют о том, что прием витамина D может играть значительную роль в период наибольшего роста и развития мозга, т.е. в детском возрасте.

Гипоксически-ишемическая энцефалопатия (ГИЭ) – это потенциально разрушительное неонатальное повреждение головного мозга с неврологическими последствиями, которое затрагивает от 1 до 8/1 000 новорожденных, причем самые высокие показатели отмечаются в развивающихся странах [12]. Первые исследования по изучению связи витамина D с ГИЭ показали низкие уровни витамина D у младенцев, которые страдали данным заболеванием [13].

Витамин D и развитие мозга. Влияние витамина D на развитие нервной системы впервые было продемонстрировано клинически через случаи выраженного дефицита, подтверждающие, что младенцы, рожденные от матерей с дефицитом витамина D, демонстрируют более тонкие кортикальные структуры и изменения в размере боковых желудочков. Исследования мозга на крысах выявили повышенную экспрессию VDR в нейропролиферативных зонах [14].

Проапоптотические эффекты. Баланс между клеточной пролиферацией и апоптозом необходим для правильного развития нервной системы плода, и витамин D имеет важное значение для достижения этого баланса. Существует несколько предложенных механизмов влияния витамина D на апоптоз нейрональных клеток. Проапоптотические эффекты витамина D, которые способствуют нормальному неврологическому развитию, сопровождаются антиапоптотическими эффектами, которые помогают в предотвращении клеточной смерти после нейронального повреждения. Предлагаемые механизмы нейропротекторного действия витамина D представлены ниже [15].

Нейротрофический фактор. Связывание витамина D с его рецептором активирует клеточный каскад, приводящий к экспрессии нейропротекторных генов [15], в том числе гена, экспрессирующего глиальный клеточный нейротрофический фактор (ГКНФ). Было доказано, что ГКНФ является важным нейропротекторным фактором, и повышение уровня ГКНФ наблюдалось после лечения кальцитриолом в исследованиях с окислительным повреждением головного мозга [16]. Введение ГКНФ перед ишемическим кризом у крыс приводило к более низкой частоте инфарктов, а также к статистически значимо более низкому объему и меньшей степени инфаркта [17]. В последующем исследовании с использованием крысиной модели коркового инфаркта 8-дневное введение кальцитриола привело к значительному повышению уровня ГКНФ в коре головного мозга и улучшению поврежденной коры [18]. Нейротрофины – это класс белков, которые играют важную роль в выживании и созревании нейронов. В частности, нейротрофин 4 (NT-4) играет важную роль в ишемическом повреждении головного мозга. Через две недели после перевязки средней мозговой артерии у крыс наблюдалась более низкая экспрессия NT-4 в ишемическом полушарии, чем в нормальном полушарии [19]. Дефицит витамина D может привести к существенному снижению экспрессии низкоаффинных рецепторов нейротрофина [9].

Регуляция кальция. Активация кальциевых каналов L-типа вызывает апоптоз нейронов через внутриклеточный приток кальция. Доказано, что введение кальцитриола снижает регуляцию кальциевых каналов L-типа [6] путем фосфорилирования промежуточных нитей клеток, экспрессирующих каналы [20]. Этот

эффект зависит от дозы; при низких концентрациях введение кальцитриола приводит к снижению экспрессии мРНК кальциевых каналов L-типа и снижению измеренного тока через каналы, что приводит к нейропротекторному эффекту на нейроны гиппокампа. При более высоких концентрациях наблюдалось увеличение тока канала L-типа, указывающее на потенциал для увеличения апоптоза [21].

В дополнение к прямому действию на кальциевые каналы витамин D может также влиять на кальций через сложное взаимодействие с глутаматом. Связывание глутаматных рецепторов активирует NMDA-рецепторы, что приводит к притоку кальция и гибели нейронов. При сравнении клеток, предварительно обработанных витамином D, клетки в среде, богатой витамином D, с большей вероятностью переживут повреждение, вызванное глутаматом, чем клетки в среде, бедной витамином D. Кроме того, в течение 12–24 ч после воздействия глутамата экспрессия мРНК VDR увеличивается в клетках, которые ранее подвергались воздействию витамина D [6]. Эти результаты показывают, что при наличии витамина D клетки регулируют выработку VDR, чтобы защитить от повреждения.

Повреждение свободными радикалами. Образование свободных радикалов играет важную роль в процессе повреждения клетки. Было доказано, что кальцитриол снижает уровень индуцибельной синтазы оксида азота за счет ингибирования активации генов в астроцитах и глиальных клетках [22]. Кроме того, кальцитриол предотвращает образование активных форм кислорода (АФК) и эффекты их доноров [23]. Эти эффекты подавления свободных радикалов усиливаются в присутствии других гормонов, таких как прогестерон [24].

Связь витамина D с гипоксически-ишемической энцефалопатией. Данное исследование было проведено с 31 доношенным новорожденным с ГИЭ (основная группа) и 30 здоровыми доношенными новорожденными (контрольная группа). Уровень витамина D у матерей был статистически ниже в основной группе ($9,8 \pm 6,8$ нг/мл), чем в контрольной ($16,4 \pm 8,7$ нг/мл) ($P=0,002$). Уровень витамина D был достоверно низким у детей в основной группе, а доля испытуемых с уровнем витамина D ниже 5 нг/мл была достоверно ниже в контрольной группе ($P < 0,05$). Был обнаружен дефицит витамина D у матерей и их детей с ГИЭ. Витамин D обладает нейропротекторными и антиоксидантными свойствами, что обуславливает необходимость дальнейшего изучения данного вопроса [14].

Связь витамина D и внутрижелудочкового кровоизлияния (ВЖК). Исследование было проведено на 180 недоношенных младенцах в больнице Ирана. С помощью метода удобной выборки было отобрано 97 младенцев без ВЖК (53,9%) и 83 с ВЖК (46,1%). Сравнивали сывороточный уровень витамина D в обеих группах. Установлено, что 79% младенцев страдали от дефицита витамина D, из которых 33,9% имели тяжелый дефицит (менее 10 нг/мл), 30% – умеренный дефицит (10,1–20 нг/мл), 15% – легкий дефицит (20,1–30 нг/мл) и 21,1% имели нормальный уровень витамина D ($>30,1$ нг/мл). Уровень витамина D в контрольной группе составил $23,71 \pm 12,98$ нг/мл, а в исследуемой группе – $15,92 \pm 10,27$ нг/мл ($P < 0,001$). В общей сложности 92,8% детей с ВЖК имели уровень витамина D ниже 30 нг/мл, в то время как у детей без ВЖК этот показатель составил 67%.

Дефицит витамина D у недоношенных детей встречается очень часто. Кроме того, уровень витамина D в сыворотке крови у детей с ВЖК был меньше, чем у детей без ВЖК. Назначение витамина D может быть эффективным в профилактике неонатального ВЖК [25].

Заключение. Исходя из вышеизложенного обзора, необходимо дальнейшее и более глубокое изучение влияния витамина D на развитие и функционирование нервной системы, особенно в раннем детском возрасте. Целесообразно проверять уровень витамина D у детей, которые страдают неврологическими нарушениями с целью назначения адекватной терапии и, как следствие, улучшения прогноза заболевания.

Литература

1. Kumar, J. Prevalence and Associations of 25-Hydroxyvitamin D Deficiency in US Children: NHANES 2001–2004 / Kumar J., Muntner P., Kaskel F., Hailpern S., Melam // *Pediatrics* 2009; 124:e362–e370.
2. Hanson, C. Vitamin D status and associations in newborn formula-fed infants during initial hospitalization. *J Am Diet Assoc* / Hanson C., Armas L., Lyden E., Anderson-Berry A. // 2011; 111: 1836–1843.
3. Saraf, R. Global summary of maternal and newborn vitamin D status – a systematic review / Saraf R., Morton S., Camargo C., Grant C. // *Matern Child Nutr* 2016; 12: 647–668.
4. Zehnder, D. Extrarenal expression of 25-hydroxyvitamin D3-1 α -hydroxylase / Zehnder D., Bland R., Williams M., McNinch R., Howie A., Stewart P., Hewison J. // *Clin. Endocrinol Metab.* 2001; 86: 888–894.
5. Eyles, D. Distribution of the vitamin D receptor and 1 α -hydroxylase in human brain. / Eyles D., Smith S., Kinobe R., Hewison M., McGrath // *Chem Neuroanat* 2005; 29: 21–30.
6. Taniura, H. Chronic vitamin D3 treatment protects against neurotoxicity by glutamate in association with upregulation of vitamin D receptor mRNA expression in cultured rat cortical neurons / Taniura H., Ito M., Sanada N., Kuramoto N., Ohno Y., Nakamichi N., Yoneda Y. // *J Neurosci Res* 2006; 83: 1179–1189.
7. Alfieri, D. Vitamin D deficiency is associated with acute ischemic stroke, C-reactive protein, and short-term outcome / Alfieri D., Lehmann M., Oliveira S., Flauzino T., Delongui F., Araújo M., Dichi I., Delfino V., Mezzaroba L., Simão A., Reiche E. // *Metab Brain Dis* 2017; 32: 493–502.
8. Zhang, Y. Vitamin D inhibits monocyte/macrophage proinflammatory cytokine production by targeting MAPK phosphatase-1 / Zhang Y., Leung D., Richers B., Liu Y., Remigio L., Riches D., Goleva E. J. // *Immunol* 2012; 188: 2127–2135.
9. Eyles, D. Vitamin D3 and brain development / Eyles D., Brown J., Mackay-Sim A., McGrath J., Feron F. // *Neuroscience* 2003; 118: 641–653.
10. Wion, D. 1,25-dihydroxyvitamin D3 is a potent inducer of nerve growth factor synthesis / Wion D., MacGrogan D., Neveu I., Jehan F., Houlgatte R., Brachet P. // *J Neurosci Res* 1991; 28: 110–114.
11. Neveu, I. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 regulates the synthesis of nerve growth factor in primary cultures of glial cells / Neveu I., Naveilhan P., Jehan F., Baudet C., Wion D., De Luca H., Brachet P. // *Brain Res Mol Brain Res* 1994; 24: 70–76.
12. Kurinczuk, J. Epidemiology of neonatal encephalopathy and hypoxic-ischaemic encephalopathy / Kurinczuk J., White-Koning M., Badawi N. // *Early Hum Dev* 2010; 86: 329–338.
13. Mutlu, M. Status of vitamin D, antioxidant enzymes, and antioxidant substances in neonates with neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy / Mutlu M., Sariaydin M., Aslan Y., Kader Ş., Dereci S., Kart C., Özer Yaman S., Kural B. // *J Matern Fetal Neonatal Med* 2016; 29: 2259–2263.
14. Cui, X. Maternal vitamin D depletion alters neurogenesis in the developing rat brain / Cui X., McGrath J., Burne T., Mackay-Sim A., Eyles D. // *Int J Dev Neurosci* 2007; 25: 227–232.
15. Kajta, M. Neuroprotection by co-treatment and post-treating with calcitriol following the ischemic and excitotoxic insult in vivo and in vitro / Kajta M., Makarewicz D., Ziemińska E., Janta D., Domin H., Lasoń W., Kutner A., Łazarewicz J. // *Neurochem Int* 2009; 55: 265–274.
16. Chen, KB. Systemic vitamin D3-attenuated oxidative injuries in the locus coeruleus of rat brain / Chen KB., Lin AM., Chiu TH, Ann NY. // *Acad Sci* 2003; 993: 313–324.
17. Wang, Y. Glial cell line-derived neurotrophic factor protects against ischemia-induced injury in the cerebral cortex / Wang Y., Lin SZ., Chiou AL., Williams L., Hoffer B. // *J Neurosci* 1997; 17: 4341–4348.
18. Wang, Y. Vitamin D3 attenuates cortical infarction induced by middle cerebral arterial ligation in rats / Wang Y., Chiang YH., Su TP., Hayashi T., Morales M., Hoffer BJ., Lin SZ. // *Neuropharmacology* 2000; 39: 873–880.
19. Chung, JY. Increased expression of neurotrophin 4 following focal cerebral ischemia in adult rat brain with treadmill exercise / Chung JY., Kim MW., Bang MS., Kim M. // *PLoS One* 2013; 8: e52461.
20. Zanatta, L. 1 α , 25-Dihydroxyvitamin D3 mechanism of action: modulation of L-type calcium channels leading to calcium uptake and intermediate filament phosphorylation in cerebral cortex of young rats / Zanatta L., Goulart PB., Gonçalves R., Pierozan P., Winkelmann-Duarte E., Woehl VM., Pessoa-Pureur R., Meno Barreto Silva, Fátima Regina, Zamoner A. // *Biochim Biophys Acta* 2012; 1823: 1708–1719.
21. Brewer, L. Vitamin D hormone confers neuroprotection in parallel with downregulation of L-type calcium channel expression in hippocampal neurons / Brewer L., Thibault V., Chen K., Langub M., Landfield P., Porter N. // *J Neurosci* 2001; 21: 98–108.
22. Garcion, E. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 inhibits the expression of inducible nitric oxide synthase in rat central nervous system during experimental allergic encephalomyelitis / Garcion E., Nataf S., Berod A., Darcy F., Brachet P. // *Mol Brain Res* 1997; 45: 225–267.
23. Ibi, M. Protective effects of 1 α ,25-(OH)₂D₃ against the neurotoxicity of glutamate and reactive oxygen species in mesencephalic cultures / Ibi M., Sawada H., Nakanishi M., Kume T., Katsuki H., Kaneko S., Shimohama S., Akaike A. // *Neuropharmacology* 2001; 40: 761–771.
24. Tang, H. Progesterone and vitamin D combination therapy modulates inflammatory response after traumatic brain injury / Tang H., Hua F., Wang J., Yousuf S, Atif F., Sayeed I., Stein D. // *Brain INJ* 2015; 29: 1165–1174.

25. Boskabadi, H. The vitamin D level in umbilical cord blood in premature infants with or without intraventricular hemorrhage: A cross-sectional study / Boskabadi H., Zakerihamidi M., Faramarzi R. // Int J Reprod Biomed (Yazd). 2018 Jul;16(7):429–434.

EFFECT OF VITAMIN D ON THE DEVELOPMENT OF THE NERVOUS SYSTEM IN NEWBORN

Kozlovsky D.A.¹, Devyaltovskaya M.G.²

¹*Gomel regional children's clinical hospital,
Gomel, Belarus*

²*The Republican Scientific Practical Centre "Mother and Child",
Minsk, Belarus*

Summary. The article discusses the features of the effect of vitamin D on the human body. The authors pay attention to the effect of vitamin D on the nervous system. The literature review highlights the scientific validity of the use of vitamin D in neurology.

Key words: vitamin D, nervous system, intraventricular hemorrhage, hypoxic-ischemic encephalopathy.

Поступила 05.10.2020

ДИАГНОСТИКА ТУБЕРКУЛЕЗНОЙ ИНФЕКЦИИ У ДЕТЕЙ С АЛЛЕРГИЧЕСКИМИ РЕАКЦИЯМИ И ЗАБОЛЕВАНИЯМИ

Лозовская М.Э.

*Санкт-Петербургский государственный педиатрический
медицинский университет,
г. Санкт-Петербург, Российская Федерация*

Резюме. В Российской Федерации для иммунодиагностики туберкулезной инфекции у детей используются проба Манту и тест с аллергеном туберкулезным рекомбинантным (АТР). В статье оценены результаты иммунодиагностики и частота выявления туберкулеза у детей с различным аллергологическим анамнезом. 195 детей в возрасте до 15 лет, направленные в стационар с подозрением на туберкулез, были разделены на 3 группы: 1 гр. (111) – дети без аллергии в анамнезе, 2 гр. (50) – дети с транзиторными аллергическими реакциями, 3 гр. (34) – дети с аллергическими заболеваниями (бронхиальная астма, атопический дерматит). Исследование показало, что процент выявления туберкулеза наиболее высокий у детей без отягощенного аллергологического анамнеза – 40,5%. У детей с аллергическими заболеваниями активные формы туберкулеза выявлены в 5,9% случаев.

Ключевые слова: дети, туберкулезная инфекция, иммунодиагностика, аллергические реакции и заболевания.

Введение. Выявление туберкулеза у детей в Российской Федерации основано на иммунодиагностике – проведении внутрикожных проб с туберкулезными аллергенами. В последние годы, помимо традиционной пробы Манту с 2 ТЕ (RM 2ТЕ), используется проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным – (АТР или диаскинтест) [1]. В условиях значительной полисенсibilизации детского населения, существующей в настоящее время, возникают проблемы с интерпретацией результатов массовой иммунодиагностики. Поскольку дети с алергодерматозами, респираторным синдромом и другими клиническими проявлениями аллергии составляют значительную часть пациентов, направляемых в противотуберкулезные диспансеры, показатели

инфицированности детского населения могут оказаться завышенными [2–4]. Большинство исследователей объясняют трудности в оценке результатов туберкулиновых проб явлением парааллергии, особенно характерным для атопических заболеваний [5–7]. Проба с АТР, как и проба Манту с 2ТЕ, является кожной аллергической пробой. Однако данные, касающиеся реагирования на эту пробу детей, страдающих аллергией, в научной литературе не представлены.

Цель работы: определить особенностей иммунодиагностики туберкулеза у детей с измененным аллергическим фоном.

Материалы и методы. Обследовано 195 пациентов (53,8% мальчиков и 46,2% девочек) в возрасте от 4 мес. до 15 лет, направленных с подозрением на туберкулез в ДИБ №3 (Санкт-Петербург). Все дети имели пробу Манту с 2 ТЕ с размером папулы 10 мм и более. Помимо общепринятых методов фтизиатрического обследования, включающих внутрикожную пробу с АТР, детям проведен квантифероновый тест (QFT), определялся общий иммуноглобулин Е (IgE) сыворотки крови, как показатель степени выраженности атопического компонента аллергии. Дети разделены на группы 1 гр. – дети с неотягощенным аллергологическим анамнезом – 111 чел., 2 гр. – дети с транзиторными аллергическими реакциями – 50 чел., 3 гр. – дети с установленными аллергическими заболеваниями – 34 чел. (бронхиальная астма, атопический дерматит). Статистическая обработка данных выполнена с использованием компьютерных программ MS Excel 2007, Statistica v.6. Применялись методы параметрической и непараметрической статистики. Для определения достоверности различий между сравниваемыми средними величинами использовался t-критерий Стьюдента. При определении достоверности разности относительных величин применяли χ^2 -критерий Пирсона. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты. У детей 1-й группы проявлений аллергии в анамнезе не было. У детей 2-й группы в анамнезе преобладала пищевая аллергия – 37 человек (74,0%), реже встречалась лекарственная аллергия – 11 (22,0%), по одному ребенку имели бытовую, пыльцевую и поливалентную сенсibilизацию без клинических проявлений. Среди детей с аллергическими заболеваниями (3-я группа) у 30 (88,2%) отмечалась поливалентная сенсibilизация, у 4 (11,8%) пищевая сенсibilизация. Сбор социального и эпидемиологического анамнеза показал, что наименее благополучными оказались дети с неотягощенным аллергологическим анамнезом, среди которых пациенты из туберкулезного контакта составили 43,2%, в том числе 9,0% из очагов смерти от туберкулеза, почти половину составили социально-дезадаптированные семьи (45%). Напротив, дети, страдающие аллергическими заболеваниями, были, как правило, из социально благополучных семей, только в 6 (17,6%) случаях у них установлен туберкулезный контакт (табл. 1).

Таблица 1 – Социально-эпидемиологическая характеристика детей

Группы детей		Социально-дезадаптированные семьи (абс./%)	Туберкулезный контакт (абс./%)	Очаг смерти (абс./%)
1	Аллергологический анамнез не отягощен (n=111)	50/45,0	48/43,2	10/9,0
2	Транзиторные аллергические реакции (n=50)	15/30,0	12/24,0	0
3	Аллергические заболевания (n=34)	2/5,9 $p_{3-1,2} < 0,05$	6/17,6 $p_{3-1} < 0,05$	0
Всего (n=195)		67/34,4	66/33,8	10/5,1

Из всех 195 обследованных детей активный туберкулез органов дыхания выявлен у 64, остаточные посттуберкулезные изменения (ОПТИ) – кальцинаты, – у 30 пациентов, инфицирование МБТ без заболевания – у 79 детей, отсутствие инфицирования – у 22 чел. Активный туберкулез наиболее часто диагностирован у детей 1-й группы – 45 детей (40,5%), реже во 2-й группе – 17 (34,0%) и наиболее редко в 3-ей группе – 2 ребенка (5,9%, $p < 0,05$). Частота положительной пробы с АТР была максимальной у детей без сопутствующей аллергии – 59,5%, ниже при наличии аллергических реакций в анамнезе – 40,0% ($\chi^2=3,8$; $p < 0,05$) и наиболее низкой у детей с аллергическими заболеваниями – 23,5% по сравнению с детьми 1 группы ($\chi^2=15,6$; $p < 0,05$) и второй группы ($\chi^2=4,2$; $p < 0,05$). Частота положительного QFT также была максимальной у детей без сопутствующей аллергии – 47,7%, ниже при наличии аллергических реакций в анамнезе – 34,0% ($\chi^2=2,3$; $p > 0,05$) и наиболее низкой у детей с аллергическими заболеваниями – 26,5% по сравнению с детьми 1 группы ($\chi^2=6,1$; $p < 0,05$) и второй группы ($\chi^2=0,9$; $p > 0,05$) (рисунок).

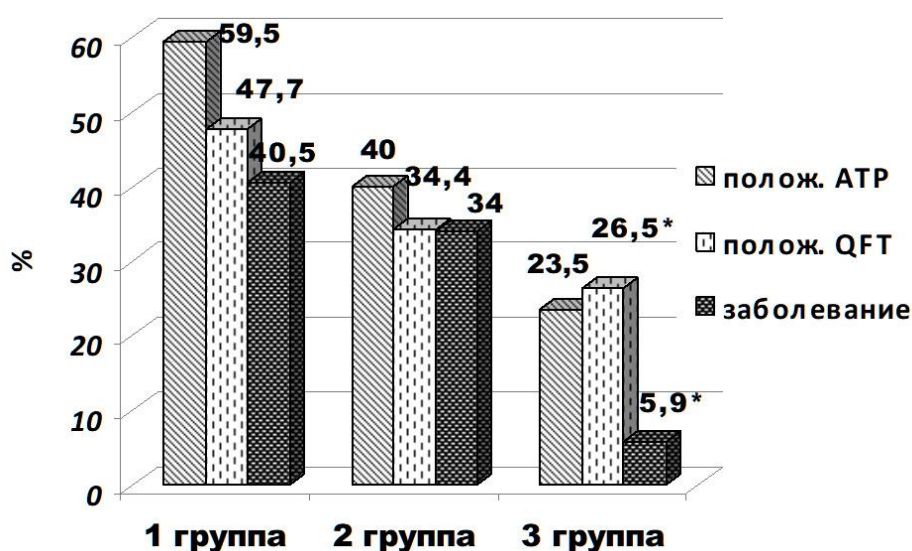


Рисунок – Результаты пробы с АТР, QFT и частота выявления заболевания у детей в зависимости от аллергологического анамнеза

Средний уровень общего иммуноглобулина Е (IgE) в сыворотке крови составил: у детей без проявлений аллергии – $45,3 \pm 8,4$ МЕ/мл; у детей 2-й группы (с отягощенным аллергологическим анамнезом) – $257,5 \pm 45,5$ МЕ/мл; у детей с аллергическими заболеваниями – $629,7 \pm 226,7$ МЕ/мл.

При этом результат пробы с АТР был положительным (включая гиперергию) у детей с нормальным уровнем IgE сыворотки крови в 63,9% против 22,4% у детей с повышенным IgE ($p < 0,05$). То есть, при наличии папулы по пробе Манту свойственной инфекционной аллергии (10 мм и более) высокий уровень IgE свидетельствует о неспецифической аллергии, что подтверждается отрицательным тестом с АТР почти у 80% обследованных.

Превышение средних возрастных норм общего IgE сыворотки крови у детей первой группы встречалось в 8,1% случаев, во второй группе – в 72,0%, в третьей группе – в 91,1%.

Для определения влияния атопического компонента аллергии на результаты кожных тестов с туберкулином и АТР дети были разделены на группы в зависимости от уровня иммуноглобулина Е.

Таблица 2 – Результаты кожных тестов в зависимости от уровня иммуноглобулина Е

Показатели	Дети с нормальным уровнем IgE, n=119	Дети с повышенным уровнем IgE, n=76	Достоверность различий
RM 2TE, мм	12,4±0,6	11,4±0,7	p>0,05
Гиперергия RM 2 TE	17/14,3	15/19,7	p>0,05
Положительный АТР (абс./%)	76/63,9	17/22,4	p<0,05
Гиперергия АТР	39/32,8	10/13,2	p<0,05
АТР, мм	12,9±0,9	13,6±0,9	p>0,05

Под нашим наблюдением находилось 34 ребенка с аллергическими заболеваниями (3 группа). Детей с бронхиальной астмой (БА) было 25 из 34 (73,5%), среди них у 10 (40,0%) имелось сочетание с атопическим дерматитом, у 11 (44%) – сочетание с аллергическим ринитом, конъюнктивитом. Еще у 9 человек имелось заболевание атопическим дерматитом (АД) без сочетания с бронхиальной астмой, у 1 из этих детей было сочетание АД с аллергическим ринитом. У всех 25 больных БА имела атопический фенотип, в том числе, у 13 (52,0%) – БА была атопической, вирусиндуцированной. Течение бронхиальной астмы было контролируемым во всех случаях. Среднетяжелое течение БА имело место у 13 больных (52,0%), легкое у 10 (40,0%), тяжелое у 2 (8%). Положительные результаты АТР выявлены у 8 (пациентов, отрицательные у 26.

Результаты комплексного обследования детей с положительными пробами с АТР позволили выявить двух пациентов с активными локальными формами туберкулеза: 1 больной с ТВГЛУ, осложненным отсевами в оба легких (сопутствующее заболевание БА) и 1 больной с ПТК в фазе неполной кальцинации (сопутствующее заболевание – атопический дерматит). Еще у 2-х человек выявлены кальцинаты в легочной ткани и внутригрудных лимфатических узлах без клинических и лабораторных признаков активности. У этих детей диагностированы остаточные посттуберкулезные изменения (ОПТИ). У 4 детей установлена латентная туберкулезная инфекция без локальной формы. Проведено превентивное лечение.

Результаты комплексного обследования 26 детей с отрицательными пробами с ДСТ были следующими. Из них у 3 были выявлены неактивные кальцинаты в легочной ткани, у 9 имелись очаги и участки инфильтрации в легочной ткани, расширение корней и усиление легочного рисунка, которые имели неспецифический воспалительный характер (рассосались на фоне неспецифической антибактериальной терапии. У 1 ребенка «округлая тень в легочной ткани» оказалась остеофитом. Активных форм туберкулеза среди детей с отрицательным результатом пробы с АТР не выявлено. Среди 13 детей без локальных изменений с отрицательным АТР признаны инфицированными МБТ 4 ребенка: 1 – положительный QFT, у 1 – семейный контакт с больным МБТ (+), у 2 – «абсолютный» вираж пробы Манту, у 9 пациентов убедительных данных в пользу инфицирования МБТ не было.

Выводы. Среди детей с различной степенью неспецифической сенсибилизации, направленных с подозрением на туберкулез, процент подтверждения диагноза туберкулеза наиболее высок у детей с неотягощенным аллергологическим анамнезом (40,5%). Высокий уровень общего иммуноглобулина Е в сыворотке крови снижает вероятность активной туберкулезной инфекции. У детей с аллергическими заболеваниями активные формы туберкулеза выявлены в 5,9% случаев, что значительно меньше, чем у детей с неотягощенным аллергическим анамнезом.

Литература

1. Приказ Минздрава России №124н от 21 марта 2017 года «Об утверждении порядка и сроков проведения профилактических медицинских осмотров граждан в целях выявления туберкулеза».
2. Бородулина Е.А., Бородулин Б.Е. Проблемы выявления инфицирования МБТ у детей с atopическими заболеваниями в практике врача-педиатра // Педиатрия. – 2006. – №2. – С.13–18.
3. Ходзицкая В.К. Значение некоторых факторов при оценке туберкулиновой аллергии у детей в раннем периоде первичной туберкулезной инфекции // Проблемы туберкулеза. – 1991. – №5 – С.23–25.
4. Яровая Ю.А., Лозовская М.Э., Васильева Е.Б., Клочкова Л.В., Носкова О.М., Быкова И.А. Аномалии конституции и туберкулезная инфекция у детей // Педиатр т. 8 №3 – 2017 – С.62–68.
5. Овсянкина Е.С., Губкина М.Ф., Авербах М.М., Серебрякова Т.В. Результаты туберкулинодиагностики у детей с аллергической патологией // XVII национальный конгресс по болезням органов дыхания: Тезисы докл. – СПб, 2006. – С. 695.
6. Серебрякова Т.В. Значение туберкулинодиагностики в выявлении туберкулезной инфекции у детей с аллергической патологией : автореф. дисс....к.м.н. –М., 2009. – 28 с.
7. Тюлькова Т.Е., Чугаев Ю.П., Кашуба Э.А. Клинико-иммунологические аспекты при гиперергической реакции на туберкулин у детей старшего возраста и подростков. Туберкулез в России. Год 2007: материалы VIII Российского съезда фтизиатров. – М., 2007. – с. 241–242.

DIAGNOSIS OF TUBERCULOSIS INFECTION IN CHILDREN WITH ALLERGIC REACTIONS AND DISEASES

Lozovskaya M.E.

*Saint-Petersburg State Pediatric Medical University,
Saint-Petersburg, Russian Federation*

Abstract. In the Russian Federation the Mantoux test and the test with tuberculosis recombinant allergen (ATR) are used for immunodiagnosis of tuberculosis infection in children. The article assesses results of immunological tests and detection rate of tuberculosis in children with various allergic anamnesis. 195 children under 15 years old, sent to hospital with suspected tuberculosis, were divided into 3 groups: 1 gr. (111) – children with no allergic history, 2 gr. (50) – children with transient allergic reactions, 3 gr. (34) – children with allergic diseases (bronchial asthma, atopic dermatitis). The study concludes that the percentage of TB confirmation is highest in children with an unburdened allergic history (40.5%). In children with allergic diseases active forms of tuberculosis was revealed in 5.9% cases.

Key words: children, tuberculosis infection, immunodiagnosis, allergic reactions and diseases.

Поступила 23.10.2020

ГАСТРОЭЗОФАГЕАЛЬНАЯ РЕФЛЮКСНАЯ БОЛЕЗНЬ У ДЕТЕЙ ДОШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА: ОСОБЕННОСТИ КЛИНИКИ И ДИАГНОСТИКИ

Мараховский К.Ю.¹, Девялтовская М.Г.², Аксёнич М.Г.¹

¹ГУ «Республиканский научно-практический центр «Детской хирургии»,

²ГУ «Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя»,

г. Минск, Республика Беларусь

Резюме. На сегодняшний день гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь у детей является патологией, характеризующейся широким распространением и трудностями ранней диагностики. У детей дошкольного возраста отсутствует типичная симптоматика заболевания, что приводит к поздней диагностике патологии.

В настоящее время рН-импеданс-мониторинг является международным стандартом обследования при гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. У обследуемой группы пациентов с эрозивной формой гастроэзофагеальной рефлюксной болезни отмечаются тенденция к более высоким показателям ацидификации пищевода, а также к более длительным рефлюксам. У двух групп пациентов (с эрозивной и неэрозивной формами) внепищеводные и смешанные проявления (в частности бронхолёгочные) являются превалирующими над пищеводными.

Ключевые слова: гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, неэрозивная рефлюксная болезнь, суточная рН-импедансометрия, дети.

Введение. Эпидемиологические исследования, проведённые за последние годы, показывают высокую распространённость гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) среди других гастроэнтерологических заболеваний во всём мире, как у взрослых, так и у детей. Основной проблемой диагностики данной патологии у детей дошкольного возраста является то, что у них отсутствует типичная симптоматика ГЭРБ (изжога, жжение за грудиной, отрыжка кислым). По мере взросления ребёнка симптомы заболевания становятся всё более схожими с клиническими проявлениями заболевания у взрослых. Актуальность проблемы ГЭРБ, кроме того, обусловлена внепищеводными клиническими проявлениями, которые для диагностики требуют применения широкого спектра лабораторных, инструментальных методов обследования и совместной работы врачей разных специальностей, а в случае верификации диагноза – влияют на продолжительность и структуру лечения. При подозрении на ГЭРБ пациенту выполняется эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС), однако на сегодняшний день встречается достаточно много информации о широкой распространённости эндоскопически негативной формы ГЭРБ (от 50 до 70% по данным, опубликованным в японских и европейских исследованиях), что также затрудняет своевременную постановку диагноза.

На современном этапе диагноз ГЭРБ как у взрослых, так и у детей не является клиническим, однако часто устанавливается на основании наличия симптомов или признаков, которые могут быть связаны с гастроэзофагеальным рефлюксом (ГЭР). Субъективная оценка симптомов ненадежна, а у младенцев и детей в возрасте до 8–12 лет неспецифична, не у всех детей с ГЭРБ есть изжога, рвота или регургитация, и наоборот, изжога, рвота и регургитация могут быть вызваны другими причинами [1]. В то же время регургитация, изжога и рвота часто встречаются у детей с физиологическим ГЭР [2]. Ребенок, который может разговаривать и описывать своё состояние, может сообщать о боли, но описание характера, интенсивности и местоположения боли у детей до 8, а иногда и до 12 лет, как правило, ненадежны [3].

Неэрозивная гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (НЭРБ) – заболевание, при котором у человека имеются типичные клинические симптомы ГЭРБ (изжога, боль в грудной клетке, жжение за грудиной, отрыжка), возникают при воздействии высокой концентрации кислоты в пищеводе, но при этом отсутствуют эндоскопические данные повреждения тканей пищевода. Ранее в данную группу включались также пациенты, у которых экспозиция кислоты в пищеводе не выходила за пределы нормальных показателей, но при этом наблюдались симптомы, характерные для ГЭРБ (т.е. функциональные расстройства пищеварения: функциональная изжога, гиперчувствительность пищевода к рефлюксам (гиперсенситивный пищевод)). Разграничить данные категории пациентов только на основании жалоб невозможно. Данные эндоскопического исследования также не дают возможности разграничить данные группы пациентов [4, 5].

Многоканальная внутрипищеводная суточная рН-импедансометрия – современный метод диагностики патологии пищевода, основанный на измерении сопротивления (импеданса), которое оказывает переменному электрическому току содержимое, попадающее в просвет пищевода. При проведении

24-часовой рН-импедансометрии мы получаем данные, позволяющие определить процент ацидификации (закисления) пищевода, зарегистрировать все эпизоды пищеводных рефлюксов (желудочного и дуоденального содержимого), оценить продолжительность каждого эпизода рефлюкса, определить физический состав рефлюктата (газ, жидкость, смешанный), выявить связь имеющихся у пациента симптомов с эпизодами рефлюксов.

Цель работы: изучить функциональные характеристики состояния пищевода у пациентов детского возраста с эрозивной и неэрозивной формами гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ), оценить превалирующие проявления и сопутствующую патологию у детей дошкольного возраста с ГЭРБ.

Материалы и методы исследования. Объектом исследования были пациенты детского возраста с наличием жалоб и симптомов пищеводного и/или внепищеводного характера, позволяющих заподозрить ГЭРБ. Критерии включения пациентов в исследование: изменения, выявленные при проведении суточной рН-импедансометрии, отвечающие критериям постановки диагноза ГЭРБ у детей, детский возраст от 3 до 6 лет. Критериями исключения были оперативные вмешательства на органах брюшной полости, врождённые пороки желудочно-кишечного тракта и эозинофильный эзофагит.

Исследование выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики и принципами Хельсинкской декларации, с одобрением протокола исследования этическим комитетом РНПЦ детской хирургии, а также после получения подписанного информированного согласия родителей на участие в исследовании данных их ребёнка.

Пациентам проведены следующие исследования:

1) видеозендоскопия верхних отделов желудочно-кишечного тракта. Проводилось с использованием эндоскопической установки Olympus 190 EVIS EXERA III GIF-XP190N. Эндоскопические изменения в пищеводе описывались по Лос-Анджелесской классификации (1999 г.). По данному параметру все пациенты были разделены на две группы: 1-ю группу составили пациенты с эрозивной формой ГЭРБ и 2-ю – пациенты с неэрозивной рефлюксной болезнью (НЭРБ).

2) суточная внутрипищеводная рН-импедансометрия. Данные суточного рН-импеданс-мониторинга интерпретировались по данным клинического руководства по гастроэзофагеальной рефлюксной болезни у детей Европейского и Северо-Американского сообществ детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов 2018 г. Основные показатели суточной рН-импедансограммы следующие: рефлюкс-индекс (РИ) – процент времени, в течение которого $\text{pH} < 4$ в пищеводе на 2–5 см выше верхней границы нижнего пищеводного сфинктера (НПС); количество эпизодов рефлюкса; вероятность ассоциации симптомов (ВАС), описывает вероятность того, что наблюдаемая связь между симптомами и рефлюксами не является случайной, достоверно $> 95\%$; индекс ДеМеестра: индекс, интегрально объединяющий следующие параметры (% времени с $\text{pH} < 4$, % времени с $\text{pH} < 4$ в горизонтальном и вертикальном положении, общее число кислых рефлюксов, число рефлюксов продолжительностью более 5 мин; проксимальные (высокие) рефлюксы – достигающие верхних колец импеданса на трансназальном катетере.

3) статистическая обработка результатов выполнялась с использованием программы MedCalc® version 18.11.3 Copyright 1993–2019© Описательная статистика включала определение медианного значения (с 95% доверительным интервалом (ДИ)). Проведён сравнительный анализ показателей суточной рН-импедансограммы в двух группах (по U-критерию Манна-Уитни).

Результаты исследования и обсуждение. Сформирована общая группа из 39 пациентов дошкольного возраста, у которых при проведении внутрипищеводной суточной рН-импедансометрии получены данные, позволяющие верифицировать диагноз ГЭРБ: рефлюкс-индекс (РИ) $> 7,0\%$ и/или количество рефлюксов > 70 за сутки.

Исследование выполнено в соответствии со стандартами надлежащей клинической практики и принципами Хельсинской декларации, с одобрением протокола исследования этическим комитетом РНПЦ «Детской хирургии» (ПРОТОКОЛ №37). Средний возраст группы составил $4,26 \pm 1,7$ лет. Мальчики составили 61,5%, девочек было 38,5%. По данным суточной рН-импедансометрии в общей группе были получены следующие данные: средний РИ=8,46 (95%ДИ=6,62–10,30); средний индекс DeMeester=36,27 (95%ДИ=28,24–44,30); среднее количество рефлюксов=76,00 (95%ДИ=66,65–85,35); проксимальные (высокие) рефлюксы=29,00 (95%ДИ=22,72–35,28).

Клиническими проявлениями, зарегистрированными в общей группе пациентов, были следующие: пищеводные симптомы: изжога, рвота, отрыжка, дисфагия, икота – 7 пациентов (18%); внепищеводные симптомы: кашель, рецидивирующие бронхиты, отиты – 15 пациентов (38,5%); и смешанные симптомы: сочетание пищеводных и внепищеводных симптомов – 17 пациентов (43,5%).

По результатам эндоскопического исследования пациенты разделены на 2 группы: 1-я – пациенты с эрозивной формой ГЭРБ (эндоскопические изменения в виде эзофагита А или В – 38,5% (15 пациентов); 2-я – пациенты с неэрозивной формой ГЭРБ (эндоскопические изменения в виде рефлюкс-эзофагита отсутствуют) – 61,5% (24 пациента). Гендерно-возрастная характеристика групп: в 1-й группе девочки составили 33,3% (n=5), мальчиков было 66,7% (n=10), средний возраст исследуемой группы составил $4,6 \pm 2,1$ лет; во 2-й группе девочки составили 41,7% (n=10), мальчики – 58,3% (n=14), средний возраст группы составил $4,04 \pm 1,8$ лет.

При сравнении данных суточной рН-импедансометрии пациентов 1-й группы с пациентами 2-й группы достоверно значимых различий не выявлено (таблица 1).

Таблица 1 – Сравнительная характеристика данных суточной рН-импедансометрии у пациентов в 1-й и 2-й группах

Показатель	1-я (n=15)	2-я (n=24)	Достоверность различий между группами по U-критерию Манна-Уитни
Рефлюкс-индекс (% ацидификации), в %	9,70 (95% ДИ=5,53–12,28)	7,1 (95% ДИ=3,37–12,15)	0,497
Индекс DeMeester	35,0 (95% ДИ=19,95–51,14)	28,25 (95% ДИ=15,47–44,40)	0,553
Количество рефлюксов	78 (95% ДИ=62,12–112,79)	78,5 (95% ДИ=58,0–86,25)	0,583
Количество проксимальных рефлюксов	25,0 (95% ДИ=11,85–38,74)	32,0 (95% ДИ=18,48–36,51)	0,828
Длительность самого длительного рефлюкса, мин	27,5 (95% ДИ=7,59–35,32)	21,9 (95% ДИ=7,92–29,05)	0,394
ВАС(клиническая ассоциация с ГЭР), в % (>95%), да/нет	6/9	6/18	

Важным моментом является оценка превалирующих клинических проявлений и симптомов у пациентов в 1-й и 2-й исследуемых группах (таблица 2).

Таблица 2 – Клинические проявления и симптомы у пациентов в 1-й и 2-й группах

Симптомы	1-я (n=15)	2-я (n=24)
Пищеводного характера	3	4
Внепищеводного характера	5	10
Сочетание пищеводных и внепищеводных проявлений (смешанные проявления)	7	10

У всех пациентов детского возраста в 1-й и 2-й исследуемых группах были проанализированы данные о сопутствующей патологии (таблица 3).

Таблица 3 – Сопутствующая патология у пациентов в 1-й и 2-й группах

Сопутствующая патология	1-я (n=15)	2-я (n=24)
Сердечно-сосудистая (врождённые пороки развития сердца малые аномалии развития сердца)	2	6
Аллергическая (пищевая и медикаментозная аллергия, поллиноз, атопический дерматит)	3	15
Отоларингологическая патология (аденоиды, хронический тонзиллит, гипертрофия небных миндалин)	–	7
Бронхолёгочная (бронхиальная астма, рецидивирующие пневмонии, врождённые пороки развития лёгких, обструктивный синдром)	6	8
Заболевания глаз (миопия, астигматизм)	1	1
Патология желудочно-кишечного тракта (хронический гастрит и гастродуоденит)	2	–
Болезни опорно-двигательного-аппарата (сколиоз, плоскостопие, болезнь Шляттера)	1	1

Выводы. При сравнении клинических проявлений и симптомов оказалось, что у двух групп пациентов дошкольного возраста внепищеводные и смешанные проявления (в частности бронхолёгочные) являются превалирующими над пищеводными симптомами, что порой приводит к поздней постановке верного диагноза. Многие пациенты долгое время обращаются за помощью к другим специалистам (отоларинголог, кардиолог, аллерголог, пульмонолог). Это свидетельствует о том, что данная проблема является мультидисциплинарной, требующей пристального внимания специалистов разных направлений в педиатрической практике. В группе пациентов с эрозивной и неэрозивной формой преобладают пациенты мужского пола (66,7%–в 1-й группе, и 58,3% во 2-й). В качестве сопутствующей патологии у детей с эрозивной и неэрозивной формами ГЭРБ дошкольного возраста чаще всего выступают бронхолёгочные заболевания и аллергическая патология. Сопутствующая патология желудочно-кишечного тракта (хронические гастриты и гастродуодениты) отмечается только в группе пациентов с эрозивной ГЭРБ. Кроме того, у группы пациентов с эрозивной формой ГЭРБ отмечаются тенденция к более высоким показателям рефлюкс-индекса, индекса DeMeester, а также времени наиболее продолжительного рефлюкса. Количество проксимальных (высоких) рефлюксов также выше у группы пациентов с неэрозивной формой ГЭРБ.

Литература

1. Pediatric Gastroesophageal Reflux Clinical Practice Guidelines: Joint Recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (NASPGHAN) and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (ESPGHAN); J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2018 March ; 66(3): 516–554.
2. Prakash G.C. et al. Modern diagnosis of GERD: The Lyon Consensus / Gut.2018 Jul; 67(7): 1351–1362.
3. Martigne L, Delaage PH, Thomas-Delecourt F, et al. Prevalence and management of gastroesophageal reflux disease in children and adolescents: a nationwide cross-sectional observational study. Eur J Pediatr 2012;171:1767–73.
4. Бельмер С.В., Приворотский В.Ф. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь у детей: отечественный рабочий протокол 2013 года, Лечащий врач. 2013. № 8. 66–71.
5. Е.М. Мухаметова, С.И. Эрдес. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь у детей: эпидемиология, диагностические критерии, прогноз. РЖГК.-2010.-Т.20-№1. – С.75–81.

GASTROESOPHAGEAL REFLUX DISEASE IN CHILDREN OF PRESCHOOL AGE: CLINIC AND DIAGNOSTIC FEATURES

Marakhouski K.J.¹, Aksionchyk M.G.¹, Devyaltovskaya M.G.²

¹Republican Scientific and Practical Centre for Pediatric Surgery,

² Republican Scientific and Practical Centre “Mother and Child”,
Minsk, Republic Belarus

Summary. Gastroesophageal reflux disease (GERD) is a chronic and highly prevalent disorder in children. Preschool children don't have typical GERD-related symptoms. Daily pH-impedance monitoring is the “gold” testing for the diagnosis GERD. There is the tendency for higher acid exposure time and duration the longest reflux in the group patients with erosive esophagitis. Extraesophageal and combined symptoms prevail over esophageal symptoms in both groups (with reflux esophagitis and nonerosive reflux disease).

Key words: Gastroesophageal reflux disease, nonerosive reflux disease, pH-impedance monitoring, children.

Поступила 01.10.2020

ЭОЗИНОФИЛЬНЫЙ ЭЗОФАГИТ У ДЕТЕЙ: КЛИНИЧЕСКИЕ, ЭНДОСКОПИЧЕСКИЕ И PH-ИМПЕДАНСОМЕТРИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ

Мараховский К.Ю.¹, Свирский А.А.¹, Девялтовская М.Г.²,
Аксёнчик М.Г.¹

¹ГУ «Республиканский научно-практический центр «Детской хирургии»,

²ГУ «Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя»,
г. Минск, Республика Беларусь

Резюме. Эозинофильный эзофагит – это хроническое иммунное антигеносредствованное воспалительное заболевание пищевода, характеризующееся выраженной эозинофильной инфильтрацией слизистой оболочки пищевода, клинически проявляющееся нарушением глотания. Единственным достоверным методом диагностики эозинофильного эзофагита на сегодняшний день является морфологическое подтверждение эозинофильной инфильтрации слизистой оболочки пищевода во взятых во время проведения эзофагогастродуоденоскопии биоптатах. Изучены клинические, эндоскопические и рН-импедансометрические особенности,

сопутствующая патология и аллергологический анамнез у детей с эозинофильным эзофагитом.

Ключевые слова: эозинофильный эзофагит, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, эзофагогастродуоденоскопия, суточная рН-импедансометрия, дети.

Введение. Эозинофильный эзофагит (ЭоЭ) – это хроническое иммунное антигеносредованное воспалительное заболевание пищевода, характеризующееся выраженной эозинофильной инфильтрацией слизистой оболочки пищевода, клинически проявляющееся нарушением глотания [1]. ЭоЭ встречается одинаково часто как в педиатрической, так и во взрослой практике. По литературным данным американских и европейских издательств, распространённость данной патологии составляет 1–9:100000 детского населения, а в общей популяции составляет 50 на 100000. Заболевание может манифестировать в любом возрасте, но чаще у детей младшего возраста, преимущественно у мальчиков в соотношении 3:1 [2].

В этиопатогенезе отмечается возникновение аномального иммунологического ответа на специфические антигены, чаще всего на пищевые. Некоторые авторы предполагают роль в развитии ЭоЭ и респираторных аллергенов. Также отводится роль в возникновении патологии генетической предрасположенности и активации Т-хелперов 2-го типа [3, 4]. На сегодняшний день чётко установлена связь между ЭоЭ и атопией, подтверждением тому служит элиминационная диета, на фоне которой пациентам становится значительно лучше. У детей ЭоЭ чаще всего дебютирует в дошкольном и младшем школьном возрасте, у взрослых же данная патология наблюдается преимущественно в возрасте 40 лет. ЭоЭ встречается чаще у мужчин (до 75–80%) [2].

Единственным достоверным методом диагностики ЭоЭ на сегодняшний день является морфологическое подтверждение эозинофильной инфильтрации слизистой оболочки пищевода во взятых во время проведения эзофагогастродуоденоскопии (ЭГДС) биоптатах [5]. При взятии биоптатов слизистой оболочки пищевода при подозрении на ЭоЭ необходимо следующее: взять как минимум 4 биоптата (из разных отделов пищевода); в случаях отягощённого аллергологического анамнеза необходимо взятие биоптатов из желудка и двенадцатиперстной кишки (для исключения эозинофильного гастроэнтерита); следует провести повторную лестничную биопсию пищевода после 2–3 месячной терапии ингибиторами протонной помпы (ИПП) (для исключения ИПП-зависимой эозинофилии); образцы тканей необходимо брать не только из патологически изменённых участков слизистой пищевода, но и из визуально неизменённой слизистой; биоптат должен включать эпителий на всю его глубину и собственную пластинку слизистой оболочки [6].

Суточная внутрипищеводная рН-импедансометрия – это метод исследования перистальтики пищевода и процесса прохождения по нему жидких и газовых болюсов, основанный на измерении сопротивления (импеданса) между электродами, расположенными на зонде, вводимом пациенту через нос. Данная методика является «золотым» стандартом для диагностики гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ). Достаточно часто пациенты с ЭоЭ манифестируют с ГЭРБ-подобной клиники, поэтому и направляются на данное исследование. Активный воспалительный процесс в толще слизистой оболочки пищевода при ЭоЭ вызывает образование экссудата на поверхности эпителия, что вызывает снижение базального импеданса на суточной рН-импедансограмме [7].

Инновационным прорывом в диагностике ЭоЭ на сегодняшний день является генетический тест, включающий анализ 96 генов в образцах ткани из пищевода. Еще одним инновационным методом диагностики является метод EndoFLIP (functional lumen impedance planimetry), основанный на данных импедансометрии высокого разрешения, получаемых в период растяжения стенки пищевода внутрипищеводным баллоном. Данная методика позволяет оценить выраженность склеротических

изменений стенки пищевода. Так, снижение растяжимости стенки пищевода у пациентов с ЭоЭ коррелирует с выраженностью фибротических изменений и указывает на степень прогрессирования заболевания [7].

Клиническая картина заболевания зависит от возраста ребёнка, жалобы неспецифичны, что усложняет диагностику данной патологии. Для младенцев характерны проблемы при кормлении, это так называемые «медленно едящие и много запивающие» пациенты, а также отказ от приёма пищи, замедление прироста веса и роста. У детей младшего возраста доминирует симптоматика, схожая с гастроэзофагеальной рефлюксной болезнью (ГЭРБ), в частности изжога, боли в животе, боли за грудиной, рвота. Для детей же старшего возраста и взрослых самым характерным признаком является дисфагия и эпизоды застревания пищи в пищеводе, проблемы с глотанием, необходимость запивать пищу большим количеством воды. Дисфагия у пациентов с ЭоЭ может возникать остро, или же беспокоить пациента постоянно, на протяжении долгого периода времени, вследствие чего меняется пищевое поведение ребёнка, он старается употреблять только полужидкую, измельчённую или протёртую пищу, запивать её большим количеством воды. В соответствии с руководствами Европейской ассоциации детских гастроэнтерологов, гепатологов и нутрициологов 2017 г. основой диагностики ЭоЭ является гистологическое исследование, а именно, обнаружение более 15 эозинофилов в поле зрения микроскопа высокого разрешения (X400) как минимум в одном биоптате [8]. Количество биопсий у пациентов детского возраста должно быть от 2 до 4 образцов ткани из дистального и проксимального отделов пищевода, так как поражение пищевода при ЭоЭ происходит на всём его протяжении, в отличие от ГЭРБ, при которой преимущественно наблюдается поражение дистального отдела пищевода [8].

Цель работы: установить особенности клинической, эндоскопической и рН-импедансометрической картины у пациентов детского возраста с гистологически верифицированным ЭоЭ, сопутствующую патологию и аллергологический анамнез и сравнить эти данные с данными пациентов детского возраста с эрозивной формой ГЭРБ.

Материал и методы исследования. Объектом исследования явились пациенты детского возраста с подозрением на эозинофильный эзофагит. Критерии включения пациентов в исследование следующие: гистологически верифицированный диагноз ЭоЭ (во время выполнения морфологического исследования биоптатов из пищевода в одном или нескольких биоптатах были обнаружены эозинофилы в количестве более 15 в поле зрения микроскопа высокого разрешения (X400)); возраст от 1 года до 18 лет. Всем пациентам выполнена эзофагогастродуоденоскопия (ЭГДС) со ступенчатой множественной биопсией пищевода и гистологическое исследование биоптатов. Критериями исключения были оперативные вмешательства на органах брюшной полости и врождённые пороки желудочно-кишечного тракта. Группа контроля – 46 пациентов детского возраста с эрозивной формой ГЭРБ. Полученные результаты обработаны с использованием программы MedCalc® version 18.11.3 Copyright 1993–2019© Описательная статистика включала определение медианного, среднего значения (с 95% доверительным интервалом (ДИ)). Проведён сравнительный анализ показателей суточной рН-импедансограммы в группах пациентов с ЭоЭ и эрозивной формой ГЭРБ (по U-критерию Манна-Уитни).

Исследование выполнено в соответствии с принципами Хельсинкской декларации, а также с одобрением протокола исследования этическим комитетом РНПЦ «Детской хирургии». Информированное согласие родителей на участие в исследовании данных их ребёнка было получено у всех пациентов.

Результаты исследования и обсуждение. Сформирована группа из 22 пациентов детского возраста с гистологически верифицированным эозинофильным эзофагитом. Лица мужского пола составили 77,27% (17 случаев), лица женского пола – 22,73%

(5 случаев). Средний возраст группы составил $7,41 \pm 2,7$ лет. При оценке аллергологического анамнеза отмечаются следующие данные: 54,5% (12 пациентов) имели отягощенный аллергологический анамнез: из них у 36,4% (8 пациентов) была пищевая аллергия, у 4,6% (1 пациент) – медикаментозная аллергия, у 13,6% (3 пациентов) – аллергия смешанного характера (пищевая, пыльцевая, медикаментозная). У 45,4% (10 пациентов) аллергологический анамнез не отягощён. При оценке общего анализа крови только у 22,73% (5 пациентов) количество эозинофилов оказалось больше 7%.

Группа контроля – 46 пациентов детского возраста с эрозивной формой ГЭРБ. Лица мужского пола составили 71,74% (33 случая), лица женского возраста – 28,26% (13 случаев). Средний возраст группы составил $7,9 \pm 2,3$ лет. При оценке аллергологического анамнеза отмечаются следующие данные: 41,3% (19 пациентов) имели отягощенный аллергологический анамнез.

В клинической практике трудно различить ЭоЭ от ГЭРБ, других причин дисфагии и эозинофилии пищевода (эозинофильный гастроэнтерит, болезнь Крона с поражением пищевода, гиперэозинофильный синдром, целиакия, системные заболевания соединительной ткани, ГЭРБ, ахалазия кардии и др.) Иной раз диагностическая задержка составляет до нескольких лет, в то же время, своевременно начатое лечение позволит улучшить качество жизни и предотвратить осложнения, связанные с ремоделированием пищевода, приводящим к стенозированию пищевода. Важным моментом является оценка превалирующих клинических проявлений и симптомов у пациентов (таблица 1).

Таблица 1 – Клинические проявления и симптомы у пациентов с ЭоЭ

Симптомы	Численность случаев, абс.	Численность случаев, %
Дисфагия	6	27,3
ГЭРБ-подобная клиника (изжога, отрыжка, боли в животе и за грудиной, ночной кашель)	10	45,5
Эпизоды вклинения пищи в пищевод	2	9,1
Затруднение при глотании и при кормлении	4	18,1

При оценке клинической картины группы пациентов с эрозивной ГЭРБ получены следующие данные: с пищеводной симптоматикой (изжога, тошнота, рвота, боль в животе) – 36,9% (17 пациентов); с внепищеводной симптоматикой (рецидивирующие отиты, бронхиты, ночной кашель) – 36,9% (17 пациентов); со смешанной клиникой (сочетание пищеводной и внепищеводной клиники) – 26,2% (12 пациентов).

Эндоскопическая картина ЭоЭ имеет специфические особенности, что позволяет эндоскописту заподозрить данную патологию. Эндоскопические проявления ЭоЭ оцениваются с использованием эндоскопического индекса Nigano, который включает в себя пять основных эндоскопических признаков: фиксированные кольца пищевода, экссудативные наложения на слизистой пищевода, вертикальные борозды, отёк слизистой, стриктура; и три дополнительных признака: скользящие кольца, узкий пищевод, ломкость слизистой (таблица 2). У одного пациента может быть от одного эндоскопического признака до нескольких [9]. На сегодняшний день не существует стопроцентного чувствительного эндоскопического признака для диагностики ЭоЭ. Немаловажным является тот факт, что нормальная эндоскопическая картина при ЭоЭ

может наблюдаться в 20–30% случаев, это диктует необходимость выполнения ступенчатой биопсии пищевода при подозрении на ЭоЭ у пациента с дисфагией даже при отсутствии типичных эндоскопических признаков ЭоЭ.

Таблица 2 – Эндоскопические проявления у пациентов с ЭоЭ

Признак	Численность случаев, абс.	Численность случаев, %
Эксудативные наложения	16 (72,7%, ДИ (Fisher's)=49,8–89,3)	72,7
Вертикальные борозды	15 (68,2%, ДИ (Fisher's)=45,1–86,1)	68,2
Фиксированные кольца пищевода	8 (36,4%, ДИ (Fisher's)=17,2–59,3)	36,4
Узкий пищевод	6 (27,3%, ДИ (Fisher's)=10,7–50,2)	27,3

У всех пациентов детского возраста с ЭоЭ были проанализированы данные о сопутствующей патологии (таблица 3).

Таблица 3 – Сопутствующая патология у пациентов с ЭоЭ

Сопутствующая патология	Численность случаев, абс.	Численность случаев, %
Аллергологическая (поллиноз, атопический дерматит, крапивница, бронхиальная астма)	12	54,5
ЛОР-патология (хронический ринит, аденоиды, хронический тонзиллит, гипертрофия небных миндалин)	6	27,3
Сердечно-сосудистая (врождённые пороки развития сердца, малые аномалии развития сердца)	2	9,1
Бронхолёгочная (рецидивирующие бронхиты, рецидивирующие пневмонии)	4	18,2
Заболевания глаз (миопия, астигматизм)	2	9,1
Патология желудочно-кишечного тракта (хронический гастрит и гастродуоденит)	2	9,1
Болезни опорно-двигательного-аппарата (сколиоз)	1	4,5

Кроме того, у 13 пациентов детского возраста с ЭоЭ выполнена суточная внутрипищеводная рН-импедансометрия. Оценены следующие параметры: процент ацидификации пищевода в течение суток (рефлюкс-индекс), общее количество эпизодов внутрипищеводных рефлюксов, длительность самого длительного эпизода рефлюкса, количество проксимальных (высоких) рефлюксов, достигающих верхних колец импеданса на рН-импедансметрическом катетере (таблица 4). Также оценены данные параметры в группе пациентов с эрозивной формой ГЭРБ. 1-я группа – пациенты с ЭоЭ, 2-я группа – пациенты с эрозивной формой ГЭРБ.

Таблица 4 – Данные суточной рН-импедансометрии у пациентов с ЭоЭ и эрозивной формой ГЭРБ

Показатель	1-я группа (медиана / Среднее значение (95%ДИ))	2-я группа (медиана / Среднее значение (95%ДИ))	Достоверность различий между группами по U-критерию Манна-Уитни
Рефлюкс-индекс, %	3,0 / 6,58 (95%ДИ= 2,2430–10,9262)	7,75 / 8,84 (95%ДИ= 7,0546– 10,6323)	0,114
Общее количество эпизодов рефлюксов	55,0 / 57,46 (95% ДИ=36,0501–78,8730)	59,0 /70,02 (95%ДИ= 58,0070–82,0365)	0,342
Длительность самого длительного эпизода рефлюкса, мин.	7,0 / 15,35 (95% ДИ= 5,8901–24,8176)	10,0 /15,58 (95%ДИ= 6,1883–24,9809)	0,044
Количество проксимальных рефлюксов	14,0 /17,38 (95% ДИ= 10,2920 to 24,4772)	14,0 /15,85 (95%ДИ= 10,0141–21,6782)	0,078

У 7 пациентов (53,85%) из 13 обследованных зарегистрированы патологические изменения, а именно: высокий процент ацидификации пищевода (>7%) и/или патологическое количество эпизодов внутрипищеводных рефлюксов (>70). При сравнении полученных данных установлено достоверное различие по продолжительности самого длительного эпизода рефлюксов ($p=0,044$), остальные параметры достоверно не отличаются в изучаемых группах.

Выводы:

1. При сравнении клинических проявлений у пациентов с гистологически верифицированным ЭоЭ выявлено, что доминирующей симптоматикой является ГЭРБ-подобная симптоматика и дисфагия, преимущественно твёрдой пищей. ГЭРБ-подобная симптоматика порой приводит к поздней постановке диагноза, результатом которой может явиться снижение качества жизни пациентов и развитие осложнений. Эти данные свидетельствует о том, что для своевременной и верной диагностики заболевания необходима преемственность в работе педиатрической, гастроэнтерологической, аллергологической и хирургической служб.

2. Эозинофильный эзофагит наблюдается чаще всего у пациентов мужского пола (77,27%).

3. Больше половины (54,5%) пациентов с ЭоЭ имели отягощённый аллергологический анамнез (преимущественно пищевая аллергия).

4. Анализ сопутствующей патологии у детей с ЭоЭ показал, что чаще всего в структуре преобладают аллергологические заболевания и патология со стороны ЛОР-органов.

5. Наиболее частым эндоскопическим признаком у детей с ЭоЭ являются экссудативные наложения и вертикальные борозды на слизистой оболочке пищевода (72,7% и 68,2% соответственно).

6. У 7 пациентов с ЭоЭ из 13 обследованных с применением суточной внутрипищеводной рН-импедансометрии зарегистрированы патологические изменения (высокий процент ацидификации пищевода и/или патологическое количество эпизодов

внутрипищеводных рефлюксов). При сравнении полученных данных установлено достоверное различие по продолжительности самого длительного эпизода рефлюксов ($p=0,044$).

Литература

1. Bredenoord AJ. Clinical esophagology: alive and kicking! *Neurogastroenterol Motil.* 2015 Feb;27(2):157–159.
2. O'Shea KM, Aceves SS, Dellon ES, Gupta SK, Spergel JM, Furuta GT, Rothenberg ME. Pathophysiology of Eosinophilic Esophagitis. *Gastroenterology.* 2018 Jan;154(2):333–345.
3. Iwanczak B, Janczyk W, Ryzko J, et al. Eosinophilic esophagitis in children: frequency, clinical manifestations, endoscopic findings, and seasonal distribution. *Adv Med Sci.* 2011;56(2):151–157.
4. Ивашкин В.Т., Баранская Е.К., Кайбышева В.О., Трухманов А.С., Шептулин А.А. Клинические рекомендации по диагностике и лечению эозинофильного эзофагита. М. 2013.
5. Papadopoulou A, Koletzko S, Heuschkel R, et al. Management guidelines of eosinophilic esophagitis in childhood. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2014; 58:107–118.
6. Будкина Т. Н., Садиков И. С., Макарова С. Г., Лохматов М. М., Суржик А. В., Ерешко О. А. Эозинофильный эзофагит у детей. *Вопросы современной педиатрии.* 2016; 15 (3): 239–249. doi: 10.15690/vsp.v15i3.1560).
7. Кайбышева В.О., Кашин С.В., Михалева Л.М., Видяева Н.С., Куваев Р.О., Галкова З.В., Ильчишина Т.А., Печникова В.В., Никонов Е.Л., Шаповальянц С.Г. Эозинофильный эзофагит: современный взгляд на проблему и собственные клинические наблюдения. *Доказательная гастроэнтерология* 2019, Т. 8, № 1, с. 58–83.
8. Alfredo J Lucendo, Javier Molina-Infante, A'ngel Arias, Ulrike von Arnim, Albert J Bredenoord et al. Evidence-based statements and recommendations for diagnosis and management in children and adults. *United European Gastroenterology Journal* 2017, Vol. 5(3) 335–358.
9. Hirano I, Moy N, Heckman MG, Thomas CS, Gonsalves N, Achem SR. Endoscopic assessment of the oesophageal features of eosinophilic oesophagitis: validation of a novel classification and grading system. *Gut.* 2013 Apr;62(4):489–95. doi: 10.1136/gutjnl-2011–301817. Epub 2012 May 22. PMID: 22619364.

EOSINOPHILIC ESOPHAGITIS IN CHILDREN: CLINICAL, ENDOSCOPIC AND PH-IMPEDANCE DATA DIAGNOSTIC FEATURES

Marakhouski K.J.¹, Svirsky A.A.¹, Devyaltovskaya M.G.²,
Aksionchyk M.G.¹

¹*Republican Scientific and Practical Centre for Pediatric Surgery,*

²*Republican Scientific and Practical Centre "Mother and Child",*

Minsk, Republic Belarus

Summary. Eosinophilic esophagitis (EoE) is a chronic immune antigen-mediated inflammatory disease of the esophagus, characterized by eosinophilic infiltration of the esophageal mucosa, clinically manifested with dysphagia. The single method for diagnosing EoE is upper endoscopy with multiple biopsy with histological evaluation of the samples and confirmation of eosinophilic infiltration of the esophageal mucosa in samples. Clinical, endoscopic, pH-impedance data, concomitant disorders and llergological history oin children with EoE were studied.

Key words: eosinophilic esophagitis, gastroesophageal reflux disease, upper endoscopy, daily pH-impedance testing, children.

Поступила 01.10.2020

РОЛЬ ВИТАМИНА D В ИЗМЕНЕНИИ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СТАТУСА ДЕТЕЙ С РАЗНЫМИ ФОРМАМИ ОЖИРЕНИЯ

Михно А.Г.

*УЗ «2-я городская детская клиническая больница»,
г. Минск, Республика Беларусь*

Резюме. В статье представлены данные связи витамина D с развитием инсулинорезистентности, углеводных нарушений, изменений в липидном статусе.

Целью работы явилось определение роли витамина D в изменении метаболического статуса детей с разными формами ожирения.

Материалы и методы. Проведено обследование 221 ребенка (129 мальчиков (ИМТ $31,68 \pm 4,67$ кг/м², возраст $14,26 \pm 2,04$ лет) и 92 девочки (ИМТ $31,30 \pm 4,65$ кг/м², возраст $14,43 \pm 2,49$ лет)) с разными формами ожирения (алиментарным, морбидным).

Результаты: у девочек и мальчиков с ожирением по сравнению с группой контроля выявлено статистически значимое увеличение уровней гликемии натощак, HbA_{1c}, инсулина. Отмечено снижение концентрации витамина D у детей исследуемой группы по сравнению с группой контроля. Установлено увеличение содержания уровня остеопротегерина (ОПГ) в сыворотке крови у детей с морбидным ожирением.

Заключение. У пациентов с ожирением зарегистрированы изменения в метаболическом статусе: увеличение уровней инсулина, паратгормона (ПТГ), ОПГ, лептина и снижение витамина D по сравнению с детьми с нормальной массой тела.

Ключевые слова: ожирение, дети, остеопротегерин, витамин D, инсулинорезистентность, гликемия.

Витамин D рассматривается как один из возможных маркеров изменения метаболического статуса у детей с ожирением [1, 2]. В настоящее время остаются предметом дискуссии взаимосвязи уровней витамина D и адипоцитокинов, ОПГ, антропометрических индексов при детском ожирении [3]. В ряде дальнейших исследований отмечена высокая распространенность дефицита витамина D при ожирении у взрослых и детей [1, 3]. В работе Н.Б. Куприенко (2015) была выявлена корреляция между уровнем адипоцитокинов и концентрацией витамина D [1]. Представляет интерес работа Worthman J. с соавторами (2000) по определению концентрации витамина D до и после ультрафиолетового облучения у лиц с ожирением и нормальной массой тела. Не отмечено значимых различий стартовых уровней витамина D в группах ожирения и контроля. Однако после ультрафиолетового облучения у пациентов с избыточной массой тела выявлено недостаточное увеличение витамина D по сравнению со здоровыми ($6,7 \pm 1,4$ нг/мл vs $15,3 \pm 2,1$ нг/мл, $p=0,0029$) [2, 3]. Vimalaswaran (2013) отметил, что каждые 10% увеличения ИМТ приводят к снижению на 4,2% в концентрации витамина D у взрослых [1].

Цель работы: определить роль витамина D в изменении метаболического статуса детей с разными формами ожирения.

Материалы и методы. Проведено обследование 221 ребенка (129 мальчиков (ИМТ $31,68 \pm 4,67$ кг/м², возраст $14,26 \pm 2,04$ лет) и 92 девочки (ИМТ $31,30 \pm 4,65$ кг/м², возраст $14,43 \pm 2,49$ лет)) с разными формами ожирения (алиментарным, морбидным) в возрасте от 9,6 до 17,9 лет наблюдавшихся в УЗ «2-я городская детская клиническая больница» г. Минска с 2016 по 2019 гг.

В зависимости от показателей ИМТ выделены подгруппы: морбидного ожирения (ИМТ $32,95 \pm 4,61$ кг/м², возраст $14,16 \pm 2,28$ лет) – 159 пациентов (98 мальчиков (ИМТ $32,95 \pm 4,54$ кг/м², возраст $14,15 \pm 2,04$ лет) и 61 девочка (ИМТ $32,95 \pm 4,76$ кг/м², возраст $14,16 \pm 2,65$ лет)); алиментарного ожирения (ИМТ $27,86 \pm 2,04$ кг/м², возраст

14,77±2,05 лет) – 62 пациента (31 мальчик (ИМТ 27,67±2,11 кг/м², возраст 14,59±2,00 лет) и 31 девочка (ИМТ 28,04±1,98 кг/м², возраст 14,96±2,11 лет)).

Критерии включения: пубертатный возраст (II–V стадия по Таннеру), наличие алиментарного ожирения (ИМТ 95–99-я перцентиль для пола и возраста) или морбидного ожирения (ИМТ более 99-й перцентили для пола и возраста). Критерии исключения: наличие других форм ожирения или сопутствующих заболеваний и состояний, ассоциированных с ожирением; препубертат (I стадия по Таннеру); инсоляция в зимний период.

Группу контроля составили 84 пациента (45 мальчиков (ИМТ 20,35±2,08 кг/м², возраст 13,91±2,99 лет) и 39 девочек (ИМТ 19,79±2,36 кг/м², возраст 14,73±2,40 лет)) соответствующей стадии полового развития по Таннеру (ИМТ 20,09±2,21 кг/м², возраст 14,29±2,75 лет).

Критерии включения: пубертатный возраст (II–V стадия по Таннеру), нормальная масса тела (ИМТ 5–84-я перцентиль для возраста и пола). Критерии исключения: наличие эндокринных заболеваний; хронических заболеваний со стойким нарушением функции внутренних органов; препубертат (I стадия по Таннеру); инсоляция в зимний период.

Группы детей с разными формами ожирения и нормальной массой тела были сопоставимы по полу ($\chi^2=0,572$; $p=0,45$) и возрасту ($U=9088,50$; $p=0,779$).

Проведена оценка антропометрических данных (масса, рост) с расчетом ИМТ, степени полового созревания по Таннеру, измерение САД и ДАД; исследование показателей метаболического и гормонального статусов. Выполнено определение основных показателей липидного обмена (уровни общего холестерина (ОХ), липопротеинов высокой плотности (ЛПВП), липопротеинов низкой плотности (ЛПНП), триглицеридов (ТГ)), гликемии натощак, гликированного гемоглобина (HbA_{1c}), инсулина, витамин D, адипонектин, ПТГ, остеопротегерин, лептина.

Статистическая обработка данных выполнена с помощью программ Excel for Windows 2003–2016, IBM SPSS Statistics 21. Проведена проверка соответствия данных нормальному распределению по критерию Колмогорова – Смирнова. Распределение исследуемым признакам считали нормальным при $p>0,05$. Применяли параметрические и непараметрические критерии, в зависимости от распределения. За уровень статистической значимости принимали вероятность $p=0,05$ (95% уровень доверия).

Результаты исследования и обсуждение. В нашем исследовании зарегистрировано достоверное увеличение уровней инсулина у пациентов с алиментарным (АО) (девочки 16,36 (9,90–19,20) мкЕд/мл; мальчики 17,07 (8,40–20,00) мкЕд/мл) и морбидным (МО) ожирением (девочки 21,06 (12,60–24,50) мкЕд/мл; мальчики 20,79 (12,75–25,40) мкЕд/мл) вне зависимости от пола в сравнении с группой контроля (девочки 8,35 (5,90–11,30) мкЕд/мл; мальчики 9,83 (7,90–11,40) мкЕд/мл) (девочки $U_{АО-К}=228,00$; $p=0,0001$; $U_{МО-К}=276,00$; $p=0,0001$; мальчики $U_{АО-К}=493,50$; $p=0,0001$; $U_{МО-К}=641,00$; $p=0,0001$). Половых отличий содержания инсулина в крови у детей АО ($U=424,00$; $p=0,43$) и МО ($U=2866,00$; $p=0,928$) не выявлено.

Уровень индекса инсулинорезистентности (НОМА-IR) у пациентов с АО (девочки 3,23 (1,97–3,94); мальчики 3,49 (1,75–4,27)) и МО (девочки 4,14 (2,37–5,32); мальчики 4,31 (2,55–5,46)) вне зависимости от пола и формы заболевания были достоверно выше показателей в сравнении с контролем (девочки 1,60 (0,99–2,18); мальчики 1,89 (1,53–2,30)) (девочки $U_{АО-К}=219,00$; $p=0,0001$; $U_{МО-К}=304,00$; $p=0,0001$; мальчики $U_{АО-К}=1050,50$; $p=0,0001$; $U_{МО-К}=592,50$; $p=0,0001$). Половых отличий уровней НОМА-IR в подгруппах ожирения не отмечено (АО $U=435,50$; $p=0,526$; МО $U=2793,00$; $p=0,05$).

Нами отмечено статистически значимое уменьшение показателей адипонектина у девочек (15,14 (9,31–20,91) нг/мл) и мальчиков (16,96 (11,68–20,24) нг/мл) МО по сравнению с контролем (девочки 26,73 (17,42–35,51) нг/мл; мальчики 28,19 (19,93–29,93) нг/мл) (девочки $U_{МО-К}=122,00$; $p=0,0001$; мальчики $U_{МО-К}=191,00$; $p=0,0001$),

в отличие от пациентов АО, у которых различий данного гормона не зарегистрировано. Выявлено достоверное снижение уровней адипонектина у девочек МО ($U=79,00$; $p=0,002$) в сравнении со сверстницами АО (25,84 (19,74–34,04) нг/мл). У девочек АО относительно мальчиков АО установлено увеличение показателей этого гормона ($U=58,50$; $p=0,017$), при отсутствии изменений у детей МО ($U=643,50$; $p=0,229$).

Выявлено достоверное увеличение концентрации лептина у пациентов с АО (девочки 28,37 (14,86–37,99) нг/мл; мальчики 27,80 (15,63–36,94) нг/мл) и МО (девочки 26,82 (17,16–32,14) нг/мл; мальчики 28,42 (13,79–36,58) нг/мл) разными формами ожирения относительно контрольной группы (девочки 5,94 (3,81–8,62) нг/мл; мальчики 4,15 (0,95–6,82) нг/мл) (девочки $U_{АО-К}=25,00$; $p=0,0001$; $U_{МО-К}=81,00$; $p=0,0001$; мальчики $U_{АО-К}=9,00$; $p=0,0001$; $U_{МО-К}=83,00$; $p=0,0001$). Половых (АО $U=89,00$; $p=0,543$; МО $U=822,50$; $p=0,891$) и межгрупповых отличий концентрации лептина крови у пациентов АО и МО не установлено (девочки $U_{АО-МО}=120,00$; $p=0,528$; мальчики $U_{АО-МО}=610,50$; $p=0,907$).

Нами отмечено статистически значимое повышение показателей ПТГ у детей с АО (девочки 56,82 (7,48–80,20) нг/мл; мальчики 57,20 (19,02–85,47) нг/мл) и МО (девочки 69,07 (17,01–91,34) нг/мл; мальчики 63,97 (23,04–86,71) нг/мл) ожирением относительно здоровых сверстников (девочки 19,94 (8,48–27,53) нг/мл; мальчики 21,53 (5,54–31,87) нг/мл) (девочки $U_{АО-К}=154,00$; $p=0,0001$; $U_{МО-К}=246,00$; $p=0,0001$; мальчики $U_{АО-К}=184,00$; $p=0,0001$; $U_{МО-К}=443,00$; $p=0,0001$). Половых (АО $U=210,00$; $p=0,567$; МО $U=1509,50$; $p=0,988$) и межгрупповых (девочки $U_{АО-МО}=308,00$; $p=0,259$; мальчики $U_{АО-МО}=858,50$; $p=0,530$) отличий по уровню ПТГ у пациентов АО и МО в нашем исследовании не зарегистрировано.

В ходе работы установлено достоверное увеличение содержания ОПГ у пациентов исследуемой группы в сравнении со здоровыми сверстниками (девочки АО 259,73 (193,60–335,92) vs 204,05 (148,70–245,36) нг/мл; $U=102,00$; $p=0,034$; девочки МО 312,53 (248,50–388,67) vs 204,05 (148,70–245,36) нг/мл; $U=117,00$; $p=0,0001$; мальчики АО 258,20 (200,85–323,28) vs 189,02 (122,36–234,98) нг/мл; $U=90,00$; $p=0,014$; мальчики МО 288,74 (238,68–333,77) vs 189,02 (122,36–234,98) нг/мл; $U=190,00$; $p=0,0001$). Выявлено статистически значимое повышение показателей ОПГ у девочек МО относительно АО ($U=122,00$; $p=0,024$) в отличии от мальчиков с разными формами ожирения. Половых отличий по данным ОПГ у детей с АО и МО в нашем исследовании не установлено.

При анализе данных подгрупп АО и МО проведено дополнительное деление на ранний (РП) и поздний пубертат (ПП). У детей МО РП (305,00 (246,01–342,23) нг/мл) зарегистрировано статистически значимое увеличение концентрации ОПГ относительно группы контроля РП (186,81 (135,32–232,60) нг/мл) ($U=70,00$; $p=0,0001$). Отмечена тенденция к увеличению уровня ОПГ среди детей МО РП (305,00 (246,01–342,23) нг/мл) в сравнении с АО РП (247,40 (189,15–323,10) нг/мл) ($U=101,00$; $p=0,058$). У детей МО ПП (300,95 (240,66–373,80) нг/мл) установлено достоверное повышение значений ОПГ относительно здоровых детей ПП (201,01 (148,45–245,28) нг/мл) ($U=266,00$; $p=0,0001$), при отсутствии отличий в сравнении с АО ПП (265,09 (199,10–336,11) нг/мл) ($U=257,00$; $p=0,166$). У детей АО ПП (265,09 (199,10–336,11) нг/мл) зафиксирован рост значений ОПГ относительно контрольной группы ПП (201,01 (148,45–245,28) нг/мл) ($U=173,00$; $p=0,008$), при отсутствии отличий среди детей РП.

Установлено статистически значимое повышение показателей ОПГ у девочек МО ПП (336,83 (253,81–416,42) нг/мл) в сравнении с АО ПП (266,33 (190,36–340,03) нг/мл) ($U=51,00$; $p=0,049$). Не отмечено отличий уровня ОПГ у девочек МО РП (294,74 (245,45–328,44) нг/мл) относительно АО РП (244,74 (201,99–309,48) нг/мл) ($U=13,00$; $p=0,182$). У мальчиков МО ПП (256,62 (219,74–288,63) нг/мл) и МО РП (309,74 (249,32–356,35) нг/мл) зафиксировано увеличение концентрации ОПГ в сравнении со здоровыми сверстниками ($U_{ПП}=56,00$; $p=0,007$; $U_{РП}=37,00$; $p=0,0001$). Среди мальчиков

АО ПП (236,70 (225,15–325,683) нг/мл) установлено увеличение показателя относительно здоровых детей ($U=24,00$; $p=0,02$).

Нами изучена связь между ОПГ и показателями метаболического статуса у детей с ожирением. Выявлена прямая корреляция между ОПГ и значениями инсулина ($r_s=0,367$; $p=0,0001$), HbA1c ($r_s=0,386$; $p=0,0001$), глюкозы ($r_s=0,214$; $p=0,007$), НОМА-IR ($r_s=0,363$; $p=0,0001$), лептина ($r_s=0,433$; $p=0,0001$). У девочек МО найдена прямая связь с HbA1c ($r_s=0,388$, $p=0,041$). У мальчиков МО установлена прямая корреляция ОПГ с лептином ($r_s=0,475$, $p=0,034$).

У пациентов исследуемой группы зарегистрировано значимое снижение уровня витамина D в сыворотке крови в сравнении с группой контроля вне зависимости от пола (девочки АО 25,90 (22,53–30,58) vs 39,36 (32,00–45,94) нг/мл; $U=67,00$; $p=0,0001$; девочки МО 20,18 (15,22–25,60) vs 39,36 (32,00–45,94) нг/мл; $U=36,50$; $p=0,0001$; мальчики АО 27,57 (24,03–31,78) vs 36,12 (30,77–41,69) нг/мл; $U=161,50$; $p=0,0001$; мальчики МО 23,01 (17,94–28,89) vs 36,12 (30,77–41,69) нг/мл; $U=327,00$; $p=0,0001$).

Установлено уменьшение показателей этого витамина у девочек МО в сравнении с АО ($U=318,50$; $p=0,002$) и у мальчиков МО относительно АО ($U=654,00$; $p=0,008$). В подгруппе МО в отличие от подгруппы АО ($U=219,50$; $p=0,479$) отмечены половые различия уровней витамина D, с более низкими значениями у девочек ($U=1693,00$; $p=0,039$).

С помощью корреляционного анализа выявлена отрицательная связь между показателями витамина D и ОПГ ($r_s= -0,313$; $p=0,004$) у детей исследуемой группы. Нами установлена отрицательная связь между уровнями ОПГ и витамина D ($r_s= -0,277$; $p=0,037$) у детей с МО.

Учитывая обсуждение в научной литературе связи витамина D и ОПГ с развитием метаболических осложнений, в нашем исследовании проведен анализ связи уровня ОПГ с метаболическими показателями в зависимости от концентрации витамина D у детей исследуемой группы. Среди обследованных пациентов подгрупп с АО и МО выделены дети с нормальным содержанием витамина D (≥ 30 нг/мл) и его недостатком (<30 нг/мл). По нашим данным, при концентрации витамина D >30 нг/мл не установлено статистически достоверных связей с метаболическими показателями у пациентов с разными формами ожирения. При уровне витамина D <30 нг/мл у пациентов АО определена прямая взаимосвязь ОПГ с HbA1c ($r_s=0,656$, $p=0,015$) и отрицательная с ТГ ($r_s= -0,566$, $p=0,044$). У детей МО установлена прямая корреляция ОПГ с HbA1c ($r_s=0,393$, $p=0,035$) и отрицательная с витамином D ($r_s= -0,313$, $p=0,05$).

При уровне витамина D <30 нг/мл у мальчиков АО определена прямая связь ОПГ с HbA1c ($r_s=0,793$; $p=0,05$) и отрицательная с инсулином ($r_s=-0,821$; $p=0,023$), НОМА-IR ($r_s=-0,893$; $p=0,007$). У мальчиков с МО определена прямая связь ОПГ с ТГ ($r_s=0,583$, $p=0,047$), лептином ($r_s=0,717$, $p=0,03$). У девочек с МО выявлена прямая связь ОПГ с HbA1c ($r_s=0,532$, $p=0,016$), адипонектином ($r_s=0,525$, $p=0,05$).

При уровне витамина D <30 нг/мл у девочек АО определена прямая взаимосвязь адипонектина с инсулином ($r_s=0,900$, $p=0,04$), НОМА-IR ($r_s=0,900$, $p=0,037$). У девочек с МО обнаружена прямая корреляция адипонектина с ОПГ ($r_s=0,525$, $p=0,05$).

Заключение.

1. Установлено статистически значимое снижение уровня витамина D у детей пубертатного возраста вне зависимости от формы ожирения и пола (девочки $U_{АО-К}=67,00$; $p=0,0001$; девочки $U_{МО-К}=36,50$; $p=0,0001$; мальчики $U_{АО-К}=161,50$; $p=0,0001$; мальчики $U_{МО-К}=327,00$; $p=0,0001$) в сравнении с группой контроля.

2. У детей с разными формами ожирения отмечено увеличение концентрации ПТГ в сравнении со здоровыми сверстниками (девочки $U_{АО-К}=154,00$; $p=0,0001$; девочки $U_{МО-К}=246,00$; $p=0,0001$; мальчики $U_{АО-К}=184,00$; $p=0,0001$; мальчики $U_{МО-К}=443,00$; $p=0,0001$).

3. Выявлен статистически достоверный рост показателей лептина у детей с ожирением по сравнению с контрольной группы (девочки $U_{АО-К}=25,00$; $p=0,0001$; девочки $U_{МО-К}=81,00$; $p=0,0001$; мальчики $U_{АО-К}=9,00$; $p=0,0001$; мальчики $U_{МО-К}=83,00$; $p=0,0001$).

4. Отмечено статистически значимое уменьшение показателей адипонектина у девочек и мальчиков МО по сравнению с контролем (девочки $U_{МО-К}=122,00$; $p=0,0001$; мальчики $U_{МО-К}=191,00$; $p=0,0001$), в отличие от пациентов АО, у которых различий данного гормона не зарегистрировано.

5. Выявлено значимое повышение показателей ОПГ у детей МО в сравнении с АО ($U=122,00$; $p=0,024$). Определено статистически значимое увеличение содержания ОПГ у детей пубертатного возраста вне зависимости от формы ожирения в сравнении со здоровыми сверстниками (девочки $U_{АО-К}=102,00$; $p=0,034$; девочки $U_{МО-К}=117,00$; $p=0,0001$; мальчики $U_{АО-К}=90,00$; $p=0,014$; мальчики $U_{МО-К}=190,00$; $p=0,0001$).

6. При уровне витамина $D < 30$ нг/мл у пациентов АО определена прямая взаимосвязь ОПГ с $HbA1c$ ($r_s=0,656$, $p=0,015$) и отрицательная с ТГ ($r_s=-0,566$, $p=0,044$). У детей МО установлена прямая корреляция ОПГ с $HbA1c$ ($r_s=0,393$, $p=0,035$) и отрицательная с витамином D ($r_s=-0,313$, $p=0,05$).

Литература

1. Михно А.Г., Солнцева А.В. Роль остеопротегерина в развитии метаболических нарушений // Мед. новости. – 2019. – № 10. – С. 62–64.
2. Kiess W, Penke M, Sergeyev E, Neef M, Adler M, Gausche R, et al. Childhood obesity at the crossroads. J Pediatr Endocrinol Metab. – 2015. – V28. – P.481–484.
3. Kuroda Y, Maruyama K, Fujii H, Sugawara I, Ko SBH, Yasuda H, et al. Osteoprotegerin Regulates Pancreatic β -Cell Homeostasis upon Microbial Invasion. // PLoS ONE. – 2016. – V.11(1). – P.1–16.

ROLE OF VITAMIN D IN CHANGE OF METABOLIC STATUS OF CHILDREN WITH DIFFERENT FORMS OF OBESITY

Mikhno H.R.

*"2nd City Children's Clinical Hospital",
Minsk, Republic of Belarus*

Abstract. The article presents data on the relationship of vitamin D with the development of insulin resistance, carbohydrate disorders, changes in lipid status.

Purpose: to determine the role of vitamin D in changing the metabolic status of children with different forms of obesity.

Materials and methods: We examined 221 children (129 boys (BMI 31.68 ± 4.67 kg/m², age 14.26 ± 2.04 years) and 92 girls (BMI 31.30 ± 4.65 kg/m², age 14.43 ± 2.49 years)) with different forms of obesity (alimentary, morbid).

Results: obese girls and boys compared with the control group showed a statistically significant increase in the levels of fasting glycemia, $HbA1c$, and insulin. It is noted that we study the level of vitamin D in children compared with the control group. An increase in the level of osteoprotegerin (OPG) in the blood serum of children with morbid obesity was found.

Conclusion: In obese patients, metabolic status was recorded: an increase in the levels of insulin, PTH, OPG, leptin and a decrease in vitamin D compared with children with normal body weight.

Key words: obesity, children, osteoprotegerin, vitamin D, insulin resistance, glycemia.

Поступила 07.09.2020

СОСТОЯНИЕ ЗДОРОВЬЯ ДЕТЕЙ РАННЕГО ДЕТСКОГО И МЛАДШЕГО ДОШКОЛЬНОГО ВОЗРАСТА, РОЖДЕННЫХ ПОСЛЕ ПРИМЕНЕНИЯ ВСПОМОГАТЕЛЬНЫХ РЕПРОДУКТИВНЫХ ТЕХНОЛОГИЙ

Остроушко Д.В., Берестень С.А., Печкурова О.Н.

*ГУ «Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя»,
г. Минск, Республика Беларусь*

Резюме. При ретроспективном анализе состояния здоровья детей (n=1041) раннего детского и младшего дошкольного возраста, родившихся в результате применения вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) РНПЦ «Мать и дитя» за период с 2011 по 2016 годы, отмечалось достоверное увеличение доли детей, имеющих вторую группу здоровья ($R^2=0,60$) и уменьшение доли детей с четвертой группой ($R^2=0,67$) в динамике первых шести лет жизни. Установление инвалидности у обследованных детей регистрировалось преимущественно в первые два года жизни. В структуре причин инвалидности в первые шесть лет жизни преобладали патология центральной нервной системы, зрительного анализатора (ретиальные нарушения), а также слухового анализатора (кондуктивная и нейросенсорная потеря слуха).

Ключевые слова: новорожденные, дети, ранний детский и младший дошкольный возраст, вспомогательные репродуктивные технологии.

Введение. Частота бесплодного брака среди супружеских пар по данным Всемирной организации здравоохранения составляет 10–15% [1]. Современная диагностика и лечебная помощь при бесплодии опирается на основополагающие достижения в области репродукции, к которым относятся расшифровка механизмов гормональной регуляции репродуктивного процесса, ультразвуковая диагностика, эндоскопическая хирургия, вспомогательные репродуктивные технологии (ВРТ). Установить причину бесплодия в 8–10 % случаев не представляется возможным из-за большого количества факторов, влияющих на репродуктивный процесс [2].

Широко применяемые во всем мире ВРТ позволяют решать проблему бесплодия. В нашей стране средняя частота наступления клинической беременности на перенос эмбрионов по всем клиникам ВРТ за 2017 г. составила 43,2 %, что выше аналогичного показателя в США (36,0%) и Европе (25,5%). По данным Министерства здравоохранения в Республике Беларусь в 2018 году проведено чуть более 4000 циклов экстракорпорального оплодотворения (ЭКО), в результате чего на свет появилось примерно 1200–1300 детей (около 1 % от всех новорожденных), что соответствует данным развитых промышленных стран (США, страны Европы) [3].

Таким образом, для акушеров-гинекологов ведение беременности, наступившей после применения ВРТ, становится повседневной реальностью. Тем не менее, как беременные женщины, так и рожденные дети требуют особого врачебного внимания, длительного динамического наблюдения, а также проведения различных видов скрининга для выявления нарушений в дальнейшем.

На состояние здоровья детей, рожденных после ЭКО, влияет целый ряд факторов: возраст и здоровье родителей, причина и длительность бесплодия, многоплодие, невынашиваемость, осложненное течение беременности и родов [4–6]. В литературе имеются противоречивые данные по исходам состояния здоровья детей после применения ВРТ, которые содержат указания на повышенные риски перинатальных осложнений, врожденных пороков развития и редких импринтинговых болезней наряду с информацией об отсутствии какой-либо разницы в физическом и психомоторном развитии этих детей по сравнению с детьми, зачатыми естественным путем [7, 8].

На сегодняшний день не существует единого мнения о том, связаны ли проблемы здоровья детей непосредственно с ЭКО или с первопричинами бесплодного брака

родителей, поскольку нет общепринятого протокола наблюдения детей, родившихся в результате применения ВРТ.

Цель работы: оценить состояние здоровья детей раннего детского и младшего дошкольного возраста, рожденных в результате применения ВРТ в РНПЦ «Мать и дитя» за период с 2011 по 2016 годы.

Материал и методы исследования. Проведен ретроспективный анализ частоты рождения и оценено состояние здоровья 1041 ребенка раннего детского и младшего дошкольного возраста, родившихся в результате применения ВРТ в РНПЦ «Мать и дитя» за период с 2011 по 2016 годы. Статистическую обработку полученных в ходе исследования данных осуществляли в операционной системе «Windows 7» в прикладных программах MS Excel, «Statistica 10.0». Динамика показателя оценивалась по направленности линии тренда при обработке данных методом аппроксимации и сглаживания с расчетом величины достоверности R^2 .

Результаты исследования и обсуждение. За период с 2011 по 2016 годы в РНПЦ «Мать и дитя» в результате применения вспомогательных репродуктивных технологий родился 1041 ребенок (мальчиков – 538 (51,7 %), девочек – 503 (48,3 %)). Ежегодно количество детей, родившихся с применением ВРТ, достоверно увеличивалось ($R^2=0,86$) (рис. 1).

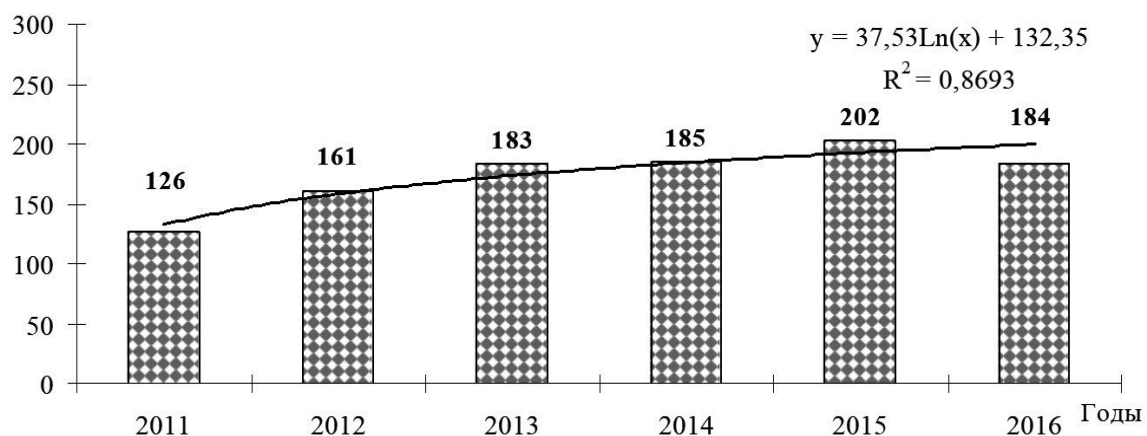


Рисунок 1 – Количественное распределение детей, родившихся в 2011–2016 гг. в результате применения ВРТ

Доношенных детей родилось 386 (37,1 %). В результате преждевременных родов родились 655 (62,9 %) младенцев, из них в сроке гестации 36–37 недель 294 (44,9 %) ребенка, в 32–35 недель – 239 (36,5 %) детей, в 28–31 неделя – 82 (12,5 %) ребенка, менее 28 недель – 40 (6,1 %) младенцев.

Проведен ретроспективный анализ состояния здоровья 473 детей, родившихся в результате применения ВРТ, и достигших возраста от 1 до 6 лет. Дети родились в сроке гестации $36,5 \pm 2,9$ (от 25 до 41) недели с массой тела $2763,5 \pm 740,2$ (от 645 до 4890) г. Мальчиков было большинство (253 (53,5 %)), девочек – 220 (46,5 %).

Проведена оценка распределения детей с первого по шестой год жизни по группам здоровья. По сравнению с первым годом жизни дети достоверно чаще имели вторую группу здоровья в возрасте 3 лет ($\chi^2=16,3$, $p<0,001$), в 4 года ($\chi^2=13,7$, $p<0,001$), в 5 лет ($\chi^2=4,0$, $p<0,05$). Абсолютные показатели распределения детей по группам здоровья представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Распределение детей по группам здоровья

Возраст	Количество детей	Группа здоровья			
		1	2	3	4
1 год	473	68	324	70	11
2 года	419	72	282	52	11
3 года	310	42	222	38	8
4 года	201	23	150	25	3
5 лет	133	11	103	17	2
6 лет	69	7	50	11	1

Проанализировано процентное соотношение групп здоровья в зависимости от возраста детей. В динамике анализируемого периода регистрировалось достоверное увеличение доли детей, имеющих вторую группу здоровья ($R^2=0,60$), и достоверное уменьшение доли детей с четвертой группой здоровья ($R^2=0,67$), что отображено на рисунке 2.

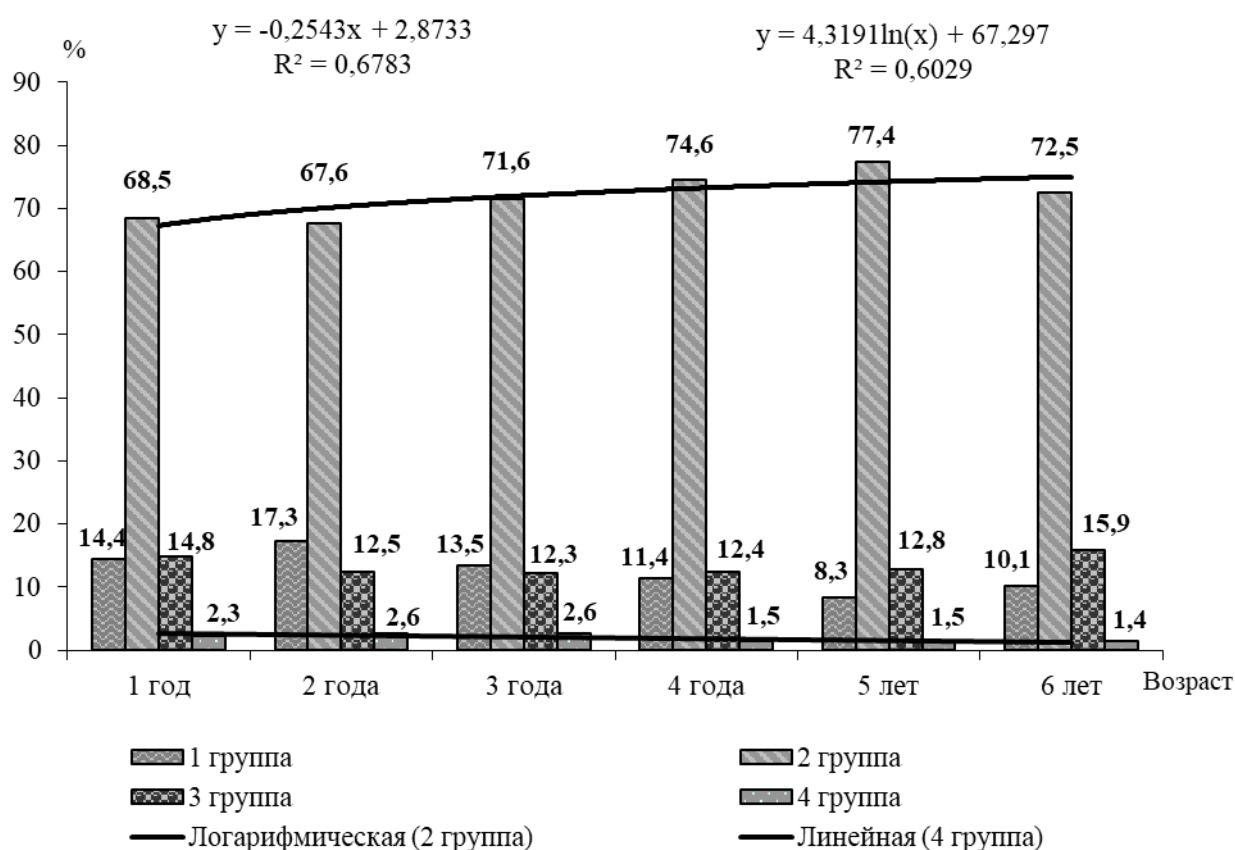


Рисунок 2 – Распределение детей (%) по группам здоровья

Среди детей, достигших возраста одного года, инвалидность была установлена у 10 (2,3 %); двух лет – у 10 (2,6 %); трёх лет – у 8 (2,6 %); четырёх лет – у 3 (1,5 %); пяти лет – у 2 (1,5 %); шести лет – у 1 (1,4 %) детей.

Проведен анализ причин инвалидности у детей, родившихся в результате применения ВРТ. Установлено, что выход на первичную инвалидность наиболее часто регистрировался у детей в возрасте до двух лет. В структуре причин инвалидности преобладали поражения центральной нервной системы и органов чувств. Данные представлены в таблице 2.

Таблица 2 – Причины инвалидности у детей, родившихся в результате применения вспомогательных репродуктивных технологий

Возраст ребёнка на момент установления инвалидности	Количество детей	Код по МКБ-10	Диагноз
1 месяц	1	H90	Кондуктивная и нейросенсорная потеря слуха
2 месяца	1	Q20.3	Дискордантное желудочковое артериальное соединение
3 месяца	1	E77.4	Нарушение обмена гликопротеина
3 месяца	1	G96.8	Другие уточненные поражения центральной нервной системы
5 месяцев	1	H35.8	Другие неуточненные ретинальные нарушения
5 месяцев	3	G91.8	Другие виды гидроцефалии
6 месяцев	1	G40.0	Локализованная (фокальная) (парциальная) идиопатическая эпилепсия и эпилептические синдромы с судорожными припадками с фокальным началом
12 месяцев	1	H90.3	Нейросенсорная потеря слуха двусторонняя
1 год 9 месяцев	1	B94.8	Отдаленные последствия других уточненных инфекционных и паразитарных болезней
2 года	1	G91.9	Гидроцефалия неуточненная
5 лет 9 месяцев	1	E10.9	Инсулинзависимый сахарный диабет: без осложнений

Заключение. Таким образом, при анализе состояния здоровья детей раннего детского и младшего дошкольного возраста, родившихся в результате применения ВРТ, выявлено, что большинство детей имели вторую группу здоровья. Установление инвалидности регистрировалось преимущественно в первые два года жизни. В структуре причин инвалидности преобладали поражения ЦНС и органов чувств.

Литература

1. Леваков, С.А. Современный взгляд на бесплодный брак / С.А. Леваков, С.А. Павлова, Т.И. Бугрова, А.Г. Кедрова // Клиническая практика. – 2010. – С. 92–97.
2. Глинкина, Ж.И. ПГД врожденных и наследственных заболеваний методом FISH в программе ЭКО и ПЭ. Лечение женского и мужского бесплодия. Вспомогательные репродуктивные технологии / Ж.И. Глинкина, Б.В. Леонов и др. Под ред. В.И. Куликова, Б.В. Деонова, Л.Н. Кузмичева. М.: Медицинское информационное агентство. – 2005. – С. 162–197.
3. Остроушко, Д.В. Влияние различных методов вспомогательных репродуктивных технологий и плодности беременности на последующее здоровье детей / Д.В. Остроушко, О.Н. Печкурова // Современные перинатальные медицинские технологии в решении проблем демографической безопасности : сб. науч. тр. / М-во здравоохран. Респ. Беларусь. Респ. науч.-практ. центр «Мать и дитя»; редкол. К.У. Вильчук [и др.] – Минск : Медисонт – 2018. – Вып. 11. – С. 291–295.
4. Мансимова В.О. Современное состояние проблемы здоровья детей, рожденных в результате вспомогательных репродуктивных технологий / В.О. Мансимова // Педиатрическая фармакология. – 2011. – Т. 8. – №2. – С. 27–31.

5. Остроушко, Д.В. Ретроспективный анализ особенностей изменения гестационного возраста детей, рожденных в результате применения вспомогательных репродуктивных технологий // Д.В. Остроушко, С.А. Берестень, Д.С. Ковшун, С.М. Мезян // Современные перинатальные медицинские технологии в решении проблем демографической безопасности : сб. науч. тр. / М-во здравоохран. Респ. Беларусь. Респ. научн.-практ. центр «Мать и дитя»; редкол. К.У. Вильчук [и др.] – Минск : Медисонт. – 2019. – Вып.12. – С.290–294.

6. Баранов, А.А. Медико-социальные проблемы вспомогательных репродуктивных технологий с позиций педиатрии / А.А. Баранов, Л.С. Намазова-Баранова, И.А. Беляева, Е.П. Бомбардинова // Вестник РАМН. – 2015. – Т. 70. – №3 – С. 307–314.

7. Кешишян, Е.С. Состояние здоровья и развитие детей, рожденных после экстракорпорального оплодотворения / Е.С. Кешишян, А.Д. Царегородцев, М.И. Зиборова // Российский вестник перинатологии и педиатрии. – 2014. – Т. 59. – №5. – С.15–25.

8. Hansen, M. The risk of major birth defects after intracytoplasmic sperm injection and in vitro fertilization / M Hansen, J.J. Kurinczuk, C. Bower et al // N Engl J Med. – 2002. – № 346. – P. 725–730.

HEALTH STATUS IN EARLY CHILDHOOD AND EARLY PRESCHOOL AGE IN CHILDREN BORN WITH ASSISTED REPRODUCTIVE TECHNOLOGIES

Ostroushko D.V., Beresten S.A., Pechkurova O.N.

*Republican Scientific and Practical Center «Mother and Child»,
Minsk, Republic of Belarus*

Abstract. A retrospective analysis of the health status of children (n=1041) of early childhood and preschool children born as a result of using assisted reproductive technologies showed a significant increase in the proportion of children with a second group in the period from 2011 to 2016 health ($R^2=0.60$) and a decrease in the proportion of children with the fourth group ($R^2=0.67$) in the dynamics of the first six years of life. The determination of disability in the examined children was recorded mainly in the first two years of life. The structure of the causes of disability in the first six years of life was dominated by the pathology of the central nervous system, the visual analyzer (retinal disorders), and the auditory analyzer (conductive and sensorineural hearing loss).

Keywords: newborns, children, early childhood and early preschool age, assisted reproductive technologies.

Поступила 05.10.2020

ОСОБЕННОСТИ СУБПОПУЛЯЦИЙ ЛИМФОЦИТОВ У ДЕТЕЙ С ЧАСТЫМИ РЕСПИРАТОРНЫМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ УРОВНЯ СОДЕРЖАНИЯ ИММУНОГЛОБУЛИНОВ

Поворова О.В.¹, Титова Н.Д.²

¹УО «Могилевский государственный университет имени А.А.Кулешова»,
г. Могилев, Республика Беларусь

²ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования»,
г. Минск, Республика Беларусь

Резюме. Установлено, что у 40,4% детей с частыми респираторными заболеваниями в возрасте 1–16 лет отмечается дисиммуноглобулинемия. Среди детей с уровнем сывороточных иммуноглобулинов вне диапазона референсных значений, по сравнению с детьми, у которых уровень иммуноглобулинов в пределах нормы,

имеются статистически значимые отличия по содержанию субпопуляций лимфоцитов (CD3_{P3}, CD3_↑, CD8_{P3}, CD8_↓, CD19_{P3}, CD19_↓), а также по силе взаимосвязи между ними.

Ключевые слова: иммуноглобулины, Т- и В-лимфоциты, часто и длительно болеющие дети.

Введение. Сложная система, такая как иммунная система, использует адаптивные стратегии, компенсаторные пути и функциональную избыточность для поддержания своих жизненных функций. У часто болеющих детей с показателями иммунного статуса, далекими от показателей нормы здоровых детей, на фоне клинического благополучия недостающая функция одних компонентов компенсируется избытком других. Оценивание состояния иммунной системы у детей в целом дает суммарный результат изменений, изучение которых актуально в клинической иммунологии и педиатрии [1, 2].

Цель работы: выявить диагностически значимые параметры изменений клеточного звена иммунитета у детей часто болеющими респираторными инфекциями при разных уровнях содержания общих сывороточных иммуноглобулинов.

Материалы и методы исследования. Объектом исследования были 512 детей в возрасте 1–16 лет Могилевской области, часто болеющие респираторными заболеваниями. Критериями включения в группу исследования были: наличие в анамнезе у ребенка частых случаев респираторных инфекций (шесть и более случаев в году), отсутствие клинических признаков заболеваний на момент проведения иммунологических обследований. Анализ показателей клеточного и гуморального иммунитета проводился в отделе клинической иммунологии УЗ «Могилевский областной лечебно-диагностический центр». Содержание сывороточных иммуноглобулинов IgG, IgA, IgM определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа (Тесан, Австрия) с наборами реагентов на основе моноклональных антител («Вектор-Бест», Новосибирск). Показатели клеточного иммунитета CD3⁺, CD3+CD4⁺, CD3+CD8⁺, CD3–CD19⁺ определяли методом проточной цитометрии (Beckman Coulter's Navios).

В качестве референсных интервалов приняты следующие значения (P3), используемые в лаборатории УЗ «МОЛДЦ»: IgG (мг/мл): 1 год – 3,0–10,0; 2 года – 3,5–10,0; 3–5 лет – 5,0–13,0; 6–9 лет – 6,0–13,0; 10–13 лет – 7,0–14,0; 14–16 лет – 8,0–18,0; IgM (мг/мл): 1 год – 0,3–1,0; 2 года – 0,4–1,4; 3–5 лет – 0,4–1,8; 6–9 лет – 0,4–1,6; 10–13 лет – 0,4–1,5; 14–16 лет – 0,6–2,8; IgA (мг/мл): 1 год – 0,1–1,31; 2–3 года – 0,19–2,2; 4–5 лет – 0,48–3,45; 6–7 лет – 0,41–2,97; 8–10 лет – 0,51–2,97; 11–13 лет – 0,44–3,95; 14–16 лет – 0,9–4,5; CD3⁺ (%): 1–6 лети – 62–69; 7–16 лет – 60–80, (абс/*10⁹ л): 1–6 лети – 1,82–3,01; 7–16 лет – 1,0–2,4; CD3+CD4⁺ (%): 1–6 лети – 30–40; 7–16 лет – 33–50, (абс/*10⁹ л): 1–6 лети – 1,02–1,84; 7–16 лет – 0,6–1,7; CD3+CD8⁺ (%): 1–6 лети – 25–32; 7–16 лет – 16–39, (абс/*10⁹ л): 1–6 лети – 0,81–1,52; 7–16 лет – 0,3–1,0; CD3–CD19⁺ (%): 1–6 лети – 21–28; 7–16 лет – 5–22, (абс/*10⁹ л): 1–6 лети – 0,74–1,33; 7–16 лет – 0,04–0,4 [3, 4].

В зависимости от уровня содержания общих сывороточных иммуноглобулинов было выделено две группы детей с учетом возрастного нормирования: группа 1 (Г1) – показатели всех трех классов изучаемых иммуноглобулинов имели значения в пределах диапазона P3; группа 2 (Г2) – показатель как минимум одного из изучаемых классов иммуноглобулинов имел значения за пределами P3.

Были рассчитаны показатели: ИРИ – иммунорегуляторный индекс, ЛТИ – лейкоцитарно-Т-лимфоцитарный индекс. Статистический анализ проводили с помощью пакета прикладных программ «Statistica 8.0». Данные представлены в виде медианы, верхнего и нижнего квартилей; рассчитаны коэффициенты ранговой корреляции Спирмена; статистически значимые отличия определялись с помощью непараметрических критериев Манна-Уитни, Колмогорова-Смирнова. Критический уровень значимости был принят $p < 0,05$. При использовании аппарата теории

нечетких множеств (построении функций принадлежности к норме) определялись отклонения от норм свыше 15% по показателям клеточного и гуморального иммунитета [5, 6].

Результаты исследования и обсуждение. Среди обследованных 512 детей с частыми респираторными заболеваниями 59,6% имели показатели всех трех изучаемых классов иммуноглобулинов в пределах диапазона РЗ и 40,4% детей имели показатели за пределами РЗ как минимум по одному из изучаемых сывороточных белков. В таблице 1 представлена описательная статистика показателей субпопуляций лимфоцитов в зависимости от уровня содержания иммуноглобулинов.

Таблица 1 – Показатели клеточного иммунитета у детей с частыми респираторными заболеваниями в зависимости от уровня содержания иммуноглобулинов, Ме [25%–75%]

Показатель		Г1		Г2	
		1–6 лет (n=193)	7–16 лет (n=112)	1–6 лет (n=80)	7–16 лет (n=127)
CD3	%	74,0 [69,0–78,0]	73,0 [69,0–78,0]	74,0 [70,0–78,0]	74,0 [70,0–78,0]
	абс/*10 ⁹ л	2,15 [1,751–2,681]	1,592 [1,39–2,013]	2,208 [1,67–2,63]	1,565 [1,313–1,915]
CD4	%	60,0 [40,0–64,0]	60,0 [54,0–64,0]	55,5 [41,0–62,0]	60,0 [49,0–64,0]
	абс/*10 ⁹ л	1,6 [1,216–2,02]	1,284 [1,044–1,612]	1,394 [1,105–1,97]	1,229 [0,899–1,533]
CD8	%	12,0 [9,0–21,0]	10,0 [8,0–15,0]	15,5 [8,5–26,5]	11,0 [9,0–17,0]
	абс/*10 ⁹ л	0,338 [0,233–0,601]	0,239 [0,174–0,36]	0,48 [0,252–0,753]	0,248 [0,166–0,356]
CD19	%	12,0 [9,0–14,0]	11,0 [9,0–13,0]	11,0 [8,0–14,5]	10,0 [9,0–14,0]
	абс/*10 ⁹ л	0,328 [0,24–0,33]	0,244 [0,191–0,322]	0,33 [0,233–0,431]	0,24 [0,16–0,311]
ЛТИ		2,7 [2,4–3,3]	3,2 [2,8–3,8]	2,7 [2,4–3,3]	3,1 [2,7–3,9]
ИРИ		5,2 [1,8–7,4]	6,0 [3,8–8,1]	3,9 [1,5–7,5]	5,5 [2,2–7,6]

У детей с частыми респираторными инфекциями, вне зависимости от уровня сывороточных иммуноглобулинов, определен повышенный уровень CD3, CD4, ИРИ; пониженный уровень CD8, CD19. Рассчитанные показатели ЛТИ (менее 4,0) и ИРИ (более 2,0), хоть и являются относительными показателями, носящими ориентировочное значение, однако их значения свидетельствуют об аутоиммунном состоянии иммунного статуса детей с частыми респираторными инфекциями. Между всеми детьми двух групп не выявлено статистически значимых отличий. Статистически значимые отличия по содержанию субпопуляций лимфоцитов в зависимости от уровня иммуноглобулинов выявлены при отклонениях от норм свыше 15% по показателям клеточного и гуморального иммунитета при построении функций принадлежности к норме (при использовании аппарата теории нечетких множеств). Между двумя группами детей 1–16 лет определены статистически значимые отличия по субпопуляциям лимфоцитов (табл. 2).

Таблица 2 – Статистически значимые отличия по содержанию субпопуляций лимфоцитов между двумя группами детей с показателями гуморального иммунитета в пределах P3 и более 15% вне диапазона P3

	CD3 _{P3}	CD3↑	CD8↓	CD8 _{P3}	CD19↓	CD19 _{P3}
p-level*	<0,001	<0,005	<0,025	<0,025	<0,001	<0,001
p-level**	0,0008	0,003	0,0085	0,0247	0,00002	0,00004

Примечание: *- Kolmogorov-Smirnov Test, ** – Mann-Whitney U Test при заданном p<0,05

Среди трех вариаций (выше, ниже P3 и в пределах диапазона P3) каждой из четырех изучаемых субпопуляций лимфоцитов (CD3, CD4, CD8, CD19) только восемь имеют статистически значимые отличия в зависимости от уровня содержания сывороточных иммуноглобулинов. В обеих группах отмечалась одинаковая доля детей с содержанием Т-общих лимфоцитов (CD3+) в пределах P3 (Г1 – 27,3%, n=140, Г2 – 26%, n=132), цитотоксических Т-лимфоцитов (CD3+CD8+) в пределах P3 (по 10,2% в Г1 и Г2, n=52). В Г1 в 2,2 раза выше доля детей с содержанием CD3 выше P3 (Г1 – 25,8%, n=132, Г2 – 11,9%, n=61) и в 1,7 раза выше доля детей с содержанием CD8 ниже P3 (Г1 – 44,7%, n=229, Г2 – 26,8%, n=137), а также в 2,4 раза выше доля детей с CD19 выше P3 (Г1 – 62,6%, n=191, Г2 – 38,6%, n=80). Содержание В-лимфоцитов (CD3–CD19+) ниже P3 определено только в Г1 (37,3%, n=191), в пределах диапазона P3 – только в Г2 (24,8%, n=127). Таким образом, у детей 1–16 лет уровень содержания данных восьми вариаций субпопуляций лимфоцитов ниже в Г2 по сравнению с Г1. Если учитывать возрастное нормирование, то в Г2 выше CD3↑ по возрастным группам 1–6 и 7–16 лет; содержание CD8_{P3} и CD19_{P3} у детей 7–16 лет одинаковое в Г1 и Г2 (табл. 3).

Таблица 3 – Содержание субпопуляций лимфоцитов с показателями гуморального иммунитета в пределах и вне диапазона P3 среди детей в зависимости от возраста

Показатели	Г1				Г2			
	1–6 лет		7–16 лет		1–6 лет		7–16 лет	
	n	Me [25%–75%]	n	Me [25%–75%]	n	Me [25%–75%]	n	Me [25%–75%]
CD3 _{P3} , абс/*10 ⁹ л	38	2,024 [1,591–2,517]	102	1,608 [1,34–2,02]	13	1,867 [1,502–2,448]	119	1,548 [1,3–1,915]
CD3↑, абс/*10 ⁹ л	125	2,231 [1,872–2,803]	7	1,594 [1,37–1,83]	55	2,296 [1,796–2,832]	6	1,786 [1,599–2,062]
CD8↓, абс/*10 ⁹ л	148	0,295 [0,216–0,377]	81	0,215 [0,153–0,247]	47	0,263 [0,211–0,407]	90	0,192 [0,144–0,26]
CD8 _{P3} , абс/*10 ⁹ л	26	0,852 [0,706–1,229]	26	0,491 [0,366–0,702]	20	0,797 [0,743–0,908]	32	0,501 [0,374–0,683]
CD19↓, абс/*10 ⁹ л	190	0,326 [0,238–0,436]	1		80	0,48 [0,252–0,753]	0	
CD19 _{P3} , абс/*10 ⁹ л	0		111	0,246 [0,193–0,324]	0		127	0,24 [0,16–0,311]

Таким образом, содержание трех изученных субпопуляций лимфоцитов со значениями в пределах норм выше в Г1 (1–6 лет – CD3_{P3}, CD8_{P3}, 7–16 лет – CD3_{P3}) или значения соизмеримы с Г2 (7–16 лет – CD8_{P3}, CD19_{P3}). В Г2 выше уровень содержания CD3_↑ в двух возрастных группах и CD19_↓, определяемый только у детей 1–6 лет.

Между субпопуляциями лимфоцитов с разным уровнем содержания иммуноглобулинов (при значениях вне диапазона P3 учитывались отклонения от нормы свыше 15%) изучена сила связи в двух группах (табл. 4).

Таблица 4 – Зависимость показателей клеточного иммунитета от уровня содержания субпопуляций лимфоцитов у детей 1–16 лет с иммуноглобулинами в пределах и вне диапазона P3 (статистически значимые коэффициенты корреляции Спирмена, $p < 0,05$)

Субпопуляции лимфоцитов	Г1			Г2		
	CD3 _↓	CD3 _{P3}	CD3 _↑	CD3 _↓	CD3 _{P3}	CD3 _↑
CD4 _↓	0,1998		-0,1159	0,6258	-0,1583	
CD4 _{P3}	0,1654	0,2149	-0,3012			
CD4 _↑	-0,228	-0,23	0,356	-0,1932		
CD8 _↑					-0,1717	0,1913
CD19 _↓		-0,4972	0,4992		-0,6992	0,6993
CD19 _{P3}		0,4972	-0,4992		0,6841	-0,6847
	CD4 _↓	CD4 _{P3}	CD4 _↑	CD4 _↓	CD4 _{P3}	CD4 _↑
CD3 _↓	0,1998	0,1654	-0,228	0,6258		-0,1932
CD3 _{P3}		0,2149	-0,2299	-0,1583		
CD3 _↑	-0,1159	-0,3012	0,356			
CD8 _↓	-0,2439	-0,5804	0,7013	-0,2509	-0,6638	0,8003
CD8 _{P3}	0,1367	0,5875	-0,6514		0,656	-0,7064
CD8 _↑	0,326		-0,2033	0,3336		-0,2086
CD19 _↓			0,114			
CD19 _{P3}			-0,114			
	CD8 _↓	CD8 _{P3}	CD8 _↑	CD8 _↓	CD8 _{P3}	CD8 _↑
CD3 _{P3}						-0,1717
CD3 _↑						0,1913
CD4 _↓	-0,2439	0,1367	0,326	-0,2509		0,3336
CD4 _{P3}	-0,5804	0,5875		-0,6638	0,656	
CD4 _↑	0,7013	-0,6514	-0,2033	0,8003	-0,7064	-0,2086
CD19 _↓	0,1436	-0,1608				0,1723
CD19 _{P3}	-0,1436	0,1608				-0,1684
	CD19 _↓	CD19 _{P3}	CD19 _↑	CD19 _↓	CD19 _{P3}	CD19 _↑
CD3 _{P3}	-0,4972	0,4972		-0,6992	0,6841	
CD3 _↑	0,4992	-0,4992		0,6993	-0,6847	
CD4 _↑	0,114	-0,114				
CD8 _↓	0,1436	-0,1436				
CD8 _{P3}	-0,1608	0,1608				
CD8 _↑				0,1723	-0,1684	

У детей Г1 определено 52 статистически значимых варианта зависимых между собой субпопуляций лимфоцитов с учетом уровня их содержания, у детей Г2 – 36 варианта. У детей Г2, в отличие от Г1, определена слабая связь между вариациями

в содержании CD3_{РЗ} и CD4↓; CD3_{РЗ}, CD3↑ и CD8↑; CD8↑ и CD19↓, CD19_{РЗ}; высокая сила связи между CD3_{РЗ}, CD3↑ и CD19↓, CD19_{РЗ} (в Г1 средняя). У детей Г1, в отличии от Г2, определена средняя сила связи между CD4_{РЗ}, CD4↑и CD3↑; слабая связь определена между CD4_{РЗ}, CD4↑и CD3↓, CD3_{РЗ}; CD3↓ и CD8_{РЗ}; CD3↑ и CD19↓, CD19_{РЗ}; CD4↓ и CD8_{РЗ}; CD4↑, CD8↓, CD8_{РЗ} и CD19↓, CD19_{РЗ}.

Таким образом, определена статистически значимая разница по показателям клеточного иммунитета у детей с дисиммуноглобулинемией (Г2).

Заключение. Среди детей с дисиммуноглобулинемией определена статистически значимая разница по субпопуляциям лимфоцитов в зависимости от уровня их содержания: CD3_{РЗ}, CD3↑, CD8_{РЗ}, CD8↓, CD19_{РЗ}, CD19↓. Количество детей с дисиммуноглобулинемией и с содержанием CD3↑ в 2,2 раза меньше, с CD19↓ меньше в 2,4 раза, с CD8↓ меньше в 1,7 раза по сравнению с группой детей с иммуноглобулинами в пределах референсных значений. Статистически значимая зависимость между показателями клеточного иммунитета в 1,4 раза чаще определена у детей с иммуноглобулинами в пределах референсных значений по сравнению с теми, у кого определена дисиммуноглобулинемия по одному-трем классам защитных сывороточных белков.

Литература

1. Brodin P. New approaches to the study of immune responses in humans. *Human Genetics*. 2020; Vol. 139:795–799. <https://doi.org/10.1007/s00439-020-02129-3>.
2. Hernandez-Trujillo V.P. Approach to children with recurrent infections. *Immunol Allergy Clin N Am*. 2015. <http://dx.doi.org/10.1016/j.iac.2015.07.005>.
3. Hannel I, Erkeller-Yuksel F, Lydyard P, Deneys V, De Bruyere M. Lymphocyte populations as a function of age. *Immunol Today*. 1992; 13: 215–8.
4. Луговская С.А., Почтарь М.Е., Тупицын Н.Н. Иммунофенотипирование в диагностике гемобластозов. М. – Тверь, 2005, 168 с.
5. Методика определения и региональные нормативы объема щитовидной железы у детей и подростков Беларуси. Методические рекомендации. / Дымова Л.Г., Карпелев Г.М., Чегерова Т.И. и др. – Могилев, БелНИИЭПП. – 2000. – 23 с.
6. Прокопович, А.С. Многокритериальная оценка результатов клинико-лабораторных исследований / А.С. Прокопович, Т.И. Чегерова, Е.В. Воробей и др. //Клиническая лабораторная диагностика. – 2004. – №9. – С. 22–23.

FEATURES OF LYMPHOCYTE SUBPOPULATIONS IN CHILDREN WITH FREQUENT RESPIRATORY DISEASES DEPENDING ON THE LEVEL OF IMMUNOGLOBULINS

Povarava A.V., Titova N.D.

¹ *Mogilev State A.Kuleshov University,
Mogilev, Belarus*

² *Belarusian Medical Academy of Post-Graduate Education,
Minsk, Belarus*

Summary. 40,4% of children aged 1–16 years with dysimmunoglobulinemia were identified. Among children with serum immunoglobulins outside the range of reference values, compared with those who are within the norm, there are statistically significant differences in the content of subpopulations of lymphocytes (the reference values of CD3, CD8, CD19; CD3↑, CD8↓, CD19↓), the strength of the relationship between them. The number of children with dysimmunoglobulinemia and lymphocyte content: CD3↑ is 2,2 times less, CD19↓ is 2,4 times less, and c CD8↓ is 1,7 times less.

Keyword: immunoglobulins, lymphocytes, frequently and long-term ill children.

Поступила 31.08.2020

СОВРЕМЕННЫЕ ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ И КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ТУБЕРКУЛЕЗА У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ МИНСКОЙ ОБЛАСТИ

Позднякова А.С.

*ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования»,
г. Минск, Республика Беларусь*

Резюме. В статье представлен сравнительный анализ показателей заболеваемости туберкулезом детского, подросткового и взрослого населения Минской области за десятилетний период 2010–2019 гг., изучена структура и особенности проявления туберкулеза у детей и подростков на современном этапе. Установлено, что при отмечаемом снижении заболеваемости туберкулезом взрослого, подросткового и детского населения, отмечается рост удельного веса пациентов с бактериовыделением и пациентов с лекарственно-устойчивыми формами, что создает большой и опасный резервуар туберкулезной инфекции для детей. Изучение структуры клинических форм туберкулеза позволило установить преобладание у детей внелегочных форм заболевания, у подростков – туберкулеза органов дыхания, который в 57% сопровождался распадом и бактериовыделением, у 27% пациентов – лекарственно-устойчивыми формами. Установлен отрицательный патоморфоз детского туберкулеза, который проявляется регистрацией почти у половины заболевших (43%) вторичных форм заболевания.

Ключевые слова: туберкулез, дети, подростки, микобактерия туберкулеза, лекарственная устойчивость.

Введение. Туберкулез является серьезным бременем для экономики каждой страны. Это связано с длительной нетрудоспособностью пациентов с туберкулезом и большими затратами на лечение. Наибольший удельный вес в структуре экономических затрат по туберкулезу имеет лечение лекарственно-устойчивого туберкулеза [1, 8]. Показатель заболеваемости туберкулезом детей – наиболее чувствительный индикатор общей эпидемиологической ситуации по туберкулезу в регионе. В условиях роста заболеваемости туберкулезом взрослого населения потенциал инфицирования и заболевания детей очень велик, так как основным источником туберкулезной инфекции для детей являются взрослые пациенты. Показатель инфицированности характеризует объем резервуара туберкулезной инфекции и, тем самым, вероятность возникновения новых случаев заболевания [3]. Источником пополнения резервуара туберкулезной инфекции являются не только впервые выявленные пациенты с бактериовыделением, но и пациенты с рецидивами туберкулезного процесса [5].

Наиболее значимым фактором, предопределяющим возникновение заболевания туберкулеза у детей, является наличие тесного контакта с пациентом с туберкулезом [7]. В работах Е.С. Овсянкиной (2007) отмечено, что в 37% случаев туберкулез у детей выявляется при обращении за медицинской помощью, а показатели по выявлению при рентгенологическом обследовании и при туберкулинодиагностике составляют соответственно 43 и 10% [4].

В последние годы в связи активизацией противотуберкулезных мероприятий эпидемиологическая ситуация по туберкулезу в Беларуси имеет тенденцию к улучшению. Однако продолжает сохраняться высокий уровень выявления лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза. В 2018 году среди впервые выявленных пациентов было зарегистрировано 846 человек с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ), что составило 37,0% и 390 пациентов с МЛУ – среди ранее леченных – это 66,6% от общего числа бактериовыделителей [2].

Лекарственная устойчивость микобактерий туберкулеза, особенно множественная лекарственная устойчивость – устойчивость, как минимум, к изониазиду и рифампицину, является важным фактором, осложняющим течение туберкулезного процесса и отрицательно влияющим на результаты лечения [6].

В различные периоды детского возраста туберкулез имеет свои особенности, как в клиническом, так и в организационном плане [7]. В этих условиях представляется весьма актуальным изучение современных эпидемиологических и клинических особенностей туберкулеза у детей и подростков.

Цель исследования: провести сравнительный анализ эпидемиологических показателей заболеваемости туберкулезом детского, подросткового и взрослого населения, изучить структуру и особенности клинического течения туберкулеза у детей и подростков Минской области.

Материалы и методы исследования. Ретроспективный анализ эпидемиологических показателей по туберкулезу в разных возрастных группах населения Минской области проводился за период 2010–2019 гг. по данным годовых отчетов. Рассчитывались интенсивные показатели на 100 тысяч населения. Определены эпидемиологические тенденции показателей заболеваемости среди взрослого, подросткового и детского населения за анализируемый период.

Изучены особенности структуры клинических форм туберкулеза органов дыхания и внелегочного туберкулеза у детей и подростков Минской области, заболевших в период 2010–2019 гг. Статистическая обработка материала проводилась с использованием программы Microsoft Office Excel 2007, Statistica 8,0. Различия между показателями считались значимыми при уровне $p < 0,05$.

Результаты исследования и обсуждение. Анализ заболеваемости туберкулезом взрослого населения Минской области за 10-летний период позволил установить тенденцию снижения данного показателя с 2010 года по 2019 год в 2,3 раза (рис. 1).

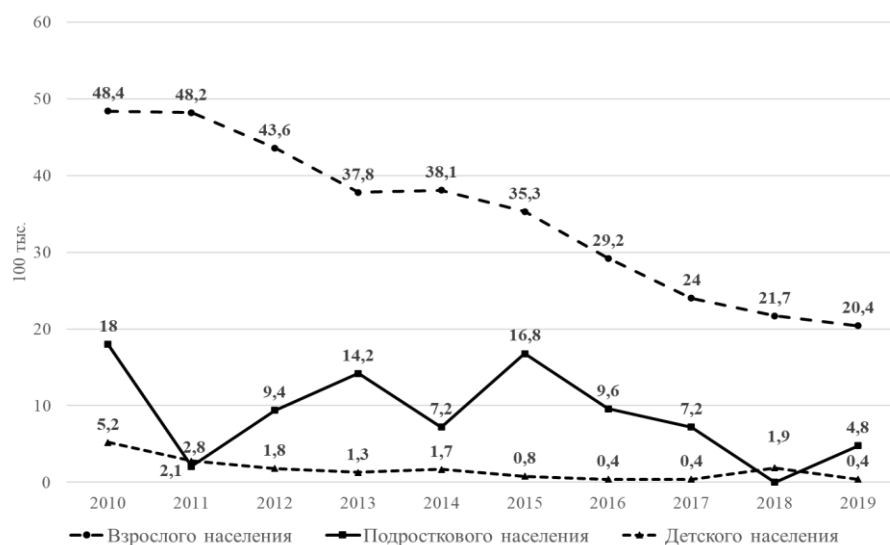


Рисунок 1 – Заболеваемость туберкулезом взрослого, детского и подросткового населения Минской области за период 2010–2019 гг. (на 100 тыс. человек)

Показатель заболеваемости туберкулезом среди подросткового населения имел тенденции снижения, характерные для аналогичного показателя среди взрослых, однако за изучаемый период отмечено две волны подъема заболеваемости: в 2013 году в 1,5 раза и в 2015 г. в 2,4 раза.

Заболеваемость туберкулезом детей снизилась за последние 10 лет с 3,2 на 100 тыс. детей до 0,4 на 100 тыс. детей к 2019 году. За анализируемый период отмечался

подъем показателя заболеваемости туберкулезом детского населения в 4,75 раза: с 0,4 на 100 тыс. детей (2017) до 1,9 на 100 тыс. детей (2018).

Важным прогностическим эпидемиологическим показателем по туберкулезу среди взрослого населения по отношению к эпидемиологическим показателям детского и подросткового населения является показатель удельного веса бактериовыделителей среди заболевших туберкулезом, который имел рост почти в 2 раза за анализируемый период на фоне снижения общей заболеваемости туберкулезом в регионе (рис. 2).

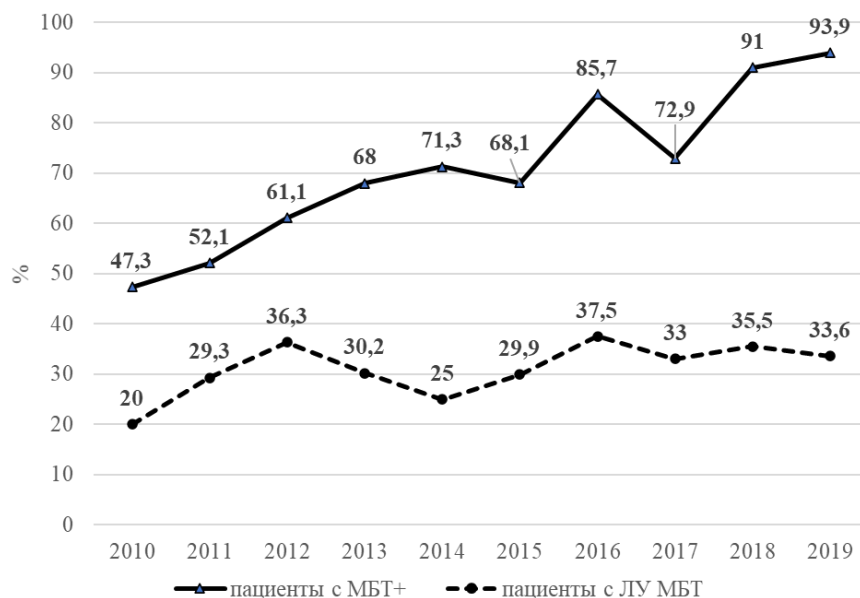


Рисунок 2 – Удельный вес пациентов с бактериовыделением и с лекарственно-устойчивыми формами

Данный контингент пациентов создает резервуар туберкулезной инфекции, представляющий наибольшую опасность для детей и подростков. Впервые инфицированные микобактериями туберкулеза и контактирующие с пациентом с туберкулезом дети и подростки – это основные группы риска по заболеванию туберкулезом. Риск заболевания туберкулезом инфицированных детей в современных условиях в 5–7 раз выше, чем неинфицированных [6]. Особую опасность для детей и подростков представляют взрослые с туберкулезом, выделяющие лекарственно-устойчивые (ЛУ) микобактерии туберкулеза. При устойчивости микобактерий туберкулеза к противотуберкулезным препаратам с высокой активностью, к которым относится рифампицин и изониазид, проведение химиопрофилактики у детей и подростков не даст должного эффекта. Удельный вес таких пациентов за последние 10 лет также увеличился в 1,7 раза (рис. 2).

Общепризнанным является тот факт, что уровень инфицированности детей и подростков определяет высокий потенциал заболевания туберкулезом всех возрастных групп населения. Наибольшей опасности инфицирования микобактериями туберкулеза и заболевания подвергаются дети, проживающие в условиях тесного контакта с пациентами с бактериовыделением, особенно с пациентами, имеющими лекарственно-устойчивый туберкулез. Число детей и подростков, проживающих в очаге туберкулезной инфекции с бактериовыделением, за изучаемый период снизилось с 248 человек в 2010 году до 149 человек в 2019 году, т.е. в 1,6 раза (табл.). Однако при этом, удельный вес детей и подростков, проживающих в очаге туберкулезной инфекции с лекарственной устойчивостью микобактерий туберкулеза, сохранился на высоком уровне на протяжении последних 10 лет, а в 2019 году даже увеличился до 71,2% (табл.).

Таблица – Абсолютное число и удельный вес детей и подростков, проживающих в очагах туберкулезной инфекции с бактериовыделением и с лекарственной устойчивостью

туб. очаг	годы										
	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	
Абсолютное число детей и подростков, проживающих в очагах с бактериовыделением	248	286	287	295	221	183	183	184	185	149	
Абсолютное число детей и подростков, проживающих в очагах с лекарственной устойчивостью микобактерий туберкулеза	167	151	181	184	129	120	113	115	130	106	
Удельный вес детей и подростков, проживающих в очагах с лекарственной устойчивостью микобактерий туберкулеза	67,3	52,7	63,0	67,8	58,3	65,5	61,7	62,5	70,2	71,2	

В развитии вторичного туберкулеза большая роль отводится эндогенной реактивации первичной туберкулезной инфекции, особенно в условиях возможности высокой частоты экзогенного реинфицирования микобактериями туберкулеза при проживании в очагах туберкулезной инфекции. За период 2014–2017 гг. в Минской области было выявлено 39 детей с самоизлеченным туберкулезом. Остаточные посттуберкулезные изменения (кальцинаты) в легких и внутригрудных лимфатических узлах у детей выявлялись при рентгенологическом обследовании, которое проводилось по поводу положительной или гиперергической реакции на кожный иммунологический тест с Диаскинтестом. Реакция на Диаскинтест свидетельствовала о сохранении активности туберкулезной инфекции при «самоизлеченном» первичном туберкулезе и возможности ее реактивации с развитием вторичного туберкулеза у детей и подростков.

За последние 10 лет в Минской области заболело туберкулезом 32 ребенка и 39 подростков. Средний возраст заболевших туберкулезом составлял 13,6 лет. Значимого различия по полу у пациентов не отмечалось: 58% (41 пациент) составляли мальчики и 42% (30 пациентов) – девочки. Среди заболевших туберкулезом преобладали сельские жители, составляя 65% (46 пациентов). Из детей, проживающих в очаге туберкулезной инфекции, заболело только 11 детей (16%), что, несомненно, обусловлено возможностью проведения в Минской области изоляции детей от заболевших туберкулезом взрослых в Староборисовскую школу-интернат.

Анализ структуры клинических форм туберкулеза у заболевших туберкулезом в период 2010–2019 гг. детей и подростков определил преобладание туберкулеза органов дыхания – 69% (49 пациентов) над внелегочным туберкулезом 31% (22 пациента).

У детей внелегочный туберкулез регистрировался чаще, составляя 18 случаев (56,3%), против 14 случаев (63,7%) туберкулеза органов дыхания. Среди внелегочных локализаций туберкулеза у детей более половины случаев приходилось на туберкулез периферических лимфатических узлов – 61%, второе место занимал костно-суставной туберкулез – 27,7%, который в 60% регистрировался у детей раннего возраста (рис. 3).

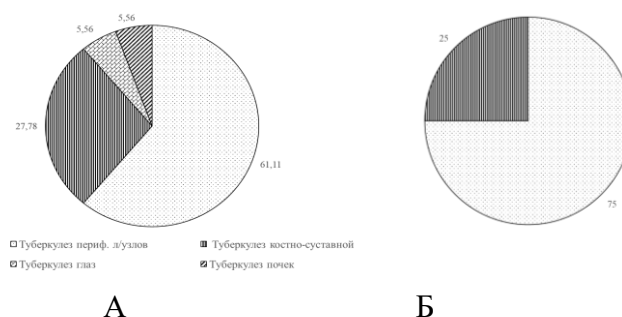


Рисунок 3 – Структура клинических форм внелегочного туберкулеза у детей (А) и подростков (Б) (%)

В структуре туберкулеза органов дыхания у детей вторичный туберкулез (очаговый и инфильтративный) занимал почти одинаковую долю (43%) по сравнению с первичным туберкулезом (первичным туберкулезным комплексом и туберкулезом внутригрудных лимфатических узлов) – 57%, что указывает на отмечаемый в последнее время отрицательный патоморфоз детского туберкулеза, который должен быть представлен только первичными формами заболевания (рис. 4).

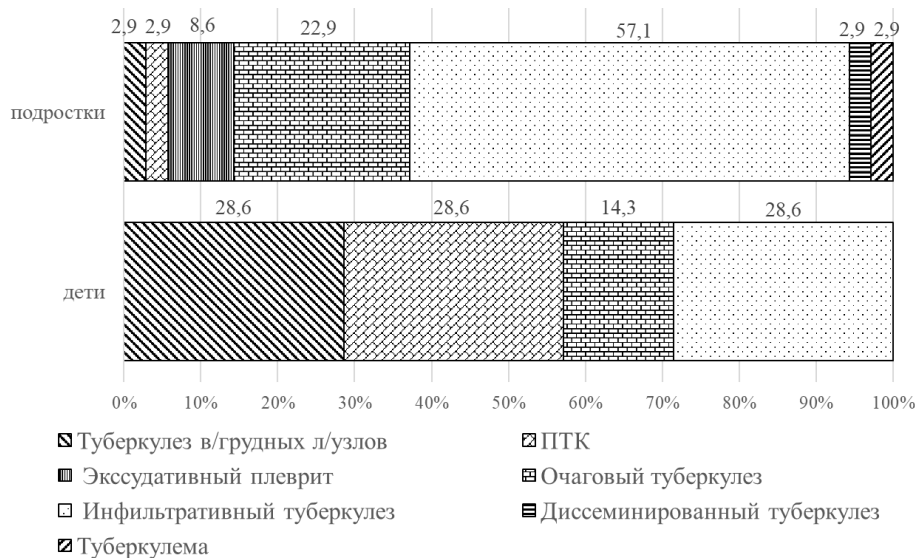


Рисунок 4 – Структура клинических форм туберкулеза органов дыхания у детей и подростков (%)

Туберкулез органов дыхания у подростков характеризовался преобладанием инфильтративной формы – 57% (рис. 4). У всех пациентов инфильтративный туберкулез протекал с распадом и бактериовыделением, у 27% из них – с лекарственной устойчивостью микобактерий туберкулеза к противотуберкулезным препаратам. Клиническое течение очагового туберкулеза у 50% подростков сопровождалось также бактериовыделением с лекарственной устойчивостью микобактерий туберкулеза к противотуберкулезным препаратам. У двух подростков на фоне первичного инфицирования развивался первичный туберкулез, который проявлялся первичным туберкулезным комплексом и туберкулезом внутригрудных лимфатических узлов.

Выводы:

1. Эпидемиологическая ситуация по туберкулезу на современном этапе среди детей и подростков, несмотря на снижение заболеваемости за последние 10 лет во всех возрастных группах, остается напряженной с учетом высокого уровня бактериовыделителей среди взрослого населения и увеличения удельного веса пациентов с лекарственной устойчивостью микобактерий туберкулеза к противотуберкулезным препаратам.

2. Потенциал инфицирования детей и подростков лекарственно-резистентными штаммами микобактерий туберкулеза в Минском регионе очень велик, и за последние 10 лет продолжает неуклонно увеличиваться доля детей, проживающих в очагах туберкулезной инфекции с лекарственной устойчивостью (свыше 70%).

3. Установлен отрицательный патоморфоз детского туберкулеза, который проявляется регистрацией почти у половины заболевших (43%) детей вторичных форм заболевания.

4. Для определения сохраняющейся активности туберкулезного самоизлеченного процесса при формировании кальцинации у детей из очагов туберкулезной инфекции

показано проведение Диаскинтеста, а в случае гиперергической реакции на Диаскинтест – проведение противотуберкулезного лечения с учетом лекарственной устойчивости микобактерий туберкулеза к противотуберкулезным препаратам у пациента-источника.

Литература

1. Астровко, А.П. Анализ структуры множественно лекарственно-устойчивых форм туберкулеза и эффективности их лечения у пациентов с сочетанной ВИЧ-инфекцией / А.П. Астровко // Рецепт. – 2017. – № 1. – С. 38–46
2. Гуревич, Г.Л. Эпидемиология туберкулеза и противотуберкулезная служба Беларуси / Г.Л.Гуревич, Е.М. Скрягина, О.М. Калечиц, А.П. Астровко, В.Я. Кралько, Д.А. Климук, А.Ф. Белько, Е.Л. Бобрукевич // Современные направления развития респираторной медицины и фтизиатрии: сборник научных трудов Первого съезда фтизиатров и пульмонологов Республики Беларусь., Минск, 17– 18 мая 2018 г. – Минск, 2018. – С. 77–84.
3. Мотанова, Л.Н. Эпидемиология туберкулеза и современные подходы к усовершенствованию противотуберкулезных мероприятий среди подростков / Л.Н. Мотанова, С.Н. Власенко // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2008. – №.4. – С. 17–21.
4. Овсянкина, Е.С. Туберкулез у подростков в Москве: эпидемиологическая ситуация и проблемы / Е.С. Овсянкина, Л.Б. Стахеева // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2007. – № 6. – С. 29–31.
5. Сафарян, М.Д. Прогнозирования риска развития лекарственной устойчивости возбудителя у больного легочным туберкулезом / М.Д. Сафарян [и др.] // Проблемы туберкулеза и болезней легких. – 2008. – № 9. – С. 40 – 43.
6. Скрягина, Е.М. Разработка эффективных режимов лечения туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью с использованием новых лекарственных препаратов у лиц младше 18 лет. / Е.М. Скрягина // Рецепт. – 2017. – № 1. – С. 88–99.
7. Туберкулез у детей и подростков: Руководство / под ред. О.И. Король, М.Э. Лозовский – СПб: Питер, 2005 – 432 с.
8. WHO, Global tuberculosis report 2015. – WHO Mdea Centre 2015, Vol 126.

MODERN EPIDEMIOLOGICAL AND CLINICAL ASPECTS OF TUBERCULOSIS IN CHILDREN AND ADOLESCENTS OF THE MINSK REGION

Pozdnyakova A.S.

*Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education,
Minsk, Belarus*

Summary. The article presents a comparative analysis of the incidence of tuberculosis in children, adolescents and adults of the Minsk region for the ten-year period 2010–2019. The structure and features of tuberculosis in children and adolescents at the present stage were also studied. It was found that with a decrease in the overall incidence of tuberculosis, the incidence of children and adolescents, there is an increase in the proportion of patients with bacterial excretion and patients who secrete mycobacterium with drug resistance, what creates a large and dangerous reservoir of tuberculosis infection for children. The study of the structure of clinical forms of tuberculosis allowed us to establish the prevalence of extrapulmonary forms of the disease in children, respiratory tuberculosis in adolescents, which was accompanied by decay and bacterial release in 57% cases, and drug-resistant types in 27% cases. A negative pathomorphosis of childhood tuberculosis has been established, which is manifested by the registration of almost half of the patients (43%) with secondary forms of the disease.

Keywords: tuberculosis, children, adolescents, Mycobacterium tuberculosis, drug resistance.

Поступила 06.11.2020

АКТУАЛЬНЫЕ ВОПРОСЫ ПРОТИВОВИРУСНОЙ ТЕРАПИИ ВРОЖДЕННОЙ ЦИТОМЕГАЛОВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ

Симаченко О.В., Девялтовская М.Г.

*ГУ «Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя»,
г. Минск, Республика Беларусь*

Резюме. В статье рассмотрены особенности этиотропного лечения врожденной цитомегаловирусной инфекции. Авторы обращают внимание на основные показания к назначению противовирусных препаратов. Учитывая токсичность терапии, лечение необходимо назначать тщательно взвесив ожидаемый эффект и возможность развития побочных реакций. Ни один из используемых препаратов не зарегистрирован для использования у новорожденных. Литературный обзор освещает эффективность и научную обоснованность назначения этих лекарственных средств.

Ключевые слова: цитомегаловирусная инфекция, внутриутробная инфекция, лечение, противовирусный, новорожденный.

Введение. Цитомегаловирусная (ЦМВ) инфекция на сегодняшний день является самой распространенной среди новорожденных. Она может быть врожденной и приобретенной. Данные о заболеваемости врожденной ЦМВ в различных регионах разнятся и составляют от 0,2 до 2,2% новорожденных [1]. Это связано не только с различной распространенностью инфекции, но и с особенностями диагностики, регистрации и учета выявленных случаев. Известно, что во время беременности может возникать как первичная ЦМВ инфекция, так и активизация ранее приобретенной. Кроме того вирус может сохраняться длительное время в биологических жидкостях инфицированных людей, преимущественно у детей [2].

Внутриутробное инфицирование реализуется в 30–70% случаев при первичной инфекции матери и лишь в 0,5–2% при реактивации. Инфекция у иммунокомпетентных новорожденных чаще протекает бессимптомно в латентной форме, однако примерно у 10–15% младенцев развивается активная форма инфекции с преимущественным поражением нервной системы, слуха и зрения. Кроме того, у 10% новорожденных развиваются поздние последствия ЦМВ-инфекции в большинстве случаев в виде нейросенсорной тугоухости, редко – когнитивных расстройств, ретинита. Имеет значение время внутриутробного инфицирования, так при заражении в первом триместре беременности активная форма инфекции встречается у 50% новорожденных [2, 3].

Показания к этиотропной терапии. Диагноз врожденной ЦМВ инфекции устанавливается на основании обнаружения вируса до 21 дня жизни новорожденного [4, 5]. Этиотропная терапия назначается младенцам с различными проявлениями ЦМВ-болезни, поражением ЦНС, нейросенсорной тугоухостью, хореоретинитом. До решения вопроса о назначении этиотропных препаратов наряду с клиническим осмотром следует провести ряд дополнительных лабораторных и инструментальных исследований. Для оценки поражения ЦНС необходимо провести ультразвуковое исследование (УЗИ), рентгеновскую компьютерную томографию головного мозга. УЗИ необходимо осуществлять в динамике, что позволит объективно оценить такие изменения как кальцификаты, венрикуломегалия, псевдокисты или лентикюлостриарная васкулопатия. Кроме того, всем пациентами с симптомами поражения ЦНС, а также тем, у кого были обнаружены изменения на УЗИ головного мозга, необходимо проводить магнитно-резонансную томографию, что позволит выявить полимикрогирию, дисплазию гиппокампа, мозжечка и поражения белого вещества, которые трудно обнаружить с помощью ультразвука [6].

Обязательными является офтальмологическое обследование для выявления хориоретинита и аудиологическое – для оценки слуха. Лабораторные тесты включают в себя общий и биохимический анализ крови для выявления тромбоцитопении, нарушений функции печени.

В настоящее время во всем мире для лечения ЦМВ-инфекции у детей используется три противовирусных препарата: ганцикловир (GCV)/валганцикловир (val-GCV), фоскарнет (FOS) и цидофовир (CDV). Следует отметить, что ни один из них официально не зарегистрирован для использования у новорожденных.

Наиболее изученными и широко используемыми препаратами на сегодняшний день для лечения врожденной ЦМВ-инфекции являются ганцикловир и его L-валиловый сложный эфир и пролекарство – валганцикловир.

С момента первого применения ганцикловира еще в конце 1980-х гг. до настоящего времени было проведено много исследований, доказывающих эффективность данного препарата у пациентов с ЦМВ-инфекцией при поражении центральной нервной системы.

В 2003 году Кимберлин и др. опубликовали данные рандомизированного исследования, в котором доказали положительный эффект лечения ганцикловиром детей с нейросенсорной тугоухостью, вызванной ЦМВ-инфекцией. Дети, получавшие ганцикловир парентерально 6 мг/кг два раза в день в течение 6 недель, имели улучшение или отсутствие отрицательной динамики слуха в 84% через 6 месяцев; в контрольной группе, не получавшей препарат, – только 59% ($p=0,06$) [7]. Кроме того, в этом исследовании у пролеченных пациентов показатели нервно-психического развития в 6 и 12 месяцев были значительно лучше по сравнению с контрольной группой ($p=0,007$), что оценивалось по тестам развития Денвера [8]. Однако данное испытание показало, что 6-ти недельная терапия является недостаточной: ее эффект ослабевает к двум годам жизни. Также группа исследователей провела второе рандомизированное, контролируемое исследование, где сравнивались 6-недельный и 6-месячный курсы терапии [9]. В данном исследовании пациенты получали пероральный препарат валганцикловир в дозе 16 мг/кг два раза в день вместо парентерального ганцикловира. В результате исследования было установлено отсутствие значимых различий в обоих случаях при оценке результата в 6 и 12 месяцев [10]. Однако, в случае более продолжительного курса лечения, аудиологические данные в двухлетнем возрасте были значительно лучше. Помимо пациентов с неврологическими проявлениями, потерей слуха и хореоретинитом, в нескольких исследованиях описывается успешное применение GCV для лечения других проявлений врожденной ЦМВ [11–13].

Ганцикловир

Ганцикловир или 9 – [(1,3, -дигидрокси-2-пропокси) метил] гуанин (DHPG), представляет собой ациклический аналог нуклеозида гуанозина. Способен подавлять все вирусы герпеса, в основном ЦМВ. Химическая структура аналогична ацикловиру (ACV), который активен *in vivo* только против простого герпеса и Varicella zoster вируса. Для достижения противовирусной активности GCV проходит внутриклеточное фосфорилирование, которое начинается с превращения в ганцикловир 50-монофосфат вирусной киназой, фосфотрансферазой, кодируется геном ЦМВ UL97 [14]. В последствии клеточные киназы катализируют образование дифосфата и трифосфата GCV, которые создают в 10 раз более высокие концентрации в клетках, инфицированных ЦМВ, по сравнению с неинфицированными. После высвобождения пирофосфата GCV монофосфат внедряется в конец растущей вирусной ДНК, что замедляет репликацию вируса. Кроме того, GCV трифосфат является недостаточным субстратом для удлинения цепи, что также приводит к нарушению синтеза вирусной ДНК [15]. Биодоступность GCV при пероральном приеме очень низкая и составляет

около 5%, необходимая подавляющая концентрация препарата достигается только при внутривенном введении.

Val-GCV обладает хорошей биодоступностью при пероральном приеме. После перорального приема val-GCV быстро расщепляется эстеразами в стенке кишечника и печени с образованием активных форм GCV.

Фармакокинетический профиль GCV и val-GCV у младенцев и детей оценивали во многих исследованиях с использованием различных дозировок [16–19]. Наиболее оптимальной схемой терапии на сегодняшний день, где предложенные режимы дозирования ганцикловира и валганцикловира одинаковы по уровню концентрации лекарственного вещества в плазме крови, является введение GCV 5–6 мг/кг в разовой дозе два раза в сутки в/в или val-GCV 15–18 мг/кг перорально 2 раза в день.

Ганцикловир выпускается во флаконах для внутривенного введения по 500 мг. Его необходимо растворить в физиологическом растворе и вводить медленно в течение часа в рабочей концентрации от 2 до 10 мг/мл каждые 12 часов. Курс – 3–6 недель.

Валганцикловир выпускается в виде таблеток по 450 мг и суспензии 250 мг/5 мл. Длительность терапии – от 6 недель до 6 месяцев.

Во многих исследованиях продолжительная терапия с использованием ганцикловира на старте и последующим переходом на валганцикловир показала значительные преимущества в улучшении долгосрочного эффекта терапии. Кроме того, оральная форма val-GCV не требует инвазивного вмешательства, что снижает риск осложнений в месте постановки катетера, внутрибольничного инфицирования и позволяет детям лечиться на дому. Следует помнить, что при длительной терапии необходимо регулярно пересчитывать дозы препарата, учитывая актуальный вес ребенка.

Во время лечения обязателен контроль нейтрофилов (еженедельно до 6 недель, затем на 8-й неделе, затем ежемесячно) и трансаминаз (ежемесячно). Это связано с высокой токсичностью и миелосупрессивным действием препаратов. Из побочных эффектов наиболее часто встречается нейтропения, которая наблюдается в 40–50 % случаев и контролируется снижением дозы препарата и/или добавлением факторов роста. Реже встречаются анемия и тромбоцитопения. Другие побочные эффекты – повышение ферментов печени, гипокалиемия и почечная недостаточность встречаются редко. Все они обратимы после прекращения терапии на 3–7 дней или уменьшения дозы препарата [7, 19].

Различные долгосрочные эффекты лечения, такие как канцерогенность и нарушение репродуктивной функции, на сегодняшний день продолжают изучаться.

К сожалению, все чаще встречаются сообщения о развитии резистентности ЦМВ к GCV / val-GCV [20, 21].

Ее механизм связан с развитием мутации в гене UL97 или UL54 ДНК-полимеразы. Вирус, имеющий мутацию гена UL97, устойчив только к ганцикловиру, в то время как вирус с мутациями гена UL54 может обладать перекрестной резистентностью к другим противовирусным препаратам с аналогичным механизмом действия, и наоборот. Штаммы, устойчивые к ганцикловиру, обычно чувствительны к фоскарнету [22].

Фоскарнет

Является аналогом неорганического пирофосфата. Этот препарат подавляет активность вирусной ДНК-полимеразы за счет связывания пирофосфата и блокирования его расщепления. FOS не требует фосфорилирования и поэтому активен против киназы pUL 97 [22].

Данный препарат плохо всасывается после перорального приема, с биодоступностью всего 20%, поэтому требует только внутривенного введения. Фоскарнет переносится пациентами хуже, чем ганцикловир. Наиболее частыми побочными эффектами являются нефротоксичность и метаболические нарушения

(гипомагниемия, гипокалиемия, гипокальциемия), может вызывать расстройства мочеиспускания, парестезии. Убедительных данных о безопасности его применения у детей на сегодняшний день нет. Однако, в нескольких публикациях описываются клинические случаи удачного применения препарата у новорожденных [23, 24]. Рандомизированных контролируемых исследований у данной возрастной группы так же не проводилось.

Несмотря на это, на сегодняшний день препарат считается терапией второй линии. Рекомендуемая схема введения 60 мг/кг массы тела 3 раза/сутки в/в медленно (продолжительность инфузии не менее 2-х часов) курсом в течение 3-х недель [25].

Цидофовир

В литературе нет данных о лечении врожденной ЦМВ-инфекции цидофовиром. В настоящее время он одобрен для лечения ЦМВ ретинита пациентам при СПИДе, но в спектр его терапевтического применения также входят превентивная терапия и лечение заболеваний у инфицированных ЦМВ педиатрических пациентов с раком.

Заключение. Этиотропная терапия врожденной ЦМВ-инфекции на сегодняшний день представляет собой сложную задачу. Однако, учитывая тяжелые инвалидизирующие последствия в виде поражения ЦНС, нейросенсорной тугоухости, нарушения зрения, противовирусные препараты должны назначаться новорожденным со среднетяжелым и тяжелым течением заболевания. Клинические исследования, а также достаточный опыт применения ганцикловира и валганцикловира показали высокую эффективность данных препаратов у новорожденных.

Литература

1. Congenital cytomegalovirus infection: update on treatment / A. Khalil [et al.] // *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology*. Scientific Impact Paper No. 56. – 2017. – Vol 125(1). – P. 1–11, doi:10.1111/1471-0528.14836.
2. Kenneson, A. Review and meta-analysis of the epidemiology of congenital cytomegalovirus (CMV) infection / A. Kenneson, M.J. Cannon // *Reviews in Medical Virology*. – 2007. – Vol. 17(4). – 253–276, doi:10.1002/rmv.535.
3. Dollard, S.C. New estimates of the prevalence of neurological and sensory sequelae and mortality associated with congenital cytomegalovirus infection / S.C. Dollard, S.D. Grosse, D.S. Ross // *Reviews in Medical Virology*. – 2007. – Vol. 17. – 355–363.
4. Saliva polymerase-chainreaction assay for cytomegalovirus screening in newborns / S.B. Boppana [et al.] // *N Engl J Med*. – 2011. – Vol. 364(22). – P. 2111–2118.
5. Detection of congenital cytomegalovirus infection by real-time polymerase chain reaction analysis of saliva or urine specimens / S.A. Ross [et al.] // *J Infect Dis*. – 2014. – 210 (9) . –P. 1415–1418.
6. The MRI spectrum of congenital cytomegalovirus infection / M. Diogo [et al.] // *Prenatal Diagnosis*. – 2019. –Vol. 40. – P. 110–124, doi:10.1002/pd.5591.
7. Effect of ganciclovir therapy on hearing in symptomatic congenital cytomegalovirus disease involving the central nervous system: a randomized, controlled trial / D. W. Kimberlin [et al.] // *J Pediatr*. – 2003. – 143(1) . – P. 16–25.
8. Neurodevelopmental outcomes following ganciclovir therapy in symptomatic congenital cytomegalovirus infections involving the central nervous system / S. E. Oliver [et al.] // *J Clin Virol*. – 2009. – Vol. 46 (Suppl 4). – P. 22–26.
9. Valganciclovir for symptomatic congenital cytomegalovirus disease / D. W. Kimberlin [et al.] // *N Engl J Med*. – 2015. – Vol. 372(10). – P. 933–943.
10. Pharmacokinetic and pharmacodynamic assessment of oral valganciclovir in the treatment of symptomatic congenital cytomegalovirus disease / D. W. Kimberlin [et al.] // *J Infect Dis*. – 2008. – Vol. 197(6). – P. 836–845.
11. Ganciclovir therapy for cytomegalovirus-associated liver disease in immunocompetent or immunocompromised children / G. Nigro [et al.] // *Arch Virol*. – 1997. – Vol. 142. – P. 573–580.
12. Ganciclovir treatment in infants with cytomegalovirus infection and cholestasis / B. Fischler [et al.] // *J Pediatr Gastroenterol Nutr* . – 2002. – 34. – P. 154–157.
13. Oral ganciclovir therapy for immunocompetent infants with congenital cytomegalovirus- associated hemorrhagic or intractable enterocolitis / Nigro G [et al.] // *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. – 2010. – Vol. 50. – P.111–113.

14. Littler, E. Human cytomegalovirus UL97 open reading frame encodes a protein that phosphorylates the antiviral nucleoside analogue ganciclovir / E. Littler, A. Stuar, M.S. Chee // *Nature* . – 1992. – Vol. 358. – P. 160–162.
15. Linear single-dose pharmacokinetics of ganciclovir in newborns with congenital cytomegalovirus infections / J. M. Trang [et al.] // NIAID Collaborative Antiviral Study Group. *Clin Pharmacol Ther.* – 1993. – Vol. 53. – P. 15–21.
16. Zhou, X.J. Population pharmacokinetics of ganciclovir in newborns with congenital cytomegalovirus infection / X. J. Zhou, W. Gruber, G. Demmler // NIAID. Collaborative Antiviral Study Group. *Antimicrob Agents Chemother.* – 1996. – Vol. 40. – P. 2202–2205.
17. Treatment of symptomatic congenital cytomegalovirus infection with valganciclovir / C.F. Meine Jansen [et al.] // *J Perinatal Med.* – 2005. – Vol. 33. – P. 364–366.
18. GCV population pharmacokinetics in neonates following intravenous administration of GCV and oral administration of liquid V-GCV formulation / E.P. Acosta [et al.] // *Clin Pharmacol Ther.* – 2007. – Vol. 81. – P. 867–872.
19. Valganciclovir for symptomatic congenital cytomegalovirus disease / D.W. Kimberlin [et al.] // *N Engl J Med.* – 2015. – Vol. 372(10). – P. 933–943.
20. Multiple ganciclovirresistant strains in a newborn with symptomatic congenital human cytomegalovirus infection / E. Cristina [et al.] // *J Clin Virol* . – 2012. – Vol. 54. – P. 86–88.
21. Emergence of antiviral resistance during oral valganciclovir treatment of an infant with congenital cytomegalovirus (CMV) infection / K. Y. Choi [et al.] // *J Clin Virol* . – 2013. – Vol. 57. – P. 356–360.
22. Whitley, R. J. The use of antiviral drugs during the neonatal period / R. J. Whitley // *Clin Perinatol.* – 2012. – Vol. 39. – P. 69–81.
23. Concurrent ganciclovir and foscarnet treatment for cytomegalovirus encephalitis and retinitis in an infant with acquired immunodeficiency syndrome: case report and review / D. Zaknun [et al.] // *Pediatr Infect Dis J.* – 1997. – Vol. 16. – P. 807–811.
24. A haemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH)-like picture following breastmilk transmitted cytomegalovirus infection in a preterm infant / B. Knorr [et al.] // *J Infect Dis.* – 2007. – Vol. 39. – P. 173–176.
25. Anti-viral therapy for congenital cytomegalovirus infection: pharmacokinetics, efficacy and side effects / A. Mareri [et al.] // *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine.* – 2015 . – Vol. 29(10) . – P. 1657–1664, doi:10.3109/14767058.2015.1058774.

ISSUES OF ANTIVIRAL THERAPY FOR CONGENITAL CYTOMEGALOVIRUS INFECTION

Simachenko O.V., Devyaltovskaya M.G.

*The Republican Scientific Practical Centre “Mother and Child”,
Minsk, Belarus*

Summary. The main antiviral drugs for the treatment of congenital cytomegalovirus infection were described in the article. Particular attention is paid to the indications for the prescription of it. Because of toxicities of cytomegalovirus antivirals, consideration of their use in congenitally infected neonates must balance known risks with potential benefits. None of these drugs are registered for use in neonates. A literature search was performed to look for evidence based efficacy of these drugs administration.

Key words: cytomegalovirus infection, congenital infection, treatment, neonate, anti-viral.

Поступила 01.09.2020

ОБЪЕКТИВИЗАЦИЯ ОЦЕНКИ СТРУКТУР КОРЫ ГОЛОВНОГО МОЗГА ПЛОДА

Степанова А.В.

*ГУ «Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя»,
ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования»,
г. Минск, Республика Беларусь*

Резюме. В статье представлены нормативные процентильные таблицы для оценки глубины Сильвиевой щели, ширины парието-окципитальных борозд, а также балльной оценки созревания островковой зоны, полученные в ходе исследования нормальных плодов в сроках от 19,0 до 37,6 недель беременности. Методики объективной оценки отдельных борозд и извилин предоставляют возможность выявления самых выраженных аномалий развития коры головного мозга во втором триместре, поэтому можно рекомендовать включение их оценки в протоколы скринингового ультразвукового исследования плода во втором и третьем триместре с использованием разработанных нами региональных нормативов.

Ключевые слова: беременность, плод, кора головного мозга, ультразвуковое исследование, пренатальная диагностика.

Введение. Развитие головного мозга человека является сложным процессом, подверженным влиянию различных факторов, под воздействием которых могут возникнуть нарушения и структуры, и функции. Так как эта область регулирует работу всех органов и систем, изучение ее строения в норме и патологии становится важнейшей задачей специалистов пренатальной диагностики.

Отдельную группу врожденной патологии центральной нервной системы представляют пороки развития конечного мозга как следствие нарушения миграции и дифференцировки нервных клеток: гетеротопии, микро- и полигирии, макрогирия, агирия, микроцефалия, макроцефалия.

При патологии этой области отмечается широкая вариабельность клинических проявлений. Так, до 40% эпилепсии, резистентной к антиэпилептическим препаратам, связано с мальформациями коры головного мозга [1]. Полимикрогирия характеризуется судорогами, умственной отсталостью, проблемами моторики и кормления, изолированной задержкой развития речи [2]. Дети с лиссэнцефалией имеют проблемы с кормлением и глотанием, страдают нарушениями тонуса мышц. В подавляющем большинстве случаев лиссэнцефалия также проявляется эпилептическими припадками и выраженной умственной отсталостью [3].

Долгое время пренатальная оценка патологических состояний коры головного мозга плода считалась возможной лишь в третьем триместре беременности [4, 5].

Однако по данным анатомических исследований выявлено, что кора головного мозга остается гладкой до 14–16 недель беременности, далее появляются борозды медиальной поверхности полушарий головного мозга и Сильвиева щель [6, 7]. После широкого внедрения магнитно-резонансной томографии в пренатальную диагностику были представлены исследования, указывающие на определение вышеназванных борозд с помощью данного метода к 18–20 неделям беременности [8, 9].

Усовершенствование ультразвуковых аппаратов, появление новых методик исследования позволило сместить сроки изучения некоторых кортикальных структур из третьего во второй триместр беременности. Значимость этой проблемы показывает появление в последнее время большого количества публикаций, посвященных этой теме, в разных странах. Однако эти работы носят разноплановый характер, используют различные методики, также отличаются и результаты, полученные в этих работах.

В предпринятом ранее исследовании мы изучили закономерности развития наиболее доступных для изучения борозд и извилин плода, определили методики для их изучения [10].

Цель работы: разработать региональные процентильные таблицы нормальных значений глубины Сильвиевой щели, ширины парието-окципитальных борозд, а также балльной оценки созревания островковой зоны для определенного срока беременности с целью введения оценки борозд и извилин в структуру обязательного пренатального скрининга 2–3 триместра.

Материалы и методы исследования. Объектом исследования являлись плоды беременных женщин, проходивших ультразвуковое исследование в УЗ «1-я ГКБ» г. Минска в период с сентября 2017 года по октябрь 2018 года.

Для дальнейшего изучения были отобраны результаты исследования плодов беременных в сроках с 19 недель 0 дней до 37 недель 6 дней, проходивших стационарное лечение по акушерским показаниям. Все женщины были обследованы однократно.

Критериями исключения являлись: невозможность установления точного срока беременности, задержка внутриутробного развития плода, многоплодная беременность, врожденные пороки развития плода, маркеры хромосомных аномалий, болезни нарушения обмена у женщины, а также другие состояния с возможным влиянием на рост и развитие плода.

Мы сформировали 19 групп для каждой недели беременности с 19-й по 37-ю. В каждую группу включили по 30 исследований плодов беременных соответствующего срока. Группа с 19 недель до 19 недель 6 дней определялась как одна с названием «19 недель», группа с 20 недель до 20 недель 6 дней определялась как «20 недель» и т.д.

Исследования проводились на ультразвуковых аппаратах «Sonoline X500» производства компании Siemens Medical Co., Германия, «UGEO H60–RUS» производства компании Samsung Medison Co, Корея с использованием конвексного датчика с частотой 2–8 МГц.

Ультразвуковое обследование каждой беременной женщины включало изучение органов и систем плода, включенных в обязательный протокол скринингового исследования и фетометрию (измерение бипариетального размера и окружности головы, окружности живота и длины бедренной кости). Показатели оценивались по процентильным таблицам Hadlock, заложенным в базу данных ультразвукового аппарата.

Нейровизуализация головного мозга плода, кроме изучения структур, подлежащих исследованию по протоколам ультразвуковой диагностики, включала в себя оценку борозд и извилин, выявление которых возможно в наиболее ранние сроки, а именно измерение глубины Сильвиевой щели, ширины парието-окципитальных борозд и балльную оценку созревания островковой зоны, начиная с 19 недель беременности.

Глубина Сильвиевой щели определялась как расстояние между «плато»-образной линией, очерчивающей «островок», и внутренней пластинкой теменной кости в стандартном аксиальном скане, который включает в себя обязательную визуализацию полости прозрачной перегородки, обводную цистерну, третий желудочек и ножки мозга. В том же срезе нами оценивался процесс созревания островковой зоны. Так, 0 баллов соответствовало углу более 90 градусов, 2 балла – прямому углу между каудальной и верхней стенками островковой зоны, а 1 балл – промежуточному значению угла. После достижения прямого угла между верхней и каудальной стенками островковой зоны проводилась оценка изгиба линии внутрь островка. В процессе роста полностью созревшая височная доля перекрывает всю заднюю половину островка (передняя половина перекрывается за счет роста лобной доли), этому состоянию соответствовало значение в 10 баллов, при перекрытии $\frac{3}{4}$ задней половины – 8 баллов,

при перекрытии $\frac{1}{2}$ – 6 баллов, и соответственно при перекрытии $\frac{1}{4}$ – 4 балла. Промежуточные состояния оцениваются нечетным числом баллов. При измерении ширины парието-окципитальных борозд использовали аксиальную плоскость сканирования, находящуюся выше стандартной для измерения бипариетального размера головного мозга. В этой плоскости борозда определяется как треугольник с основанием, расположенным на срединной линии и вершиной, направленной в сторону теменной кости. Ширина борозд определялась как расстояние, соединяющее противоположные вершины ромба, получающегося из двух треугольных парието-окципитальных борозд.

Данные, полученные в ходе ультразвукового исследования, не характеризовались нормальным Гауссовым распределением во всех группах, поэтому были представлены как медиана, 5-й, 25-й, 75-й и 95-й процентиля. Весь статистический анализ проводился на персональном компьютере с помощью статистических пакетов Excel, Statistica 8.0.

Результаты исследования и обсуждение. В ходе исследования структур коры головного мозга плода было отобрано 570 женщин с нормально протекавшей беременностью, при ультразвуковом исследовании структур коры головного мозга плода были измерены глубина Сильвиевой щели, ширина парието-окципитальных борозд и оценена степень оперкуляризации островковой зоны.

Данные, полученные при исследовании глубины Сильвиевой щели, имели следующее процентильное распределение в зависимости от срока беременности (таблица 1).

Таблица 1 – Процентильное распределение глубины Сильвиевой щели с 19 до 37 недель беременности

Срок беременности (недели)	5 %	25 %	50 %	75 %	95 %
19	4,00	5,00	5,45	6,00	6,70
20	5,00	5,50	6,00	6,60	7,30
21	5,30	5,90	6,35	6,80	7,90
22	5,70	6,20	6,70	7,60	8,70
23	6,00	6,50	7,00	8,00	9,50
24	6,00	7,30	7,60	8,60	9,70
25	6,30	7,20	7,65	8,30	9,80
26	6,90	8,00	8,55	9,50	10,80
27	7,30	7,90	8,85	9,90	11,60
28	7,60	8,40	9,00	9,70	11,40
29	8,00	8,70	9,35	10,60	11,10
30	8,40	9,00	9,65	10,00	11,30
31	8,30	9,00	9,55	10,50	11,00
32	8,80	9,00	10,00	10,60	12,00
33	9,00	9,50	10,15	11,00	12,00
34	9,20	9,60	10,10	11,00	12,60
35	9,50	10,00	10,95	11,50	13,20
36	9,50	10,00	10,85	11,70	14,00
37	9,60	10,70	12,00	13,00	15,70

По результатам исследования визуализация Сильвиевой щели возможна у всех плодов, начиная с 19 недель беременности. Значения ее глубины плавно увеличиваются с ростом срока беременности, также увеличивается и размах колебаний

между 5-м и 95-м процентилем, что отражает индивидуальные особенности созревания островковой зоны за счет роста височной доли.

При анализе связи между сроком беременности и глубиной Сильвиевой щели выявлена прямая линейная зависимость с высокой степенью корреляции. Для изучения связи был использован непараметрический метод Спирмена, так как данные не соответствовали требованиям нормального распределения. Коэффициент корреляции, полученный методом Спирмена, составил 0,85 при $p=0,00$ и доверительном интервале коэффициента корреляции – 0,83–0,87.

Для оценки оперкуляризации, или созревания островковой зоны мы использовали методику для оценки ее каудальной части, изменения которой происходят с увеличением срока беременности за счет роста теменной доли. Оказалось, что определение степени оперкуляризации не стоит начинать ранее 20 недель беременности, так как у всех плодов в 19 недель процесс созревания оценивался в «0» баллов. Наиболее быстрый темп прироста баллов отмечался начиная с 25 недели беременности. При исследовании этой области мы наблюдали тупой угол между задней и верхней сторонами островковой зоны в сроках с 19 до 24 недель беременности, с 22 недели беременности начинал выявляться прямой угол, значение угла 90° можно было наблюдать у плодов до 25 недель беременности. Представляем процентильное распределение балльной оценки степени созревания зоны островка (таблица 2).

Таблица 2 – Процентильное распределение степени созревания островковой зоны

Срок беременности (недели)	5 %	25 %	50 %	75 %	95 %
19	0	0	0	0	0
20	0	0	1	1	1
21	0	1	1	1	1
22	0	1	1	2	2
23	0	2	2	3	3
24	1	2	2	3	3
25	2	2	2	3	3
26	3	3	4	4	5
27	4	5	5	6	6
28	4	5	6	7	7
29	4	5	6	6	7
30	4	5	6	7	8
31	5	6	7	7	7
32	5	6	7	7	8
33	5	6	7	7	8
34	6	7	7	8	9
35	6	7	8	9	9
36	6	7	8	9	10
37	7	9	10	10	10

При анализе связи между сроком беременности и степенью созревания островковой зоны выявлена прямая линейная зависимость с высокой степенью корреляции. Для изучения связи был использован непараметрический метод Спирмена, так как данные не соответствовали требованиям нормального распределения. Коэффициент корреляции, полученный методом Спирмена, составил 0,94 при $p=0,00$ и доверительном интервале коэффициента корреляции – 0,93–0,97.

Оценку ширины парието-окципитальных борозд мы проводили до 30 недель беременности. После этого срока вершина треугольника с каждой стороны определяется в виде линии, продолжающейся в глубину мозгового вещества, которая становится более длинной с ростом срока гестации. Так как в третьем триместре происходит активное созревание всех структур головного мозга, и ультразвуковая картина приобретает сложный вид, то качество визуализации вершины парието-окципитальной борозды значительно снижается, и они все более напоминают прямую линию. Ширину парието-окципитальных борозд мы оценивали по собственной модифицированной методике [10], и было получено следующее процентильное распределение ее значений для каждой недели беременности (таблица 3).

Таблица 3 – Процентильное распределение ширины парието-окципитальных борозд

Срок беременности (недели)	5 %	25 %	50 %	75 %	95 %
19	3,30	3,60	4,40	4,80	6,30
20	3,70	5,20	5,75	6,30	7,70
21	5,10	6,00	6,90	8,00	10,10
22	5,60	6,50	8,45	9,30	11,80
23	7,50	9,00	9,50	10,40	12,90
24	9,00	9,30	10,60	13,20	14,10
25	9,60	11,20	12,05	13,30	15,70
26	11,60	13,00	14,45	15,40	17,70
27	13,80	14,50	17,15	18,40	19,20
28	13,60	15,80	17,40	19,40	22,10
29	15,50	16,90	18,75	20,80	24,60
30	17,50	20,20	22,55	24,40	26,30

Из представленных данных можно видеть, что глубина парието-окципитальных борозд значительно увеличивается за 12 недель – с 19 по 30. Однако, в отличие от развития Сильвиевой щели, рост парието-окципитальных борозд имеет достаточно плавный вид без значительного прироста колебаний внутри каждой недели беременности.

При анализе связи между сроком беременности и шириной парието-окципитальных борозд была выявлена прямая линейная зависимость с высокой степенью корреляции. Для изучения связи был использован непараметрический метод Спирмена, так как данные не соответствовали требованиям нормального распределения. Коэффициент корреляции, полученный методом Спирмена, составил 0,95 при $p=0,00$ и доверительном интервале коэффициента корреляции – 0,94–0,96.

Заключение. Оценивая данные, полученные в ходе оценки структур коры головного мозга плода, в первую очередь хочется отметить, что все изучаемые нами

борозды достаточно легко оценивать в сроки, начиная со второго планового ультразвукового исследования. Уже с 19 недель мы визуализировали Сильвиеву и парието-окципитальную борозды во всех случаях. Причем не требовалось значительных усилий по их выведению, так как оценка производилась в срезах, используемых при скрининге для оценки структур головного мозга плода, и соответственно практически не влияло на время исследования. Нельзя не признать, что знание нормального ультразвукового строения кортикальной области, сроков появления различных структур, а также разработанные нами региональные нормативные таблицы для их объективной оценки дают возможность выявления самых выраженных аномалий развития коры головного мозга во втором триместре, оставляя время для уточнения диагноза, пренатального консультирования, выбора места и тактики родоразрешения, а также дальнейшего ведения новорожденного.

Литература

1. Guerrini, R. Epilepsy and Malformations of the Cerebral Cortex / R. Guerrini, F. Sicca, L. Parmeggiani // *Epileptic Disord.* – 2003. – Sep 5 (2). – P. 9–26.
2. Jansen, A. Genetics of the Polymicrogyria Syndromes / A. Jansen, E. Andermann // *J Med Genet.* – 2005. – № 42. – P. 369–378.
3. Genetic and Clinical Aspects of Lissencephaly / Verloes A. [et al] // *Rev Neurol.* – 2007. – №163 (5). – P. 533–547.
4. Lissencephaly type I / Blaas H.G. [et al.] // <http://www.thefetus.net/page.php%3Fid%3D125>.
5. McGahan, J.P. Cerebral malformations., Diagnostic Imaging of Fetal Anomalies / J.P. McGahan, G. Pilu, D.A Nyberg // Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia, PA. – 2003. – P. 221–290.
6. Volpe, J.J. Neuronal proliferation, migration, organization and myelination. In *Neurology of the Newborn* / Volpe JJ (ed.). // W. B. Saunders: Philadelphia, PA. – 2008. – P. 43–90.
7. Ronan, L From genes to folds: a review of cortical gyrification theory / L. Ronan, P.C. Fletcher // *Brain Struct Funct.* – 2015. – vol.220, № 5. – P. 2475–2483.
8. Fetal brain MR imaging / Girard N [et al.] // *Magn Reson Imaging Clin N Am.* – 2001. – № 9. – P.19–56.
9. Levine, D Cortical maturation in normal and abnormal fetuses as assessed with prenatal MR imaging / D. Levine, P.D. Barnes // *Radiology.* -1999. – № 210. -P. 751–758.
10. Степанова, А.В. Возможности оценки борозд головного мозга во время рутинного ультразвукового исследования плода / Степанова А.В. // *Медицинские новости.* – 2018. – № 11. – С. 36–39.

PRACTICAL ASSESSMENT OF THE FETAL CEREBRAL CORTEX

Stsiapanova A.

*Republican Scientific Practical Centre “Mother and Child”,
Belarusian Medical Academy of Post-Graduate Education,
Minsk, Belarus*

Summary. The article presents normative percentile tables for assessment of the Sylvian fissure depth, the width of the parieto-occipital fissure and the degree of maturation of the insular zone, obtained during the study of normal fetuses at the time from 19,0 to 37,6 weeks. Methods of objective assessment of several fissures provide an opportunity to identify the most gross anomalies of the development of the brain cortex in the second trimester, therefore, we can recommend including their evaluation in the protocols of ultrasound screening of the fetus in the second and third trimester using regional standards.

Key words: pregnancy, fetus, brain cortex, ultrasound examination, prenatal diagnostic.

Поступила 05.10.2020

МАТЕМАТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ ТЯЖЕСТИ СОСТОЯНИЯ НЕДОНОШЕННЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ СО СРОКОМ ГЕСТАЦИИ МЕНЕЕ 30 НЕДЕЛЬ

Улезко Е.А.¹, Тырсин А.Н.², Остроушко Д.В.¹,
Свирская О.Я.¹, Санковец Д.Н.¹

¹ГУ «Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя»,
г. Минск, Республика Беларусь

²Уральский энергетический институт Уральского федеративного университета
имени первого Президента России Б.Н.Ельцина,
г. Екатеринбург, Россия

Резюме. Целью исследования является разработка статистически достоверного метода оценки степени тяжести состояния недоношенных новорожденных. За основу была взята модель бинарной логистической регрессии. В качестве оценки степени тяжести новорожденного была использована вероятность его отнесения к соответствующей группе пациентов. Информативными признаками явились масса тела ребенка при рождении в граммах, метод родоразрешения, рН и уровень лактата крови при рождении, минимальный уровень насыщения крови кислородом при проведении искусственной вентиляции лёгких, гемодинамический статус, минимальное и максимальное значение общего содержания кислорода крови, минимальное значение парциального давления кислорода крови первых 24 часа жизни. По имеющейся выборке прецедентов разработано статистически достоверное решающее правило.

Ключевые слова: недоношенные новорожденные, прогнозирование, математическое моделирование.

Введение. В результате внедрения современных технологий интенсивной терапии и реанимации в неонатологии ежегодно увеличивается число выживших недоношенных детей со сроком гестации менее 30 недель [1, 2]. Разработка новых подходов выхаживания и терапевтического ведения таких пациентов является весьма актуальной задачей, поскольку для недоношенных новорожденных характерен рост заболеваемости в неонатальном периоде. Не менее актуальной задачей является своевременное распознавание глубины и тяжести нарушений, происходящих в организме ребенка. Перинатальная патология у недоношенных детей характеризуется большей тяжестью и сочетанностью нарушений, вследствие незрелости всех систем организма, развившейся на фоне отсутствия внутриутробного благополучия плода во время беременности [3, 4]. Это приводит к необходимости в неоднозначных ситуациях от формализованных методов переходить к экспертным оценкам, которые нельзя считать в полной мере объективными. Введение данной категории детей требует от врача-реаниматолога фундаментальных теоретических знаний, владения разносторонними практическими навыками, способности оперативно реагировать на изменения состояния недоношенного ребенка. В настоящее время накоплен огромный опыт в области моделирования биологических систем, в том числе на уровне медицины. Такое моделирование основано на использование различных направлений цифровых технологий, которые позволяют врачам, вне зависимости от уровня профессиональной подготовки, принять единственно правильное решение. Возможность сочетания практического опыта с элементами искусственного интеллекта, имеет свои положительные моменты, в том числе, благодаря доступности разработанных моделей на любом уровне оказания помощи пациентам с различными заболеваниями. Разработанные модели успешно зарекомендовали себя и внедрены в лечебный процесс клиникских баз занимающихся, например, проблемой острой церебральной недостаточностью. Они являются дополнительным подспорьем

для специалиста при принятии решения о выборе той или иной тактики лечения, а также позволяют оценивать имеющийся потенциал здоровья пациента [5]. Другие модели позволяют достоверно распознать возможность развития заболевания в будущем и привлечь дополнительное внимание лечащего врача к конкретному пациенту [6]. Поэтому возможность использования математической модели на недоношенных новорожденных весьма перспективна и востребованная задача практической медицины.

Цель работы: разработать статистически достоверный метод оценки степени тяжести состояния недоношенных новорожденных со сроком гестации менее 30 недель при рождении с использованием современных цифровых технологий в области многомерного статистического анализа данных.

Материалы и методы исследования. За основу была взята модель бинарной логистической регрессии. В качестве оценки степени тяжести новорожденного была использована вероятность его отнесения к соответствующей группе пациентов.

Дана обучающая выборка значений признаков X_1, X_2, \dots, X_m

$$(\mathbf{x}_i, y_i), i = 1, 2, \dots, n, \quad (1)$$

где $\mathbf{x}_i = \begin{pmatrix} x_{i0} \\ x_{i1} \\ \dots \\ x_{im} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 1 \\ x_{i1} \\ \dots \\ x_{im} \end{pmatrix}$ – вектор значений i -го объекта, $\mathbf{X} = \begin{pmatrix} 1 & x_{11} & \dots & x_{1m} \\ 1 & x_{21} & \dots & x_{2m} \\ \dots & \dots & \dots & \dots \\ 1 & x_{n1} & \dots & x_{nm} \end{pmatrix}$; $\mathbf{y} = \begin{pmatrix} y_1 \\ y_2 \\ \dots \\ y_n \end{pmatrix}$,

$y_i \in \{0; 1\}$ – бинарная переменная, указывающая на принадлежность i -го объекта соответствующему классу, например, для определенности первому классу при $y_i = 0$ и второму – при $y_i = 1$; m – число признаков у каждого объекта; n – количество наблюдений. Классификация выполняется с помощью логистической функции [7]

$$h(\mathbf{x}) = \frac{1}{1 + \exp\{-\mathbf{b}^T \mathbf{x}\}}, \quad (2)$$

принимаяющей значения в интервале $(0; 1)$. Пороговым значением является $h(\mathbf{x}) = 0,5$. Функция $\delta(t) = 1/(1 + e^{-t})$ называется логистической функцией. Вектор $\mathbf{b}^T = (b_0 \ b_1 \ \dots \ b_m)$ в (2) задает разделяющую линейную границу, описываемую уравнением гиперплоскости $\Pi: \mathbf{b}^T \mathbf{x} = 0$.

Введем функцию $W(\mathbf{x}) = \mathbf{b}^T \mathbf{x}$. Зададим область D_1 возможных значений \mathbf{x} для первого класса как $D_1 = \{\mathbf{x}: W(\mathbf{x}) < 0\}$, а для второго класса – как $D_2 = \{\mathbf{x}: W(\mathbf{x}) > 0\}$. Тогда $\forall \mathbf{x} \in D_1 \ h(\mathbf{x}) < 0,5$ и $\forall \mathbf{x} \in D_2 \ h(\mathbf{x}) > 0,5$. Если \mathbf{x} принадлежит гиперплоскости (3), то $h(\mathbf{x}) = 0,5$. Т.е. для произвольного наблюдения \mathbf{x}^* вероятность его отнесения к первому классу равна $P(\mathbf{x}^* \in D_1) = 1 - h(\mathbf{x}^*)$, а ко второму – $P(\mathbf{x}^* \in D_2) = h(\mathbf{x}^*)$.

Для оценивания вектора коэффициентов \mathbf{b} используют алгоритм нулевого порядка, использующий на каждой итерации случайный поиск с фиксацией длины вектора \mathbf{b} [8]. Это позволяет устранить неконтролируемый рост вычислительных погрешностей и обеспечивает устойчивость работы алгоритма.

Результаты исследования и обсуждение. Для решения поставленной задачи проведена оценка анамнестических данных и результатов лечебно-диагностических процедур 29 недоношенных новорожденных, находившихся в отделении анестезиологии и реанимации (с палатами для новорожденных детей) ГУ «РНПЦ «Мать и дитя», г. Минск. Анализировались 20 показателей: анамнестических данных, кислотно-основного состояния (КОС) крови при рождении, околоинфракрасной спектроскопии (Near-infrared spectroscopy, NIRS) первых 24 часов жизни ребенка, респираторной поддержки новорожденного, гемодинамического статуса

и гидробаланса первых 24 часов жизни ребенка. Метод NIRS успешно применяется для оценки мозгового кровотока и объема крови в сосудах головного мозга как раннего предиктора перинатальных поражений центральной нервной системы у недоношенных новорожденных [9, 10]. Все пациенты ($n = 29$) были разделены на две группы: к группе «тяжелые» (D_1) отнесено 17 пациентов, к группе «очень тяжелые» (D_2) – 12 пациентов.

Решение задачи состоит в попытке различить между собой группы пациентов D_1 и D_2 и в случае успеха построить решающее правило классификации. Для этого нужно было решить задачу многомерной классификации (распознавания) двух групп (кластеров) по показателям анамнестических данных и результатов лечебно-диагностических процедур. Суть решения состояла в нахождении такой совокупности показателей из исходного множества, которая позволила бы (если это в принципе возможно) статистически достоверно распознать различия в этих группах. Данная задача решалась в два этапа. На первом этапе с помощью дискриминантного анализа формировалась система информативных признаков, а на втором – с помощью логистической регрессии строилось решающее правило классификации. Строилась дискриминантная функция с минимальным p -уровнем, который составил 0,0004. Информативными признаками явились следующие качественные и количественные показатели: X_1 – масса тела ребенка при рождении в граммах; X_2 – метод родоразрешения (0 – через естественные родовые пути, 1 – плановое кесарево сечение, 2 – экстренное кесарево сечение); X_3 – рН КОС при рождении, X_4 – уровень лактата крови КОС при рождении, X_5 – минимальная SpO₂ (уровень насыщения крови кислородом) при проведении искусственной вентиляции лёгких, зафиксированная за первые 24 часа жизни, X_6 – гемодинамический статус (0 – нет терапии; 1 – допамин ≤ 5 мкг/кг мин; 2 – допамин > 5 и ≤ 10 мкг/кг мин; 3 – допамин > 10 мкг/кг мин или допамин+добутамин ≤ 10 мкг/кг мин; 4 – допамин+добутамин > 10 мкг/кг мин; 5 – эпинефрин или норэпинефрин и/или глюкокортикостероиды; X_7 – минимальное значение общего содержания кислорода (ctO₂) крови КОС первых 24 часа жизни; X_8 – максимальное значение общего содержания кислорода (ctO₂) крови КОС первых 24 часа жизни; X_9 – минимальное значение парциального давления кислорода (p50) крови КОС первых 24 часа жизни. Распознавание двух групп (D_1) и (D_2) выполнено формально недостаточно достоверно, т.к. признаки рН крови КОС при рождении и p50 крови КОС первых 24 часа жизни имеют недостаточную статистическую надежность (менее 95%). Хотя расчетное значение F-статистики статистически значимо со статистической надежностью 0,9996 (выше требуемой величины 0,95). Для повышения вычислительной устойчивости, исходные данные стандартизировались – для каждого показателя вычиталось его среднее значение, и результат делился на среднее квадратическое отклонение.

Данные околоинфракрасной спектроскопии не смогли быть отнесены к информативным показателям для решения поставленной задачи. Средняя вероятность правильного распознавания составила 96,552%, что выше требуемой величины 95%. Это означает, что сформированная система признаков в достаточной степени различает «тяжелых» и «очень тяжелых».

Решающее правило строилось по обучающему множеству признаков X_0 и Y_0 , которое образуют пациенты с известными диагнозами. Решающее правило предназначается для классификации состояний новых пациентов. Учитывая существенные признаки, полученные с помощью дискриминантного анализа, был рассчитан интегративный прогностический индекс (ИПИ) по формуле

$$Z = b_0 + b_1X_1 + b_2X_2 + b_3X_3 + b_4X_4 + b_5X_5 + b_6X_6 + b_7X_7 + b_8X_8 + b_9X_9, \quad (5)$$

где $b_0 = -11,591$, $b_1 = 9,333$, $b_2 = 6,808$, $b_3 = -3,056$, $b_4 = -14,060$, $b_5 = 13,964$, $b_6 = -11,353$, $b_7 = 19,082$, $b_8 = -18,484$, $b_9 = -5,997$.

Если рассчитанный по прогностическому правилу (5) результат будет меньше нуля, то у ребенка прогнозируется «очень тяжелое» состояние с вероятностью

$P_0 = e^{-Z} / 1 + e^{-Z}$. Если результат Z будет больше нуля, то у ребенка прогнозируется «тяжелое состояние» с вероятностью $1 - P_0 = 1 / 1 + e^{-Z}$.

Все пациенты правильно классифицированы. В таблице приведены результаты распознавания. Здесь обозначено: №№ – номер наблюдения (порядковый номер ребенка в общей выборке; IND – принадлежность наблюдений к одной из групп (IND = 0 – группа «тяжелые», IND = 1 – группа «очень тяжелые»); P_0 – вероятность отнесения наблюдения (ребенка) к группе «очень тяжелые» (IND = 1); $1 - P_0$ – вероятность отнесения наблюдения (ребенка) к группе «тяжелые» (IND = 0).

Таблица – Результаты расчета вероятностей отнесения пациентов к группам «тяжелые» и «очень тяжелые»

№№	IND	Z	P_0	$1 - P_0$	№№	IND	Z	P_0	$1 - P_0$
1	1	-37,233	1,00000	0,00000	16	1	-9,655	0,99994	0,00006
2	1	-23,257	1,00000	0,00000	17	0	36,913	0,00000	1,00000
3	0	8,145	0,00029	0,99971	18	0	17,338	0,00000	1,00000
4	0	7,214	0,00074	0,99926	19	0	5,414	0,00443	0,99557
5	1	-27,895	1,00000	0,00000	20	0	16,257	0,00000	1,00000
6	1	-7,465	0,99943	0,00057	21	0	10,433	0,00003	0,99997
7	1	-5,686	0,99662	0,00338	22	0	32,437	0,00000	1,00000
8	0	6,101	0,00224	0,99776	23	0	21,573	0,00000	1,00000
9	0	25,104	0,00000	1,00000	24	1	-36,413	1,00000	0,00000
10	0	8,310	0,00025	0,99975	25	0	5,734	0,00322	0,99678
11	0	36,550	0,00000	1,00000	26	1	-30,228	1,00000	0,00000
12	1	-5,974	0,99746	0,00254	27	0	16,309	0,00000	1,00000
13	0	10,513	0,00003	0,99997	28	0	22,199	0,00000	1,00000
14	1	-7,951	0,99965	0,00035	29	1	-47,549	1,00000	0,00000
15	1	-30,438	1,00000	0,00000	-	-	-	-	-

Заключение. Достоверность классификации в разделяющем правиле составила 100%. На основании разработанного статистические достоверного решающего правила можно создать методику распознавания степени тяжести состояния недоношенных новорожденных со сроком гестации менее 30 недель. Полученные результаты могут быть внедрены в практическую деятельность детских реанимационных отделений различных уровней оказания перинатальной помощи новорожденным детям.

Благодарности. Исследование выполнено при финансовой поддержке совместного российско-белорусского проекта РФФИ (проект № 20–51–00001) и БРФИ (проект № M20P-008).

Литература

1. Ely, D.M. Infant mortality in the United States, 2017: data from the period linked birth/infant deathfile / D.M. Ely, A.K. Driscoll // Natl Vital Stat Rep. – 2019. – Vol. 68 (10). – P. 1–15.
2. Harrison, W. Epidemiologic Trends in Neonatal Intensive Care 2007–2012 / W Harrison., D.Goodman // JAMA Pediatr. – 2015. – Vol. 169(9). – P. 855–862.
3. Chaudhari S. Neonatal intensive care practices harmful to the developing brain // Indian Pediatr. – 2011. – Vol. 48(6). – P. 437–440.
4. Pursley, D.M. Using Neonatal Intensive Care Units More Wisely for At-Risk Newborns and Their Families / D.M. Pursley, Zupancic JAF. // JAMA Netw Open. – 2020. – Vol. 3(6). – P. 205693.
5. Белкин, А.А. Программа для ЭВМ «Автоматизированная информационно-аналитическая экспертная система (АИАЭС) для оценки прогноза больных с острой церебральной недостаточностью»: свидетельство № 2016615536 / А.А. Белкин, Ю.В. Кузнецов, А.Н. Тырсин., Ю.В. Помазкин; правообладатель Общество с ограниченной ответственностью «Клиника Института Мозга». – 2016613313; заявл. 07.04.2016; зарегистр. 26.05.2016, реестр программ для ЭВМ.

6. Тырсин, А.Н. Исследование перинатального поражения центральной нервной системы у детей в неонатальном периоде методами многомерного статистического анализа / А.Н.Тырсин, Л.В.Шалькевич, Д.В. Остроушко, О.В. Шалькевич, Г.Г. Геворгян // Системный анализ и управление в биомедицинских системах. – 2017. – Т. 16, № 3. – С. 595–605.

7. Hosmer, D.W. Applied Logistic Regression / D.W.Hosmer, S. Lemeshow, R.X. Sturdivant. – 3d ed. Wiley. – 2013. – P. 397.

8. Тырсин, А.Н. Оценивание логистической регрессии как экстремальная задача / А.Н. Тырсин, К. К. Костин // Вестник Томского государственного университета. Управление, вычислительная техника и информатика. – 2017. – № 3(40) . – С. 52–60.

9. Sood, B.J. Near-infrared spectroscopy / B.J. Sood, K. McLaughlin, J. Cortez // Applications in neonates. Seminars Fetal Neonatal Med. – 2015. – Vol. 20. – P.164–172.

10. Kusaka, T. Evaluation of cerebral circulation and oxygen metabolism in infants using near-infrared light / T. Kusaka, K. Isobe, S. Yasuda // Brain Dev. – 2014. – Vol. 36(4). – P. 277–283.

MATHEMATICAL MODEL FOR PREDICTING THE SEVERITY OF PREMATURE NEWBORNS WITH GESTATION LESS THAN 30 WEEKS

**Ulezko E.A.¹, Tyrsin A.N.², Ostroushko D.V.¹,
Svirskaya O.Y.¹, Sankovets D.N.¹**

*¹Mother and Child National Research Center,
Minsk, Belarus*

*²Ural Federal University named after first President of Russia B.N. Yeltsin,
Yekaterinburg, Russia*

Abstract. The aim of the study is to develop statistically reliable method for assessing the severity of the state of premature newborns. The basis was the binary logistic regression model. As an assessment of the severity of the newborn, the probability of its assignment to the corresponding group of patients was used. Informative signs were the birth weight of the child at birth in grams, the method of delivery, the pH and level of blood lactate at birth, the minimum level of blood oxygen saturation during artificial ventilation of the lungs, hemodynamic status, the minimum and maximum value of the total blood oxygen content, the minimum value of the partial blood oxygen pressure of the first 24 hours of life. According to the available sample of precedents, a statistical reliable decisive rule has been developed.

Keywords: premature newborns, prediction, mathematical modeling.

Поступила 19.10.2020

УЛЬТРАЗВУКОВЫЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ЛЕГКИХ И ПЛЕВРАЛЬНОЙ ПОЛОСТИ У ЗДОРОВЫХ НОВОРОЖДЕННЫХ ДЕТЕЙ

Улезко Е.А., Девялтовская М.Г., Левандовский Е.В.

*ГУ «Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя»,
г. Минск, Республика Беларусь*

Резюме. В структуре причин смерти новорожденных лидируют осложнения преждевременных родов, включающие респираторный дистресс-синдром новорожденных и бронхолегочную дисплазию, которые составляют 28,6%. Среди основных причин перинатальной смертности в Республике Беларусь выделяются нарушения со стороны респираторной и сердечно-сосудистой систем (33,9%),

врожденные аномалии и хромосомные нарушения (21,9%), другие нарушения, возникающие в перинатальном периоде (16,8%), инфекционные заболевания (5%). Оптимизация диагностических подходов и методов является одним из основных направлений в развитии здравоохранения Республики Беларусь.

Ключевые слова: здоровые новорожденные, ультразвук, легкие, плевральная полость.

Введение. За последние два десятилетия возросла частота преждевременных родов в низкие гестационные сроки (ранее 32 недель) и повысилась выживаемость недоношенных детей [1]. Частота рождения недоношенных детей в мире колеблется от 4 до 16% [2, 3]. В странах Азии этот показатель равен 7,27% (по данным на 2018 год). В США низкий вес при рождении был отмечен у 8,3% новорожденных, очень низкий (от 1000 до 1500 г) – у 1,48%. В Европе от 1,1 до 1,6% детей рождаются глубоко недоношенными (<32 недель гестации). В Республике Беларусь в последние годы удельный вес преждевременных родов стабилизировался на уровне 4–5 %, однако тенденции к дальнейшему снижению показателя нет [4]. Вероятность летального исхода у новорожденных с массой тела менее 2500 г в 40 раз превышает таковую у детей с нормальной массой тела, а у детей с массой тела менее 1500 г этот показатель выше в 200 раз [5]. При анализе причин смерти 2 031 474 детей в 187 странах мира в период с 1980 по 2010 гг., проведенном R. Lozano и соавт. в 2012 году, оказалось, что в структуре причин смерти новорожденных лидировали осложнения преждевременных родов, включающие респираторный дистресс-синдром (РДС) новорожденных и бронхолегочную дисплазию (БЛД), которые составили 28,6%. На инфекции нижних дыхательных путей пришлось 6,8% [6]. Среди основных причин перинатальной смертности в Республике Беларусь выделяются нарушения со стороны респираторной и сердечно-сосудистой систем (33,9%), врожденные аномалии и хромосомные нарушения (21,9 %), другие нарушения, возникающие в перинатальном периоде (16,8%), инфекционные заболевания (5%).

В связи с использованием новых технологий в реанимации и интенсивной терапии новорожденных значительно увеличилась выживаемость детей с экстремально низкой массой тела, она уже превысила 75% [7]. Вместе с тем, увеличивается риск заболеваемости в неонатальном периоде и инвалидизации в отдаленном. Исходы определяются не только глубокой незрелостью, но и тем, насколько своевременно и полно оказывалась первичная реанимационная помощь, этапное выхаживание и медицинская реабилитация. Число публикаций, посвященных особенностям постнатальной адаптации глубоко недоношенных детей и становлению их здоровья, в настоящее время недостаточно [8].

Диагностика патологических состояний недоношенных новорожденных основана на данных клинических, лабораторных и инструментальных методов, в т.ч. методов визуализации, основными из которых являются рентгенологические. По данным исследований американского научно-исследовательского радиологического центра, риск развития злокачественных новообразований при однократной рентгенографии новорожденного повышается в 2–3 раза [9]. Это обусловлено, во-первых, более высокой радиочувствительностью новорожденных в связи с суммационно более низкой дифференцировкой клеток. Во-вторых, более компактным расположением органов и, соответственно, сопутствующим облучением прилежащих к органу-мишени тканей – по этой причине эффективная доза для новорожденного будет значительно выше эффективной дозы для взрослого пациента.

Учитывая тенденции взглядов современного общества, направленные на улучшение качества оказания медицинских услуг, целесообразно пересмотреть подходы к диагностике патологических состояний в пользу создания более благоприятных условий для недоношенных новорожденных детей путем снижения воздействия ятрогенных неблагоприятных факторов.

Анализ существующей отечественной и мировой литературы подтверждает возможность диагностики патологических состояний со стороны легких и плевральной полости. На основе анализа мировых данных и результатов собственных наблюдений целесообразно пересмотреть подход к ультразвуковой классификации патологических процессов, взяв за основу закономерные черты разных патологических состояний [10]. Таким образом, основные патологические состояния можно разделить на 3 основные группы:

1) Патологические изменения со стороны плевральной полости: пневмоторакс, гидроторакс.

2) Синдром консолидации легочной ткани: пневмония, ателектаз, кистозно-аденоматозная трансформация легкого, секвестрация.

3) Синдром интерстициальных изменений: респираторный-дистресс синдром, синдром аспирации мекония, транзиторное тахипноэ новорожденных, отек легких, пневмосклероз/пневмофиброз (бронхолегочная дисплазия).

Первоначальным этапом в диагностике любых патологических состояний, в особенности врачом ультразвуковой и/или лучевой диагностики, является строгое представление и понятие нормальной анатомии и принципов визуализации органа-мишени. Любое отклонение от нормальной визуализации (при условии правильно выполненной техники исследования и соблюдения требований нормативно-технической документации) должно трактоваться как потенциально патологическое состояние и требует дополнительного более детального обследования.

Цель работы: на основании исследования клинико-лабораторного и соматического статуса осуществить отбор здоровых новорожденных детей, выбрать оптимальный датчик для проведения ультразвукового исследования легких и плевральной полости, определить оптимальные режимы ультразвуковой аппаратуры, определить оптимальную методику сканирования, изучить ультразвуковые характеристики легких и плевральной полости в норме, определить нормативные ультразвуковые характеристики легких и плевральной полости у здоровых новорожденных детей.

Материал и методы. Исследование выполнялось в ГУ «Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя» г. Минска.

Обследованы 195 доношенных новорожденных детей, среди которых 112 девочек, 83 мальчика. Критериями отбора служили: 1) срок гестации не менее 37 недель; 2) отсутствие осложнений в родах, которые могли привести к развитию респираторного дистресс-синдрома, синдрому аспирации мекония, асфиксии; 3) показатель нейтрофильного индекса не менее 0.2; 4) показатель тромбоцитов не более 380×10^9 .

Использованы следующие методы исследования:

- анамнестический метод;
- клинический (осмотр, оценка физического и нервно-психического развития);
- лабораторный метод (общий анализ крови, лейкоцитарная формула);
- инструментальные методы (ультразвуковое исследование органов грудной полости, в частности – легких).

Ультразвуковое исследование выполнялось с использованием ультразвукового сканера, имеющего линейный датчик: “Philips HDI-4000” США; “Voluson-730 Expert”, “Medison-8800”.

- статистический метод.

Полученные результаты обработаны с применением пакета прикладной программы «Statistica 8.0» (Лицензия № STA 862D175437Q). Для проверки распределения количественных признаков на нормальность рассчитывали критерии Колмогорова-Смирнова. Центральные тенденции и дисперсии количественных признаков, не имеющих нормального распределения, представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (Q25–Q75). Для величин, имеющих нормальное

распределение, рассчитывались средняя арифметическая (M), стандартное отклонение (SD), максимальные и минимальные значения признака. Описательная статистика качественных признаков представлена абсолютными и относительными частотами. Описание распределений качественных признаков представлено в виде процентов и абсолютных частот (% , абс.).

Результаты и обсуждение. Проведен анализ состояния здоровья 195 доношенных новорожденных детей, анализ течения настоящей беременности и родов, особенностей родоразрешения (родоразрешение через естественные родовые пути, кесарево сечение). Проанализированы медицинские карты 195 доношенных новорожденных детей, из которых 112 девочек, 83 мальчика. Через естественные родовые пути были рождены 114 детей, 81 – путем операции кесарева сечения, что составляет 42%. У 65 женщин беременность была первой, у 59 женщин – второй, у 71 – третьей и больше. Две женщины родили двойню. Из осложнений беременности по частоте в 40 случаях наблюдалась угроза прерывания (21% рожениц), в 13 случаях – фетоплацентарная недостаточность (7% рожениц), в 7 случаях – гестационный пиелонефрит (4% рожениц), в 4 случаях – гестационный диабет (2% рожениц), в 2 случаях – гестационная анемия (1% рожениц). Острые респираторные инфекции во время беременности перенесли 94 женщины (48%), сердечно-сосудистые заболевания имели 53 женщины (27%), болезни мочевыделительной системы – 22 женщины (12%), эрозию шейки матки – 33 женщины (16%), гипотиреоз – 20 женщин (10%), болезни печени – 13 женщин (7%), кольпит – 16 женщин (9%), сахарный диабет 1 или 2 типа – 5 женщин (3%), онкологические заболевания – 5 женщин (2 %). В родах слабость родовой деятельности наблюдалась в 2 случаях, обвитие пуповиной – в 2 случая и в 4 случая – преждевременного излития околоплодных вод (табл. 1).

Таблица 1 – Анамнестические данные матерей исследуемых детей

Заболевания у матери	Количество, абс. (%)
Сахарный диабет 1 или 2 типа	5 (3%)
Гипотиреоз	20 (10%)
Эрозия шейки матки	33 (16%)
Сердечно-сосудистые заболевания	53 (27%)
Болезни мочевыделительной системы	22 (12%)
Болезни печени	13 (7%)
Кольпит	16 (9%)
ОРИ	94 (48%)
Онкологические заболевания	5 (2%)
Осложнения беременности	
Фетоплацентарная недостаточность	13 (7%)
Угроза прерывания	40 (21%)
Гестационная анемия	2 (1%)
Гестационный диабет	4 (3%)
Гестационный пиелонефрит	7 (4%)
Осложнения родов	
Слабость родовой деятельности	2 (1.7%)
Преждевременное излитие околоплодных вод	4 (3%)
Обвитие пуповиной	2 (1.7%)
Способ родоразрешения:	
Естественные родовые пути	114 (58%)
Операция кесарева сечения	81 (42%)

Выполнен анализ состояния здоровья новорожденных детей. Гестационный возраст исследуемых доношенных детей при рождении представлен на рисунке 1. Средняя масса тела при рождении равнялась $3380,00 \pm 490,0$ граммам. Среднее значение нейтрофильного индекса у исследуемых младенцев составило: 0,07; показатель количества тромбоцитов – $272,57 \pm 52,56 \times 10^9$ /л. При физикальном осмотре признаков синдрома дыхательных расстройств не выявлено ни у одного ребенка.



Рисунок 1 – Гестационный возраст исследуемых доношенных детей при рождении

С учётом анатомо-физиологических особенностей новорожденных детей определена оптимальная методика исследования легких с применением ультразвука. Приоритетным датчиком является линейный датчик, который позволяет максимально охватить сканируемую поверхность. Диапазон частоты для проведения исследования – 4–12 МГц. Частота менее 4 МГц имеет высокую проникающую способность, визуально уменьшая тем самым «зону интереса» – субплевральную (плащевую) зону; частота более 12 МГц имеет низкую проникающую способность и не позволяет охватить плащевую зону на всю глубину. Датчик устанавливается строго перпендикулярно к исследуемой поверхности и строго перпендикулярно относительно межреберных промежутков. Такое положение датчика называется поперечным. При нарушении техники исследования реальная картина состояния легких искажается. Для достоверности результатов исследования, при вынужденном нарушении техники в связи с психоэмоциональным статусом ребенка, возможно применение полипозиционной методики, при которой датчик устанавливается вдоль межреберного промежутка. Продольное положение датчика, как стандарт полипозиционного исследования, при отсутствии патологических изменений не обладает весомой информативностью.

Преимуществом изложенной методики ультразвукового исследования легких является оптимизация соотношения информативности к затраченному времени. Использован принцип зональности, позволяющий охватить все сегменты легких. Каждый гемиторакс был условно поделён на области исследования: передняя (от грудины до передней подмышечной линии), латеральная (от передней до задней подмышечной линии), задняя область (от задней подмышечной до паравертебральной области).

Определены основные закономерности визуализации нормально аэрированной и функционирующей легочной ткани, неизменной плевры и плевральной полости, которым даны характеристики:

1) тень ребер – ребро, как помеха на пути ультразвуковых волн, не пропускает последние вглубь органа и образует характерную линейную гипоэхогенную линию, благодаря которой четко определяются границы межреберных промежутков;

2) линия плевры – линия, образованная отражением ультразвука от раздела границы сред: мягких тканей и ткани пневматизированного легкого. Визуализируется субкостально на всем протяжении. Гладкая, однородная, постоянная, гиперэхогенная;

3) динамический признак скольжение плевры – при дыхании висцеральная плевро совершает скользящие движения в двух направлениях синхронно с дыхательными экскурсиями;

4) А-линии: представляют собой горизонтальные, ровные, гладкие, параллельные плевральной линии гиперэхогенные артефакты реверберации, «отражение плевры», находящиеся друг под другом на одинаковом расстоянии и ограниченные одним межреберным промежутком. По мере углубления в ткань легкого постепенно угасают.

Выводы:

1. Определены оптимальные режимы и выбран ультразвуковой датчик для ультразвукового исследования легких у новорожденных детей: приоритетным датчиком является линейный с частотой 4–12 МГц, работающий в В-режиме.

2. Разработана оптимальная методика ультразвукового исследования легких у новорожденных детей: поперечное положение датчика – датчик устанавливается строго перпендикулярно к исследуемой поверхности и строго перпендикулярно относительно межреберных промежутков. Разработан алгоритм исследования: каждый гемиторакс был условно поделён на области исследования: передняя (от грудины до передней подмышечной линии), латеральная (от передней до задней подмышечной линии), задняя область (от задней подмышечной до паравerteбральной области).

3. Разработан перечень признаков нормально аэрированной и функционирующей легочной ткани, неизменной плевры и плевральной полости, которым даны характеристики: 1) тень ребер; 2) линия плевры; 3) динамический признак скольжение плевры; 4) А-линии.

4. Ультразвуковой метод является удобным неионизирующим методом для оценки пневматизации легочной ткани, имеющий большой потенциал в диагностике патологических изменений со стороны легочного интерстиция, плевры и плевральной полости.

Литература

1. Клестова, Е.О. Выживаемость и нарушение неврологического развития у детей, родившихся с экстремально низкой массой тела / Стронина С.Н., Башкатова С.А // Молодой ученый. – 2016. – №4. – С. 283–285. – URL <https://moluch.ru/archive/108/26101/>.

2. Руденко, Н.В. Состояние здоровья недоношенных детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела при рождении / Н.В. Руденко, С.Н. Бениова // Тихоокеанский медицинский журнал – 2012. – № 3. – С. 36–38.

3. Неонатология: в 2 т. Т. 1 / под ред. Т.Л. Гомеллы, М.Д. Каннингама и Ф.Г. Эяля; пер. с англ. под ред. Д.Н. Дегтярева. – М.: БИНОМ. Лаборатория знаний, 2015. – 708 с.

4. Свирская, О.Я. Респираторная и сурфактантная терапия у недоношенных детей с асфиксией при рождении и респираторным дистресс-синдромом: автореф. дис. ... канд. мед. наук – Минск, 2013.

5. Киртбая, А.Р. Оптимизация подходов респираторной терапии новорожденных детей с очень низкой и экстремально низкой массой тела: автореф. дис. ... канд. мед. наук – Москва, 2009.

6. Lozano, R. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010/ Naghavi M., Foreman K., Lim S., et al.//Lancet. 2012; Vol. 380 (9859): 2111–8.

7. Капура, Н.Г. Уровень неонатальной выживаемости новорожденных, родившихся глубоко недоношенными / Гнедько Т.В., Рожко Ю.В., Печкурова О.Н.// Педиатрия: вчера, сегодня, завтра [Электронный ресурс]: материалы науч.-практ. конф., посвящ. 55-летию педиатр. фак-та, Минск,

24–25 окт. 2019 г. / Белорус. гос. мед. ун-т; под науч. ред. В. И. Бобровничева. – Минск: БГМУ, 2019. – С. 81–83.

8. Beaino, G. Predictors of the risk of cognitive deficiency in very preterm infants: the EPIPAGE prospective cohort / B. Khoshnood, M. Kaminski et al. // *Acta Paediatrica*. –2011. – V. 100, № 3. – P. 370–378.

9. Hall, EJ. Lessons we have learned from our children: cancer risks from diagnostic radiology. *Pediatr Radiol* 2002;32:700–6.

10. Улезко, Е.А. Ультразвуковое исследование легких у недоношенных детей как альтернатива классической рентгенографии / Улезко Е.А., Левандовский Е.В. // *Лучевая диагностика и терапия*. 2020. №1 (S). С. 202–203.

ULTRASOUND CHARACTERISTICS OF THE LUNG AND PLEURAL CAVITY IN HEALTHY NEWBORNS

Ulezko E., Devyaltovskaya M., Levandouski Y.

*The Republican Scientific Practical Centre “Mother and Child”,
Minsk, Belarus*

Abstract. In the structure of causes of death in newborns, complications of premature birth are leading, including respiratory distress syndrome of newborns and bronchopulmonary dysplasia, accounting for 28.6%. Among the main causes of perinatal mortality in the Republic of Belarus, there are disorders of the respiratory and cardiovascular systems 33.9%, congenital anomalies and chromosomal abnormalities (21.9%), other disorders occurring in the perinatal period (16.8%), infectious diseases (5%). Optimization of diagnostic approaches and methods is one of the main directions in the development of healthcare in the Republic of Belarus.

Key words: healthy newborns, ultrasound, lungs, pleural cavity.

Поступила 02.10.2020

НЕОНАТАЛЬНЫЕ СУДОРОГИ

Шалькевич Л.В.

*ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования»,
г. Минск, Республика Беларусь*

Резюме. В статье дается определение неонатальных судорог у доношенных и недоношенных новорожденных, детализируется их этиология, частота и распространенность. Приводятся действующие классификации неонатальных приступов, анализируются их достоинства и недостатки. Излагается семиотика припадков, клинические особенности проявления судорог в младенческом возрасте. Дается направление диагностического поиска в зависимости от вида доминирующих приступов, перечисляются диагностические мероприятия по установлению этиологии судорожного синдрома. Детально приводится терапия, направленная на купирование неонатальных судорог.

Ключевые слова: неонатальные судороги, новорожденные дети, классификация, диагностика, лечение.

Диагностика и лечение неонатальных судорог представляют собой одно из ключевых направлений исследований в области перинатальной неврологии и педиатрии. Судороги у детей первого месяца жизни значительно коррелируют с риском

появления стойких неврологических расстройств, среди которых не только эпилепсия, но и детский церебральный паралич, умственная отсталость и др. Показатель смертности от неонатальных судорог остаётся высоким и достигает 30% [1].

Неонатальные судороги это – возраст-зависимые приступы, развивающиеся от рождения до 28 дней жизни у доношенных новорожденных и от рождения до 44-й недели гестации у недоношенных детей [2]. Существуют сложности, связанные с определением того, являются неонатальные судороги прежде всего проявлением незрелости головного мозга или все же представляют собой значительный маркер повреждения центральной нервной системы (ЦНС) [3]. Частота неонатальных судорог с клиническими проявлениями варьирует от 1 до 3 на 1000 рождённых живыми, при этом более высокие показатели отмечаются среди недоношенных детей. Срок гестации и масса при рождении значительно влияют на вероятность развития судорог у новорожденных: так, при массе 1500–2500 г. распространенность приступов составляет 4,4 случаев на 1000 детей, при массе меньше 1500 г – 55–130 на 1000 детей, и, наконец, при массе ниже 1000 г при рождении – порядка 64 на 1000 детей [4]. Такая высокая частота развития судорог среди новорожденных детей обусловлена анатомо-физиологическими особенностями головного мозга и неустойчивостью процессов возбуждения и торможения. Более чем в половине случаев неонатальные судороги развиваются у детей между 2 и 5 днями жизни.

В 90% случаев судороги у новорожденных носят симптоматический характер. Причинами развития судорог могут быть [2]:

1. Гипоксически – ишемические поражения ЦНС – возникают в 35–45% случаев [5].
2. Внутричерепное кровоизлияние (субарахноидальное, желудочковое, субдуральное) [6] – 20–30% случаев.
3. Метаболические нарушения [7] – 7–20% случаев.
4. Инфекции ЦНС (врожденные менингиты, менингоэнцефалиты) – 7–20% случаев;
5. Врожденные пороки развития головного мозга – 5–10% случаев.
6. Доброкачественные судороги неонатального периода и неонатальные эпилептические синдромы [8] – 6–10%.

Судороги, развившиеся в первые 3 дня жизни, характерны для гипоксически-ишемического поражения ЦНС, в первые 2 часа жизни – чаще обусловлены врожденными аномалиями мозга, врожденными внутричерепными кровоизлияниями, симптомом абстиненции, пиридоксинзависимостью. Метаболические судороги появляются либо во второй половине первых суток жизни, либо позднее – на 2–3-й дни жизни. Судороги после 3-х дней жизни чаще являются проявлением инфекций, постнатальных черепных кровоизлияний, некоторых пороков развития головного мозга. Совершенствование метода электроэнцефалографии (ЭЭГ) с возможностью проведения мониторинга с модификацией в виде амплитудно-интегрированной ЭЭГ при широком внедрении в неонатологию позволяет более точно дифференцировать судороги.

Классификация неонатальных судорог в интерпретации МКБ X пересмотра.

Р 90 Судороги новорожденного – ранее неклассифицированный судорожный синдром, который, согласно современным представлениям, имеет четкую градацию на неонатальные судороги, отдельные формы эпилепсии и эпилептические синдромы новорожденных и детей раннего возраста.

В клинической практике существует несколько вариантов деления судорожных состояний у новорожденных [2].

1. Патофизиологическая градация:

– Эпилептические (обусловлены гиперсинхронными разрядами нейронов головного мозга).

– Неэпилептические (в основе лежит другая патология).

Данное деление основано на патогенетических механизмах возникновения судорожных состояний, обосновывает выбор тактики лечения, определяет прогноз, но в большей степени имеет теоретическое значение, мало применимо в практической деятельности, поскольку не имеет четко определенных клинических критериев.

2. *Градации по внешним проявлениям («поведенческие» данные) [2]:*

– Фокальные клонические.

– Фокальные тонические.

– Миоклонические.

– Спазмы.

– Генерализованные тонические.

– Моторные автоматизмы (движения глазных яблок, oro-буккально-лингвальные проявления, педалирование и др.).

Представляет собой более удобное деление, так как может быть легко зафиксировано медицинским персоналом. Сложность использования обусловлено тем, что в их основе могут быть неэпилептические нарушения.

В настоящее время эти градации используются как вспомогательные. Основной является классификация, определяющая корреляцию клинических и электроэнцефалографических данных.

Классификация неонатальных припадков в интерпретации Рабочей группы по неонатальным судорогам Международной противоэпилептической Лиги, 2018 [2]:

1. *Только с клиническими проявлениями.* Представляют собой внезапные пароксизмальные нарушения в поведении и состоянии без подтверждения на ЭЭГ.

2. *Электро-клинические приступы.* У пациента имеются клинические проявления в сочетании с изменениями на ЭЭГ.

3. *Электрографические приступы.* При обследовании регистрируются только эпилептиформные изменения на ЭЭГ без ассоциации с клиническими проявлениями (т.н. субклинические приступы). Представляют собой наиболее сложные приступы для определения, поскольку внешне не заметны и похожи на спонтанную двигательную активность ребенка. Диагностируются на ЭЭГ пароксизмальными паттернами амплитудой минимум 2 мкВ (от пика до пика) и продолжительностью не менее 10 секунд.

Клиническая оценка и определение вида судорог проводится по внешним доминирующим проявлениям. Если за один эпизод судорог имеется сочетание нескольких вариантов пароксизмов, в описании используется тот, который является основным. Так, фокальные тонические судороги с изменением положения тела и с дополнительным окулярным миоклонусом классифицируются как «тонические судороги». В случае, если за один эпизод произошло изменение доминирования (клиническое и электрографическое) основных проявлений, в описании используют термин «серия судорог» с описанием последовательности каждого ведущего в определенный момент клинического компонента.

Характеристика основных проявлений неонатальных судорожных состояний [2].

Автоматизмы. Представляют собой более или менее скоординированную двигательную активность, которая возникает, как правило, на фоне нарушенного сознания. Часто напоминает контролируемые движения и может состоять из движений, совершаемых до приступа.

Особенности у новорожденных. Типичны оральные автоматизмы и обычно в сочетании с другими вариантами. Обычное и необычное поведение у доношенных и недоношенных новорожденных может имитироваться иктальными автоматизмами. Могут проявляться в виде девиации глазных яблок, психомоторного возбуждения («педалирование»), пароксизмальной мышечной гипотонии. Описан как частый тип

приступов при гипоксически – ишемическом поражении ЦНС и у недоношенных новорожденных. Очень редко наблюдается изолированно (не более 1%).

Клонические приступы. Подергивание (симметричное или асимметричное), которое регулярно повторяется в одной и той же группе мышц, и состоит из двух различных по длительности фаз.

Особенности у новорожденных. Клинически наиболее частый и узнаваемый тип приступов.

Эпилептические спазмы. Внезапное сгибание, растяжение или чередование сгибания и растяжения преимущественно проксимальных мышц конечностей и туловища; более длительные, чем миоклонические приступы, но не такие длительные, как тонические. Могут возникнуть гримасы, кивки головы или мелкие движения глаз. Часто развиваются в виде кластеров.

Особенности у новорожденных. Имеют определенные трудности в визуальной оценке, поскольку внешне могут напоминать миоклонии. Часто являются проявлением врожденных метаболических нарушений или структурной патологии головного мозга (например, гемимегалэнцефалии). Встречаются редко, в основном при врожденном нарушении метаболизма.

Миоклонические судороги. Внезапное, краткое (<100 мСек) произвольное одиночное или множественное сокращение мышц или групп мышц различной локализации. В отличие от клонических приступов фазы сокращений носят одинаковую продолжительность.

Особенности у новорожденных. Клинически трудно отличить от неэпилептического миоклонуса. Типичный вид приступов при ранней миоклонической энцефалопатии, может встречаться и при судорогах другой этиологии, особенно в рамках генетических эпилептических синдромов, и у недоношенных новорожденных. Также встречается при гипоксически-ишемической энцефалопатии (ГИЭ) и врожденном нарушении метаболизма.

Тонические судороги. Представляют собой непрерывное мышечное напряжение, продолжающееся от нескольких секунд до нескольких минут.

Особенности у новорожденных. Судороги обычно носят односторонний или двусторонний асимметричный характер. Типичный тип приступов при ранней инфантильной эпилептической энцефалопатии, также наблюдается и при других видах эпилептических энцефалопатий. Являются типичными при генетических нарушениях, несколько реже встречаются при ГИЭ.

Вегетативные приступы. Внезапное изменение функции вегетативной нервной системы, включающее изменение диаметра зрачков, потоотделение, изменение тонуса сосудов, терморегуляции, расстройства функции ЖКТ и сердечно-сосудистой системы.

Особенности у новорожденных. Могут включать респираторные нарушения (апноэ), сопровождаться цианозом, поэтому вследствие минимального сходства с эпилептическими приступами подтверждение ЭЭГ является обязательным. Часто встречаются при внутрижелудочковых кровоизлияниях, особенно при локализации в теменной и затылочной долях, и обычно сочетаются с другими типами приступов, в изолированном виде встречаясь крайне редко (не более 5%).

Прекращение двигательной активности. Заторможенность или пауза в деятельности, застывание, неподвижность.

Особенности у новорожденных. Может быть изолированным и/или сопровождать апноэ, другие вегетативные проявления и моторные приступы.

Только электрографический приступ. Клинические проявления отсутствуют.

Особенности у новорожденных. Типичны у недоношенных новорожденных, при ГИЭ (особенно у пациентов с повреждением базальным ганглием / таламуса), внутриутробном инфицировании и у новорожденных, перенесших операцию на сердце.

Диагностика. При проявлении судорожного синдрома очень важно предпринять все усилия для выявления причин судорог.

Обследование должно включать:

- тщательную оценку перинатального и семейного анамнеза;
- внимательное физикальное обследование, включая изучение неврологического статуса и исследование основных рефлексов;
- определение содержания глюкозы, натрия, кальция, магния, бикарбоната, остаточного азота, креатинина, билирубина и аммиака в сыворотке крови;
- определение газового состава артериальной крови;
- люмбальную пункцию с последующим определением в ликворе белка, сахара, эритроцитов, лейкоцитов и посевом ликвора, определением содержания пировиноградной и молочной кислот, ПЦР на ВПГ;
- метаболический скрининг мочи/плазмы на содержание аминокислот и органических кислот;
- определение титра антител к возбудителям внутриутробных инфекций у матери и ребенка;
- компьютерную томографию, магнитно-резонансное исследование, УЗИ головного мозга;
- электроэнцефалография;
- общеклинический анализ крови;
- генетическое исследование.

Лечение. Должно быть направлено на скорейшее купирование судорог.

I. Этиотропное – направлено на устранение первичной причины (если это возможно), которая привела к возникновению судорог:

1. Коррекция метаболических процессов и в первую очередь:

- а) *гипогликемии* (нормогликемия 2,6–5,5 ммоль/л),
- б) *гипокальциемии* (менее 1,75 ммоль/л общего кальция, ионизированного – ниже 0,85 ммоль/л в крови) – 10% раствор глюконата кальция 1–2 мл/кг в/венно струйно,
- в) *гипомагниемии* (менее 0,6 ммоль/л) – 25% раствор сернокислой магнезии 0,2–0,4 мл/кг в/венно струйно,
- г) *нарушений метаболизма пиридоксина* – 50–100 мг пиридоксина гидрохлорида (вит.В6) в/венно или в/мышечно,
- д) *метаболического ацидоза* – 4% раствор гидрокарбоната натрия 1–2 мл/кг или при наличии показателей КОС провести расчет по формуле:

$BE \text{ пациента} \times 0,5 \times \text{массу тела (кг)} = \text{мл}$. Если уровень натрия повышен, показатели кислотно-основного состояния следует корректировать осторожно и использовать для коррекции трисамин.

2. Удаление токсинов с помощью:

- а) диализа,
- б) заменного переливания крови,
- в) плазмафереза.

3. Антибактериальная терапия (по показаниям).

II. Патогенетическое лечение. До выполнения и получения результатов всех вышеперечисленных исследований, назначают лекарственные препараты, подавляющие судорожную активность ЦНС.

1. *Седуксен (сибазон, диазепам, реланиум)* – 0,5% раствор 0,2 – 0,3 мг/кг (0,04 – 0,06 мл/кг) внутривенно, при внутримышечном введении 0,5 – 1,0 мг/кг (0,08 – 0,1 мл/кг). В большинстве случаев противосудорожный эффект наступает сразу же после окончания вливания и длится около часа. При отсутствии эффекта инъекцию можно повторить через 30 минут. Период полувыведения седуксена из организма 30 часов.

2. *Фенobarбитал* – барбитурат длительного действия с периодом полувыведения из организма новорожденных 120–150 часов и более. Противосудорожный эффект

сохраняется до 120 часов, поэтому если действие фактора, вызвавшего судороги, устранено, то достаточно одной инъекции. При судорогах фенобарбитал рекомендуют вводить внутривенно в нагрузочной дозе (доза насыщения) 10–25 мг/кг в первые сутки и переходом в последующие дни на дозу 3–4 мг/кг/сутки (однократно) через 12 часов после последней нагрузочной дозы. Учитывая отсутствие в республике внутривенной формы препарата, его назначают перорально в случае продолжающихся после введения седуксена приступов, в комбинации с бензодиазепинами. При оральном назначении фенобарбитала новорожденным в первые сутки ребенок получает 10–25 мг/кг/сутки в 3 приема и далее по 4–5 мг/кг/сутки в 2–4 приема.

3. *Фенитоин (дифенин)* может назначаться в дополнение к фенобарбиталу. Стартовая доза насыщения 20 мг/кг внутривенно, с переходом на поддерживающую дозу 5–7 мг/кг/сутки 2 раза в день внутривенно, начиная через 12 часов после последней дозы насыщения или 15–20 мг/кг/сутки орально (противопоказан при гипербилирубинемии).

4. *Пентобарбитал* (тиопентал натрия) – назначается в нагрузочной дозе 3–5 мг/кг в/венно с последующей инфузией до 0,5 – 1 мг/кг/час и далее с переходом на поддерживающие дозы фенобарбитала (побочное действие пентобарбитала – угнетение дыхания).

5. При резистентных к обычной терапии судорогах у детей первого дня жизни можно попробовать ввести внутримышечно или внутривенно 50–100 (300) мг *витамина В6*. Если имеются пиридоксин зависимые судороги, то эффект наступает через несколько минут.

9. В случае некупирующего судорожного синдрома – *перевод ребенка на ИВЛ* и назначение миорелаксантов (ардуан 0,1 мг/кг).

Прогноз неонатальных судорог определяется в первую очередь их этиологией, во вторую – своевременными и адекватными действиями по их купированию. Наиболее тяжелый прогноз у гипоксически-ишемических поражений ЦНС, генетических дисметаболических нарушениях, более благоприятный – при развитии субарахноидального кровоизлияния. Правильная тактика врача-специалиста определяется тем, насколько точно он сможет диагностировать сам факт судорог у новорожденного, определить их характер, и на основании полученных данных установить причину их возникновения и выбрать оптимальную тактику по их купированию.

Литература

1. Slaughter LA, Patel AD, Slaughter JL: Pharmacological treatment of neonatal seizures: a systematic review / J Child Neurol 2013, 28:351–364.
2. The ILAE Classification of Seizures & the Epilepsies: Modification for Seizures in the Neonate. Proposal from the ILAE Task Force on Neonatal Seizures, 2018. [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://www.ilae.org/files/dmfile/NeonatalSeizureClassification-ProofForWeb.pdf>. – Дата доступа: 06.09.2020.
3. Pisani F, Cerminara C, Fusco C, Sisti L: Neonatal status epilepticus vs recurrent neonatal seizures: clinical findings and outcome / Neurology 2007, 69:2177–2185.
4. Uria-Avellanal C, Marlow N, Rennie JM. Outcome following neonatal seizures. Semin Fetal Neonatal Med. 2013;18(4):224–232.
5. Ramantani G, Schmitt B, Plecko B, et al. Neonatal Seizures-Are We there Yet? / Neuropediatrics. 2019;50(5):280–293.
6. Жевнерюк И.В., Шалькевич Л.В., Лунь А.В. / Внутривентрикулярные кровоизлияния у недоношенных новорожденных // Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. – 2019. – Том 9. – №6. – С.729–738.
7. Прилуцкая В.А., Сукало А.В., Деркач Т.А., Наумчик И.В., Шалькевич Л.В., Зиновик А.В., Елиневский Б.Л., Стефаненкова В.П., Богданович И.П. Пропионовая ацидемия у детей: обзор литературы и клиническое наблюдение // Педиатрия. Восточная Европа. 2020. Т. 8. № 1. С. 92–105.
8. Fons-Estupina MC. Síndromes epilépticos de inicio neonatal. Etiologías y proceso diagnóstico [Neonatal onset of epileptic syndromes. Causations and diagnostic process] / Rev Neurol. 2018;66(s02): S61–S69.

NEONATAL SEIZURES

Shalkevich L

*Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education,
Minsk, Republic of Belarus*

Summary. The article defines neonatal seizures in full-term and premature newborns, details their etiology, frequency and prevalence. Current classifications of neonatal attacks are presented, their advantages and disadvantages are analyzed. The semiotics of seizures, clinical features of seizures in infancy are described. The direction of diagnostic search is given depending on the type of dominant attacks, diagnostic measures to establish the etiology of convulsive syndrome are listed. Therapy aimed at stopping neonatal seizures is given in detail.

Keywords: neonatal seizures, newborn children, classification, diagnosis, treatment.

Поступила 01.10.2020

РЕДКОЕ НАБЛЮДЕНИЕ ВРОЖДЕННОЙ МИОТОНИЧЕСКОЙ ДИСТРОФИИ 1 ТИПА

Гусина А.А.¹, Колыбенко М.И.², Мясников С.О.¹

¹ Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя»,
г. Минск, Республика Беларусь

² УЗ «Гомельский областной диагностический медико-генетический центр
с консультацией «Брак и семья»,
г. Гомель, Республика Беларусь

Резюме. Миотоническая дистрофия 1 типа – мультисистемное заболевание с аутосомно-доминантным типом наследования, обусловленное экспансией тринуклеотидных повторов в гене *DMPK*. В статье представлено первое в Республике Беларусь наблюдение редкой врожденной формы миотонической дистрофии 1 типа, подтвержденное результатами молекулярно-генетического тестирования.

Ключевые слова: врожденная миотоническая дистрофия 1 типа, ген *DMPK*, экспансия тринуклеотидных повторов.

Введение. Миотоническая дистрофия 1 типа (МД1) – аутосомно-доминантное заболевание, характеризующееся прогрессирующей миопатией, миотонией, мультиорганным вовлечением [1]. Причиной МД1 является экспансия тринуклеотидных повторов CTG в 3'-нетранслируемой области гена миотонинпротеинкиназы (*DMPK*) [2]. «Патогенез МД1 обусловлен приобретением мутантной РНК токсических свойств. Патологический транскрипт имеет измененную структуру и образует агрегаты в ядре клетки – так называемые рибонуклеарные включения. Эти включения связываются с белками-регуляторами сплайсинга – белками семейства MBNL и другими РНК-связывающими факторами, что приводит к нарушению функции этих белков. В свою очередь изменение сплайсинга пре-МРК множества различных генов лежит в основе полисистемного поражения при МД1» [3].

Для МД1 характерен феномен антиципации, проявляющийся манифестацией более тяжелых форм болезни с ранним началом в каждом последующем поколении, что обусловлено нестабильностью участка CTG-повторов и увеличением экспансии в поколениях [3]. Фенотипически можно выделить несколько форм МД1: врожденную, детскую (ювенильную), взрослую классическую и МД с поздним началом (асимптоматическую) [4]. Взрослая классическая форма МД1 является самой частой мышечной дистрофией у взрослых [1]. Распространенность МД1 в общей популяции составляет 1:8000 [1, 3]. Врожденная форма МД1 – напротив, редкое заболевание, частота которого не превышает 1: 47619 новорожденных [5]. Летальность при врожденной МД1 в неонатальном периоде достигает 30–40% [6].

В норме количество CTG-повторов варьирует от 5 до 34 [1]. Число повторов от 35 до 49 оценивается как состояние премутации. У таких индивидуумов заболевание не развивается, однако, велик риск возникновения патологии у потомства, т.к. вследствие высокой нестабильности премутантных аллелей возможно увеличение числа повторов до патогенного при передаче следующему поколению. В 70% таких случаев носителем премутации является отец [1]. Увеличение числа повторов до 50–100 может сопровождаться появлением в возрасте 20–70 лет клинических признаков поздней

(асимптоматической) формы МД1, к которым относят мягкую миотонию, катаракту, фронтальное облысение [1, 4]. У пациентов с классической формой МД1 количество СТG-повторов составляет от 100 до 1000 (в среднем 650 повторов) [4]. Заболевание манифестирует в возрасте 10–30 лет прогрессирующей слабостью и атрофией мышц преимущественно дистальных отделов конечностей, мимических, жевательных мышц, миотонией и внемышечными проявлениями: изменениями поведения, когнитивными нарушениями, катарактой, эндокринными расстройствами, аритмиями. Врожденная и детская формы МД1 развиваются в случаях, когда число СТG-повторов превышает 1000, и, как правило, возникают при передаче мутантного аллеля от матери [1, 4]. Детская форма характеризуется дебютом заболевания в возрасте от 1 до 10 лет и проявляется слабостью лицевых мышц, дизартрией, вовлечением мышц бульбарной группы, миотонией, умственной отсталостью, быстрым прогрессированием мышечной и внемышечной патологии, характерной для классической формы МД1 [1, 3, 4]. Врожденная МД1 манифестирует пренатально или с рождения и представлена двумя формами: тяжелой и среднетяжелой [1, 4]. Тяжелая врожденная МД1 характеризуется осложнениями беременности (многоводием, слабым шевелением плода, задержкой внутриутробного развития, преждевременными родами), выраженной диффузной мышечной гипотонией, гипо- и арефлексией, тяжелыми дыхательными и бульбарными расстройствами, потребностью в искусственной вентиляции легких, артрогрипозом в сочетании с двусторонней косолапостью [4]. При среднетяжелой форме отмечается генерализованная мышечная гипотония, множественные врожденные контрактуры или изолированная двусторонняя эквиноварусная косолапость, краниофациальные аномалии: конический подбородок, готическое небо, инверсия и V-образная форма верхней губы, что является проявлением слабости мышц лица (лицевой диплегии) [3, 4, 7]. Типичным для врожденной МД1 является «двухфазное» течение заболевания: регресс неонатальных симптомов у выживших новорожденных с постепенным увеличением мышечной силы и приобретением навыков самостоятельной ходьбы в возрасте 2–5 лет далее на второй декаде жизни сменяется прогрессированием мышечной слабости, миотонии и появлением симптомов, характерных для взрослой формы МД1 [3, 4, 7]. У 50–60% пациентов с врожденной МД1 диагностируют умственную отсталость [7], часто отмечают трудности в обучении, задержку речевого развития, психические отклонения, аутистическое поведение [3, 4].

Цель исследования: установить этиологию заболевания у ребенка с умственной отсталостью и миопатией.

Материалы и методы исследования. Для определения количества СТG повторов в 3'-некодируемой области гена DMPK проводили ПЦР протяженных фрагментов (Long-range PCR) как описано Meng и соавторами [8] с некоторыми модификациями: прямой праймер был снабжен флуоресцентной меткой для обеспечения возможности разделения продуктов амплификации посредством капиллярного гель-электрофореза, амплификацию проводили с помощью полимеразы SequalPrep Long Polymerase (Invitrogen, USA). В качестве материала для молекулярно-генетического исследования использовали ДНК, выделенную из лейкоцитов пациента методом солевой экстракции.

Результаты и исследования и обсуждение. Пробанд – мальчик, направлен на консультацию к генетику в возрасте 11 лет в связи с умеренной умственной отсталостью и миопатией. Ребенок от второй беременности, протекавшей с признаками хронической внутриматочной гипоксии плода, родился в сроке 37 недель путем кесарева сечения с нормальными показателями массы и длины тела, с оценкой по Апгар 4/7 баллов. При рождении у ребенка диагностированы черепно-лицевые дисморфии, гипоплазия мозжечка, открытый артериальный проток, двусторонний крипторхизм, субкомпенсированный гипотиреоз. Мальчик отставал в психомоторном развитии: самостоятельно ходить начал в 2,5 года. Ребенок был изъят из семьи

и воспитывается в доме-интернате. У бабушки и матери констатированы умственная отсталость и психические нарушения. Персонал интерната отмечает у мальчика слабость в конечностях, быструю утомляемость, невнятную речь, затруднения при жевании твердой пищи. При осмотре генетиком зафиксированы умственная отсталость, носовой оттенок голоса, амимичное лицо с высоким сдавленным в висках лбом, умеренный птоз в сочетании с V-образной верхней и отвисающей нижней губой, постоянно открытый рот с выступающим языком, слюнотечение, сниженный тонус мышц, узкие плечи, крыловидные лопатки, двусторонняя косолапость, двусторонний крипторхизм. В неврологическом статусе: сходящееся косоглазие, двусторонняя лицевая диплегия, дизартрия, снижение силы в конечностях до 3–3,5 баллов, умеренный тетрапарез, преобладающий в нижних конечностях, неустойчивость в позе Ромберга, кистевой миотонический феномен. При магнитно-резонансной томографии у пациента были выявлены признаки смешанной гидроцефалии. При электроэнцефалографии – диффузные нарушения корковой ритмики, дезорганизация основного ритма, вспышки билатерально-синхронных тета-колебаний низкой частоты заостренной и острой формы с акцентом в лобно-центральных отделах. Эпилептиформной активности не было зарегистрировано. На электрокардиограмме: синусовый ритм, горизонтальной положение электрической оси сердца, неполная блокада правой ножки пучка Гиса. При ультразвуковом исследовании органов брюшной полости обнаружена желчекаменная болезнь, хронический калькулезный холецистит, диффузные изменения в поджелудочной железе, мезаденит. При фиброгастроуденоскопии отмечена эритематозная гастропатия. При ультразвуковом исследовании мошонки выявлен двусторонний крипторхизм с паховой ретенцией слева и брюшной ретенцией справа. При рентгенографии стоп установлена эквино-поло-аддукторно-варусная деформация стоп. По результатам общеклинических лабораторных исследований патологических изменений общих анализах крови и мочи найдено не было. Основные биохимические показатели, характеризующие функции печени, поджелудочной железы и почек, были в пределах нормальных значений за исключением умеренного повышения активности лактатдегидрогеназы (ЛДГ) до 563 Ед/л (у детей от 6 до 12 лет активность в норме менее 332 Ед/л). Активность креатинкиназы (КФК) была увеличена до 253 Ед/л (норма для мальчиков от 6 до 12 лет – менее 154 Ед/л), активность КФК-МВ составила 34,4 Ед/л (норма менее 25 Ед/л).

При молекулярно-генетическом исследовании была обнаружена патологическая экспансия СТG повторов в гене DMPK, что представлено на рисунке.



Б – фрагменты длиной 420 п.о. (нормальный аллель) и 1084 п.о. (экспансия повторов) у пациента с врожденной МД1

Провести тестирование матери и бабушки пациента на наличие экспансии в гене DMPK оказалось невозможным. На неоднократные приглашения на осмотр к генетику они не ответили.

В представленном наблюдении у пациента присутствуют типичные признаки врожденной формы МД1: задержка психомоторного развития с поздним приобретением навыка самостоятельной ходьбы, слабость мимических, жевательных мышц, мышц конечностей и мышц бульбарной группы, увеличение активности КФК и КФК-МВ, умственная отсталость, осложненное течение беременности у матери, отягощенный семейный анамнез с указанием на умственную отсталость и психические нарушения у матери и бабушки. Гидроцефалия, косолапость, нарушения сердечной проводимости, желчекаменная болезнь, крипторхизм – также являются проявлениями МД1, описанными у многих пациентов с врожденной формой заболевания. Вместе с тем, несмотря на достаточно очевидные симптомы болезни, ребенок впервые был направлен для обследования на МД1 лишь в возрасте 11 лет. Причиной столь позднего обращения является с одной стороны отсутствие надлежащего наблюдения и ухода за ребенком в семье. С другой стороны, несомненно недостаточная осведомленность медицинских специалистов о клинических проявлениях и возможностях диагностики МД1. Полисистемность МД1, изменения личности, поведенческие и когнитивные нарушения, приводящие у пациентов со взрослой формой к снижению критики к своему состоянию и апатии, препятствующие эффективной коммуникации с врачом – частая причина гиподиагностики этого заболевания. В публикациях, иллюстрирующих случаи врожденной формы МД1, отмечено, что у матерей пациентов имелись, как правило, симптомы МД1, которые игнорировались как самими женщинами, так и наблюдавшими их специалистами. Весьма показателен случай, описанный Nikolić и соавторами [9]: ребенок с врожденной формой МД1 родился от третьей беременности, наступившей в результате применения вспомогательных репродуктивных технологий, у пациентки, которая в течение 12 лет страдала бесплодием. На момент рождения ребенка ей исполнилось 40 лет, и она категорически отрицала любые проявления мышечной слабости или другие симптомы МД1. Авторы наблюдения при осмотре обнаружили у нее слабость мышц, птоз, ослабление мимики, носовой оттенок голоса, медленную походку. При определении количества повторов в гене DMPK у этой женщины была выявлена патологическая экспансия. Если бы специалисты, лечившие пациентку по поводу бесплодия, были осведомлены о симптомах МД1, они, возможно, обратили бы внимание на особенности ее внешности, голоса и походки, сопоставили наличие признаков миопатии и бесплодие, поставили бы правильный диагноз, и рождения тяжело пораженного потомства удалось бы избежать.

Мы полагаем, что мать и бабушка нашего пациента страдают МД1. В силу умственной отсталости и психических нарушений заболевание у них не было своевременно диагностировано, что привело к рождению ребенка с тяжелой врожденной формой болезни.

Заключение. МД1 – относительно распространенная наследственная мышечная дистрофия, которая характеризуется сочетанием миопатии, миотонии и чрезвычайно разнообразных немускульных проявлений. Рождение детей с редкой тяжелой формой заболевания зачастую является следствием несвоевременной диагностики МД1 у их матерей.

Литература

1. Забненкова, В.В. Миотонические дистрофии 1 и 2 типа: 15-летний опыт ДНК-диагностики в ФГБНУ МГНЦ ФАНО России / В.В. Забненкова, Н.М. Галеева, А.Л. Чухрова и др. // Медицинская генетика. – 2018. – Т. 17(12). – С. 44–51. <https://doi.org/10.25557/2073-7998.2018.12.44-51>
2. Brook, J.D. Molecular basis of myotonic dystrophy: expansion of a trinucleotide (CTG) repeat at the 3-prime end of a transcript encoding a protein kinase family member / J.D. Brook, M.E. McCurrach, H.G. [et al.] // Cell – 1992. – V. 68. – P. 799–808.

3. Мамаева, Е.А. Тяжелая врожденная форма миотонической дистрофии 1-го типа / Е.А. Мамаева, Л.А. Федорова, С.Э. Воронович, В.Д. Назаров, А.И. Цветкова // Педиатрия – 2018. – Т. 97 (1). – С. 78–81.
4. Иванова, Е.О. Миотоническая дистрофия: генетика и полиморфизм клинических проявлений. / Е.О. Иванова, А.Н. Москаленко, Е.Ю. Федотова и др. // Анналы клинической и экспериментальной неврологии – 2019. – Т.13(1). – С. 15–25. doi: 10.25692/ACEN.2019.1.2
5. Campbell, C. Congenital myotonic dystrophy: Canadian population-based surveillance study / C. Campbell, S. Levin, V.M. Siu [et al.] // J Pediatr. – 2013. – V.163(1). – P. 120–5.e1–3. doi:10.1016/j.jpeds.2012.12.070.
6. Echenne, B. Congenital and infantile myotonic dystrophy / B. Echenne, G. Bassez // Handb. Clin. Neurol. – 2013. – V. 113. – P. 1387–1393. doi:10.1016/B978-0-444-59565-2.00009-5.
7. Bird, T.D. Myotonic dystrophy type 1. [Электронный ресурс]. – Режим доступа – <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1165/> – Дата доступа: 07.07.2020.
8. Meng, Y.X. Optimization PCR for detection CTG/CCTG-repeat expansions in the diagnosis of myotonic dystrophies / Y.X. Meng, H.R. Shen, Z. Zhao[et al.] // Ann. Clin. Lab. Sci. –2015. – V. 45(5). – P. 502-507.
9. Nikolić, I. Congenital myotonic dystrophy: rare cause of respiratory distress – case reports / I. Nikolić, S. Živanović, Lj. Pejčić [et al.] // EC Paediatrics – 2018. – V. 7(6) – P. 521–526.

RARE OBSERVATION OF CONGENITAL MYOTONIC DYSTROPHY TYPE 1

Gusina A.A.¹, Kolybenko M.I.², Miasnikov S.O.¹

¹*Republican Scientific and Practical Centre «Mother and Child»,
Minsk, Republic of Belarus*

²*Gomel regional diagnostic medical-genetic center with consultation «Marriage and family»,
Gomel, Republic of Belarus*

Summary. Myotonic dystrophy type 1 (DM1) is a multisystem disorder that affects skeletal and smooth muscle as well as the eye, heart, endocrine system, and central nervous system. Myotonic dystrophy type 1 is caused by expansion of a CTG trinucleotide repeat in the noncoding region of DMPK. The article presents the first observation of a rare congenital form of myotonic dystrophy type 1, confirmed by the results of molecular genetic testing in Belarus.

Key words: congenital myotonic dystrophy type 1, DMPK gene, expansion of a CTG trinucleotide repeat.

Поступила 01.09.2020

ХРОМОСОМНЫЙ ДИСБАЛАНС У ПАЦИЕНТОВ С ГОЛОПРОЗЭНЦЕФАЛИЕЙ В СИМПТОМОКОМПЛЕКСЕ МНОЖЕСТВЕННЫХ ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКОВ РАЗВИТИЯ

Зобикова О.Л.

*ГУ «Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя»,
г. Минск, Республика Беларусь*

Резюме. Голопрозэнцефалия – сложная аномалия развития головного мозга. В Республике Беларусь за период 2007–2018 гг. зарегистрировано 276 пациентов с голопрозэнцефалией. Представлены результаты обследования 104 пробандов. Хромосомный дисбаланс диагностирован в 34 случаях, проанализирована структура выявленной хромосомной патологии. Среди этиологических факторов самой частой являлась трисомия 13 (47,1±10,53%), структурные перестройки составили 29,4±10,53%.

Выполнена оценка риска повторного рождения потомства с хромосомным дисбалансом.

Ключевые слова: врожденные пороки развития, головной мозг, голопроэнцефалия, хромосомная болезнь.

Введение. Голопроэнцефалия (ГПЭ) – сложная аномалия развития головного мозга, обусловленная неполным его разделением на левое и правое полушария, формирующаяся до 6 недели эмбрионального развития [1]. Частота встречаемости ГПЭ среди абортированных плодов оценивается как 1:250, среди живорожденных 1:10 000 [2].

В зависимости от тяжести поражения головного мозга выделяют алобарную, семилобарную, лобарную ГПЭ, срединный межполушарный вариант, септо-хиазмальную дисплазию. Соответственно, клинические проявления у пациентов варьируют в широком диапазоне от тяжелых, не совместимых с жизнью, до мягких клинических форм, не влияющих на соматический статус [3].

Этиология ГПЭ гетерогенна, выделяют генетические и экзогенные факторы, приводящие к ее формированию, либо их сочетание [3]. Хромосомный дисбаланс является самой частой причиной развития ГПЭ и описан у 25–45% пациентов [2, 5]. Использование микроматричной сравнительной геномной гибридизации (array-CGH) и субтеломерной мультиплексной лиганд-зависимой амплификации (MLPA) позволяют выявлять aberrации хромосом небольших размеров еще у 10–17% пациентов [5, 6]. Обнаружение повторяющихся хромосомных перестроек в кариотипе позволило установить 12 локусов-кандидатов ГПЭ [7]. Дальнейшие молекулярные исследования этих регионов хромосом способствовали идентификации основных генов, мутации в которых приводят к формированию ГПЭ: *SHH* на 7q36 (OMIM 600725), *ZIC2* на 13q32 (OMIM 603073), *TGIF1* на 18p11.3 (OMIM 602630), *SIX3* на 2p21 (OMIM 603714) *PTCH* на 9q22 (OMIM 601309), *GLI2* на 2q14 (OMIM 610829) и *TDGF1* на 3p21 (OMIM 187395) [3]. После исключения хромосомного дисбаланса в 25% случаях ГПЭ находят мутации в 4 генах: *SHH*, *ZIC2*, *TGIF1*, *SIX3* [3]. Кроме того, на сегодняшний день рассматриваются не менее 10 кандидатных генов для изолированной ГПЭ и более 15 для синдромальной патологии, включающей ГПЭ. Все «заинтересованные» гены кодируют компоненты либо регуляторные белки одного сигнального пути – *Sonic hedgehog*. Этим объясняется сходная клиническая симптоматика при различной генетической этиологии.

Цель исследования: оценить вклад хромосомного дисбаланса в этиологию порока развития центральной нервной системы – ГПЭ, проанализировать спектр выявленной хромосомной патологии. Определить генетический риск в семьях с установленным хромосомным заболеванием.

Материалы и методы исследования. Группу исследования составили 104 пробанда с ГПЭ, выявленные за период 2007–2018 гг.

Пренатальное и постнатальное ультразвуковое исследование (УЗИ) пробандов выполнялось на аппарате GE Voluson 730, магнитно-резонансная томография (МРТ) головного мозга детей – на аппарате Philips Ingenia 1.5T.

Проведено медико-генетическое консультирование семей с генеалогическим анализом. Кариотипы пробандов и родителей исследованы на препаратах дифференциально окрашенных (GTG-banding) хромосом, полученных из культуры амниоцитов и лимфоцитов периферической крови.

Выполнено патоморфологическое исследование абортированных плодов.

Результаты и обсуждение. Согласно данным Белорусского регистра врожденных пороков развития в республике с 2007 по 2018 года было зарегистрировано 276 случаев ГПЭ, популяционная частота порока составила 2,3:10 000.

В группе исследования проведен анализ кариотипа у 93/104 пациентов с ГПЭ и их родителей. Хромосомный дисбаланс диагностирован у 34 пробандов, что составило

36,6±4,12%. Спектр хромосомных перестроек, количество пациентов, риск повторного рождения ребенка с хромосомной патологией представлены в таблице.

Таблица – Спектр хромосомных аномалий, диагностированных у пациентов с ГПЭ

Хромосомная аномалия	Кариотип	Количество случаев с ГПЭ	Генетический риск повторения (%)
Полиплоидия	69,XXX(XXY)	5	низкий
Анеуплоидия	47,XX(XY),+18	3	низкий
	47,XX(XY),+13	13	низкий
	48,XY,+13	1	низкий
	47,XY,+16[10]/46,XY[5]	1	низкий
	47,XXX[11]/46,XX[89]	1	низкий
Робертсоновские транслокации	46, XX,rob(13;14)(q10;q10)dn,+13	1	низкий
	46, XX,rob(13;14)(q10;q10) mat,+13	1	0,5
Делеции/ дубликации хромосом	47,XX,t(5;9)(q31;q22),+der(9)t(5;9)(q31;q22)dn	1	низкий
	46,XX,i(18)(q10)dn[12]/45,XX[2]	1	низкий
	46,XX,add(8)(p23)dn	1	низкий
	46,XX,der(13)t(3;13)(p25;q22)pat	1	28,6
	46,XX,del(13)(q14)dn	1	низкий
	46,XY,der(13)t(2;13)(p23;q32)mat	1	5,7
	46,XX,rec(5)dup(5q)inv(5)(p15.3q33)pat	1	30,0
	46,XX,rec(5)dup(5q)inv(5)(p15.3q33)mat	1	30,0

Примечание: dn (de novo) – спорадическая, pat – отцовское происхождение, mat – материнское происхождение

Среди аномалий диагностированы числовые (14,7±10,53% – полиплоидии, 55,9±10,53% – анеуплоидии) и структурные (29,4±10,53%) перестройки хромосом.

Анеуплоидии являлись самой частой причиной ГПЭ. Они были представлены дисбалансом в регулярном или мозаичном варианте. Кроме того, к хромосомному дисбалансу в виде полной трисомии 13 в 2-х случаях привели робертсоновские транслокации rob(13;14). По опубликованным данным и нашим наблюдениям клинические проявления у пациентов с транслокацией 13;14 и дисбалансом по хромосоме 13 полностью совпадают с классической трисомной формой синдрома Патау [3]. Таким образом, в нашей группе частота полной трисомии 13 составила 47,1±10,53% (16/34) от всех случаев с хромосомной патологией. Полиплоидия была второй по частоте причиной возникновения ГПЭ – 14,7±10,53%. Доля синдрома Эдвардса составила 8,8±10,53%. Согласно данным мультицентрового исследования Solomon B. с соавторами 2018 г. в 50% случаев этиологической причиной ГПЭ является трисомия 13 и триплоидия [2]. В нашей группе вклад этих двух нозологий составил 61,8±10,53%. Синдром Патау встречался достоверно чаще триплоидии ($\chi^2=8,34$, $p<0,01$) и синдрома Эдвардса ($\chi^2=12,34$, $p<0,001$).

В 1 наблюдении диагностирована трисомия X в мозаичном варианте у плода с ГПЭ. В литературе не представлены данные о пациентах с полисомией X, как этиологическом факторе формирования ГПЭ. Из чего можно сделать вывод о том, что причиной ГПЭ у нашего пробанда могут быть хромосомный дисбаланс небольших размеров либо моногенный дефект.

Риск повторного рождения ребенка с триплоидией в семьях, где диагностирована эта патология, оценивался как низкий (популяционный).

В случаях с анеуплоидиями риск рассчитывался с поправкой на возраст матери, как основного доказанного фактора, влияющего на расхождение хромосом в мейозе и приводящего к образованию трисомий. В частности, до 33 лет генетический риск по синдрому Патау оценивается как популяционный, в 33 года он равен 0,8%, в 45 лет – 7% [14].

Структурные перестройки хромосом у пробандов нашей группы (n=10) были представлены: робертсоновскими ($5,9 \pm 10,53\%$) и реципрокными ($14,7 \pm 10,53\%$) транслокациями, инсерциями ($5,9 \pm 10,53\%$), изохромосомой 18 по q плечам ($2,9 \pm 10,53\%$).

При анализе регионов хромосом, вовлеченных в структурные перестройки, было определено, что в $70,0 \pm 28,57\%$ случаев они включали сегменты, содержащие гены компонентов сигнального пути *Sonic hedgehog*: 13q32 – 5 случаев, 18p11.3 – 1, 9q22 – 1. На рисунке представлено графическое изображение локализации вовлеченных в дисбаланс сегментов на идиограммах хромосом.

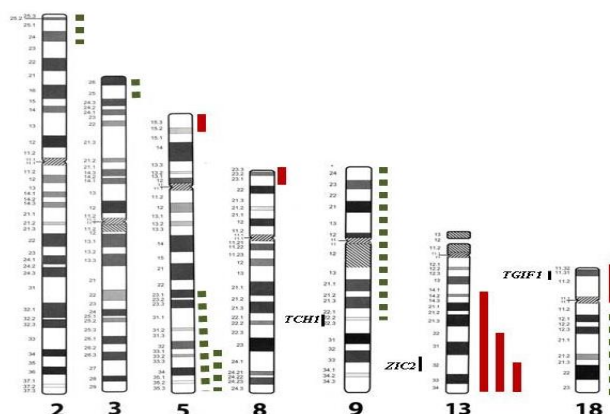


Рисунок – Графическое изображение локализации сегментов вовлеченных в хромосомный дисбаланс на идиограммах хромосом (сплошной линией показаны моносомии, пунктиром – трисомии)

Помимо полной трисомии 13 (2 наблюдения с *rob* (13;14)), которая рассмотрена выше, у 3 пациентов была установлена частичная моносомия 13q: 13q14→qter – 1 случай с делецией, 13q22→qter и 13q32→qter как часть комплексного дисбаланса при наследовании дериватных хромосом от транслокации. Согласно анализу опубликованных наблюдений и данным базы DECIPHER клинические проявления у пациентов с трисомией 3p25→pter без дополнительного хромосомного дисбаланса не являются специфическими и представлены легкой или умеренной задержкой интеллектуального развития, у части пациентов описаны судорожный синдром и пороки головного мозга в виде микроцефалии, полимикрогирии. Для пробандов с трисомией 2p23→pter без дополнительного хромосомного дисбаланса характерны преимущественно поведенческие нарушения (агрессия, аутизм), задержка интеллектуального развития, низкий рост, нечувствительность к боли. Таким образом, формирование ГПЭ и множественных пороков развития в 2 данных случаях обусловлено преимущественным дисбалансом по 13 хромосоме.

У 2 плодов с 46,XX,rec(5)dup(5q)inv(5)(p15.3q33) двойной хромосомный дисбаланс проявлялся частичной моносомией 5p15.3→pter, частичной трисомией 5q33→qter. Моносомию 5p называют синдромом «кошачьего крика». Он имеет узнаваемый фенотип в первую очередь за счет своеобразного плача ребенка по типу «кошачьего мяуканья» и специфичных черепно-лицевых дисморфий, характерны пренатальная и постнатальная гипоплазия, задержка психомоторного и речевого развития, умственная отсталость, микроцефалия [10]. В клинической картине частичной трисомии 5q31(32/33)→qter у пациентов наблюдаются выраженная задержка физического и психо-речевого развития, микроцефалия, лицевые дисморфии, грыжи, врожденный порок сердца [11]. В литературе представлены наблюдения пациентов с ГПЭ с rec(5)dup(5q)inv(5) и дупликацией 5q35.1 [12, 13]. Таким образом, на основании

анализа данных литературы, высока вероятность, что ГПЭ у плодов определена частичной трисомией 5q31→qter.

В случае 46,XX,add(8)(p23) была диагностирована частичная моносомия короткого плеча хромосомы 8 – 8p23→pter и частичная трисомия по хромосомному материалу неустановленной природы. Сравнительный анализ с опубликованными данными, в том числе база данных DECIPHER, показали, что для пациентов с моносомией 8p23→pter без дополнительного хромосомного дисбаланса характерны: умственная отсталость, микроцефалия, врожденные пороки сердца, врожденная диафрагмальная грыжа, судороги, легкие лицевые дисморфии [14]. ГПЭ не была отмечена ни в одном наблюдении. Таким образом, можно предположить, что у представленного пробанда ГПЭ ассоциирована с частичной трисомией неуточненного хромосомного материала.

Среди всех диагностированных структурных перестроек 50% возникли спорадически, 50% являлись унаследованными. В семьях, где хромосомные аномалии у пробандов с ГПЭ возникли de novo, генетический риск рождения ребенка с данной хромосомной патологией низкий (популяционный). Расчет генетического риска в семьях, где ГПЭ была обусловлена унаследованными структурными перестройками хромосом, проводился с учетом родительского происхождения хромосом и типа перестроек [14]. Полученные значения представлены в таблице.

В 97,1±10,53% случаях ГПЭ, обусловленной хромосомным дисбалансом, порок головного мозга был диагностирован на пренатальном этапе в 1–2 триместрах беременности, у 1 ребенка был выявлен после рождения, что было связано с низким социальным статусом матери ребенка, отказавшейся проходить медицинское обследование во время беременности. Все описанные нами пациенты имели аномалии развития других органов и систем, таким образом, ГПЭ являлась частью симптомокомплекса МВПР.

Выводы.

ГПЭ является генетически гетерогенным пороком развития головного мозга, т.е. вовлечение в патологический процесс разных генов приводят к формированию данной аномалии ЦНС.

Среди этиологических факторов ГПЭ хромосомный дисбаланс составил 36,6±4,12%. Частота трисомии 13 составила 47,1±10,53%, что достоверно чаще чем триплоидия (14,7±10,53%, $\chi^2=8,34$, $p<0,01$) и синдром Эдвардса (8,8±10,53%, $\chi^2=12,34$, $p<0,001$). Структурные перестройки встречались в 29,4±10,53%, они были представлены транлокациями, инсерциями, изохромосомой 18. В 8 (80,0±28,58%) случаях у пораженных пациентов регионы перестроек хромосом включали описанные в литературе гены, участвующие в формировании ГПЭ. В 5 (50,0±28,58%) случаях хромосомные перестройки были унаследованы от родителей.

При расчете генетического риска повторения в семье необходимо учитывать является ли хромосомный дисбаланс унаследованной патологией или возник de novo, кто из родителей является носителем структурных перестроек хромосом, а также возраст матери на момент рождения потомства. Это определяет персонализированный подход при проведении медико-генетического консультирования для определения тактики ведения беременности и подбора пренатальных инвазивных/неинвазивных процедур.

Литература

1. Volpe P., Campobasso G., Robertis V., Rembouskos G. Disorders of prosencephalic development // J. Prenat. Diagn. – 2009. – Vol.29, N 4. – P. 340–54.
2. Solomon B.D., Kruszka P., Muenke M. Holoprosencephaly flashcards: An updated summary for the clinician // Am. J. Med. Genet. C. Semin. Med. Genet. – 2018. – Vol.178, N 2. – P. 117–121.
3. Dubourg C. Bendavid C., Pasquier L., Henry C., Odent S., David, V. Holoprosencephaly // Orphanet J. Rare Dis. – 2007. – Vol 2. – P. 8.

4. Summers A.D., Reefhuis J., Taliano J., Rasmussen S. A. Nongenetic risk factors for holoprosencephaly: An updated review of the epidemiologic literature // *Am. J. Med. Genet. C. Semin. Med. Genet.* – 2018. – Vol.178, N 2. – P. 151–164.
5. Hu T., Kruszka P., Martinez A. F., Ming J. E., Shabason E. K., Raam M. S., Shaikh T. H., Pineda-Alvarez D. E., Muenke M. Cytogenetics and holoprosencephaly: A chromosomal microarray study of 222 individuals with holoprosencephaly // *Am. J. Med. Genet. C. Semin. Med. Genet.* – 2018. – Vol.178, N 2. – P. 175–186.
6. Orioli I.M., Castilla E.E. Epidemiology of holoprosencephaly: Prevalence and risk factors // *Am. J. Med. Genet. C. Semin. Med. Genet.* – 2010. – Vol.154, N 1. – P. 13–21.
7. Roessler E., Muenke M. Holoprosencephaly: a paradigm for the complex genetics of brain development // *J. Inherit. Metab. Dis.* – 1998. – 2Vol.1, N 5. – P. 481–497.
8. Belloni E., Muenke M., Roessler E., Traverso G., Siegel-Bartelt J., Frumkin A., Mitchell H. F., Donis-Keller H., Helms C., Hing A. V., Heng H. H., Koop B., Martindale D., Rommens J. M., Tsui L. C., Scherer S. W. Identification of Sonic hedgehog as a candidate gene responsible for holoprosencephaly // *J. Nat. Genet.* – 1996. – Vol.14, N 3. – P. 353–356.
9. Gardner R.J.M., Amor D.J. Gardner and Sutherland's chromosome abnormalities and genetic counseling. New York: Oxford University Press: 5th ed.: 2018. – 715 p.
10. Rodriguez-Caballero A., Torres-Lagares D., Rodriguez-Perez A., Serrera-Figallo A., Hernandez-Guisado J. M., Machuca-Portillo G. Cri du chat syndrome: a critical review // *J. Med. Oral. Patol. Oral. Cir. Bucal.* – 2010. – Vol.15, N 3. – P. 473–478.
11. Rodewald A., Zankl M., Gley E. O., Zang, K. D. Partial trisomy 5q: three different phenotypes depending on different duplication segments // *J. Hum. Genet.* – 1980. – Vol.55, N 2. – P. 191–198.
12. Schroeder H.W., Forbes S., Mack L., Davis S., Norwood T. H. Recombination aneusomy of chromosome 5 associated with multiple severe congenital malformations // *J. Clin. Genet.* – 1986. – Vol.30, N 4. – P. 285–292.
13. Koolen D.A. Holoprosencephaly and preaxial polydactyly associated with a 1.24 Mb duplication encompassing FBXW11 at 5q35.1. // *J. Hum. Genet.* – 2006. – Vol.51, N 8 – P. 721–726.
14. Ballarati L., Cereda A., Caselli R., Selicorni A., Recalcati M. P., Maitz S., Finelli P., Larizza L., Giardino D. Genotype-phenotype correlations in a new case of 8p23.1 deletion and review of the literature // *Eur. J. Med. Genet.* – 2011. – Vol.54, N 1. – P. 55–59.

CHROMOSOMAL ANOMALIES IN PATIENTS WITH HOLOPROSENCEPHALY AND MULTIPLE MALFORMATIONS

Zobikova O.L

*The Republican Scientific and Practical Centre «Mother and Child»,
Minsk, Belarus*

Summary. Holoprosencephaly is a complex anomaly in the development of the brain. In the Republic of Belarus for the period 2007–2018 276 patients with HPE were registered. The results of examination of 104 probands are presented. Chromosomal disorders was diagnosed in 34 cases, the structure of the revealed chromosomal pathology was analyzed. Among the etiological factors, the most common was trisomy 13 ($47.1 \pm 10.53\%$), structural rearrangements were $29.4 \pm 10.53\%$. The risk of re-birth of offspring with chromosomal imbalance was assessed.

Key words: congenital malformations, brain, holoprosencephaly, chromosomal disorders.

Поступила 07.10.2020

НОЗОЛОГИЧЕСКАЯ СТРУКТУРА ГЕНЕТИЧЕСКИ ОБУСЛОВЛЕННОЙ НИЗКОРОСЛОСТИ

Кульпанович А.И., Рагимова Н.И.

*ГУ «Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя»,
г. Минск, Республика Беларусь*

Резюме. Низкорослость представляет собой одну из наиболее сложных проблем современной генетики и эндокринологии. В статье представлены результаты анализа случаев низкорослости и синдромов, сопровождающихся задержкой роста, выявленных за период 2008–2020 годы по данным архива ГУ РНПЦ «Мать и дитя» и текущим наблюдениям.

Ключевые слова: задержка роста, низкорослость, синдром Шерешевского-Тернера, синдром Вильямса, синдром Прадера-Вилли, синдром Рассела-Сильвера.

Введение. Рост является одним из самых значительных критериев здоровья ребенка. Частота встречаемости задержки роста (ЗР) различного генеза в детской популяции составляет 2–3% [1]. Дифференциальная диагностика и лечение различных форм ЗР у детей является одним из приоритетных направлений в области генетики и детской эндокринологии.

В последние два десятилетия произошли значительные успехи в понимании этиологии низкого роста. Выявлены многочисленные гены, мутации в которых приводят как к изолированной низкорослости, так и формированию наследственных синдромов, сопровождающиеся низкорослостью [2]. В клинической практике уточнение диагноза наследственно обусловленной ЗР нередко вызывает определенные трудности, особенно в случаях умеренного проявления признаков заболевания, что связано с клиническим полиморфизмом и общностью симптомов между различными синдромами и «не синдромальными» формами низкорослости [3]. Тем не менее, дифференциальный диагноз низкорослости возможен на основе тщательного анализа особенностей ЗР и выявления патогномичных для каждого отдельного синдрома диагностических признаков.

Материалы и методы. Объектом исследования являлись пациенты – дети в возрасте до 18 лет и взрослые с нарушением роста (низкорослостью), задержкой физического развития, генетическими синдромами, сопровождающимися низкорослостью. Данные о первичном диагнозе и лабораторных исследованиях были получены из медицинской документации архива ГУ РНПЦ «Мать и дитя» (генетические карты пациентов), а также в результате проспективных осмотров и медико-генетических консультаций пациентов и членов их семей. При обследовании пациентов использовались генеалогический, синдромологический, цитогенетический, молекулярно-генетические, антропометрические, клинические, функциональные, лабораторные и инструментальные методы исследования. При объективном осмотре пациента использовался синдромологический метод, основанный на анализе фенотипа пациента с целью выявления устойчивого сочетания признаков, характерных для определенных врожденных и наследственных заболеваний.

Оценка антропометрических показателей и степень отклонения показателей веса и роста пациентов от среднепопуляционных с помощью коэффициента стандартного отклонения SDS проводилась с использованием компьютерных программных средств ВОЗ Anthro и AnthroPlus (2009). Выраженную задержку роста/низкорослость учитывали при показателе длины тела менее -2SDS от среднего значения, длина тела ниже средних показателей/низкий рост – значения от -2SDS до 0SDS, средние показатели длины тела/средний рост – значения от 0 SDS до 2SDS, выше среднего показатели длины тела/высокий рост – значения >2SDS. В группе недоношенных детей

анализ антропометрических данных велся на основании фактического срока гестации ребенка. Пренатальную гипоплазию оценивали по антропометрическим данным при рождении (длина, масса тела) ниже -2 SDS для фактического срока гестации и пола по данным Z-score.

Все пациенты для исключения вторичной низкорослости были проконсультированы эндокринологом, при наличии показаний – ортопедом, кардиологом, гастроэнтерологом, невропатологом, окулистом, оториноларингологом и другими специалистами. Цитогенетические, молекулярно-цитогенетические и молекулярно-генетические исследования проводилось в клинко-диагностической (генетической) лаборатории и в лаборатории цитогенетических, молекулярно-генетических и морфологических исследований РНПЦ «Мать и дитя». Стандартный анализ кариотипа проводился с помощью методики GTG-banding, для выявления микроделений хромосом использовался метод FISH с применением локус-специфических проб и MLPA, определение однородительской дисомии хромосомы 7, а также нарушения метилирования центра импринтинга хромосомы 11 – стандартным методом ПЦР.

Результаты. За период 2008–2020 гг. в связи с низкорослостью или синдромами, сопровождающимися низкорослостью в рамках кодов Q87.1, Q96 (0–9), E34.3 Международной классификации Болезней 10 пересмотра, за медико-генетической помощью в ГУ «РНПЦ «Мать и дитя» обратилось 220 пациентов.

Анализ сформированной группы пациентов с генетическими синдромами, сопровождающимися с низкорослостью, показан на рисунке.



Рисунок – Структура синдромов, сопровождающихся низкорослостью различной этиологии

Как видно из приведенных на рисунке данных неклассифицированная низкорослость составила 22,8% случаев, что свидетельствует о необходимости расширения объема лабораторных и инструментальных исследований в данной группе пациентов, требует направления к узким специалистам и свидетельствует о необходимости динамического наблюдения.

В группе пациентов с генетическими синдромами, сопровождающимися низкорослостью в 52,7% (116/220) установлены синдромы, обусловленные числовыми и структурными аномалиями хромосом. В структуре данной группы пациенты с синдромом Шерешевского-Тернера составили 41,38% (48/116), унаследованный хромосомный дисбаланс (от инверсии хромосомы 17) – 1,72% (2 случая), синдром кольцевой хромосомы 6 – 1 случай.

Согласно литературным данным, нарушение роста у пациентов с синдромом Шерешевского-Тернера наблюдается в 98% случаев, в том числе в антенатальный период, что проявляется ЗР у новорожденных [4]. Анализ антропометрических данных на момент рождения пациентов с синдромом Шерешевского-Тернера выявил, что показатели длины тела детей при рождении варьировали от 40 см до 53 см, SDS роста – от -4,91 до 2,07 (медиана 0,19 SDS). Выраженная задержка роста наблюдалась в 8,82% случаев, длина тела ниже средних показателей – в 41,18%, в 41,18% наблюдались средние значения длины тела новорожденного и в 8,82% – выше среднего (более 2SDS). Показатели массы тела на момент рождения детей с синдромом Шерешевского-Тернера также значительно варьировали (от 1680 г до 3880 г), средний вес составил 2960 г. В 29,41% случаев отмечалась выраженная гипотрофия, 41,18% детей родились с относительным дефицитом веса, в 29,41% случаях показатели массы тела были средними. Оценка антропометрических данных пациентов в постнатальный период (при обращении на медико-генетическую консультацию) показала, что в исследуемой группе низкорослость отмечалась у 51,22% пациентов, в т.ч. показатели роста достигали -4,56 SDS от среднего значения роста, что является выраженной низкорослостью. Рост ниже среднего наблюдался в 48,78% случаев. К 14 годам средний рост составил 134 см, что соответствует -3,71 SDS среднего значения роста. Конечный рост взрослых пациентов с синдромом Шерешевского-Тернера варьировал от 140 до 155 см, средний рост (медиана) – 151 см.

Из числа низкорослости, сопровождающиеся хромосомными аномалиями, 56,03% (65/116) были обусловлены синдромами микроделеций. Синдром Вильямса составил 31,03% (36/116) случаев, 23,28% (27/116) – синдром Прадера-Вилли, 1,72% (2/116) – микроделеция 1p36.

Согласно литературным данным, у 70% детей с синдромом Вильямса к 4 летнему возрасту наблюдается дефицит массы тела и низкий рост, сопровождающийся задержкой костного возраста и низким уровнем соматотропного гормона (СТГ) [5]. Дефицит веса может быть обусловлен трудностями с кормлением из-за дисфагии, гастроэзофагеального рефлюкса, абдоминального болевого синдрома, связанного с хроническим запором и/или гиперкальциемией. Анализ 36 пациентов с синдромом Вильямса показал, что показатели длины тела детей при рождении варьировали от 36 см до 53 см (медиана 48 см). Выраженная задержка роста при рождении отмечалась у 19,4%. В 41,7% (15/36) случаях дети родились с длиной тела ниже среднего, в 38,9% (14/36) – показатели длины тела были средними. Выраженная гипотрофия при рождении отмечалась у 44,44% (16/36) пациентов исследуемой группы, в 38,89% (14/36) случаев дети родились с относительным дефицитом веса, в 16,67% (6/36) наблюдался средний вес. К 1 году в исследуемой нами группе низкорослость сформировалась у 36% (13/36) детей, рост ниже среднего наблюдался у 27,78% (10/36), в 36,11% случаях отмечался средний рост.

Одним из описываемых в литературе синдромов, сопровождающихся низкорослостью, является синдром Прадера-Вилли. Задержка роста в данной группе пациентов отмечается у 60–90% [6]. В раннем возрасте дети с синдромом Прадера-Вилли могут отставать в росте от сверстников, но выраженная задержка роста отмечается, как правило, в пре- и пубертатном периодах за счет сниженного ростового скачка. Показатели конечного роста взрослых пациентов с синдромом Прадера-Вилли ниже среднепопуляционных значений на 2 SDS и соответствуют $159,0 \pm 5,3$ см для

мужчин и $148 \pm 5,5$ см для женщин [7]. Анализ антропометрических данных пациентов показал, что задержка роста не характерна для новорожденных с синдромом Прадера-Вилли исследуемой нами группы: длина тела менее -2 SDS наблюдалась только у 1 пациента из 27, в 55,56% (15/27) показатели длины тела были средними, у 11,1% (3/27) превышали 2SDS от среднего значения. Оценка роста пациентов с синдромом Прадера-Вилли в постнатальный период (при первичном и повторных обращениях к генетику) показала, что в исследуемой группе низкорослость также наблюдается редко – 14,81% (4/27), рост ниже среднего наблюдался у 29,63% (8/27), в 55,56% (15/27) случаях отмечался средний рост. В исследуемой группе пациентов с синдромом Прадера-Вилли к 14 годам средний рост составил 154 см, что соответствует $-0,98$ SDS среднего значения роста.

В структуре наследственных синдромов, сопровождающихся низкорослостью, синдромы, обусловленные мутациями в критических генах, нарушением метилирования центра импринтинга или однородительской дисомией одной из хромосом, составили 24,5% (54/220). Синдром Рассела-Сильвера составил 67,31% (35/54) случаев, 11,54% (6/54) – синдром Корнелии де Ланге, 7,69% (4/54) – синдром Рубенштейна-Тейби, по 3,85% (2/54) – синдромы Дубовица, Смита-Лемли-Опица, SHORT синдром, по 1 случаю синдрома Кабуки, Робинова и каудальной регрессии. Синдромы из группы системных скелетных дисплазий (ахондроплазия и др.) и наследственных болезней обмена веществ (мукополисахаридозы и другие) не были включены в исследование, поскольку они будут рассмотрены отдельно в последующем.

Для пациентов с синдромом Рассела-Сильвера характерна пренатальная задержка длины тела и веса (<-2 SDS) для соответствующего срока гестации и пола при нормальных размерах окружности головы (относительная макроцефалия, $\geq 1,5$ SDS) [Wakeling]. Также отмечается постнатальная задержка роста: (рост пациента в 24 ± 1 мес ≤ -2 SDS), средний рост взрослого пациента мужчины составляет 151,2 см (-7.8 SDS), женщины 139,9 см (-9 SDS) [8]. Анализ 35 пациентов с синдромом Рассела-Сильвера показал, что показатели длины тела детей при рождении варьировали от 35 см до 48 см (медиана 41 см). Выраженная задержка роста на момент рождения у пациентов исследуемой группы с синдромом Рассела-Сильвера наблюдалась в 68,57% случаев, в 100% – снижение массы тела. К моменту обращения на медико-генетическую консультацию низкорослость в данной подгруппе отмечалась у 87,5%, рост ниже среднего – в 12,5% случаев. Выраженный дефицит веса наблюдался в 91,67% случаев. В 31,43% случаев на момент рождения задержки роста не наблюдалось, однако показатели массы тела при рождении этих детей были значительно снижены в 45% случаях. В исследуемой нами группе пациентов с синдромом Рассела-Сильвера к 2-м годам у 72,73% пациентов сформировалась низкорослость, в 27,27% случаев – рост ниже среднего. Выраженный дефицит веса наблюдался в 90,91% случаев.

Заключение. Терапевтическая тактика коррекции низкорослости напрямую зависит от возраста уточнения причин задержки роста. Наши данные указывают на то, что низкорослость как изолированный симптом встречается гораздо реже, чем наследственные синдромы, сопровождающиеся задержкой роста. Ряд наследственных синдромов сопровождается симптомами пренатальной гипоплазии, длиной тела ниже -2 SDS от средних значений и в некоторых случаях гипотрофией при рождении. В этих случаях необходим контроль антропометрических данных в динамике, многопрофильная команда специалистов, обязательно включающая генетика и эндокринолога, проведение дифференциального диагноза между различными вариантами первичной низкорослости, синдромологический подход для выявления ключевых симптомов в фенотипе пациента. Пациенты со средними значениями антропометрических показателей при рождении (от 0 SDS до 2SDS), также требуют дифференцированного подхода, поскольку манифестация многих наследственных синдромов, сопровождающихся выраженной задержкой роста, может наблюдаться

позже. Правильная оценка антропометрических показателей ребенка, выявление клинических и лабораторных признаков, характерных для каждого синдрома и многопрофильная команда специалистов во главе с генетиком и эндокринологом, позволит значительно повысить шансы на восстановление роста при низкорослости.

Благодарность. Выражаем искреннюю благодарность ведущему научному сотруднику лаборатории цитогенетических, молекулярно-генетических и морфологических исследований ГУ «РПНЦ «Мать и дитя» Хурс О.М. за проведение цитогенетических и молекулярно-цитогенетических исследований и помощь в подборе материала для исследования.

Литература

1. Rosenbloom, A.L. Ideopathic short stature: definition and treatment / A.L. Rosenbloom // Int. J. Pediatr. Endocrinol. – 2009. – Vol. 10. – P. 2012–2014.
2. Defining the role of common variation in the genomic and biological architecture of adult human height / A.R. Wood [et al.] // Nat Genet. – 2014. – Vol. 46, № 11. – P. 1173–1186.
3. Кульпанович, А.И., Наумчик, И.В. Наследственные синдромы, сопровождающиеся низкорослостью у детей (обзор литературы) // Современные перинатальные медицинские технологии в решении проблем демографической безопасности : сб. науч. трудов / Государственное учреждение Республиканский Научно-Практический Центр «Мать и дитя» ; ред. колл. Улезко Е.А., Курлович И.В. – Минск, 2019. – Выпуск 12. – С. 389–394.
4. Волеводз, Н.Н. Федеральные клинические рекомендации «Синдром Шерешевского-Тернера (СШТ): клиника, диагностика, лечение» / Н.Н. Волеводз // Проблемы эндокринологии. – 2014. – № 4. – Стр. 74–76.
5. Pober, B.R. Williams-Beuren syndrome. / B. R. Pober // New Eng. J. Med. – 2010. – Vol. 362. – P. 239–252.
6. Dong Kyu Jin, M.D. Systematic review of the clinical and genetic aspects of Prader-Willi syndrome / M.D. Dong Kyu Jin // Korean J Pediatr. – 2012. – Vol. 54, №2. – P. 55–63.
7. Spontaneous growth in German children and adolescents with genetically confirmed Prader-Willi syndrome / B.P. Hauffa [et al.] // Acta. Paediatr. – 2000. – Vol. 89. – P. 1302–1311.
8. Diagnosis and management of Silver-Russell syndrome: first international consensus statement / E.L. Wakeling [et al.] // Nature Reviews. – 2017. – Vol. 13. – P. 105–123.

GENETIC DISORDERS OF GROWTH

Kulpanovich A.I., Ragimova N.I.

*National medical center "Mother and Child",
Minsk, Republic of Belarus*

Summary. In this paper, we aimed to report an analysis cases of growth retardation with Q87.1, Q96 (0–9), E34.3 ICD-10 codes in National medical center "Mother and Child" for 2008–2020 years. Chromosomal disorders accounted for 52,7% of all cases: 41,38% – Turner syndrome, 56,03% – microdeletion syndromes. Silver-Russel syndrome accounted 15,9%. Unclassified short stature requiring whole genome sequencing for diagnosis was 22,8%.

Keywords: growth retardation, short stature, Turner syndrome, Williams syndrome, Prader-Willi syndrome, Silver-Russel syndrome.

Поступила 07.10.2020

ВРОЖДЕННЫЕ ПОРОКИ РАЗВИТИЯ ЛЕГКИХ: ЛЕГОЧНАЯ СЕКВЕСТРАЦИЯ

Кульпанович А.И., Ершова-Павлова А.А., Наумчик И.В.

*ГУ «Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя»,
г. Минск, Республика Беларусь*

Резюме. Врожденные пороки развития легких (ВПРЛ) представляют собой одну из наиболее сложных проблем современной генетики, пульмонологии и хирургии. В статье представлены результаты анализа случаев легочной секвестрации (ЛС), выявленных за период 2008–2020 гг. по данным архива ГУ РНПЦ «Мать и дитя» и текущим наблюдениям. ЛС составил 20,4% всех пренатально установленных ВПРЛ, преимущественным сроком выявления данного порока при пренатальном ультразвуковом скрининге является 2 триместр беременности, интралобарный тип ЛС наблюдался в 58,1%, экстралобарный тип – 41,9%. По данным комплексного исследования с использованием рентгенографии и КТ ОГК диагноз ВПРЛ подтвержден у 75% пациентов. Представлено описание собственного случая ЛС интралобарного типа.

Ключевые слова: врожденный порок развития легких, легочная секвестрация, компьютерная томография органов грудной клетки.

Введение. Термин ВПРЛ используется для обозначения группы врожденных пороков, которая включает кистозно-аденоматозный порок развития легкого (КАПРЛ), ЛС, бронхогенные кисты, врожденную лобарную эмфизему, гипоплазию/аплазию легкого [1, 2].

ВПРЛ составляют от 5% до 18% всех врожденных аномалий человека, совокупная частота достаточно высока, 30–42 случая на 100 000 новорожденных [2].

Ранее считалось, что аномалии бронхолегочной системы возникают в результате нарушений развития дыхательной трубки в период эмбриогенеза [3]. Гистологические исследования кистоподобных структур ВПРЛ показали, что они состоят из дифференцированных тканей легкого. Исследования Swart и соавторов показали, что причиной формирования ВПРЛ является аномальная пролиферация, миграция и злокачественная трансформация клеток эпителия дыхательных путей. Этиология этих процессов заключается в нарушении регуляции экспрессии генов, связанных с RAS- и другими сигнальными путями в тканях легкого [4].

ЛС (синонимы секвестр легкого, бронхопульмональная секвестрация, добавочное легкое, изолированная доля) – участок легочной ткани, изолированный от бронхолегочного дерева и не участвующий в газообмене, получающий кровь из аномальных артерий, отходящих от грудной, реже брюшной аорты, чревного ствола, реберных или нижних диафрагмальных артерий [2]. ЛС составляет около 6% всех пороков развития легких [5]. Эта патология была впервые описана в 1861 г. как «добавочная доля легкого» и была переименована в «легочную секвестрацию» D. Prysse в 1946 году [6].

Выделяют 2 типа ЛС: интралобарный и экстралобарный. Интралобарный (внутридолевой) тип ЛС представляет собой группу кист, выстланных изнутри цилиндрическим или многорядным плоским эпителием, первично не сообщающихся с бронхиальным деревом и часто заполненных экссудатом. Кровоснабжение ЛС осуществляется за счет артериального сосуда, начинающегося чаще всего на боковой поверхности нисходящего отдела грудной аорты и проходящего в толще легочной связки. Венозный отток из аномально развитого сегмента легкого осуществляется через легочные вены. Чаще всего интралобарный тип ЛС локализуется в базальных сегментах нижней доли левого (реже правого) легкого.

Экстралобарный тип (внедолевой тип, добавочное легкое, или доля, с аномальным кровоснабжением) встречается реже, чем интралобарный тип ЛС, чаще всего располагается в области нижней доли левого легкого, реже в брюшной полости, толще перикарда, диафрагмы [1]. Этот порок представляет собой добавочный сегмент (группа кист) вне нормально функционирующего легкого, имеет собственную плевральную оболочку и васкуляризацию из аномальной артерии или артерий большого круга кровообращения.

Ультразвуковая (УЗ) пренатальная диагностика ЛС выполняется с использованием аппаратов экспертного класса, оснащенных датчиками конвексного и эндополостного типов, т.е. опциями, позволяющими провести доплерометрическое исследование [7]. ЛС визуализируется как внутригрудное образование повышенной эхогенности однородной структуры с четкими контурами. Интралобарный тип ЛС обычно имеет сферическую форму, в то время как экстраалобарный – коническую или треугольную. Принципиальным моментом на этапе пренатального УЗ исследования этого порока является обнаружение отдельного питающего сосуда, отходящего от аорты, что возможно при использовании цветового доплеровского картирования [7]. Прогноз течения беременности с ЛС зависит от наличия сочетанных аномалий развития и присоединения неиммунной водянки плода.

Клиническая картина при ЛС переменна. В раннем неонатальном периоде могут развиваться признаки дыхательной недостаточности, пневмоторакс. При отсутствии манифестации клинических проявлений в раннем возрасте, ЛС может протекать бессимптомно или проявляться затяжными, рецидивирующими инфекциями дыхательных путей, повторными пневмониями, локализующимися в конкретном сегменте легкого. При экстраалобарном типе ЛС проявления дыхательной и сердечно-сосудистой недостаточности отсутствуют, однако, вероятность осложнений инфекционно-воспалительных заболеваний легких достигает 10–30%, малигнизация пораженного участка легкого до 8,5% [8].

Методом, обладающим высокую диагностическую значимость для выявления всех ВПРЛ, включая ЛС, является компьютерная томография органов грудной клетки (КТ ОГК), с проведением КТ ангиографии для выявления абберантного сосуда [9].

Лечение ЛС – хирургическое, лобэктомия или клиновидная резекция патологического участка легкого. В настоящее время предпочтение отдается торакоскопическим операциям ввиду минимальной инвазивности и травматичности в сравнении с техниками торакотомии. Оптимальным сроком выполнения оперативного вмешательства при ЛС является возраст 1–6 месяцев [10].

Материалы и методы. Проведен анализ 211 случаев ВПРЛ, выявленных у плодов 1 и 2 триместров в рамках пренатального УЗ скрининга беременных за период 2008–2020 гг. по данным архива ГУ РНПЦ «Мать и дитя» и текущим наблюдениям. В случаях прерывания беременности по медико-генетическим показаниям, смерти детей после рождения с целью верификации пренатально установленных диагнозов проводилось патоморфологическое исследование. Постнатально для подтверждения или уточнения диагноза ВПРЛ детям выполнялась рентгенография и КТ ОГК.

Результаты. За период 2008–2020 гг. из числа женщин, обратившихся в ГУ РНПЦ «Мать и дитя» с целью проведения пренатального УЗ скрининга беременных, наличие ВПРЛ у плода зарегистрировано у 211. Наиболее часто встречающимися нозологическими формами ВПРЛ являлись: кистозно-аденоматозный порок развития легких (КАПРЛ) I, II, III типов, экстраалобарный и интралобарный тип ЛС, гипоплазия легких (ГЛ), аплазия, агенезия легкого, бронхогенная киста и другие.

В структуре ВПРЛ ЛС составила 20,4% (43/211). Анализ данных анамнеза выявил, что возраст женщин с ЛС у плода варьировал от 18 до 42 лет, средний возраст – 28,2±5,3 лет. Во втором триместре беременности ЛС выявлена у 88,4% (38/43),

в 3 триместре – 11,6 % (5/43) случаев). Средний срок выявления ЛС при пренатальном УЗ скрининге составил 21 неделю (16,5 недель – 31 неделя).

Наиболее частым вариантом ЛС явилась изолированная ЛС, которая наблюдалась в 86,0% (37/43) случаев, в 9,3% (4/43) ЛС сочеталась с КАПРЛ, в 4,6% (2/43) наблюдалась в сочетании с другими врожденными пороками развития. В структуре изолированных ЛС интралобарный тип составил 58,1% (25/43). Наиболее часто данный тип ВПРЛ наблюдался в нижней доле левого легкого – 68,0% случаев, в нижней доле правого легкого – 32,0%. Экстралобарный тип ЛС составил 41,9% (18/43 случаев), наблюдался в области нижней доли левого легкого в 50%, 38,9% – в области нижней доли правого легкого, 11,1% – в брюшной полости (поддиафрагмально).

Анализ исходов беременности плодом с ЛС показал, что 18,6% (8/43) были прерваны по генетическим показаниям во 2 триместре. Показаниями послужили признаки плеврального выпота, ухудшение показателей доплерометрии по результатам УЗИ в динамике, сочетание с комплексом некурабельных внелегочных МВПР. Во всех случаях наличие ВПРЛ подтверждено патоморфологически.

Рождением живого ребенка завершились 81,4% (35/43) беременностей. Средний срок на момент родов – $39,0 \pm 1,3$ недели. Преждевременные роды составили 5,7% (2/35) случаев. Причинами преждевременных родов явились отслойка нормально расположенной плаценты, преждевременное излитие околоплодных вод. Срочные роды составили 94,3% (33 из 35 случаев), в том числе 63,6% – естественные роды, 36,4% – операция кесарева сечения по акушерским показаниям. Родились дети без признаков дыхательной недостаточности, антропометрические показатели были в пределах нормальных значений.

С целью верификации диагноза ВПРЛ всем 35 пациентам с пренатально установленным диагнозом ЛС постнатально в сроке до 3 суток было проведено рентгенологическое обследование ОГК. По результатам проведенного исследования в 14,3% (5/35) установлено наличие ЛС. Всем 5 пациентам для уточнения локализации и типа ЛС проведена КТ ОГК. По результатам данного исследования подтверждены 2 случая ЛС экстралобарного типа. В 3 случаях диагноз был верифицирован как иной ВПРЛ: в 2 случаях установлен КАПРЛ 2 типа, в 1 – бронхогенная киста нижней доли правого легкого. Пациенты были выписаны из роддома под наблюдение участкового педиатра, пульмонолога и торакального хирурга. В 85,7% (30/35) случаев по результатам рентгенологического обследования ВПРЛ установлены не были. Дети выписаны из роддома под наблюдение участкового педиатра по месту жительства.

Для постнатальной верификации пренатально установленных диагнозов ЛС на консультацию педиатра-генетика были приглашены 30 пациентов, у которых по результатам рентгенологического обследования органов грудной клетки данных за ВПРЛ установлено не было.

Соотношение лиц женского и мужского пола соответствовало 1:1. Средний возраст при обращении на медико-генетическую консультацию варьировал от 1 года 5 месяцев до 8 лет 7 месяцев, медиана составила 6 лет 7 месяцев. При анализе анамнестических данных установлено, в 13,3% (4/30) случаев во время острой респираторной инфекции (ОРИ) в возрасте от 1 до 2 лет были выявлены признаки резкого ухудшения состояния (боль в грудной клетке, одышка, слабость и стойкая фебрильная температура). Пациенты были проконсультированы детским хирургом. По результатам комплексного обследования (рентгенография и КТ ОГК) во всех 4 случаях подтвержден ВПРЛ: 2 случая ЛС экстралобарный тип, 1 – ЛС интралобарный тип, 1 – бронхогенная киста нижней доли правого легкого. Хирургическое лечение (резекция патологического сегмента легкого) проведено 3 детям, послеоперационный период прошел без осложнений, болезни верхних и нижних дыхательных путей впоследствии не беспокоили. 1 пациенту хирургическое лечение не проведено, в связи с хорошим

ответом на консервативную терапию. В 26,6% (8/30) случаев в возрасте до 3 лет наблюдались ОРИ (более 9 раз в год), обструктивные бронхиты (не менее 5 раз в год), пневмонии в нижней доле легкого. В 60% (18/30) случаев данных за патологию дыхательных путей в анамнезе не было зарегистрировано.

КТ ОГК было проведено 11 детям (9 пациентов без отягощенного анамнеза по респираторным инфекциям, 2 – симптомами повторных ОРИ). В группе детей без симптомов патологии дыхательных путей по результатам КТ ОГК диагноз ЛС установлен в 55,6% (5/9) случаев: 3 – ЛС интралобарный тип, 2 – экстралобарный тип. В группе детей с симптомами повторных ОРИ по данным КТ ОГК диагноз ЛС интралобарный тип был установлен у 1 из 2 детей, хирургическое лечение проведено в возрасте 6 лет.

Ниже приводим наше клиническое наблюдение этого случая.

Пациентка – девочка, возраст на момент консультации у педиатра-генетика 4 года 2 месяца. Семейный анамнез: родители здоровы, возраст матери на момент наступления беременности 18 лет, отца – 20 лет, брак неродственный. Данные о наличии генетической патологии в родословной семей отсутствуют. Беременность первая, акушерский анамнез не отягощен. Во 2 триместре беременности в сроке 21 недель при проведении пренатального УЗ скрининга беременных в нижней доле правого легкого наблюдался участок повышенной эхогенности с ровными четкими контурами размером 14×21×19мм. В режиме цветового доплеровского картирования определялся питающий сосуд, выходящий из аорты. Органы средостения смещены не были. Заключение: секвестр правого легкого. Рекомендовано повторное проведение УЗ исследования плода через 4 недели. На динамическом пренатальном УЗ скрининге в сроке 24 недели 4 дня в нижней доле правого легкого наблюдался участок повышенной эхогенности с ровными четкими контурами размером 23×19×16 мм. Органы средостения смещены не были. Заключение: секвестр правого легкого. Беременность была продолжена, рекомендован УЗ контроль в 30 недель. В сроке 29 недель 3 дня по данным УЗ исследования плода наблюдался участок повышенной эхогенности размером 38,6×29,6 мм. Беременность завершилась родами в сроке 38 недель. Пробанд девочка, вес – 2950г, длина тела 49 см, окружность головы 35 см. Оценка по шкале Апгар 8/8 баллов. Ребенку была проведена рентгенография ОГК в прямой проекции на 2 сутки после рождения, данных за ВПП легких не получено. Мать с ребенком выписаны из родильного дома под наблюдение педиатра по месту жительства. В возрасте 2 лет отмечались частые ОРВИ (8 раз в год), рецидивирующие двусторонние отиты, проведена тонзилотомия и аденотомия в возрасте 4 лет, бронхиты, пневмонии по данным анализа медицинской документации зарегистрированы не были. Ребенок был вызван на консультацию к врачу генетику ГУ РНПЦ «Мать и дитя» с целью уточнения диагноза.

Возраст на момент консультации у педиатра-генетика 4 года 2 месяца. Антропометрические данные: длина тела 112 см (0,76 SDS), масса тела 20 кг (0,74 SDS), окружность головы 51 см (0,81 SDS). На момент осмотра нарушений физического, психо-речевого развития не выявлено. При аускультации лёгких дыхание везикулярное во всех отделах правого и левого легкого, хрипы не выслушиваются. С целью верификации пренатального диагноза проведена КТ ОГК. Результаты КТ ОГК показаны на рисунке.

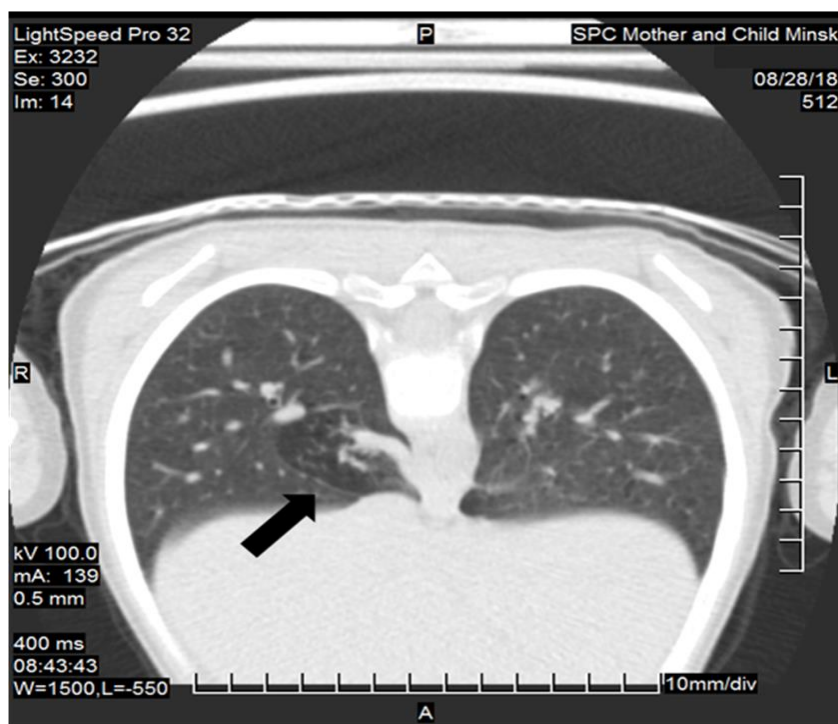


Рисунок – Компьютерная томограмма легких пациента, аксиальная проекция (стрелкой показана легочная секвестрация)

В нижней доле правого легкого (сегмент S10) определялась зона консолидации легочной ткани с четким неровным контуром, характерная для секвестрации нижней доли правого легкого. Рекомендовано проведение КТ-ангиографии и проведение консультации у торакального хирурга для определения тактики наблюдения и лечения. По результатам КТ-ангиографии в области ЛС выявлен aberrантный сосуд, отходящий от аорты. По желанию родителей пациентки, в возрасте 6 лет ребенку была успешно проведена торакоскопическая атипичная резекция нижней доли правого легкого в г. Москва, Российская Федерация. Послеоперационный период протекал без осложнений. На 2 сутки ребенок выписан в удовлетворительном состоянии под наблюдение участкового педиатра и хирурга по месту жительства.

Заключение. Проведенное исследование показывает, что ЛС составляет 20,4% всех пренатально установленных ВПРЛ. Преимущественным сроком выявления ЛС при пренатальном УЗ скрининге является 2 триместр беременности (21 неделя). В структуре пренатально выявленных ЛС интралобарный тип составил 58,1%. Данный тип ВПРЛ наблюдался в нижней доле левого легкого в 68,0% случаев, нижней доле правого легкого – 32,0%. Экстралобарный тип ЛС составил 41,9%, наблюдался в области нижней доли левого легкого в 50%, нижней доли правого легкого в 38,9%, 11,1% – в брюшной полости (поддиафрагмально).

Симптомы острых или рецидивирующих инфекций дыхательных путей наблюдались у 40% пациентов, в 60% случаев анамнез по респираторным инфекциям был не отягощен. Хирургическое лечение ЛС потребовалось 11,4% пациентов.

По данным комплексного исследования с использованием рентгенографии и КТ ОГК диагноз ВПРЛ подтвержден у 75% (15/20) пациентов, при этом ЛС выявлена в 66,6% (10/15) случаев. У 25% детей признаки ВПРЛ наблюдались уже в раннем неонатальном периоде по данным рентгенологического исследования, в 50% случаев ЛС была рентген негативна и диагноз верифицирован только с использованием КТ.

Ранняя диагностика методом КТ позволит определить эффективную тактику наблюдения, значительно сократить срок между уточнением диагноза и проведением хирургического вмешательства.

Благодарность. Выражаем искреннюю благодарность сотрудникам отделений пренатальной и лучевой диагностики ГУ «РПНЦ «Мать и дитя» за проведенные инструментальные исследования и помощь в подборе материала.

Литература

1. Перинатальная патология : учеб. пособие / М.К. Нелзведе [и др.] ; под. ред. М.К. Недзведея. – Минск : Выш. шк., 2012. – С. 303–312.
2. Congenital lung malformations: undersolved issues and unanswered questions / F. Annunziata [et all] // *Front pediatr.* – 2019. – Vol. 7, № 239. – P. 1– 10.
3. Barnes, N.A. Broncho pulmonary foregut malformations: embryology, radiology and quandary / N.A. Barnes, D.W. Pilling // *Eur. radiol.* – 2003.– Vol. 13. – P. 2659–2673.
4. Novel molecular and phenotypic insights into congenital lung malformations/ D.T. Swarr [et all] // *Am. J. respire. Crit. care Med.* – 2018. – Vol. 197. – 1329–1339.
5. Andrade, C.F. Congenital lung malformations / C.F. Andrade, H.P. Ferreira, G.B. Fisher // *J. Bras. Pneumol.* – 2011. – Vol. 37. – P. 259–271.
6. Pryce, D.M. lower accessory pulmonary artery with intralobar sequestration of lung; a report of seven cases / D.M. Pryce // *J. Pathol. Bacteriol.* – 1946.
7. An atypical presentation of congenital pulmonary airway malformation: a rare case with antenatal ultrasound finding and review of literature / M.S. Gautam [et all] // *Pol. J. Radiol.* – 2017. – V. 82. – P. 299–303.
8. Bronchopulmonary sequestrations in a paediatric centre: ongoing practices and debated management / N. Khen-Dunlop [et all] // *Eur. J. cardiothorac Surg.* – 2018. – Vol. 54. – P. 246– 251.
9. Diagnostic accuracy of imaging studies in congenital lung malformations / R.A. Mon [et all] // *Arch. Dis. Child. Fetal. Neonatal Ed.* – 2019. –Vol. 104, № 4. – P. 372–377.
10. Степаненко, Н.С. Торакоскопические операции при пороках легких у новорожденных и детей грудного возраста / Н.С. Степаненко, А.Ю. Разумовский // *Детская хирургия.* –2012. – №4. – С. 52–55.

CONGENITAL LUNG MALFORMATIONS: BRONCHOPULMONARY SEQUESTRATION

Kulpanovich A.I., Ershova-Pavlova A.A., Naumchik I.V.

*National medical center "Mother and Child",
Minsk, Republic of Belarus*

Summary. In this paper, we aimed to report an analysis of all cases of pulmonary sequestration registered in National medical center "Mother and Child" for 2008–2020 years. Pulmonary sequestration accounted for 20% of all cases of congenital lung malformations and mostly presenting in the second trimester of pregnancy. Intralobar sequestrations registered in 58,1%, extralobar in 41,9% cases. Examination of chest computed tomography (CT) enabled a correct diagnosis in 75% cases. Here, we report a case of intralobar sequestrations with was finally determined using computed tomography in 4–year-old girl.

Keywords: congenital lung malformations, pulmonary sequestration, chest computed tomography.

Поступила 07.10.2020

СИНДРОМ АГНАТИИ-МИКРОСТОМИИ-СИНОТИИ (ОТОЦЕФАЛИИ) У ПЛОДА

Лазаревич А.А.¹, Деева О.В.²

¹ ГУ Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя»,

г. Минск, Республика Беларусь

² Борисовский родильный дом,

г. Борисов, Республика Беларусь

Резюме. Приведено описание клинического случая пренатальной диагностики синдрома агнатии-микростомии-синотии (отоцефалии) у плода во 2-м триместре беременности. Предполагается связь возникновения порока с тератогенным действием этанола и дефицитом фолиевой кислоты во время беременности.

Ключевые слова: синдром агнатии-микростомии-синотии (отоцефалия), пренатальная ультразвуковая диагностика, этанол, дефицит фолиевой кислоты.

Введение. Синдром агнатии-микростомии-синотии (отоцефалия) является редким врожденным пороком развития, частота которого оценивается 1:70 000 рождений. Патогномичными признаками являются отсутствие или гипоплазия нижней челюсти (агнатия), вентромедиальное (на шее) расположение ушных раковин с или без слияния (синотия) и микростомия с гипоплазией или отсутствием языка (аглоссия) [1]. Тератогенетический терминационный период формирования порока у плода – 4–7 недели беременности.

Пренатальная диагностика синдрома имеет определенные сложности, обусловленные чрезвычайной редкостью состояния. За последние 30 лет в литературе описано не более 65 случаев синдрома. Большинство описанных случаев имели сочетание с другими пороками, такими как голопрозэнцефалия или situs inversus, и осложнялись многоводием. Чаще всего именно многоводие являлось поводом для детального анатомического исследования плода. Представляем описание УЗ-диагностики изолированной отоцефалии, выявленной при осмотре в сроке 21 недели гестации.

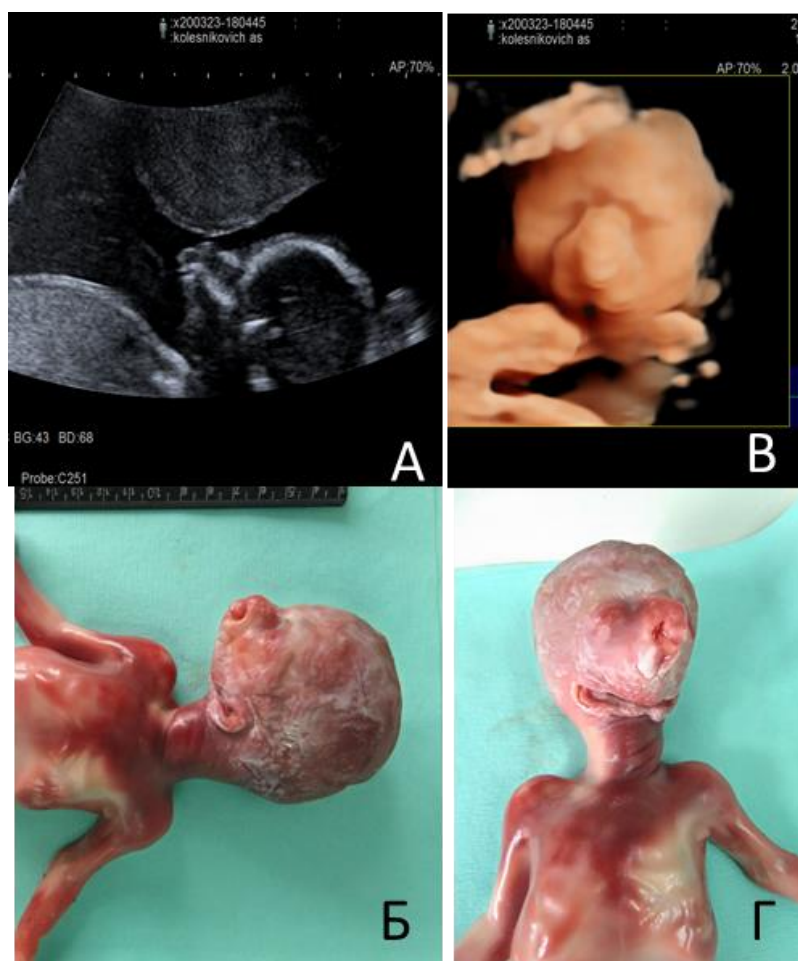
Материалы и методы исследования. УЗИ беременной проведено в родильном доме г.Борисова в сроке 20 недель на аппарате Hitachi Arietta S 60 с использованием трансабдоминального (4–8 МГц) датчика. Патологоанатомическое исследование абортированного плода выполнено в лаборатории цитогенетических, молекулярно-генетических и морфологических исследований ГУ «РНПЦ «Мать и дитя».

Результаты и обсуждение. Беременная К., ВИЧ-инфицированная, в анамнезе вирусный гепатит В, С. Возраст женщины 30 лет, не замужем. На учете не стояла, прегравидарная подготовка фолиевой кислотой не проводилась. На УЗИ доставлена принудительно в сопровождении милиции. УЗИ профиля плода в средне-сагиттальной плоскости в сроке 21 неделя 3 дня (бипариетальный диаметр – 50 мм, окружность головы – 189 мм, окружность живота 165 мм, длина бедренной кости 35 мм) позволило диагностировать агнатию (рисунок 1), признаки многоводия (максимальный карман амниотической жидкости 86 мм). При использовании 3 D реконструкции диагностирована синотия.

С учетом анамнеза и данных УЗИ плода, прогноз для жизни будущего ребенка оценен как не благоприятный. Было принято решение о прерывании беременности по медико-генетическим показаниям во 2-м триместре.

При морфологическом исследовании плода мужского пола массой 360 грамм, (антропометрические данные соответствовали 21-й неделе гестации) определялись множественные черепно-лицевые аномалии: гипоплазия верхней челюсти, двусторонняя расщелина губы и неба, аглоссия, отсутствие нижней челюсти (агнатия)

аномально расположенные ушные раковины на шее в области проекции нижней челюсти, слияние ушных раковин (синотия) (рисунок). Пороков развития внутренних органов и головного мозга не выявлено. Таким образом, пренатально диагностированный синдром агнатии-микростомии-синотии подтвержден патоморфологическими данными.



А – УЗ-изображение профиля плода (сагиттальный срез), Б – профиль плода (морфологический макропрепарат), В – синотия (3 D реконструкция), Г – синотия (морфологический макропрепарат)

Рисунок – Сонограммы и морфологические макропрепараты плода 20 недель гестации с отоцефалией

Отоцефалия может сочетаться с экстракраниальными пороками. Наличие сочетанных пороков развития легло в основу классификации отоцефалии. Выделяют 4 типа отоцефалии: I тип – изолированная агнатия; II тип – агнатия с голопрозэнцефалией; III тип – агнатия с situs inversus и висцеральными аномалиями; IV тип – агнатия, голопрозэнцефалия, situs inversus, висцеральные аномалии [1]. Большинство опубликованных случаев относились ко II-IV типам и были диагностированы после 24 недель гестации.

На сегодняшний день в пренатальной диагностике известны оценки индексов и угла измерения нижней челюсти. В сроках 11–13 недель беременности проводят эхографическое исследование изображения профиля плода в средне-сагиттальной плоскости. На эхографическом изображении профиля плода проводят линии по верхнему краю верхней и нижней челюстей и касательную линию через крайние передние точки верхней и нижней челюстей. Если проведенные по верхнему краю обеих челюстей линии параллельны и нижняя челюсть выступает вперед по

отношению к верхней, а касательная линия проходит за областью лба, то микрогения у плода отсутствует. Если линии идут под углом и крайняя передняя точка нижней челюсти находится кзади или на уровне крайней передней точки верхней челюсти, а касательная линия проходит перед областью лба, то у плода имеется микрогения [2].

Данные измерения сопряжены со значительными погрешностями и в клинической практике применяются не часто, ввиду отсутствия стандартизации изучаемых срезов и трудоемкости обследования. Учитывая огромную значимость этого маркера, как для диагностики хромосомных, так и нехромосомных синдромов и ассоциаций, поиск новых объективных критериев микрогнатии продолжается. Для качественной оценки особенностей строения нижней челюсти в первом триместре беременности специалистами Московского областного научно-исследовательского института акушерства и гинекологии совместно с профессором W. Sepulveda (Чили) был изучен и впервые описан новый ультразвуковой признак – нижнечелюстной промежуток (mandibular "gap"), визуализируемый в первом триместре беременности [3]. Методика базируется на изучении коронарного скана лица плода, так называемого ретроназального треугольника, при котором визуализируется верхняя и нижняя челюсть. Обе ветви нижней челюсти в сроке 11–14 недель беременности выглядят гиперэхогенными, а в месте слияния имеют характерный гипоэхогенный промежуток, ультразвуковой "разрыв". Этот признак визуализируется при нормальном развитии нижней челюсти (mandibular "gap") [4]. Такие особенности ультразвуковой анатомии связаны с этапами эмбрионального развития костей нижней челюсти, ветви которой начинают развиваться из первой жаберной дуги с 7-й недели эмбрионального развития, и, постепенно приближаясь друг к другу к концу первого триместра (на 14-й неделе беременности), образуют синостоз в области подбородка [3]. Rodriguez с соавт. 2019 г. [5] представили 7 случаев пренатальной диагностики агнатии в первом триместре беременности. Во всех случаях проводилось эхографическое исследование изображения профиля плода в средне-сагиттальной плоскости с использованием трансвагинальных датчиков и 3D реконструкции.

Во втором триместре беременности для диагностики аномалий нижней челюсти необходимо также визуализировать профиль плода (рисунок 1 А). В случаях микрогении обычно выявляется выступающая верхняя губа и маленький скошенный подбородок, либо его отсутствие при агнатии. Аномалии нижней челюсти часто сочетаются с другими лицевыми дисморфиями, которые можно диагностировать при изучении структур плода в сагиттальной плоскости.

Этиология порока может быть связана как с генетическими, так и тератогенными факторами. Описаны мутации в генах *PRRX1*, *OTX2*, *CRKL* *SMAD3* и несбалансированные транслокации [5, 6].

В нашей практике данный порок в сочетании с голопрозенцефалией наблюдался у плодов с синдромами Эдвардса и Патау.

К тератогенным факторам относят курение, алкоголь и радиационное воздействие. Этанол является известным тератогеном. Описан синдром алкогольной эмбриофетопатии. Для него характерны различные черепно-лицевые аномалии, такие как гидро-, микроцефалия, короткие узкие глазные щели, эпикант, гипоплазия нижней челюсти, агнатия. В литературе представлен случай агнатии, голопрозенцефалии в сочетании с *situs inversus*, у рожденного в 32 недели мальчика от матери с хронической алкогольной зависимостью [7].

Развитие синдрома также связывают со снижением в тканях эмбриона и плода фолиевой кислоты, которое развивается под воздействием неполных продуктов метаболизма этанола, в частности – ацетальдегида, длительно циркулирующего в крови, поскольку у плода уровень алкогольдегидрогеназы, метаболизирующей алкоголь, составляет всего 10% от нормы для взрослых [8].

Кроме того, непосредственно дефицит фолиевой кислоты (без участия этанола) в исследованиях на мышах приводил к формированию таких пороков развития у потомства, как микрогlossия с микрогнатией (некоторые из которых сочетались с расщелиной неба) и агlossия с микрогнатией или агнатией [9].

В нашем наблюдении женщина не принимала фолиевую кислоту в рамках прегравидарной подготовки, страдает алкогольной зависимостью, ведет асоциальный образ жизни. Авторы предполагают связь возникновения изолированной агнатии с тератогенным действием этанола и дефицитом фолиевой кислоты.

Заключение. Отоцефалия, как правило, несовместима с жизнью, поэтому важно диагностировать данный порок развития на пренатальном этапе. Важную роль в этиологии порока играют тератогенные факторы, такие как алкоголь и недостаток фолиевой кислоты во время беременности.

Литература

1. Díaz del Arco, C. Agnathia-microstomia-synotia syndrome (otocephaly) / C. Díaz del Arco, A. Oliva, A. P. Alarcóna // Autops Case Rep. – 2020. – Vol. 10, № 1. – P.1–3.
2. Медведев М.В., Пренатальная эхография, 2005 г., (стр. 314–316).
3. Андреева, Е.Н. Новый эхографический признак для изучения нижней челюсти плода в норме и при патологии (микрогнатии) в I триместре беременности (11–14 недель) / Е.Н. Андреева, W. Sepulveda, Н.О. Одегова // электронный ресурс <https://www.medison.ru/si/art369.htm>.
4. Absent mandibular gap in the retranasal triangle view: a clue to the diagnosis of micrognathia in the first trimester / W Sepulveda, A.E Wong, F Viñals, E Andreeva, N Adzehova, P Martinez-Ten // Ultrasound Obstet Gynecol – 2012. – Vol. 39, № 2. – P.152–158.
5. First-Trimester Diagnosis of Agnathia Otocephaly Complex A Series of 4 Cases and Review of the Literature / Nadiezhda Rodriguez, Alexandra Casasbuenas, Elena Andreeva, Natalia Odegova, Amy E. Wong, Waldo Sepulveda // J Ultrasound Med – 2019 Vol. 38, № 3. – P.805–809.
6. Expanding the Spectrum of SMAD3-related Phenotypes to Agnathia-Otocephaly / Nicole Meier, Elisabeth Bruder, Peter Miny, Sevgi Tercanli, Isabel Filges // Mol Genet Genomic Med. – 2020. – Vol. 8, № 4. – P.1178.
7. Goswami, D. Agnathia Holoprosencephaly and Situs Inversus in A Neonate Born to an Alcoholic Mother / D. Goswami, Giriraj Kusre // J Clin Diagn Res. – 2015 Vol. 9, № 5. – P.1–2.
8. Лазюк Г.И. Тератология человека 1991 г., (стр. 36–37).
9. Craniofacial Structure Alterations of Foetuses From Folic Acid Deficient Pregnant Mice / E. Maldonado, Y. López, M.I Herrera, E. Martínez-Sanz, // Ann Anat – 2018. Vol. 218, № 6. – P.59–68.

AGNATHIA-MICROSTOMIA-SYNOTIA SYNDROME (OTOCEPHALY) IN THE FETUS

Lazarevich A.A¹, Deeva O.V.²

¹ *Republican Scientific and Practical Centre “Mother and Child”,
Minsk, Republic of Belarus*

² *Borisov Maternity Hospital,
Borisov, Republic of Belarus*

Summary. We present sporadic case of otocephaly type 1 in the fetus of the second trimester. The ultrasound signs were agnathia and synotia. It is assumed that the occurrence of the defect is associated with the teratogenic effect of ethanol and folic acid deficiency during pregnancy.

Key words: agnathia-microstomia-otocephaly syndrome, prenatal ultrasound, ethanol, folic acid deficiency.

Поступила 07.10.2020

ПРЕНАТАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА ЗАДЕРЖКИ РОСТА ПЛОДА БЕЗ НАРУШЕНИЯ ФЕТОПЛАЦЕНТАРНОГО КРОВОТОКА

Лемешевская Т.В., Прибушения О.В.

*ГУ «Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя»,
г. Минск, Республика Беларусь*

Резюме. Статья посвящена распространенному осложнению беременности, приводящему к неблагоприятным перинатальным исходам, – задержке роста плода. В материалах представлен анализ причин и исходов беременности, а также результаты пренатальной диагностики задержки роста плода, не связанной с нарушением фетоплацентарного кровотока. Показана структура врожденных пороков развития, сопровождающихся задержкой роста плода, в зависимости от пораженной системы органов. Представлены результаты комбинированного пренатального скрининга первого триместра по выявлению пороков развития и хромосомных аномалий у плода при задержке роста плода, обусловленной врожденными пороками сердца.

Ключевые слова: задержка роста плода, врожденный порок развития, скрининг первого триместра.

Введение. Согласно современным представлениям, нарушение плацентации, а именно, аномальная инвазия трофобласта в ранние сроки беременности является центральным звеном в патогенезе задержки роста плода (ЗРП), который наравне с другими осложнениями, по определению Romero R. и Di Renzo G.C., входит в число «Больших акушерских синдромов и в большинстве случаев является плаценто-ассоциированным осложнением беременности» [1, 2].

ЗРП может формироваться также и при некоторых врожденных пороках развития (ВПР). Однако структура ВПР, сопровождающихся ЗРП без нарушения фетоплацентарного кровотока, течение и исходы беременности являются до конца не изученными [3].

Материалы и методы. Проведен ретроспективный и текущий анализ исходов беременностей при пренатально выявленной ЗРП. Ультразвуковые исследования (УЗИ) выполнены на аппарате VOLUSON E8 с использованием трансабдоминального конвексного датчика 5 МГц и трансвагинального датчика 7 МГц. Статистическая обработка полученных результатов проведена с использованием программы Statistica 6.1.

Результаты. Проанализированы 56 случаев ЗРП, выявленных с помощью УЗИ. Установлено, что плацентарные причины ЗРП характерны для 26 наблюдений (46,4%) и обусловлены гипоплазией плаценты, нарушением формирования ворсинчатого хориона (преобладание эмбриональных, промежуточных, склерозированных ворсин, дефицит промежуточных ворсин), расстройством кровообращения в виде инфаркта плаценты с развитием плацентарной недостаточности. При ультразвуковом исследовании наблюдалась гиперплазия плаценты, «каплевидная» плацента, структурные изменения в плаценте, нарушение фетоплацентарного кровообращения. Средний срок выявления ЗРП составил 31 (26–35) неделю беременности. Примечательным для данной группы пациентов является развитие у них преэклампсии, сопровождающейся ЗРП (11 случаев – 42,3%).

В 30 случаях (53,6%) ЗРП не сопровождалась нарушением фетоплацентарного кровотока, что подтверждено морфологическим исследованием последов. В данной группе пациентов беременности завершились срочными родами в 38 (37–40) недель гестации с массой новорожденных менее 2400 г – менее 10 центиля. Медиана массы тела новорожденных составила 2036 (1740–2360) г.

При изучении возможных причин развития ЗРП без нарушения фетоплацентарного кровотока выявлено, что в 21 случае (70,0%) указанная патология

обусловлена ВПР у плода и диагностирована в 26 (20–32) недель беременности. Все пренатально выявленные пороки развития подтверждены при постнатальном обследовании новорожденных. В 9 случаях (30,0%) на основании данных гистологического исследования экстраэмбриональных структур (плацентарный и париетальный амнионит, хорионит, хориоамнионит, децидуит и фуникулит) и клинико-лабораторного обследования новорожденных установлено внутриутробное инфицирование плода. В одном из указанных случаев беременность протекала на фоне синдрома системного воспалительного ответа. Средний срок выявления ЗРП в данной группе составил 32 (28–35) недели гестации.

В группе ЗРП, обусловленной ВПР, средний возраст пациенток составил 29 (25–34) лет, в том числе у 5 женщин (23,8%) – 35 лет и старше. Рост пациенток составил 1,62 (1,60–1,65) м и соответствовал среднему росту женщин в Республике Беларусь (1,66 м). Индекс массы тела составил 24,9 (23,0–28,3), в 4 случаях (19,0%) указанный показатель превышал нормативные значения ВОЗ (18,5–24,99). У 13 пациенток (61,9%) настоящая беременность и роды были первыми. У всех повторнородящих женщин (38,1%) предыдущие беременности завершились срочными родами с массой тела новорожденных более 2400 г.

У 7 женщин (33,3%) в анализируемой группе была выявлена соматическая патология: хроническая артериальная гипертензия (2), хронический вирусный гепатит В (1), хронический рецидивирующий пиелонефрит (1), экзогенно-конституциональное ожирение 3 степени (1), хроническая никотиновая интоксикация (2). В 1 случае (4,8%) – ВПР желудочно-кишечного тракта (ВПР ЖКТ).

Структура врожденных аномалий развития у плодов в группе исследования представлена на рисунке.

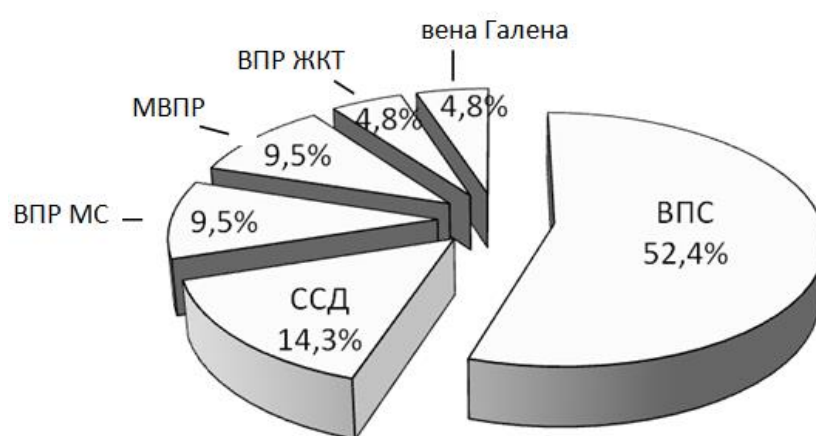


Рисунок – Структура ВПР, сопровождающихся ЗРП, в зависимости от пораженной системы органов

Наиболее многочисленную группу составили врожденные пороки сердца (ВПС) – 11 случаев (52,4%), 10 из которых гемодинамически значимые: тетрада Фалло, гипоплазия дуги аорты, коарктация аорты, двойной выход магистральных сосудов из правого желудочка сердца, общий артериальный ствол, критический стеноз легочной артерии, гипоплазия левых отделов сердца. Указанные пороки сопровождаются застойной сердечной недостаточностью, что и обуславливает ЗРП [3].

Комбинированный пренатальный скрининг (ультразвуковой и биохимический) первого триместра по выявлению пороков развития и хромосомных аномалий у плода в группе с ВПС проведен в 8 случаях (72,7%). При этом пациентки в группу риска не вошли. Толщина воротникового пространства у плодов, которое может расширяться при ВПС и служить его маркером [4], была в пределах нормальных значений

и составила 0,68 (0,62–0,73) МоМ. Поэтому требуется проведение дальнейшего исследования с использованием большего количества наблюдений. В 2 случаях скрининг не пройден по причине большого срока беременности, в 1 случае – пациентка за медицинской помощью не обращалась.

В 7 случаях (63,6%) срок выявления ВПС составил 31 (27–33) неделю гестации.

В 4 случаях (36,4%) ВПС выявлены в 19–21 неделю беременности. Проведено медико-генетическое консультирование семей, выполнена инвазивная пренатальная диагностика (процедура амниоцентеза). Во всех случаях у плодов установлен нормальный кариотип. Однако, несмотря на тяжесть порока, семьями принято решение о пролонгировании беременности.

В 1 из 7 выше указанных случаев у плода с ВПС (дефект межжелудочковой перегородки) постнатально установлен синдром Дауна, транслокационная форма (кариотип 46,XY,der(15;21),+21). При кариотипировании супружеской пары выявлено, что мать является носителем сбалансированной хромосомной перестройки, кариотип 45,XX,rob(15;21)(q10;q10). У пациентки Г. 24 лет данная беременность вторая, первая – неразвивающаяся в малом сроке. При проведении комбинированного пренатального скрининга риск хромосомных аномалий составил 1:591 – низкий (толщина воротникового пространства – 2,0 мм). Данные ультразвукового исследования в 18–19 недель беременности были в пределах нормальных значений. В 29 недель гестации у плода выявлен ВПС (в мышечной части ближе к верхушке, на срезе по короткой оси визуализируется дефект межжелудочковой перегородки 2 мм с лево-правым сбросом). Показатели биометрии плода составили: бипариетальный диаметр (БПД) головки – 72 мм (соответствует сроку беременности 26 недель 6 дней), окружность головки (ОГ) – 248 мм (срок соответствия – 27 недель 2 дня), окружность живота (ОЖ) – 216 мм (срок соответствия – 26 недель 4 дня), длина бедра (ДБ) – 50 мм (срок соответствия – 26 недель 5 дней). Итоговый срок по фетометрии составил 26 недель 5 дней. Таким образом, зафиксировано отставание роста плода на 2–3 недели от ожидаемого срока. ЗРП сохранялась при последующих УЗИ.

В структуре ВПР, сопровождающихся ЗРП, 3 случая (14,3%) составили пороки опорно-двигательной системы – системные скелетные дисплазии (ССД). Согласно данным литературы основную информацию о формировании скелета и темпах его роста эхография предоставляет во втором триместре беременности. Некоторые нозологические формы могут быть диагностированы только к концу беременности или в постнатальном периоде [3].

Так в 1 случае ССД диагностирована в 21–22 недели беременности, однако от прерывания беременности семья отказалась. При УЗИ грудной клетки отмечалось уменьшение ее окружности до 130 мм (менее 2,5 перцентилей) и передне-заднего размера до 44 мм. При осмотре трубчатых костей диагностирована микромелия нижних конечностей. Так, ДБ справа 36 мм (срок соответствия – 20 недель 5 дней), ДБ слева 34 мм (срок соответствия – 20 недель 0 дней), большеберцовая кость 29 мм (срок соответствия – 20 недель 3 дня), малоберцовая кость 27 мм (срок соответствия – 20 недель 0 дней). При этом бедра утолщены и искривлены, отмечено кампомиелическое искривление правой малоберцовой кости. В третьем триместре беременности (31 неделя) прогрессировала гипоплазия грудной клетки (окружность грудной клетки 173 мм, что соответствует 25 неделе и 4 дням гестации), вторичная гипоплазия легких, отмечалось искривление позвоночника в грудном отделе, резкое искривление и укорочение ребер, укорочение трубчатых костей, преимущественно нижних конечностей на 4 недели, искривление бедренных костей и костей голени. ДБ справа 48 мм (срок соответствия – 26 недель 2 дня), ДБ слева 47 мм (срок соответствия – 26 недель 0 дней), большеберцовая кость 42 мм (срок соответствия – 26 недель 2 дня), малоберцовая кость 41 мм (срок соответствия – 26 недель 1 день). В других случаях (2) отмечалось искривление позвоночника в грудном отделе, искривление и укорочение ребер, ризомезомелическое

укорочение трубчатых костей на 3–4 недели (менее 5 перцентилей). Таким образом, во всех изученных случаях ССД характеризовались выраженной ЗРП.

В структуре ВПР 2 плода (9,5%) имели ВПР мочевыводящей системы (ВПР МС): подковообразная почка, двусторонний гидронефроз 2–3 степени (левая почка 41*19,5*20,6 мм, лоханка 10,3 мм, чашечки до 9 мм, паренхима 3,1 мм, проксимальный отдел мочеточника 4,5 мм; правая почка 45*27,7*27,5 мм, паренхима 2,4–3,4 мм, лоханка 10 мм, чашечки 6,5–12 мм, проксимальный отдел мочеточника 4 мм). В обоих случаях ВПР диагностированы в 26 недель, сопровождалась ЗРП 1 степени. Новорожденным проведено цитогенетическое исследование – кариотип нормальный.

В 2 случаях (9,5%) были выявлены множественные врожденные пороки развития (МВПР). В одном случае отмечалось сочетание ВПС (дефекта межжелудочковой перегородки, межпредсердной перегородки) и двустороннего гидронефроза 2 степени. В другом – сочетание ВПС (дефекта межжелудочковой перегородки), гипоплазии грудной клетки и гипоплазии легких. У новорожденного были выявлены колобомы сетчатки, радужек обоих глаз. По результатам цитогенетических и молекулярно-генетических исследований кариотип пациента нормальный, делеций субталомерных регионов хромосом не выявлено.

В 1 наблюдении (4,8%) выявлен обструктивный порок развития ЖКТ – атрезия двенадцатиперстной кишки, который манифестировал в 32 недели беременности появлением при УЗИ классического признака «double-bubble» (двойной пузырь) в сочетании с многоводием. Указанный признак является следствием расширения части двенадцатиперстной кишки и желудка, а перетяжка между ними формируется привратниковой частью желудка, которая плохо поддается механическому растяжению [3].

В 1 случае (4,8%) ЗРП обусловлена редкой врожденной патологией желудочно-кишечного тракта матери – первичной интестинальной лимфангиэктазией (болезнью Вальдмана), в основе которого лежит расширение лимфатических сосудов стенки тонкой кишки, что приводит к нарушению всасывания белков и жиров и значительной потере белка вследствие экссудации его в просвет кишечника из плазмы крови. В мире описано лишь около 500 случаев данной патологии и единственный случай в Республике Беларусь [5, 6]. Данная патология сопровождается низкорослостью. Рост пациентки составил 1,46 м, ИМТ – 18,4. При УЗИ плода отмечалась задержка роста 2 степени (отставание биометрических размеров плода от необходимого гестационного возраста на 4 недели) с 26 недель. Поскольку данное заболевание имеет аутосомно-доминантный тип наследования, генетический риск для потомства составляет 50%. Таким образом, ребенок нуждается в динамическом наблюдении педиатра-генетика.

В 1 случае группы ВПР у плода выявлена артериовенозная мальформация головного мозга (аневризма вены Галена), сопровождающаяся вторичной кардиомиопатией. При артериовенозной мальформации происходит постоянный сброс артериальной крови в венозную систему (феномен шунта), большая часть крови поступает по направлению к сердцу, вследствие чего сердцу приходится работать с повышенной нагрузкой. Отмечается увеличение всех камер сердца, постепенно развивается сердечная недостаточность [7].

Указанная патология манифестировала в третьем триместре беременности. При ультразвуковой оценке структур головного мозга кзади от таламусов и с распространением до внутренней стенки затылочной кости определялась расширенная структура диаметром 9,3 мм, в области задней черепной ямки – 17,9 мм, протяженностью 46 мм. В режиме цветового доплеровского картирования кровотока пульсативный. Пиковая скорость кровотока достигала 0,92 м/с. Скорость кровотока в венозном протоке также была высокой и составляла 0,32 м/с.

Данная беременность завершилась срочными родами через естественные родовые пути. Однако прогноз для жизни при аневризме вены Галена неблагоприятный [8].

Заключение. Таким образом, показана разнородность причин ЗРП без нарушения фетоплацентарного кровообращения. В 70,0% случаев ЗРП обусловлена аномалиями

развития и манифестировала уже во втором триместре в 20–26 недель беременности. Во всех случаях беременность пролонгировалась и завершилась родами в срок.

В структуре ВПР 52,4% составили гемодинамически значимые ВПС, сопровождающиеся застойной сердечной недостаточностью, что и обуславливает ЗРП. В 14,3% случаев выявлены пороки опорно-двигательной системы – ССД, которые характеризовались выраженной ЗРП. В 2 наблюдениях установлен порок развития мочевыводящей системы, в 1 – артериовенозная мальформация головного мозга (аневризма вены Галена), в 1 – патология желудочно-кишечного тракта, в 2 – МВПР. В 1 случае ЗРП обусловлена врожденной патологией желудочно-кишечного тракта матери (болезнью Вальдмана).

Комбинированный пренатальный скрининг в первом триместре беременности на выявление пороков развития и хромосомных аномалий у плода проведен для 8 (72,7%) из 11 женщин с ВПС у плода. Показатели находились в пределах нормальных значений. Толщина воротникового пространства у плодов, которое может расширяться при наличии порока сердца и служить его маркером, была в пределах нормальных значений и составила 0,68 (0,62–0,73) МоМ. В 7 случаях (63,6%) ВПС выявлены в 31 (27–33) неделю беременности, в 4 (36,4%) – в 19–21 неделю. Выполнена инвазивная пренатальная диагностика. Кариотипы плодов нормальные. В 1 случае постнатально установлен синдром Дауна.

Литература

1. Romero, R. Prenatal medicine: the child is the father of the man. 1996 / R. Romero // The J. of Matern. Fetal & Neonatal Med. – 2009. – Vol. 22, № 8. – P. 636–639.
2. Di Renzo, G.C. The great obstetrical syndromes / G.C. Di Renzo // The J. of Matern. Fetal & Neonatal Med. – 2009. – Vol. 22, № 8. – P. 633–635.
3. Медведев М.В. Пренатальная эхография. Дифференциальный диагноз и прогноз. 4-е изд., доп., перер. – М.: Реал Тайм, 2016. 640с.: ил.
4. Пренатальная диагностика наследственных и врожденных болезней / Под ред. Акад. РАМН, проф. Э.К. Айламазяна, чл.-корр. РАМН, проф. В.С. Баранова. – М.: МЕДпресс-информ, 2006. – 416 с. : ил.
5. Jie Wen, Qingya Tang, Jiang Wu et al. Primary intestinal lymphangiectasia: Four Case Reports and a Review of the literature // J. Dig. Dis. Sci. – 2010. – Vol. 55, N 12. – P. 3466–3472.
6. Freeman H.J., Nimmo M. Intestinal lymphangiectasia in adults // World J. Gastrointest. Oncol. – 2011. – N 3 (2). – P. 19–23.
7. Медведев М.В. Пренатальная диагностика аневризмы вены Галена: клиническое наблюдение и обзор литературы. Пренатальная диагностика. 2002; 4: 284–290.
8. Golombek SG, Ally S, Woolf PK. A newborn with cardiac failure secondary to a large vein of Galen malformation. South Med J. May 2004; 97 (5): 516–518.

PRENATAL DIAGNOSIS OF FETAL GROWTH RESTRICTION WITHOUT PLACENTA BLOOD FLOW LESIONS

Lemeshevskaya T.V., Pribushenya O.V.

*The Republican Scientific and Practical Centre “Mother and Child”,
Minsk, Belarus*

Summary. The article is devoted to fetal growth restriction (FGR) a common complication of pregnancy that leads to unfavorable perinatal outcomes. The materials provide an analysis of the causes and pregnancy outcomes, as well as the results of prenatal diagnosis of FGR which is not associated with impaired placental blood flow. The structure of congenital malformations accompanied by FGR depending on the affected organ system is shown. The results of the chromosomal diseases and congenital malformations combined first trimester screening of the fetus with FGR caused by congenital heart defects are presented.

Key words: fetal growth restriction, fetal anomalies, first-trimester screening.

Поступила 12.10.2020

ВЛИЯНИЕ РОСТА МАТЕРИ НА ИСХОД БЕРЕМЕННОСТИ

Медведева Н.Н.¹, Прибушеня О.В.²

¹УЗ «Клинический родильный дом Минской области»,

²ГУ «Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя»,
г. Минск, Республика Беларусь

Резюме. Рост человека является доступным для изучения параметром в виду простоты измерения. В данном исследовании проведен ретроспективный анализ взаимосвязи роста матери с антропометрическими характеристиками новорожденного и методом родоразрешения.

Ключевые слова: рост матери, вес новорожденного, рост новорожденного, метод родоразрешения.

Введение. Рост человека – это морфологический признак, формирующийся под влиянием генетических, эпигенетических факторов и факторов внешней среды. Изменяясь в детском и подростковом возрасте, он остается относительно неизменным на протяжении взрослой жизни. Простота измерения и стандартный подход во всем мире делает возможным проводить сравнительные временные и межпопуляционные исследования роста человека.

На сегодняшний день сложно точно оценить процентный вклад генетических факторов и факторов внешней среды в формирование роста человека, однако имеется ряд хорошо изученных корреляций.

Масса тела и рост при рождении в большей степени зависят от антропометрических характеристик матери и в меньшей степени определяются генотипом плода [1]. Наличие этой закономерности легло в основу международного проекта INTERGROWTH-21st, представляющего собой набор международных стандартов оптимального роста плода и новорожденного до 2-х летнего возраста [2]. Хотя на сегодняшний день нет единого мнения о преимуществе данных стандартов по сравнению с национальными стандартами, большинство экспертов приходят к выводу, что с помощью INTERGROWTH-21st представляется возможным определить группу маловесных новорожденных, имеющих самый высокий риск развития патологии в раннем неонатальном периоде [3, 4]. Генетический вклад в формирование роста во внутриутробном периоде, периоде новорожденности и у детей до 2-ух лет оценивается в 3,5% [2].

Наиболее активно влияние окружающей среды на рост ребенка проявляется у детей до трех лет (5,4%), впоследствии это влияние постепенно уменьшается. В этот промежуток жизни на конечный рост влияют неполноценное питание, инфекционные заболевания, гипоксия или проживание в высокогорье, социально-экономические условия, курение матери во время беременности, психологические расстройства, резкие колебания температуры воздуха и изменения климата [1]. Данная закономерность позволила ВОЗ разработать эталонные таблицы нормы роста детей до 5 лет, которые были приняты к использованию в большинстве стран мира [5]. Значительное влияние факторов внешней среды на формирование роста человека в раннем детском возрасте подтверждают исследования, проведенные на основе анализа роста человека за последнее столетие. Несмотря на то, что на протяжении века отмечается тенденция к увеличению среднего роста практически во всех странах мира, разница между самыми высокими и самыми низкими народами за 100 лет составляет приблизительно одинаковый уровень в пределах 19–20 см. При этом в странах Северной Европы отмечается тенденция к замедлению темпов увеличения среднего роста, так называемый выход на плато по среднему росту [6, 7].

В дальнейшем в течение жизни воздействие генетических факторов на формирование роста человека увеличивается. Наблюдается сильная связь между популяционными генетическими значениями и наблюдаемым распределением значений роста взрослого человека, что говорит о том, что различия в среднем росте человека, которые мы наблюдаем в разных странах, связаны с различиями в частоте аллелей в локусах, определяющих рост человека [8].

Интересно изучение роста человека как самостоятельного параметра, а также его взаимодействие с другими морфологическими признаками. При изучении взаимодействия роста и веса человека в популяциях была обнаружена эволюционная тенденция к увеличению среднего роста и снижению массы тела, хотя вес, как морфологический признак сильнее зависит от факторов внешней среды [8]. Кроме того, изучена взаимосвязь роста человека с риском смерти от ряда причин. Выявлена прямая корреляция между ростом и риском смерти от меланомы, рака поджелудочной железы, заболеваний эндокринной и нервной систем, патологии яичников, молочной железы, простаты, толстой кишки, крови и легких. Установлена обратная корреляция между ростом и риском смерти от болезней кровообращения, таких как ишемическая болезнь сердца, инсульт и сердечная недостаточность. На сегодняшний день нет окончательного объяснения данного феномена, однако существует ряд гипотез. К примеру, прямая корреляция между ростом взрослого человека и смертностью от рака может быть следствием того, что у более высоких людей имеется большее количество клеток, подверженных риску злокачественной трансформации. Обратная корреляция между ростом и смертностью от сердечно-сосудистых заболеваний, предположительно, объясняется большим диаметром коронарных сосудов и меньшей частотой сердечных сокращений у высоких людей. Кроме того, значение среднего роста человека имеет прямую корреляцию с уровнем циркулирующего в крови инсулиноподобного фактора роста (IGF-1). Повышение уровня IGF-1 в крови человека увеличивает риск развития онкологического заболевания различной локализации и снижает риск развития сердечно-сосудистой патологии [9]. Данные гипотезы требуют проведения дальнейших исследований в этой области.

Значение показателя роста само по себе может являться симптомом ряда заболеваний. К примеру, низкорослость характерна для синдрома Тернера, синдрома Рассела-Сильвера, ахондроплазии; высокий рост – для синдрома Клайнфельтера, синдрома Марфана, гомоцистинурии.

Помимо связи между различными морфологическими признаками человека выявлена связь между ростом человека и социально-экономическим статусом. Согласно ряду исследований, высокие люди имеют достоверно больше шансов получить хорошее образование, лучшую работу, более высокий доход [10].

Учитывая мировую тенденцию к увеличению роста, национальные стандарты рекомендуют пересматривать по меньшей мере раз в 10–15 лет [11].

Наше внимание привлечен вопрос, каким образом рост женщины влияет на течение беременности и роды в Республике Беларусь. Известно, что низкий рост матери имеет прямую корреляцию с преждевременными родами и рождением маловесных к сроку гестации детей [12] и обратную корреляцию с родоразрешением путем операции кесарева сечения [13]. Причины данных корреляций на сегодняшний день не изучены, однако имеются данные, что динамика роста в раннем детском возрасте и рост взрослой женщины влияют на размер таза, которые в свою очередь являются маркерами осложнений в родах [14].

Цель работы: установить зависимость между ростом матери и антропометрическими характеристиками новорожденного, сроком и способом родоразрешения.

Материалы и методы исследования. Нами был проведен ретроспективный анализ 500 историй родов женщин, поступивших для родоразрешения в РНПЦ «Мать и

дитя». Критериями исключения были тяжелая сопутствующая патология у женщины, врожденные пороки развития у плода, беременность, наступившая с использованием методов вспомогательных репродуктивных технологий, многоплодная беременность, преждевременные роды.

Статистическую обработку материала выполнили с использованием статистической программы «STATISTICA 12.0», база данных составлена в среде Excel пакета Microsoft Office 2010. Описание количественных признаков в выборке с нормальным распределением представлено в виде средней арифметической (M)±стандартное отклонение (SD). Сравнение групп проводилось с помощью рангового дисперсионного анализа Краскела-Уоллиса и медианного теста. Нулевая гипотеза отвергалась при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты исследования и обсуждение. В исследуемой совокупности рост женщин колебался от 150 см до 187 см и составил в среднем $166,7 \pm 5,6$ см. В зависимости от значения роста женщины были поделены на 4 группы: группа 1 – 150–159 см (n=45), группа 2 – 160–169 см (n=299), группа 3 – 170–179 см (n=145), группа 4 – 180–189 см (n=11). Исследуемые группы сопоставимы по возрасту, индексу массы тела (рассчитан при постановке на учет), прибавке веса на протяжении беременности, сроку гестации на момент родоразрешения и полу новорожденного.

При анализе зависимости веса новорожденного от роста женщины была обнаружена статистически значимая разница между группами ($p=0,01$). Среднее значение веса новорожденного в группе 1 составило 3380 ± 374 гр, в группе 2 – 3430 ± 443 гр, в группе 3 – 3554 ± 443 гр, в группе 4 – 3365 ± 339 гр. Результаты представлены на рисунке 1.

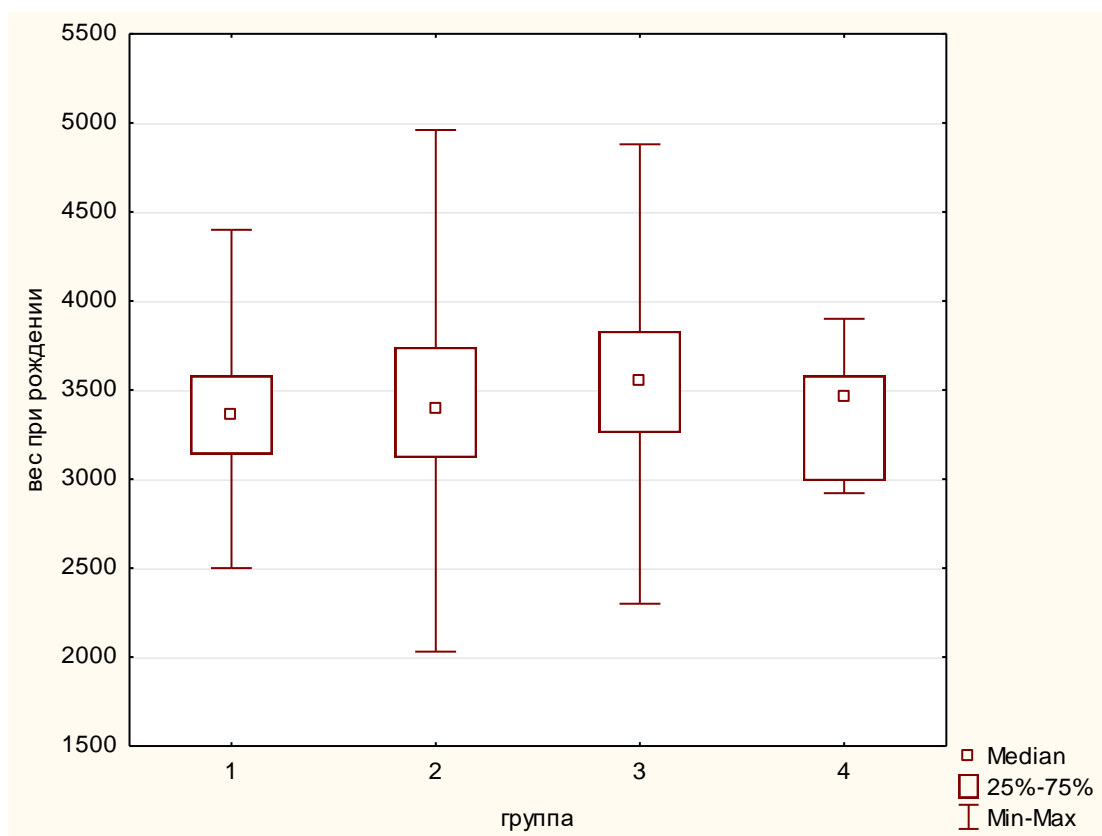


Рисунок 1 – Зависимость веса новорожденного от роста матери

Также статистически значимая разница между группами была обнаружена при анализе зависимости роста матери и роста новорожденного ($p=0,001$). Среднее

значение роста новорожденного в группе 1 составило $52,2 \pm 1,9$ см, в группе 2 – $52,6 \pm 2,6$ см, в группе 3 – $53,5 \pm 2,2$ см, в группе 4 – $52,8 \pm 2,7$ см. Результаты представлены на рисунке 2.

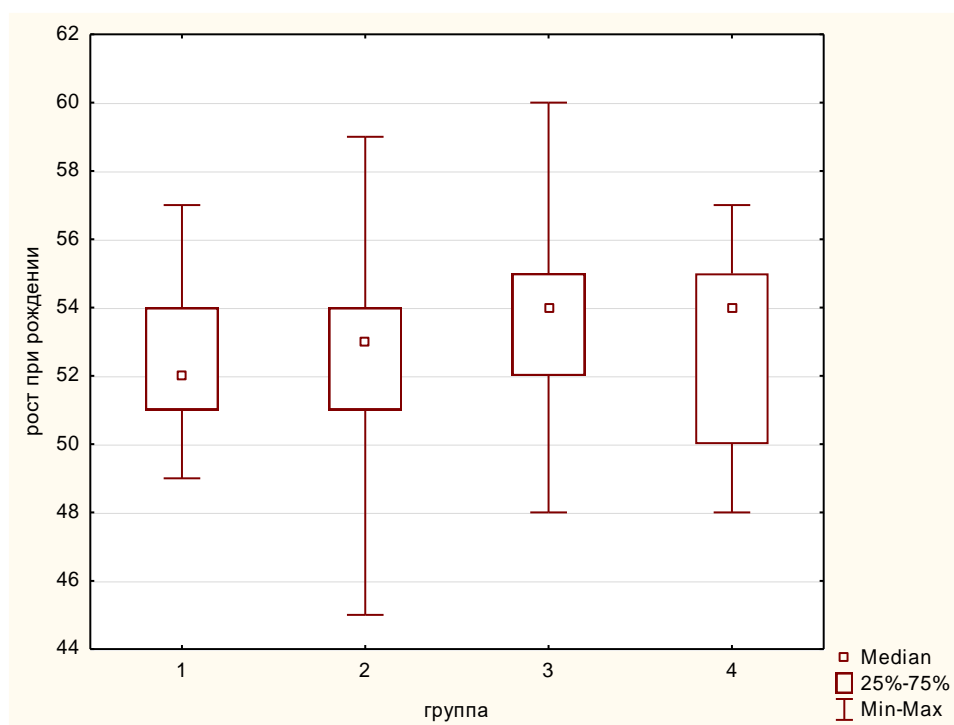


Рисунок 2 – Зависимость роста новорожденного от роста матери

Доля женщин, родоразрешенных путем операции кесарева сечения, также отличалась между группами: группе 1 – 42%, группа 2 – 39,5%, группа 3 – 37,2%, группа 4 – 72,7%.

Заключение. На основе проведенного исследования установлено, что рост женщины является важным показателем, влияющим на антропометрические характеристики новорожденного вне зависимости от его пола. Кроме того, крайние значения роста матери ассоциированы с повышением частоты оперативного родоразрешения. Необходимы дальнейшие исследования в данной области, с целью выявления не только причинно-следственных связей, но и возможных механизмов их реализации.

Литература

1. Александянц Г.Д., Маякова О.В., Генетические и средовые детерминанты, определяющие прогнозирование длины тела. *Фундаментальные исследования*, 2008. 11: p. 91–93.
2. Parageorghiou, A.T., et al., The INTERGROWTH-21(st) fetal growth standards: toward the global integration of pregnancy and pediatric care. *Am J Obstet Gynecol*, 2018. 218(2S): p. S630–S640.
3. Pritchard, N.L., et al., Identification of the optimal growth charts for use in a preterm population: An Australian state-wide retrospective cohort study. *PLoS Med*, 2019. 16(10): p. e1002923.
4. Anderson, N.H., et al., INTERGROWTH-21st vs customized birthweight standards for identification of perinatal mortality and morbidity. *Am J Obstet Gynecol*, 2016. 214(4): p. 509 e1–509 e7.
5. de Onis, M., Update on the implementation of the WHO child growth standards. *World Rev Nutr Diet*, 2013. 106: p. 75–82.
6. Fudvoye, J. and A.S. Parent, Secular trends in growth. *Ann Endocrinol (Paris)*, 2017. 78(2): p. 88–91.
7. Jelenkovic, A., et al., Genetic and environmental influences on adult human height across birth cohorts from 1886 to 1994. *Elife*, 2016. 5.
8. Robinson, M.R., et al., Population genetic differentiation of height and body mass index across Europe. *Nat Genet*, 2015. 47(11): p. 1357–62.
9. Sawada, N., et al., The association between adult attained height and sitting height with mortality in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *PLoS One*, 2017. 12(3): p. e0173117.

10. Tyrrell, J., et al., Height, body mass index, and socioeconomic status: mendelian randomisation study in UK Biobank. *BMJ*, 2016. 352: p. i582.
11. Nyankovsky, S., et al., First Ukrainian Growth References for Height, Weight, and Body Mass Index for Children and Adolescents Aged 7 to 18 Years. *Biomed Res Int*, 2018. 2018: p. 9203039.
12. Kozuki, N., et al., Short Maternal Stature Increases Risk of Small-for-Gestational-Age and Preterm Births in Low- and Middle-Income Countries: Individual Participant Data Meta-Analysis and Population Attributable Fraction. *J Nutr*, 2015. 145(11): p. 2542–50.
13. Mogren, I., et al., Maternal height and risk of caesarean section in singleton births in Sweden-A population-based study using data from the Swedish Pregnancy Register 2011 to 2016. *PLoS One*, 2018. 13(5): p. e0198124.
14. Shirley, M.K., et al., Developmental origins of variability in pelvic dimensions: Evidence from nulliparous South Asian women in the United Kingdom. *Am J Hum Biol*, 2020. 32(2): p. e23340.

INFLUENCE OF MOTHER'S GROWTH ON THE OUTCOME OF PREGNANCY

Medvedeva N. ¹, Pribushenya O. ²

¹ *Clinical Maternity Hospital of Minsk Region,*

² *Republican Scientific and Practical Center "Mother and Child,
Minsk, Republic of Belarus*

Summary. Human height is a parameter available for study due to the ease of measurement. In this study, we conducted a retrospective analysis of the relationship between maternal growth and anthropometric characteristics of the newborn and the method of delivery.

Keywords: mother's height, newborn's weight, newborn's height, method of delivery.

Поступила 09.10.2020

НАСЛЕДСТВЕННАЯ МИОПАТИЯ У ВЗРОСЛЫХ

Пашук С.Н., Гусина А.А., Сталыбко А.С., Криницкая К.А.

*ГУ «Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя»,
г. Минск, Республика Беларусь*

Резюме. В настоящей работе представлены данные литературы о существующей классификации наследственных миопатий, приведено описание наиболее частых форм наследственных миопатий у взрослых пациентов.

Ключевые слова: нервно-мышечные заболевания, миопатия, миотоническая дистрофия, мультисистемное поражение.

Введение. Миопатии – это группа гетерогенных нервно-мышечных заболеваний, характеризующихся различными нарушениями в метаболизме и строении мышечной ткани, преимущественно скелетной мускулатуры с выборочной атрофией отдельных волокон (миофибрилл). Результатом является снижение силы в пораженных мышцах и ограничение двигательной активности [3].

К миопатиям относят как наследственные нервно-мышечные заболевания (отличающиеся возрастом дебюта заболевания, тяжестью течения и преимущественным поражением тех или иных групп мышц), так и разнообразные нервно-мышечные синдромы при ряде соматических и неврологических болезней [6].

Как правило, данная группа заболеваний мало известна практическому врачу и плохо диагностируется. Тяжелое течение, наличие скелетных деформаций, отсутствие

эффективных методов терапии, повышенный риск повторного рождения в семье больного ребенка делают крайне актуальными вопросы своевременной диагностики и определения критериев прогноза течения заболевания.

Цель работы: провести анализ данных литературы о классификации и наиболее частых формах наследственных миопатий у взрослых пациентов.

Результаты исследования и обсуждение. Отдельные виды миопатий являются крайне редкими, но могут быть классифицированы на две большие группы: приобретенные (вторичные, симптоматические) и наследственные (первичные) миопатии. В основе наследственных миопатий лежат генетически детерминированные нарушения. Описаны наследственные миопатии с аутосомно-доминантным, аутосомно-рецессивным, X-сцепленным рецессивным типом наследования. Течение отличается постепенным, неуклонным прогрессированием процесса. Приобретенные миопатии могут развиваться на фоне сопутствующей патологии.

Преимущественно страдает скелетная поперечно-полосатая мускулатура. Выявляются мышечные волокна разного калибра, нарушается форма мышечного волокна, утрачивается поперечная исчерченность. Отмечаются характерные для поврежденных мышц изменения – резкое увеличение количества мышечных ядер и их гиперплазия. Отдельные мышечные волокна подвергаются восковидному перерождению, вакуолизации и некрозу. Выраженные изменения имеются и со стороны соединительной ткани [4].

При наследственных миопатиях заболевание, как правило, манифестирует в детском или юношеском возрасте. Типичными проявлениями миопатии являются: прогрессирующая мышечная слабость (в проксимальных отделах конечностей), развитие симметричных мышечных атрофий, снижение сухожильных рефлексов и тонуса мышц. Вследствие слабости мышечного корсета возникает искривление позвоночного столба (кифоз, лордоз, сколиоз), которое со временем прогрессирует [3].

Для постановки окончательного диагноза одной клинической картины недостаточно. Диагностические исследования включают электромиографическое исследование (ЭМИ), определение активности ферментов в сыворотке крови (креатинфосфокиназа, лактатдегидрогеназа и др.), морфологическое и иммуногистохимическое исследование мышечной ткани. Точная диагностика отдельных нозологических форм возможна только при проведении молекулярно-генетического анализа, направленного на выявление мутаций.

К наиболее частым формам наследственных миопатий, манифестирующих у взрослых пациентов, относятся: миотоническая дистрофия 1-ого (ДМ1) и 2-ого (ДМ2) типов, мышечная дистрофия Эмери-Дрейфуса, лице-лопаточно-плечевая миодистрофия Ландузи-Дежерина (ЛЛПМД), окулофарингеальная мышечная дистрофия, поясно-конечностная миодистрофия (ПКМД), метаболические миопатии.

Миотоническая дистрофия является мультисистемным заболеванием, при котором отмечается нарушение функционирования различных органов и систем (в том числе, скелетно-мышечной, сердечно-сосудистой, дыхательной, пищеварительной и эндокринной), а также когнитивных функций [4]. Различают 2 типа миотонической дистрофии: ДМ1 и ДМ2. Оба заболевания характеризуются наличием динамической мутации – нестабильной экспансии нуклеотидных повторов. Тип наследования – аутосомно-доминантный. Распространенность ДМ1 – около 1: 8000 [1, 4, 5]. ДМ1 является самой частой генетической формой мышечной дистрофии у взрослых и составляет 98 % случаев среди миотонической дистрофии [4].

В зависимости от времени манифеста первых симптомов заболевания выделяют: врожденную миотоническую дистрофию – с характерной клинической симптоматикой сразу после рождения ребенка (описана только при ДМ1); ювенильную миотоническую дистрофию – с дебютом заболевания у детей в возрасте от 1 года до подросткового периода; миотоническую дистрофию взрослых – с дебютом заболевания у пациентов

в возрасте от 20 до 40 лет и миотоническую дистрофию с поздним началом – заболевание дебютирует после 40 лет.

Миотоническая дистрофия 1-типа (ДМ1) возникает вследствие мутации гена DMPK, локализованного в области длинного плеча 19-й хромосомы (19q13), ответственного за синтез белка миотонинпротеинкиназы, который в норме определяется в скелетной и гладкой мышечной ткани, в миокарде, а также ЦНС, фибробластах, лимфоцитах. Мутация представляет собой экспансию CTG-тринуклеотидного повтора. В норме количество повторов тринуклеотида CTG варьирует от 5 до 37, а при ДМ1 увеличивается от 38 до нескольких тысяч. DMPK-аллель содержащий от 38 до 50 CTG-повторов получил название премутантного аллеля. При таком малом размере экспансии заболевание не развивается, однако возрастает нестабильность с тенденцией к образованию полной мутации в следующем поколении. Экспансии размером 51–100 CTG-повторов называются протомутациями и обнаруживаются у пациентов с поздней формой ДМ1 [5]. Для пациентов с классической формой ДМ1 характерен широкий диапазон количества повторов – примерно от 100 до 1000 (в среднем 650 повторов), тогда как пациенты с врожденной и ювенильной формами ДМ1 имеют более 1000 повторов (в среднем 1200 повторов) [5]. Для ДМ1 характерен феномен антиципации – утяжеление фенотипа заболевания и более ранний возраст дебюта в каждом следующем поколении, зависящий от пола родителя, передающего мутацию, и от размера экспансии. Премутация и протомутация DMPK наследуются стабильно или с небольшим увеличением числа повторов в течение нескольких поколений, если передача происходит по материнской линии. При передаче премутации DMPK по мужской линии наблюдается повышенная нестабильность повторов в сторону их увеличения, зачастую вплоть до возникновения полной мутации. Полные мутации характеризуются высокой нестабильностью при наследовании от обоих полов с тенденцией к большему увеличению размера экспансии при наследовании от матери. Случаи тяжелой врожденной ДМ1 практически всегда наблюдаются при наследовании болезни от матери и лишь крайне редко – от отца [5].

ДМ2 возникает вследствие мутации гена ZNF9, локализованного в области длинного плеча 3-й хромосомы (3q21) и обусловлена экспансией нестабильного CCTG-повтора. У здорового человека количество CCTG-повторов не превышает 26, полной мутации соответствует от 75 до 11000 повторов (в среднем – 5000). Особенностью ДМ2 является отсутствие зависимости между тяжестью проявлений и возрастом начала заболевания, а также отсутствие врожденной формы болезни [5].

Различные типы миотонической дистрофии имеют схожую клиническую картину и могут быть представлены мышечными и внесмышечными симптомами, среди которых преобладают нарушения со стороны органа зрения (птоз, катаракта), кардиальные и эндокринные расстройства, а также нарушения со стороны ЦНС. Болезнь чаще манифестирует на 3–4-м десятилетиях жизни. Мужчины и женщины болеют с одинаковой частотой. Отмечается атрофия и слабость лицевой мускулатуры, грудино-ключично-сосцевидной мышцы и дистальных мышц конечностей. Для ДМ1 характерна мышечная слабость в дистальных отделах конечностей, а для ДМ2 – в проксимальных. Больной имеет характерный внешний вид: голова, лицо и шея кажутся вытянутыми, истонченными в боковых направлениях, западают щеки и височные ямки. Поражаются мышцы гортани, глотки и шеи (симптом «лебединой шеи»). Глубокие рефлексy с конечностей угасают, снижается уровень интеллекта. Наблюдается миокардиодистрофия, нарушение проводимости сердца и эндокринные расстройства. Средняя продолжительность жизни пациентов с ДМ1 составляет 53 года [5]. Пациенты погибают от кардиологических осложнений или дыхательной недостаточности. ДМ2 характеризуется более мягкими проявлениями и более поздним возрастом дебюта, продолжительность жизни при ДМ2 практически не страдает.

Активность креатинфосфокиназы (КФК) может быть слегка повышена. При электромиографическом исследовании (ЭМГ) фиксируется патологическая возбудимость мембран мышечных волокон. Окончательный диагноз устанавливается на основании результатов генетического анализа.

Миодистрофия Эмери-Дрейфуса (МД ЭД) – клинически и генетически гетерогенная группа наследственных заболеваний, характеризующаяся типичными симптомами: ранними контрактурами локтевых и голеностопных суставов, медленно прогрессирующей слабостью лопаточно-плечевой и тазово-перонеальной групп мышц, а также кардиомиопатией (КМП). Частота встречаемости для X-сцепленных рецессивных форм – 1:100 000 населения [12].

Наследуется по аутосомно-рецессивному, сцепленному с X-хромосомой рецессивному типу, реже по аутосомно-доминантному типу. В литературе описано 7 генетических форм МД ЭД, связанных с 6 разными генами. Из них две рецессивные сцепленные с X-хромосомой формы, ассоциированы с генами EMD, FHL1; четыре аутосомно-доминантные формы, ассоциированы с генами LMNA, SYNE1, SYNE2 и TMEM43, а также одна редкая аутосомно-рецессивная форма, ассоциированная с геном LMNA [12]. Наиболее часто встречается X – сцепленный рецессивный вариант, обусловленный мутациями в гене EMD. На его долю приходится 61% всех X-сцепленных рецессивных МД ЭД [16]. Более чем у половины пациентов с клиническими проявлениями МД ЭД не удается выявить мутации в известных генах. Это позволяет сделать вывод о том, что ряд генов, мутации в которых являются причиной МД ЭД остаются невыясненными.

Гены EMD, FHL1 и LMNA кодируют белки играющие важную роль в организации ядерной оболочки. Продуктом гена EMD является богатый серином белок эмерин, состоящий из 254 аминокислот. Эмерин экспрессируется преимущественно в скелетных, гладких мышцах и кардиомиоцитах, он играет важную роль в организации клеточного цитоскелета и везикулярного транспорта. В сердечной мышце эмерин обеспечивает межклеточную адгезию и осуществление контактов между кардиомиоцитами. Патогенные варианты, приводящие к полному отсутствию экспрессии эмерина, характеризуются более тяжелым фенотипом, в то время как миссенс-мутации, вызывающие сниженную экспрессию эмерина характеризуются более мягким течением заболевания.

Первые признаки возникают в раннем детстве. Отмечается некоторая задержка физического развития, умеренная слабость и гипотония мышц сначала тазового пояса, что приводит к поясничному гиперлордозу, миопатической походке, сколиозу позвоночника и деформации грудной клетки. В последующем мышечная слабость и гипотония мышц возникает в плечевом поясе. В возрасте 5–15 лет отмечаются множественные сгибательные контрактуры крупных суставов (особенно локтевых суставов), ригидность позвоночника. Типично наличие кардиомиопатии, сопровождающейся нарушениями проводящей системы сердца. Психических изменений не наблюдается.

Уровень КФК умеренно повышен. При ЭМГ выявляются изменения, типичные для прогрессирующей мышечной дистрофии. Течение болезни ремитирующее или медленно прогрессирующее.

Лице-лопаточно-плечевая миодистрофия Ландузи-Дежерина (ЛЛПМД) впервые описана Ландузи и Дежериним в 1884 г. Распространенность заболевания в разных популяциях варьирует от 1:20 000 до 1:14 000 населения, уступая только мышечной дистрофии Дюшенна и миотонической дистрофии [10]. Является генетически гетерогенным заболеванием. Первичные биохимические дефекты в настоящее время неизвестны.

Выделяют два типа ЛЛПМД: ЛЛПМД1 и ЛЛПМД2. Оба типа имеют различия в патогенезе, но сходны по клиническим проявлениям. Около 95% случаев ЛЛПМД

приходится на ЛЛПМД 1 типа, обусловленную уменьшением числа макросателлитных повторов D4Z4 на 4 хромосоме, что в свою очередь, влияет на экспрессию гена DUX 4 в скелетных мышцах [11]. ЛЛПМД 2 типа встречается менее чем в 5 % случаев всех ЛЛПМД [10]. Более 80% случаев ЛЛПМД2 связано с мутацией в гене SMCHD1 в гетерозиготном состоянии [9, 10]. Ген SMCHD1 кодирует белок, состоящий из трех доменов и регулирующий статус метилирования ДНК [9, 10]. В литературе описаны случаи (3 семьи) ЛЛПМД2, ассоциированной с мутацией в гене DNMT3B (ДНК-метилтрансфераза-3β) в гетерозиготном состоянии. Ген DNMT3B отвечает за нормальное метилирование цитозина [9]. Мутации в гене SMCHD1 идентифицированы у пациентов с более тяжелым фенотипом.

Последовательность D4Z4 состоит из 3,3 тыс. пар оснований, часто встречается в области гетерохроматина (короткие плечи акроцентрических хромосом), на 70% состоит из GpC-нуклеотидов и имеет идентичную последовательность на 10 хромосоме [9]. ЛЛПМД – единственное заболевание, связанное с изменением числа копий макросателлитных элементов ДНК [9]. Количество повторов D4Z4 в норме варьирует от 11 до 100. При ЛЛПМД количество повторов не превышает 10. Аллели с количеством повторов 8 и менее долгое время служили надежным маркером и важным диагностическим критерием ЛЛПМД [9]. Однако недавние исследования показали, что у 3% населения в целом присутствует снижение количества повторов D4Z4 (4–8 ед.), не связанное с ЛЛПМД. У 10% пациентов с ЛЛПМД наблюдается пограничное количество повторов D4Z4 (9–10), которое также может встречаться у здоровых людей и у пациентов с другими формами миопатии. Наконец, у 5–10% пациентов с ЛЛПМД количество повторов D4Z4 на обеих хромосомах 4q не выходит за пределы нормальных значений (11 и более единиц) [9]. По данным ряда авторов для ЛЛПМД1 характерен выраженный клинический полиморфизм не только среди членов одной семьи, но и среди монозиготных близнецов [9, 11]. Метод бисульфитного секвенирования (BSS) стал превалирующим методом оценки статуса метилирования CpG-динуклеотидов в макросателлитных повторах D4Z4.

Болеют лица обоего пола. Первые признаки заболевания появляются, в основном, в возрасте 10–20 лет и характеризуются значительным поражением лицевой мускулатуры и слабостью мышц плечевого пояса. Лицо приобретает вид маски, утрачивается возможность свистеть, надувать щеки. Поражение мышц спины приводит к ограничению объема движений в плечевом суставе, возникают трудности при подъеме рук и симптом "крыловидных лопаток". Вовлечение в процесс мышц тазового пояса и проксимальных групп мышц ног наблюдается лишь у небольшого процента больных и только в поздних стадиях заболевания (как правило, спустя 15–20 лет от появления первых признаков болезни) [4]. На нижних конечностях наиболее пораженными оказываются подвздошные, ягодичные и приводящие мышцы бедер. Характерным признаком заболевания является асимметричность поражения. Может выявляться нейросенсорная тугоухость, предсердная тахикардия, патология сетчатки. Уровень КФК увеличен в 1,5–2 раза. Заболевание прогрессирует медленно, не приводя к выраженной инвалидизации и снижению продолжительности жизни.

Анализ данных литературы за 2020 г. показывает, что механизм, приводящий к ЛЛПМД, до конца не изучен. По данным ряда авторов клиническая гетерогенность ЛЛПМД может быть результатом комбинаторного воздействия различных аллелей в генах, а также эпигенетических изменений, оказывающих неблагоприятное воздействие на функцию мышц [9]. Ученые ставят под сомнение существование специфического единого молекулярно-генетического маркера данного заболевания. Исследование CpG-метилирования D4Z4, выполненное различными способами и разными группами исследователей, не подтверждает известную теорию о «эпигенетической» основе ЛЛПМД. Вопросы, связанные с причинами и молекулярно-генетическими механизмами возникновения ЛЛПМД, остаются открытыми.

Окулофарингеальная мышечная дистрофия относится к прогрессирующим аутосомным мышечным дистрофиям из группы нейромышечных заболеваний. Распространенность заболевания в разных популяциях варьирует от 1:600 до 1:100 000 населения [13]. Тип наследования может быть как аутосомно-рецессивным, так и аутосомно-доминантным. Аутосомно-доминантный вариант заболевания впервые описан в 1962 г. и встречается редко. Оба варианта болезни обусловлены мутациями в одном и том же гене RABPN1, локализованном в области 14 хромосомы (14q11.2–q13). Основной тип мутаций – короткая экспансия тринуклеотидного повтора GCN, кодирующего аминокислоту аланин. В норме число повторов не превышает 6, однако у 2 % здоровых людей число повторов может достигать 7, что расценивается как проявление нормального полиморфизма [6]. У больных с окулофарингеальной миопатией число повторов увеличено до 8–13. Тяжесть проявления заболевания зависит от количества повторов. Антиципация, обусловленная увеличением количества повторов, не характерна.

При морфологическом исследовании выявляются нитевидные образования в ядрах скелетных мышц. Эти нити имеют ветвящуюся трубчатую структуру и иногда поперечно исчерчены. Отмечаются атрофические изменения в мышечных волокнах I-ого типа. При электронном микроскопировании обнаруживается увеличение размеров митохондрий с наличием в них крестовидных включений. Также могут быть обнаружены вакуоли, в которых видны обрывки мембран, скопления гликогена и другие неспецифичные остатки лизосомного происхождения. Особенностью окулофарингеальной миодистрофии является наличие в ядрах нитевидных трубочек диаметром 8,5 нм. Продуктом гена RABPN1 является высококонсервативный полиаденилсвязывающий протеин-2, принимающий участие в полиаденилировании мРНК. Считается, что образующиеся в ядре нитевидные структуры представлены удлиненными нитями мутантного белка [6].

Болеют лица разных возрастных групп, чаще зрелого возраста. Клинически дебютирует прогрессирующим двусторонним птозом, затем развивается ограничение движений глазных яблок. Процесс, как правило, симметричен, поэтому жалобы на двоение предметов редки. Внутренние (гладкие) мышцы глаза не страдают. В выраженной стадии заболевания характерна полная наружная офтальмоплегия. Многие годы эти нарушения могут быть единственными проявлениями болезни. Фарингеальные расстройства значительно утяжеляют заболевание и ухудшают прогноз. Начинаясь с дисфагии они имеют тенденцию к афагии. Может развиваться также умеренная гипотрофия мышц и слабость плечевого пояса. При лабораторном исследовании наблюдается легкое или умеренное повышение КФК в крови.

Поясно-конечностная мышечная дистрофия (ПКМД) – это генетически гетерогенная группа наследственных заболеваний, характеризующаяся нарастающей слабостью и атрофией мышц преимущественно тазового и плечевого пояса. Частота встречаемости всех вариантов ПКМД колеблется в различных популяциях от 5 до 70 больных на 1000 000 населения [8].

Описано более 20 генетических вариантов, которые в зависимости от типа наследования можно разделить на две подгруппы: ПКМД 1-го типа с аутосомно-доминантным и ПКМД 2-го типа с аутосомно-рецессивным типом наследования. Патогенез заболевания связан с нарушением функций белков, входящих в состав плазматической мембраны (саркогликанов, кавеолина-3, дисферина, интегринов), клеточных ферментов (калпаина-3), белков саркомера (телетонина, миотилина, титина) ядерных белков (ламинов).

Наиболее распространенной формой ПКМД во многих европейских странах является поясно-конечностная мышечная дистрофия типа 2А (кальпаинопатия). ПКМД2А – аутосомно-рецессивное наследственное заболевание, вызванное мутацией в гене CAPN3, кодирующем протеолитический фермент кальпаин-3. Заболевание

характеризуется симметричной прогрессирующей слабостью проксимальных мышц конечностей, а также атрофией, которая обычно начинается с мускулатуры тазового пояса. Мутация в гене *CARN3* приводит к снижению протеолитической активности белка кальпаина, что способствует деградации других белков, их накоплению в клетке и запуску процесса окислительного стресса и апоптоза.

Клинические проявления отличаются большой вариабельностью. Дебютировать заболевание может в любом возрасте. Отмечается преимущественная слабость сгибателей локтевого сустава, аддукторов бедра, сгибателей и разгибателей бедра, а также сгибателей коленного сустава. Частым симптомом заболевания является атрофия лопаточных мышц, приводящая к формированию симметричных крыловидных (выступающих) лопаток. Сердечная и лицевые мышцы не затрагиваются. Уровень КФК сыворотки, как правило, значительно повышен.

Метаболические миопатии – генетические заболевания, обусловленные дефектами ферментативных путей, участвующих в метаболизме миоцитов. Данная группа включает миопатии вследствие нарушений углеводного обмена (гликогенозы и агликогенозы), метаболизма липидов (в т.ч. нарушения обмена жирных кислот), энергетического обмена (митохондриальные болезни) или из-за других нарушенных путей (лизосомные болезни). Наиболее известные метаболические миопатии взрослых – болезнь Помпе и дефицит ацил-КоА дегидрогеназы жирных кислот с очень длинной углеродной цепью.

Болезнь Помпе (БП) – редкое наследственное аутосомно-рецессивное заболевание, в основе патогенеза которого лежит избыточное накопление гликогена лизосомами в результате мутации гена *GAA* и потери активности фермента кислой альфа-глюкозидазы (КАГ). Точная распространенность БП неизвестна. По данным разных авторов частота болезни, в зависимости от страны и этнической принадлежности, варьирует в диапазоне от 1:40 000 до 1:300 000 [15].

Выделяют три варианта БП в зависимости от времени проявления первых симптомов заболевания: младенческая болезнь Помпе (МБП), ювенильная форма БП, а также БП с поздним началом (БППН). Данные формы различаются полиорганным поражением, включая скелетные мышцы, более тяжелым течением при МБП и преимущественным поражением мышц и медленно прогрессирующим течением при БППН. Продолжительность жизни пациентов при БППН зависит от возраста начала и последующего характера течения болезни. Пациенты обычно погибают от дыхательной недостаточности и инфекционных легочных осложнений.

Мутации гена *GAA* приводят к снижению или полному отсутствию активности КАГ. Идентифицировано более 450 мутаций гена и их число постоянно растет. Основным клиническим проявлением БППН является прогрессирующая мышечная слабость с преимущественным поражением проксимальных отделов конечностей (в большей степени нижних), снижение моторной активности, слабость мышц передней брюшной стенки, параспинальных мышц. Поражение дыхательной мускулатуры сопровождается развитием дыхательной недостаточности и инфекций дыхательных путей.

«Золотым стандартом» диагностики БП является флюориметрическое определение активности фермента КАГ в лимфоцитах крови. Определение активности фермента КАГ в сухих пятнах крови с помощью тандемной масс-спектрометрии является основным скринирующим тестом для выявления заболевания.

Дефицит ацил-КоА дегидрогеназы жирных кислот с очень длинной углеродной цепью (VLCAD – very long-chain acyl-CoA dehydrogenase) – аутосомно-рецессивное заболевание, связанное с мутациями в гене *ACADVL*, локализованном на 17p13 хромосоме. Является наиболее распространенным нарушением β -окисления митохондриальных длинноцепочечных жирных кислот, углеродная цепь которых

содержит 14–20 атомов. В различных популяциях встречается с частотой 1: 50 000 – 1: 100 000 населения [14].

Патогенез заболевания связан с накоплением в плазме длинноцепочечных конъюгатов ацилкарнитинов, чаще всего тетрадецеаноил ацилкарнитина (C14:1 – основной маркер), а также ацилкарнитинов C14, C12 и C16, что, в свою очередь, приводит к широкому спектру клинических проявлений болезни. В зависимости от возраста манифестации первых симптомов различают: раннюю неонатальную форму заболевания, манифестирующую в период новорожденности и характеризующуюся тяжелым течением, кардиомиопатией и высокой смертностью; детскую форму – с манифестацией на протяжении первых двух лет жизни, проявляющуюся гипогликемией и дисфункцией печени, а также взрослую (позднюю) форму заболевания, характеризующуюся мышечной слабостью, миалгией после физических нагрузок, рабдомиолизом [14]. Нулевые аллели гена ACADVL характеризуются более тяжелым фенотипом и ранним началом заболевания, тогда как аллели с делецией – более легкой формой с поздним началом [14].

Диагностика заболевания основана на анализе содержания в крови тетрадецеаноилкарнитина и тетрадеcanoилкарнитина (C14:1 и C14), а также свободного карнитина (C0). Основным методом подтверждения диагноза является тандемная масс-спектрометрия и молекулярно-генетическое исследование гена ACADVL.

Заключение. Миопатии – это первичные мышечные дистрофии, наследственные дегенеративные заболевания, в основе которых лежит поражение мышечного волокна и прогрессирующая атрофия мышц. Дифференциальная диагностика отдельных вариантов наследственных миопатий может быть затруднена их генетическим полиморфизмом и значительной вариабельностью клинических симптомов. Прогноз может быть различным. С учетом наследственного характера заболевания крайне важным остается медико-генетическое консультирование членов семьи, в которой выявлено данное заболевание.

Литература

1. Hilton-Jones, D. (2012). Myopathies in the adult patient / D.Hilton-Jones // *Medicine* – 2012. – Vol.40(10) – P. 558–565. doi:10.1016/j.mpmed.2012.07.004.
2. Srinivasan, R. Adult and adolescent onset muscular dystrophies: evaluation and diagnosis [Электронный ресурс]. – Режим доступа – <https://now.aapmr.org/adult-and-adolescent-onset-muscular-dystrophies-evaluation-and-diagnosis/> – Дата доступа: 30.07.20.
3. Курушина, О.В. Современный подход к диагностике и лечению первичных и вторичных миопатий / О.В. Курушина, Ф.А. Андриющенко, О.И. Агаркова, Ю.А. Дворецкая // *Вестник ВолгГМУ* – 2017. – Выпуск 1(61). – С. 16–22.
4. Осетров, А.С. Нервно-мышечные заболевания: учеб.-методич. пособие для врачей общей практики / А.С. Осетров, А.А. Малкова, Е.В. Осипова и др. – Ижевск, 2014.
5. Иванова, Е.О. Миотоническая дистрофия: генетика и полиморфизм клинических проявлений / Е.О. Иванова, А.Н. Москаленко, Е.Ю. Федотова и др. // *Анналы клинической и экспериментальной неврологии* – 2019. – Т13(1). – С.15–25 doi:10.25692/ACEN.2019.1.2.
6. Евтушенко, С.К. Окулофарингеальная миодистрофия. Научный обзор и описание клинического случая поздней диагностики заболевания у взрослого пациента / С.К. Евтушенко, М.Ф. Иванова, М.Р. Шаймурзин. и др. // *Международный неврологический журнал*. – 2011. – №7 (45). – С. 12–18.
7. Кириллова, Л.Г. Лицелопаточно-плечевая миодистрофия Ландузи-Дежерина в клинике нейропедиатрии / Л.Г. Кириллова, А.А. Шевченко, С.М. Яковлева // *Здоровье ребенка*. – 2011. – 1(28) – С.124–128.
8. Лобанова, А.Н. Случай миопатии Эрба-Рота / А.Н. Лобанова, М.М. Петрова и др. // *Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний* – 2018. – 7(1). – С. 102–104. doi: 10.17802/2306–1278–2018–7–1–102–104.
9. Salsi, V. Does DNA methylation matter in FSHD? / V.Salsi, Magdinier F., Tupler R. // *Genes* – 2020. – V.11 (258). doi:10.3390/genes11030258.
10. Zernov, N. Genotype-phenotype correlations in FSHD / N. Zernov, M. Skoblov // *BMC Medical Genomics* – 2019. – 12 (Suppl 2):43. – P.79–85. doi.org/10.1186/s12920–019–0488–5.

11. Дадали, Е.Л. Клинико-генетические характеристики лице-плечелопаточной миодистрофии Ландузи-Дежерина типа 1 / Е.Л. Дадали, И.В. Шаркова, Н.В. Зернов и др. // Журнал неврологии и психиатрии – 2017. – Т.11 – С 122–128 doi.org/10/17116/jnevro20171117111122–128.
12. Адаян, Т.А. Клинико-генетическое разнообразие и молекулярная диагностика мышечной дистрофии Эмери-Дрейфуса: дис. ... канд. мед. наук : 14.01.11 / Т.А. Адаян. – Москва, 2015. – 134 л.
13. Namita, A. Goyal. Oculopharyngeal muscular dystrophy, an often misdiagnosed neuromuscular disorder: a Southern California experience / A. Namita // Journal of clinical neuromuscular disease – 2019. – Vol. 21 (2). – P. 61–68 doi: 10.1097/cnd000000000000271.
14. Tucci, S. Very long-chain acyl-CoA dehydrogenase (VLCAD-) deficiency—studies on treatment effects and long-term outcomes in mouse models / S.Tucci // Journal of Inherited Metabolic Disease. – 2017. – V.40(3) – P. 317 – 323. doi:10.1007/s10545–017–0016–8.
15. Momosaki, K Newborn screening for Pompe disease in Japan: report and literature review of mutations in the GAA gene in Japanese and Asian patients / K. Momosaki [et al] // J Hum Genet. – 2019. – Vol.64, №8. – P. 741–755. doi: 10.1038/s10038–019–0603–7.
16. Bonne, G. Emery-Dreifuss Muscular Dystrophy / G.Bonne, F. Leturcq [at al.] – 2013 GeneReviews.
17. Meinke, P. The LINC complex and human disease. Biochemical Society Transactions /P. Meinke, T.D. Nguyen – 2011. – Vol. 39(6). – P.1693–1697. doi:10.1042/bst20110658.
18. Norwood, F. Prevalence of genetic muscle disease in Northern England: in-depth analysis of a muscle clinic population / F.L.Norwood, C.Harling, P.F. Chinnery [at al.] – 2009 Brain 132:3175–86. doi:10.1093/brain/awp236.
19. Finsterer, J. Update Review about Metabolic Myopathies / J. Finsterer // *Life (Basel)* – 2020. – Vol.10(4):43. doi:10.3390/life10040043.

INHERITED MYOPATHIES IN THE ADULT

Pashuk S.N., Gusina A.A., Stalybka A.S., Krynitskaya K.A.

*Republican Scientific and Practical Center “Mother and Child”,
Minsk, Republic of Belarus*

Summary. This work presents literature data on the existing classification of hereditary myopathies, describes the most common forms of hereditary myopathies in adult patients.

Key words: neuromuscular diseases, myopathy, myotonic dystrophy, multisystem injury.

Поступила 22.09.2020

ОСОБЕННОСТИ ПОЛОВОГО РАЗВИТИЯ ДЕВОЧЕК С СИНДРОМОМ ШЕРЕШЕВСКОГО-ТЕРНЕРА

Песковая Н.А.¹, Солнцева А.В.²

¹*ГУ «Республиканский центр медицинской реабилитации и бальнеолечения»,*

²*УО «Белорусский государственный медицинский университет»,*

г. Минск, Республика Беларусь

Резюме. В публикации представлены результаты собственного исследования, в котором дана оценка полового развития девочек с синдромом Шерешевского-Тернера с разными вариантами кариотипа. Показано, что спонтанный пубертат и самостоятельный менструальный цикл достоверно чаще регистрируется у пациенток с мозаичным кариотипом. Проведен анализ результатов ультразвукового исследования органов малого таза у девочек с синдромом Шерешевского-Тернера в группах с разными вариантами кариотипа. Установлено, что у пациенток, достигших нормальных размеров матки эстрогенотерапия проводилась достоверно дольше.

Ключевые слова: синдром Шерешевского-Тернера, дети, спонтанный пубертат, ультразвуковое исследование органов малого таза.

Введение. Синдром Шерешевского-Тернера (СШТ) является наиболее распространенной хромосомной аномалией, сопровождающейся отсутствием собственного пубертатного развития. Заболевание встречается с частотой 1 случай на 2000–2500 новорожденных девочек, в его основе – наличие одной интактной X хромосомы и полное или частичное отсутствие второй половой хромосомы. Существуют определенные локусы X хромосомы, ответственные за нормальную дифференцировку и формирование яичников (p11.1–11.3 и q1.2–2.1). Структурные аномалии, повреждающие эти области, приводят к двусторонней гонадной дисгенезии [1]. Гонады представляют собой соединительнотканые тяжи, содержащие недифференцированные клетки или рудименты женских половых желез без овариальных элементов. Морфологически нормальные яичники визуализируются у 18% пациенток с СШТ, чаще при мозаичном варианте кариотипа 45,X/46,XX или 45,X/47,XXX [2]. Результаты исследований показали, что моносомия X в лейкоцитах периферической крови не исключает наличия мозаицизма в яичниках [1–3].

Только у 1/3 пациенток с СШТ отмечен спонтанный пубертат, чаще у девочек с мозаичным вариантом кариотипа. Половое развитие при СШТ в большинстве случаев неполное и не приводит к нормальному и длительному функционированию яичников. Регулярный менструальный цикл устанавливается только у 6% подростков со спонтанным началом полового развития [1, 4]. У пациенток с СШТ, получающих заместительную эстрогенотерапию можно достигнуть нормальных размеров матки, что обеспечивает возможность наступления беременности [5]. В литературе описаны случаи спонтанных и повторных беременностей и родов у женщин с СШТ [1, 6].

Большинство пациенток с СШТ нуждается в проведении заместительной терапии препаратами эстрогенов для индукции пубертата и достижения оптимального пика костной массы. В соответствии с международными рекомендациями по диагностике и лечению СШТ назначение препаратов эстрогенов для улучшения ростового прогноза следует инициировать в возрасте 11–12 лет с учетом костного возраста [1]. Необходимо постепенное увеличение дозы эстрогенов в течение 2–3 лет. Для инициации пубертата у девочек с СШТ используют низкодозированные эстрогенсодержащие препараты (эстрадиол валериат, 17β-эстрадиол, конъюгированные эстрогены). Трансдермальный путь введения является предпочтительным. После появления первой менструации или через 2 года от начала эстрогенотерапии целесообразно для нормального развития матки и молочных желез подключение прогестерона. Длительная монотерапия эстрогенами ассоциирована с риском рака эндометрия. Однако вопрос о сроках и режимах назначения гормональной терапии половыми стероидами при СШТ остается дискуссионным [1].

Цель исследования: проанализировать особенности полового созревания девочек с СШТ с разными вариантами кариотипа.

Материалы и методы исследования. Оценка полового развития 174 пациенток детского возраста с СШТ проведена по результатам ретроспективного анализа медицинской документации девочек, наблюдавшихся в ГУ «Республиканский центр медицинской реабилитации и бальнеолечения» в 2003–2019 гг. и по текущим наблюдениям. В зависимости от варианта кариотипа пациентки с СШТ разделены на 5 групп: 1 – с кариотипом 45,X (n=87), 2 – с мозаичным кариотипом (45,X/46,XX; 45,X/47,XXX; 45,X/46,XX/47,XXX) (n=25), 3 – с наличием изохромосомы X по длинному плечу – iso-Xq (n=24), 4 – с кариотипом 45,X с материалом Y-хромосомы (n=4), 5 – с другими кариотипами (n=34).

Развитие вторичных половых признаков у детей с СШТ оценено по стадиям Таннера. Первая стадия характеризуется отсутствием вторичных половых признаков и соответствует допубертатному периоду, четвертая и пятая стадии – половозрелому

статусу. Первым признаком полового развития девочек является увеличение молочных желез. Задержка полового развития – это отсутствие вторичных половых признаков у детей, достигших верхнего возрастного предела нормального пубертата. Главный признак задержки полового развития у девочек – отсутствие телархе к 13 годам и/или менархе к 15 годам.

Среди пациенток с СШТ верхнего возрастного предела пубертата (13 лет) достигли 138 девочек. Из них у 17,4% (n=24) пациенток половое развитие было спонтанным, 79% (n=109) проведена инициация пубертата с использованием препаратов эстрогенов (в том числе 3 девочкам с материалом Y-хромосомы, перенесшим гонадэктомию), у 5 пациенток признаки пубертата отсутствовали.

Ультразвуковое исследование органов малого таза проведено 99 пациенткам с СШТ, находившимся на амбулаторном лечении в ГУ «РЦМРиБ» в 2018–2020 гг. Исследование выполнено трансабдоминальным датчиком с частотой 3,5 МГц по общепринятой методике с предварительной подготовкой кишечника и наполненным мочевым пузырем. При оценке ультрасонограмм в протоколе каждой пациентки зафиксированы следующие данные: размеры матки и каждого яичника, их расположение, эхогенность и эхоструктура.

Статистическая обработка полученных данных проведена с использованием программного пакета SPSS Statistics 22.0 и Microsoft Office Excel 2007. Характер распределения определяли при помощи критерия Колмогорова-Смирнова. При нормальном распределении признака использовали методы параметрической статистики. Данные приведены в виде среднего значения $M \pm SD$ ($\pm 95\%$ ДИ), где M – среднее арифметическое, SD – стандартное отклонение. Признаки, не имевшие приближенно нормального распределения, описаны при помощи медианы (Me) и интерквартильного размаха – значения 25-го и 75-го перцентилей и представлены в виде $Me [25–75]$. Достоверность показателей в выборках оценена с помощью t-критерия Стьюдента для параметрического распределения и критерия Манна-Уитни при непараметрическом распределении. Достоверными считали различия при $p < 0,05$. Достоверность различия данных, характеризующих качественные признаки в исследуемых группах, определяли на основании величины критерия соответствия (χ^2).

Результаты исследования. Диагноз СШТ выставлен пациенткам по результатам кариотипирования в возрасте $8,5 \pm 5,4$ лет (0,1–17,3). Всем девочкам проведена оценка полового развития по шкале Таннера при первичном обращении к эндокринологу и в ходе динамического наблюдения.

Среди девочек с СШТ, достигших верхнего предела пубертатного возраста (13 лет), 52,2% составили пациентки с кариотипом 45,X (n=72), 13% – с мозаичным вариантом кариотипа (n=18), 11,6% – с наличием изохромосомы X по длинному плечу (n=16), 2,2% – с материалом Y-хромосомы (n=3) и 21% – с другими вариантами кариотипа (n=29).

Спонтанный пубертат отмечен у 17,4% (n=24) пациенток с СШТ пубертатного возраста, средний возраст спонтанного начала полового развития составил $12,5 \pm 1,61$ (9,8–15,4) лет. Характеристики спонтанного пубертата в группах пациенток с СШТ с разными кариотипами приведены в таблице 1.

Таблица 1 – Характеристика спонтанного пубертата в группах пациенток с синдромом Шерешевского-Тернера с разными вариантами кариотипа

Показатель	Группы пациентов				Статистическая значимость различий
	Моносомия X, n=72	Мозаицизм, n=18	Iso-Xq, n=16	Другие, n=29	
Средний возраст начала пубертата, лет	13,1 [11,5–13,15]	12,4 [11,4–12,6]	15,3 [13,8–15,3]	12,4 [10,1–13,37]	p>0,05
Доля пациенток со спонтанным пубертатом в группе, % (абс)	2,8 (2)	50 (9)	18,75 (3)	34,5 (10)	$\chi^2=29,4$; p<0,001

Самостоятельное начало полового развития достоверно чаще отмечено в группе пациенток с мозаичным вариантом кариотипа, реже – у девочек с моносомией X. Не установлено статистически значимых различий в возрасте начала спонтанного пубертата в группах с разными вариантами кариотипа. Минимальный возраст начала пубертата составил 9 лет (у девочек с кариотипами 46,X,del(X)(p21)mat(35) и 45,X/46,X,add(X)(p11/11.qter)).

Возраста менархе (15 лет) достигла 121 девочка с СШТ, из них 14,9% (n=18) пациенток со спонтанным половым развитием. Среди пациенток со спонтанным началом полового созревания у 61,1% (n=11) зарегистрировано наличие самостоятельного менструального цикла. Средний возраст менархе составил 14±0,97 лет. У 38,8% (n=7) отмечено отсутствие прогрессии признаков пубертата в течение 6 месяцев и вторичная аменорея, что потребовало назначения заместительной терапии половыми гормонами. Доля пациенток с самостоятельным менструальным циклом в группах с разными кариотипами представлена в таблице 2.

Таблица 2 – Доля пациенток с синдромом Шерешевского-Тернера с самостоятельным менструальным циклом в группах с разными кариотипами

Показатель	Группы пациенток				Статистическая значимость различий
	Моносомия X, n=66	Мозаицизм, n=14	Iso-Xq, n=14	Другие, n=24	
Доля пациенток с самостоятельным менструальным циклом в группе, % (абс)	1,5 (1)	50 (7)	-	12,5 (3)	$\chi^2=28,8$; p<0,001

У пациенток с мозаичным вариантом кариотипа 45,X/46,XX достоверно чаще отмечен спонтанный завершённый пубертат. Самостоятельный менструальный цикл также наблюдался у девочки с кариотипом 45,X, что позволяет предположить наличие мозаицизма в яичниках при моносомии X в лейкоцитах периферической крови.

Анализ результатов ультразвукового исследования органов малого таза 99 девочек с СШТ показал полное отсутствие яичников либо наличие тяжёлой высоко у стенок малого таза у 77,8% (n=77) пациенток. У 22,2% (n=22) девочек с СШТ выявлены яичники нормальных или уменьшенных размеров, с характерной структурой либо структурой, напоминающей яичниковую ткань. Уменьшение размеров матки установлено у 67,7% (n=67) пациенток с СШТ. Характеристики УЗИ исследования

органов малого таза в группах пациенток с СШТ с разными вариантами кариотипа представлены в таблице 3.

Таблица 3 – Результаты УЗИ исследования органов малого таза в группах девочек с синдромом Шерешевского-Тернера с разными кариотипами

Показатель	Группы пациентов				Статистическая значимость различий
	Моносомия X, n=49	Мозаицизм, n=17	Iso-Xq, n=13	Другие, n=20	
Доля пациенток с отсутствием гонад, % (abc)	93,9 (46)	29,4 (5)	92,3 (12)	70 (14)	$\chi^2 = 32,6;$ $p < 0,001$
Доля пациенток с гипоплазией матки, % (abc)	73,5 (36)	52,9 (9)	84,6 (11)	55 (11)	$\chi^2 = 5,6;$ $p > 0,05$

Доля пациенток с не визуализируемыми гонадами в группе девочек с СШТ и моносомией X статистически значимо превышает этот показатель у пациенток в других группах. В группе пациенток с мозаичным кариотипом яичники отсутствовали лишь в 29,4% случаев. У 59% (n=13) девочек с выявленными по результатам УЗИ исследования гонадами отмечены признаки спонтанного полового развития, 27,3% (n=6) не достигли пубертатного возраста на момент обследования, 3 девочкам назначена заместительная эстрогенотерапия для индукции пубертата.

Не установлено статистически значимых различий в частоте выявления гипоплазии матки в группах пациенток с СШТ с разными кариотипами. 28,4% (n=19) девочек с гипоплазией матки не достигли возраста пубертата, у 17,9% (n=12) пациенток отмечено спонтанное половое развитие, 53,7% (n=36) получали заместительную гормональную терапию препаратами эстрогенов. Длительность эстрогенотерапии до проведения УЗИ исследования составила 1,6 [0,43–2,79] лет.

Из 32 пациенток с нормальными для возраста размерами матки 15,6% (n=5) девочек не достигли пубертатного возраста, у 34,4% (n=11) пациенток отмечен спонтанный пубертат, 50% (n=16) получали заместительную гормональную терапию препаратами эстрогенов. Длительность гормонотерапии до проведения УЗИ исследования у пациенток с нормальными размерами матки составила 4,2 [3,18–5,13] лет. Установлено, что у девочек с нормальными размерами матки заместительная эстрогенотерапия проводилась статистически достоверно дольше, чем у девочек с уменьшенными по результатам УЗИ исследования размерами матки (U=505, p=0,01).

Выводы. По результатам проведенного исследования спонтанное половое развитие отмечено у 17,4% пациенток с СШТ. Возраст начала пубертата составил $12,5 \pm 1,61$ лет, что соответствует среднему возрасту нормального пубертата. Достоверно чаще спонтанный пубертат зарегистрирован в группе девочек с мозаичным кариотипом. Случаи спонтанного пубертата у 2,8% пациенток с кариотипом 45,X могут свидетельствовать о том, что полная моносомия X в лейкоцитах периферической крови не исключает наличия мозаицизма в других тканях, в том числе яичниках.

Самостоятельный менструальный цикл зарегистрирован у 9,1% девочек с СШТ, достоверно чаще у пациенток с мозаичным кариотипом 45,X/46,XX.

Нормальные для возраста размеры матки выявлены у 33,3 % пациенток с СШТ, яичники нормальных или уменьшенных размеров у 22,2 % девочек, чаще в группе с мозаичным вариантом кариотипа. Показано, что у пациенток, достигших нормальных размеров матки эстрогенотерапия проводилась достоверно дольше.

Литература

1. Gravholt C.H., Andersen N.H., Conway G.S. et al. (2017) Clinical practice guidelines for the care of girls and women with Turner syndrome: proceedings from the 2016 Cincinnati International Turner Syndrome Meeting. *European Journal of Endocrinology*, vol. 177, no. 3, pp. G1–G70.
2. Sybert, V.P. Turner's Syndrome/ V.P Sybert, E. McCauley // *N. Engl. J. Med.* – 2004. – Vol.16, N351. (12). – P.1227–1238.
3. Hook, E.B. Turner syndrome revisited: review of new data supports the hypothesis that all viable 45,X cases are cryptic mosaics with a rescue cell line, implying an origin by mitotic loss / E.B. Hook, D. Warburton // *Human Genetics.* – 2014. – Vol. 133. – P. 417–424.
4. Pasquino A.M. Spontaneous Pubertal Development in Turner's Syndrome / Pasquino A.M., F Passeri, I Pucarelli, M Segni, G Municchi // *J Clin Endocrinol Metab.* – 1997. – Vol.82. – 1810–3.
5. Nakamura T., Tsuburai T., Tokinaga A., Nakajima I., Kitayama R., Imai Y., Nagata T., Yoshida H., Hirahara F., Sakakibara H. (2015) Efficacy of estrogen replacement therapy (ERT) on uterine growth and acquisition of bone mass in patients with Turner syndrome. *Endocrine Journal*, vol. 62, no. 11, pp. 965–970.
6. Bernard V., Donadille B., Zenaty D., Courtillot C., Salenave S. et al. (2016) Spontaneous fertility and pregnancy outcomes amongst 480 women with Turner syndrome. *Human Reproduction*, vol. 31, pp. 782–788.

FEATURES OF THE PUBERTY IN GIRLS WITH TURNER SYNDROME

Peskavaya N.A.¹, Solntsava A.V.²

¹*The State Center for Medical Rehabilitation,*

²*Belarusian State Medical University,
Minsk, Belarus*

Abstract. Turner syndrome is the most common chromosomal abnormality, occurring in approximately 1 in 2000–2500 newborn girls and accompanied by a lack of own puberty development. The results of our own study, which assesses the sexual development of girls with Turner syndrome with different karyotype variants are present in the publication. It was shown that spontaneous puberty and spontaneous menarche are significantly more frequently observed in TS patients with a mosaic karyotype. The analysis of the results of pelvic ultrasound in girls with Turner syndrome in groups with different karyotype variants was carried out.

Key words: Turner syndrome, children, pubertal development, estrogen replacement, pelvic ultrasound.

Поступила 07.09.2020

МОНОЗИГОТНАЯ ДВОЙНЯ ДИСКОРДАНТНАЯ ПО СИНДРОМУ ВАН-ДЕР ВУДА

Прибушеня О.В.

*ГУ «Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя»,
г. Минск, Республики Беларусь*

Резюме. Мы представляем клиническое наблюдение монохориальной диамниотической (МХДА) монозиготной (МЗ) двойни завершившейся рождением двух мальчиков с клиническими проявлениями синдрома Ван дер Вуда только у одного близнеца. Мать мальчиков, ее родной брат, бабушка и прадедушка пробандов также имели клинические признаки синдрома Ван дер Вуда. Обсуждается характер

заболевания близнецов, природа происхождения двойни, генетический риск и переменная экспрессивности при данном заболевании.

Ключевые слова: монохоральная двойня, монозиготная двойня, синдром Ван дер Вуда, зиготность, фенотип, медико-генетическое консультирование

Введение. Моногенные болезни (аутосомно-доминантные, аутосомно-рецессивные, Х-сцепленные) часто имеют семейный анамнез и среди всех новорожденных отмечаются у 0,36% [1]. В настоящее время известно более 7000 редких генетических заболеваний [2]. Около 30% всех новорожденных с такими болезнями умирают в возрасте до 5 лет [3]. Согласно OMIM Gene Map Statistics, идентифицировано 3412 генов, мутации в которых приводят к фенотипическим изменениям [4].

Учитывая высокую социальную значимость моногенных болезней, особая роль отводится медико-генетическому консультированию (МГК), пренатальной диагностике и тактике ведения беременности. Алгоритм пренатальной диагностики в таких ситуациях сложный и неоднозначный даже при одноплодной беременности. Многоплодная беременность меняет как последовательность пренатальной диагностики, так и тактику ведения пациенток.

При проведении МГК семей с множественными синдромами следует помнить о том, что фенотипические проявления могут быть выражены в различной степени за счет переменной экспрессии аномального генотипа, что приводит к сложностям в оценке родословной. Как известно, существуют два механизма, которые объясняют такую различную экспрессию – снижение пенетрантности и переменность экспрессивности.

Представляем МЗ двойню с переменной экспрессивностью по синдрому Ван дер Вуда (OMIM 119300, 606713, 608317). Это менделирующее заболевание с аутосомно-доминантным вариантом наследования и риском рождения ребенка с синдромом Ван дер Вуда 50% (высоким) [5–7]. Синдром описан в 1845 г. Demarquay, относится к орофациальным синдромам, частота его среди новорожденных составляет 1 : 60 000. В комплекс клинических проявлений входят свищи нижней губы, чаще двусторонние, расщелина губы (РГ), расщелина неба (РН). Ген *IRF6*, ответственный за синдром Ван дер Вуда, картирован на 1 хромосоме в регионе 1q32–1q41.

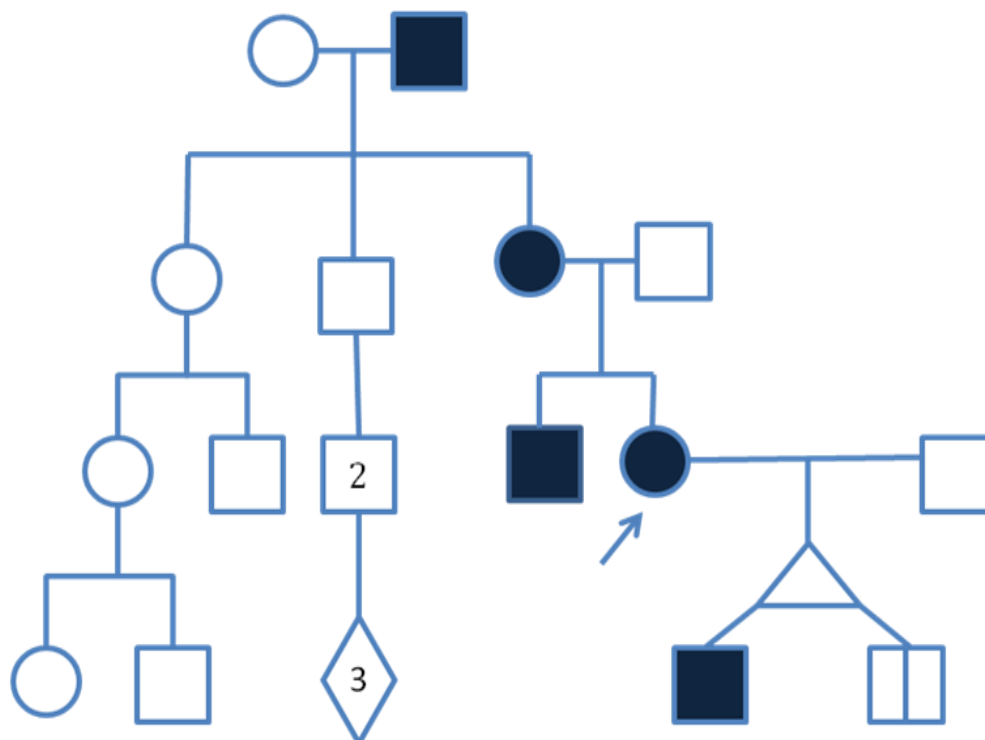
Материалы и методы. Ультразвуковое исследование (УЗИ) проводилось на сканерах Voluson 730(GE) с использованием трансабдоминального конвексного (5 МГц) и трансвагинального (7 МГц) датчиков.

Цитогенетические анализы выполнялись генетической лабораторией Республиканского научно-практического центра (РНПЦ) «Мать и дитя», г.Минск. Картирование клеток амниотической жидкости проводилось методом стандартного картирования с помощью дифференциального окрашивания (GTG-banding). Картиотип записывался в соответствии с правилами международной номенклатуры.

Молекулярно-генетическое исследование зиготности выполнялось в «Научно-практическом центре Государственного комитета судебных экспертиз Республики Беларусь» и заключалось в генотипировании ДНК с помощью STR-маркеров. Биологическим материалом для определения зиготности были соскобы буккального эпителия.

Результаты и обсуждение. Беременная М., 27 лет, направлена на консультацию в ГУ РНПЦ «Мать и дитя» в связи с подозрением на фето-фетальный трансфузионный синдром (ФФТС) у МХДА двойни. Беременность первая наступила самопроизвольно в браке. Из анамнеза установлено, что пациентка прооперирована в детстве в связи с РГН и свищами нижней губы. При УЗ-осмотре в 19 недель гестации выявлена РГН у одного плода из двойни. В связи с диагностикой ВПР проведено пренатальное картирование. Картиотип плодов 46,XY и 46,XY – норма.

Беременная осмотрена врачом-генетиком, собран семейный анамнез. При осмотре; интеллект нормальный (работает акушеркой), телосложение пропорциональное, гипертелоризм, деформированная верхняя губа с рубцом после коррекции РГН, бугорки на нижней губе, связанные со свищами, прооперированными в детстве. Со стороны внутренних органов патологии не выявлено. Речь не внятная. Общалась пациентка неохотно, в информации относительно прогноза потомства не заинтересована. Родословная представлена на рисунке 1.



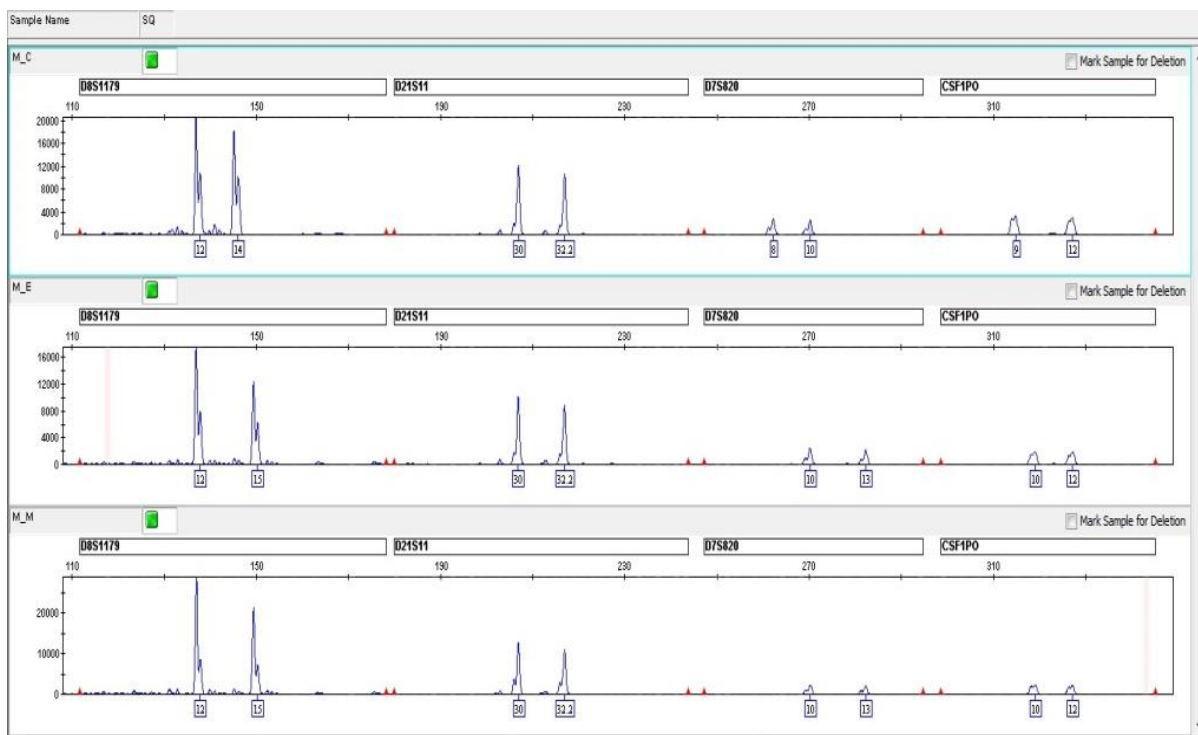
E-

Примечание: окрашенные фигуры – синдром Ван дер Вуда

Рисунок 1 – Родословная семьи М. с синдромом Ван дер Вуда

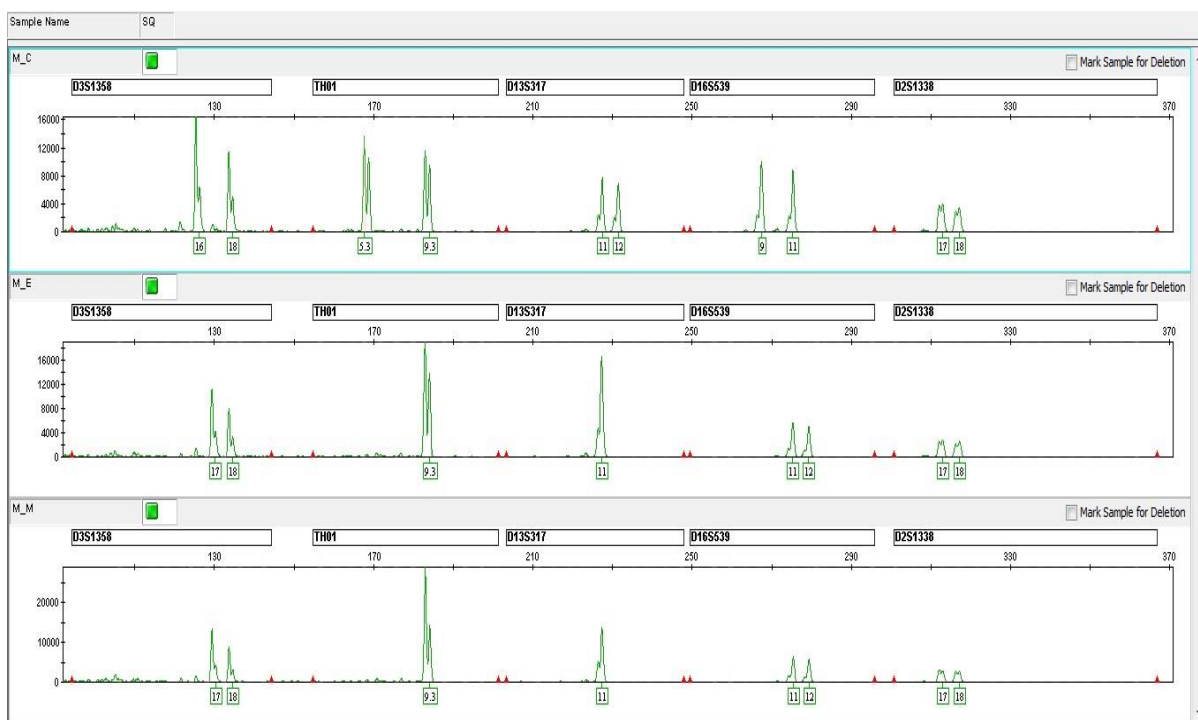
Как видно из рисунка 1 пораженные индивидуумы присутствуют в каждом поколении, и тип родословной отражает аутосомно-доминантное наследование. Окончательный диагноз семьи – синдром Ван дер Вуда. Учитывая наличие РГН у одного из плодов, ему также выставлен диагноз «синдром Ван дер Вуда». Несмотря на УЗ-признаки МХ типа плацентации, сделано предположение о ДЗ происхождении близнецов на основании дискордантности плодов по аутосомно-доминантному синдрому. Беременность завершилась преждевременными родами в сроке гестации 30 недель двумя мальчиками массой 900 г и 970 г. При осмотре новорожденных в возрасте 10 дней у одного выявлена РГН и подтвержден синдром Ван дер Вуда, у второго – клинических проявлений заболевания не установлено. На публикацию фото ребенка с РГН согласие мать не дала.

Взят соскоб со слизистой оболочки щеки у матери и кровь у детей для выделения ДНК. Проведено молекулярно-генетическое тестирование зиготности. Как видно на рисунках 2 и 3, подтверждено МЗ происхождение близнецов.



Примечание: M_C – мать; M_E – ребенок 1 (Е.); M_M – ребенок 2 (М.)

Рисунок 2 – Генотипирование аутомных микросателлитных маркеров хромосом 8, 21, 7 и 5 у двух детей и их матери



Примечание: M_C – мать; M_E – ребенок 1 (Е.); M_M – ребенок 2 (М.)

Рисунок 3 – Генотипирование аутомных микросателлитных маркеров хромосом 3, 11, 13, 16 и 2 у двух детей и их матери

Проведено МГК в ходе которого семье разъяснена генетическая ситуация, зиготность близнецов и особенности связанные с дискордантностью клинических проявлений аутомно-доминантного заболевания у МЗ близнецов. Для уточнения

ситуация семье предложено провести молекулярно-генетическое исследование гена *IRF6*. Однако от дальнейших генетических исследований женщина категорически отказалась. Таким образом, мы предполагаем, что представленное клиническое наблюдение демонстрирует МЗ двойню с вариабельной экспрессивностью по аутосомно-доминантному синдрому Ван дер Вуда.

Синдром Ван дер Вуда является редким аутосомно-доминантным синдромом с вариабельностью фенотипических проявлений. Характеризуется наличием фистул на нижней губе, РГ и РН. Часто у таких пациентов определяется гиподонтия. Lam A.K., et al, 2010 описали клинические аспекты синдрома Ван дер Вуда у 22 пациентов, являющихся членами трех семей. Авторы установили, что у 86% пациентов присутствовали свищи нижней губы. Билатеральные РГН были у 32% индивидов, односторонние РГН – у 32%, субмукозные РН – у 23%, изолированные расщелины твердого и мягкого неба у 9% человек. Аномалии зубов описаны у 86% пораженных. Авторы обращают внимание на то, что, при отсутствии свищей нижней губы, могут остаться не диагностированы субмукозные РН [8]. Исходя из этой информации мы проводили тщательный осмотр детей с тем, чтобы не пропустить минимальные признаки синдрома. Тем не менее, никаких клинических проявлений у второго мальчика нами не установлено. Последний клинический осмотр проведен при массе детей 2800г. Несмотря на негативное настроение матери, семье рекомендован осмотр детей в возрасте 1 года.

Дискордантные двойни с синдромом Ван дер Вуда встречались в хирургической практике челюстно-лицевых хирургов и описаны еще в шестидесятые годы прошлого века [9–11].

При МЗ двойне ожидается, что генотип у детей идентичен и проявления моногенных заболеваний как правило будут у обоих детей. Однако в целом, наблюдения данного синдрома при МЗ двойнях очень редки. Так Hersh, J.H., et al, 1992 описали клинические проявления синдрома Ван дер Вуда у обоих МЗ новорожденных: односторонняя РГН слева, билатеральные свищи нижней губы, неонатальные зубы в районе нижнего левого резца. Отец новорожденных имел субмукозную РН и билатеральные свищи нижней губы. Другие члены семьи отца пробандов также имели различные клинические проявления синдрома Ван дер Вуда [7]. Конкордантные по синдрому Ван дер Вуда МЗ двойни описаны и другим автором [6].

В доступной нам литературе мы нашли только одно описание МЗ двойни с синдромом Ван дер Вуда с дискордантностью клинических проявлений. Jobling R. et al., 2011 году описали ведение МХДА беременности у молодой первобеременной женщины. При УЗИ в 20 недель гестации у одного плода диагностирована двусторонняя РГН. Семейный анамнез отца пробанда был отягощен РГН. При осмотре отца установлены билатеральные парамедиальные свищи нижней губы без орофациальных расщелин. Семье выставлен диагноз синдром Ван дер Вуда. Беременность завершилась родами в 36 недель девочками массой 1820 и 1955г. Один ребенок имел двустороннюю РГН и билатеральные свищи нижней губы, второй – только свищи нижней губы. Проведено молекулярно-генетическое тестирование всех экзонов гена *IRF6* и установлена ранее не описанная миссенс мутация d 4 экзоне (p.Y97C:c.290A>G) у пробандов и их отца. Определение зиготности проведено по общепринятой методике и доказано МЗ происхождение близнецов [5].

Потенциально дискордантность клинических проявлений при моногенных заболеваниях может быть связана с эпигенетическими/генетическими причинами, обусловленными особенностями внутриутробного развития каждого близнеца и стохастическими эффектами. Исследований посвященных случаям вариабельной экспрессивности не так много. В некоторых источниках рассматривается внутрисемейная вариабельность и возможные генетические причины. Так изучалась взаимосвязь увеличения гетерохроматина на хромосоме 9q при различном фенотипе

синдрома Ван дер Вуда, однако значимая корреляция не была установлена [12]. Проведены работы в ходе которых исследовали локусы в регионе 17p11.2–17p11.1 ответственные за РГН при синдроме Ван дер Вуда и получили взаимоисключающие результаты [13, 14].

Заключение. Таким образом, представленное нами клиническое наблюдение демонстрирует МЗ двойню с вариабельной экспрессивностью по аутосомно-доминантному синдрому Ван дер Вуда. У одного из близнецов выявлена РГН, свищи нижней губы не определялись, у второго – клинических проявлений заболевания не установлено. Мы не имели возможности провести молекулярно-генетическое тестирования гена *IRF6* из-за отказа семьи. Изученные источники литературы говорят о том, что в дальнейшем необходимо продолжить поиск минимальных клинических проявлений у второго близнеца. Однако дискордантность клинических проявлений в нашем случае не вызывает сомнений и требует дальнейшего исследования факторов, оказывающих влияние на модификацию генов, эпигенетических и иных факторов.

Литература

- 1 Milunsky A., Milunsky J.M: Genetic disorders and the fetus. Diagnosis, prevention, and treatment // John Wiley & Sons, Hoboken, New Jersey, Wiley Blackwell. 2016. 1188 p.
- 2 Beaulieu C.L., Majewski J., Schwartztruber J., Samuels M.E., Fernandez B.A., Bernier F.P., Brudno M., Knoppers B., Marcadier J., Dymont D., Adam S., Bulman D.E., Jones S.J., Avard D., Nguyen M.T., Rousseau F., Marshall C., Wintle R.F., Shen Y., Scherer S.W., Friedman J.M., Michaud J.L., Boycott K.M. Forge canada consortium: Outcomes of a 2–year national rare-disease gene-discovery project // American journal of human genetics. 2014. V. 94 P. 809–817.
- 3 European organisation for rare disease (eorordis). <http://www.eurordis.org> may. 2015.
- 4 Statistics OGM: <http://www.Omim.Org/ststistic/genmap>, june 23. 2015.
- 5 Jobling R., Ferrier R.A., McLeod R., Petrin A.L., Murray J.C., Thomas M.A. Monozygotic twins with variable expression of Van der Woude syndrome // American journal of medical genetics Part A. 2011. V. 155A. P. 2008–2010.
- 6 Tokat C., Bilkay U., Songur E., Akin Y. Van der Woude syndrome in twins // The Journal of craniofacial surgery. 2005. V. 16. P. 936–939.
- 7 Hersh J.H., Verdi G.D. Natal teeth in monozygotic twins with Van der Woude syndrome // The Cleft palate-craniofacial journal : official publication of the American Cleft Palate-Craniofacial Association. 1992. V. 29. P. 279–281.
- 8 Lam A.K., David D.J., Townsend G.C., Anderson P.J. Van der Woude syndrome: Dentofacial features and implications for clinical practice // Australian dental journal. 2010. V. 55. P. 51–58.
- 9 Neuman Z., Shulman J. Congenital sinuses of the lower lip // Oral surgery, oral medicine, and oral pathology. 1961. V. 14, P. 1415–1420.
- 10 Levy J. Twins in a family with lower lip malformation // Acta genetica et statistica medica. 1962. V. 12. P. 33–40.
- 11 Cervenka J., Gorlin R.J., Anderson V.E. The syndrome of pits of the lower lip and cleft lip and/or palate. Genetic considerations // American journal of human genetics. 1967. V. 19. P. 416–432.
- 12 Moghe G.A., Kaur M.S., Thomas A.M., Raseswari T., Swapna M., Rao L. The role of 9qh+ in phenotypic and genotypic heterogeneity in a Van der Woude syndrome pedigree // Journal of the Indian Society of Pedodontics and Preventive Dentistry. 2010. V. 28. P. 104–109.
- 13 Sertie A.L., Sousa A.V., Steman S., Pavanello R.C., Passos-Bueno M.R. Linkage analysis in a large brazilian family with van der woude syndrome suggests the existence of a susceptibility locus for cleft palate at 17p11.2–11.1 // American journal of human genetics. 1999. V. 65. P. 433–440.
- 14 Wong F.K., Koillinen H., Rautio J., Teh B.T., Ranta R., Karsten A., Larson O., Linder-Aronson S., Huggare J., Larsson C., Kere J. Genetic heterogeneity and exclusion of a modifying locus at 17p11.2–p11.1 in finnish families with Van der Woude syndrome // Journal of medical genetics. 2001. V. 38. P 198–202.

MONOSIGOTIC TWIN DISCORDANT BY SYNDROME VAN DER WOOD

Pribushenya O.V.

*State Institution "Republican Scientific and Practical Center "Mother and Child",
Minsk, Republic of Belarus*

Summary. We present a clinical observation of monochorionic diamniotic (MCDA) monozygotic (MZ) twins complicated by fetofetal transfusion syndrome. Two boys were born at 30 weeks of gestation. Clinical symptoms of Van der Wood syndrome were identified in only one twin. The boys' mother, her brother, grandmother and great-grandfather of the probands also had clinical signs of Van der Wood syndrome. The twins' disease onset, the nature of the twins' origin, genetic risk and variable expressivity in this disease are discussed.

Key words: monochorionic twins, monozygotic twins, Van der Wood syndrome, zygosity, phenotype, medical genetic counseling.

Поступила 07.10.2020

КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БЕРЕМЕННЫХ Г.МИНСКА ВЫПОЛНЕННАЯ ПРИ АНКЕТИРОВАНИИ В РАМКАХ ПРОВЕДЕНИЯ КОМБИНИРОВАННОГО СКРИНИНГА ПЕРВОГО ТРИМЕСТРА

Прибушеня О.В.

*ГУ «Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя»,
г. Минск, Республика Беларусь*

Резюме. Нами проведена ретроспективная оценка акушерско-гинекологического анамнеза, количества беременностей и осложнений текущей беременности у женщин города Минска при проведении комбинированного скрининга на выявление групп высокого риска по синдрому Дауна (СД). Кроме того, нами представлены основные экстрагенитальные заболевания у пациенток с многоплодной и одноплодной беременностью, а так же проведена оценка частоты и структуры наследственной и врожденно патологии у этих женщин.

Ключевые слова: многоплодная беременность, комбинированный скрининг, экстрагенитальные заболевания, осложненный акушерско-гинекологический анамнез, врожденные пороки развития.

Введение. Женщины с многоплодной беременностью относятся к группе высокого риска перинатальных осложнений, их в 6 раз чаще госпитализируют в акушерские стационары для оказания медицинской помощи [1–3]. У них в 2 раза чаще применяют интенсивную терапию. На неблагоприятные исходы для новорожденных оказывают влияние такие перинатальные факторы, как преэклампсия, преждевременный разрыв плодных оболочек, внутриутробная гипоксия, гибель одного из плодов, преждевременные роды в сроке менее 32 недель и др. [4, 5]. Учитывая высокий риск осложнений, как со стороны матери, так и со стороны плода и новорожденного при многоплодной беременности, частота которой неуклонно растет, усовершенствование с ранних сроков гестации методов пренатальной диагностики с внедрением современных технологий является своевременным и актуальным [6, 7]. Популяционные скринирующие программы в республике Беларусь проводятся с 1990 г.

и подходы к скринингу, в том числе смещение его в 1-й триместр, значительно изменили популяционную частоту СД. Данная стратегия пренатального скрининга типична для многих стран Европы и Северной Америки [8]. По данным Белорусского национального регистра ВПР, популяционная частота СД среди новорожденных в г. Минске в 1980-х годах составляла 1 : 830 [9,10]. В 1990–1996 гг. при проведении биохимического скрининга 2-го триместра (АФП + хорионический гонадотропин (ХГ)) популяционная частота СД была 1 : 1030 [9, 10]. При проведении скрининга 1-го триместра с компьютерным расчетом риска по результатам измерения толщины воротникового пространства и возраста беременной в период с 2000 по 2006 год популяционная частота СД снизилась до 1 : 1190. При проведении комбинированного скрининга 1-го триместра популяционная частота СД стала 1:1728 в 2018 г., в то время как частота выявления СД в 1-м триместре (рожденные + прерванные) составила 1 : 531. За счет изменения подходов к формированию групп риска по хромосомным болезням частота пренатального выявления СД ко всем зарегистрированным случаям увеличилась на 33% [9, 10]. Наличие многоплодия ставит много вопросов как при проведении ультразвукового (УЗ) и биохимического скрининга беременных, так и при решении вопроса о дальнейшей тактике ведения беременности [11–13]. Инвазивные пренатальные процедуры, которые проводятся в группах риска по СД, связаны с самопроизвольным абортom (СА), а при многоплодии этот риск удваивается, и это в известной степени ограничивает выполнение данных вмешательств.

Цель работы: провести сравнительный анализ генеалогических и анамнестических данных, включающий как основные экстрагенитальные и гинекологические заболевания, так и осложнения текущей беременности у женщин с многоплодием.

Материалы и методы. В ретроспективное популяционное исследование были включены все беременные, проживающие в городе Минске и ставшие на учет в женские консультации в 1-м триместре беременности, прошедшие комбинированный скрининг 1-го триместра в ГУ РНПЦ «Мать и дитя» и завершившие беременность. В группу вошли 82425 беременных. Среди беременных, прошедших комбинированный скрининг, многоплодие в 1-м триместре диагностировано у 851 женщины (основная группа – ОГ), что составило 1,0% от всех беременных. При этом частота многоплодной беременности не отличалась от статистических данных по республике в целом. В группу сравнения (ГС) были включены женщины с одноплодной беременностью, ставшие на учет в 1-м триместре беременности в женские консультации города Минска, прошедшие комбинированный скрининг 1-го триместра на выявление БД и завершившие беременность (n=81 574). Из группы сравнения были исключены установленные случаи СА и прерывания беременности, не связанные с врожденными и наследственными заболеваниями. Сбор генеалогических и анамнестических данных осуществлялся согласно анкетированию проводимому при заполнении направлений для биохимических исследований в рамках комбинированного скрининга беременных.

Результаты. Средний возраст обследованных в ОГ составил $28,8 \pm 3,89$ года, в ГС – $27,5 \pm 3,86$ года ($p > 0,05$), средняя масса тела у женщин в ОГ была $64,2 \pm 9,25$ кг, в ГС – $62,13 \pm 8,49$ кг ($p > 0,05$). Среди беременных курящими были в ОГ 48 (5,6%) женщин, в ГС – 5217 (6,4%) ($\chi^2 = 0,80$, $p = 0,370$).

Беременность наступила после применения вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) у 92 (10,8%) женщин ОГ и у 300 (0,4%) пациенток ГС ($\chi^2 = 1984,53$, $p < 0,001$). Среди всех пациенток с двойней в популяционной группе исследования каждая 10-я беременность наступила после применения ЭКО. Таким образом, частота применения методов ВРТ при многоплодной беременности статистически значимо выше, чем при одноплодной. Результаты оценки акушерско-гинекологического анамнеза показаны в таблице 1.

Таблица 1 – Акушерско-гинекологический анамнез беременных ОГ и ГС в ретроспективной группе исследования

Критерий	ОГ (n=851)	ГС (n=81 574)	Достоверность
Первая беременность	212 (25,0%)	36 729 (45,0%)	$\chi^2=137,77$, p<0,001
Повторная беременность	639 (75,0%)	44 845(55,0%)	$\chi^2=137,77$, p<0,001
3–5 беременностей	162 (19,1%)	17 308 (21,2%)	$\chi^2=2,40$, p=0,121
6 и более беременностей	20 (2,4%)	1125 (1,4%)	$\chi^2=5,80$, p=0,016
Привычное невынашивание	27 (3,2%)	554 (0,7%)	$\chi^2=74,83$, p<0,001
Внематочная беременность в анамнезе	13 (1,5%)	274(0,3%)	$\chi^2=34,47$, p<0,001
Лейомиома матки	6 (0,7%)	419 (0,5%)	$\chi^2=0,60$, p=0,438
Применение ВРТ	92 (10,8%)	300 (0,4%)	$\chi^2=1984,53$, p<0,001
Угроза прерывания беременности	147 (17,2%)	7712 (9,5%)	$\chi^2=59,71$, p<0,001
Чрезмерная рвота беременных	59 (6,9%)	4003 (4,9%)	$\chi^2=7,38$, p=0,007

Как видно из таблицы 1, в ОГ в популяционном исследовании преобладали повторнوبرеменные женщины с более высокой частотой привычного невынашивания и внематочной беременности в анамнезе. У них достоверно чаще диагностировались клинические признаки угрожающего выкидыша в 1-м триместре и чрезмерной рвоты беременных, что может объясняться многоплодной беременностью.

При оценке числа родов в ОГ установлено, что одни роды в анамнезе были у 264 (31,0%) женщин, двое родов – у 68 (8,0%), трое и более – у 16 (1,9%). В ГС одни роды в анамнезе были у 7551 (33,8%) женщины, двое – у 5517 (6,8%), трое и более – у 937 (1,1%).

Медикаменты принимали 403 (47,4%) беременных ОГ и 17 477 (21,4%) ГС, при этом дюфастон или утрожестан отметили 89 (10,5%) пациенток ОГ и 7761 (9,5%) ГС, витамины – 99 (11,6%) и 7075 (8,7%) соответственно. Среди других лекарственных средств женщины в ОГ указали антибиотики (3), спазмолитики – 11 (1,8%), преднизолон (4), кафетол (2), эутирокс (2) и др. Спектр лекарственных средств, которые принимали пациентки из ГС, очень широк.

Оценка соматической патологии проведена в ОГ и ГС согласно сформулированным в анкете вопросам и представлена в таблице 2

Таблица 2 – Экстрагенитальная заболеваемость в группах исследования и сравнения в ретроспективном популяционном исследовании

Заболевание	ОГ (n=851)	ГС (n=81 574)	Достоверность
Эндокринологические заболевания	28 (3,3%)	728 (0,9%)	$\chi^2=53,28$, p<0,001
• сахарный диабет	15 (1,8%)	89 (0,1%)	$\chi^2=182,73$, p<0,001
Гепатит	47 (5,5%)	2887 (3,5%)	$\chi^2=9,66$, p=0,002
Нарушение жирового обмена	36 (4,2%)	2253 (2,7%)	$\chi^2=6,73$, p=0,009
Заболевания легких	2 (0,2%)	13 (0,0%)	$\chi^2=22,22$, p<0,001
Опухоли	16 (1,9%)	1194 (1,5%)	$\chi^2=1,01$, p=0,315
ВПП и наследственные болезни	6 (0,7%)	560 (0,7%)	$\chi^2=1,01$, p=0,315
Антифосфолипидный синдром	2 (0,2%)	63 (0,0007%)	$\chi^2=0,00$, p=0,948

К эндокринологическим заболеваниям помимо сахарного диабета были отнесены гипотиреоз, тиреотоксикоз, зоб, аутоиммунный тиреоидит. Структура эндокринологических заболеваний показана на рисунке 1.

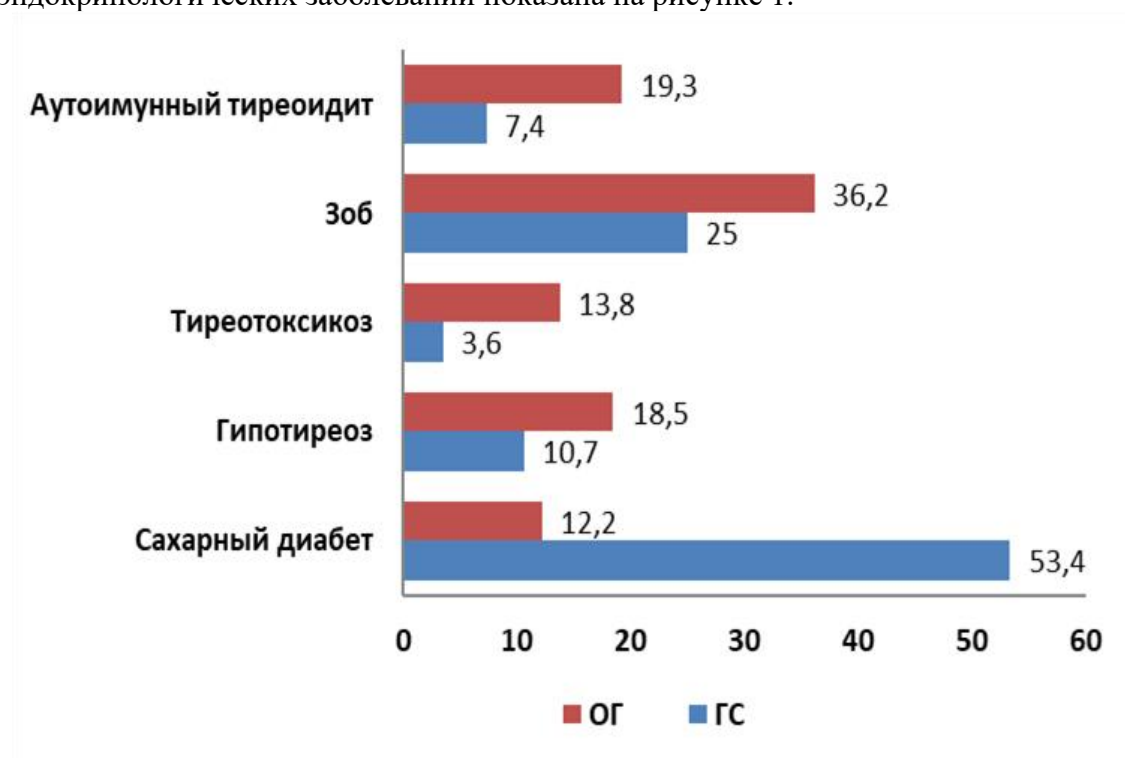


Рисунок 1 – Эндокринологические заболевания в ретроспективной группе исследования

Среди клинически значимых заболеваний легких в ОГ и ГС были отмечены саркоидоз легких, туберкулез легких, гипоплазия легких.

Как видно из таблицы 2, достоверных статистических различий в частоте опухолей между обследованными ОГ и ГС не выявлено. Опухоли были представлены как злокачественными образованиями (саркома, лимфома, меланома, лимфогранулематоз, рак печени, рак щитовидной железы), так и доброкачественными (аденома гипофиза (99 случаев в ГС и 1 случай в ОГ), гемангиомы печени, аденомы почек, костозные образования головного мозга, липомы мягких тканей, фибroadеномы молочной железы (211 наблюдений в ГС и 3 в ОГ), лейомиомы матки, кистомы яичников и другое).

Мы проанализировали наследственные и врожденные заболевания у беременных в ОГ и ГС в ретроспективном исследовании, их частота оказалась в обеих группах 0,7% и достоверно не различалась. Пороки были у 6 пациенток ОГ: синдактилия стоп (1), расщелины губы и неба (РГН) (1), врожденные пороки сердца (ВПС) (2), глухота (2). Структура наследственной и врожденной патологии в ГС представлена на рисунке 2.

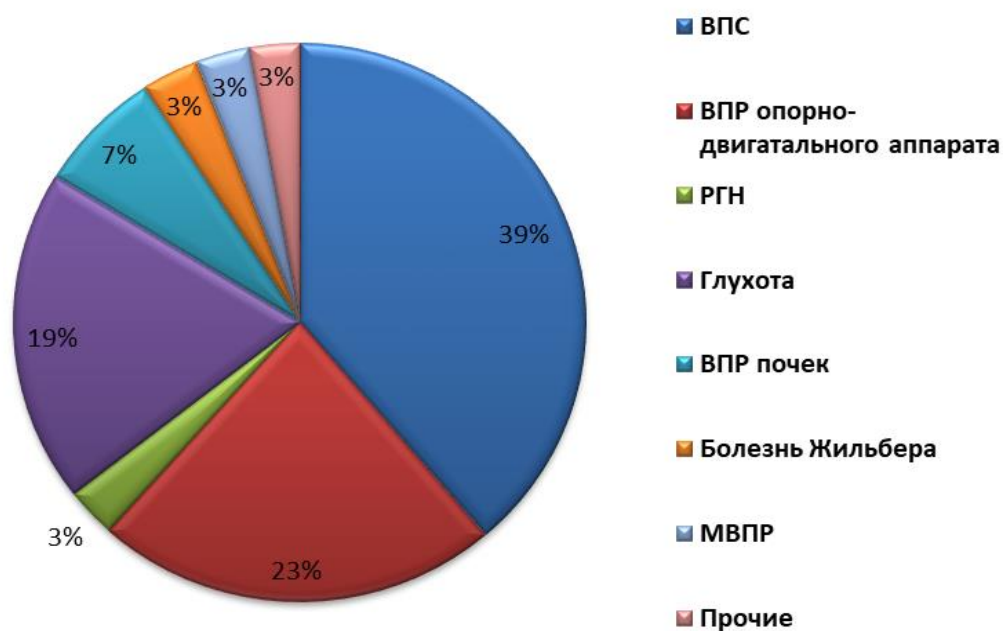


Рисунок 2 – Структура наследственной и врожденной патологии у женщин с одноплодной беременностью в популяционной группе сравнения

Как видно на рисунке 2. чаще всего встречались ВПС – 39%, которые были представлены дефектами межжелудочковой перегородки (ДМЖП) и дефект межпредсердной перегородки (ДМПП). Среди ВПР опорно-двигательного аппарата, которые в структуре занимают 23%, преимущественно зафиксированы врожденные вывихи бедра, косолапость и пороки развития кистей и стоп в виде синдактилии и аплазии пальцев. Третьей по частоте патологией у беременных женщин оказалась глухота, которая составила 19%. Среди ВПР мочевыводящих путей описаны поликистоз почек, гидронефроз, удвоение почек, гипоплазия почек и другое. Среди множественных врожденных пороков развития (МВПР) встречались как неклассифицированные комплексы, так и известные генетические синдромы, такие как синдром Рассела – Сильвера, синдром Элерса – Данло, синдром Клиппеля – Фейля. К прочей наследственной и врожденной патологии были отнесены врожденная катаракта, врожденная диафрагмальная грыжа, миастения, невральная амиотрофия Шарко – Мари – Тус, дальтонизм, детский церебральный паралич, болезнь Виллебранда, носительство хромосомных перестроек.

Заключение. Таким образом, при проведении оценки анамнестических данных установлено, что применения методов ВРТ при многоплодной беременности составило 10,8%, что статистически значимо выше, чем при одноплодной (0,4%). Однако среди женщин с многоплодной беременностью преобладали повторнобеременные с более высокой частотой привычного невынашивания и внематочной беременности в анамнезе. У них достоверно чаще диагностировались клинические признаки угрожающего выкидыша в 1-м триместре и чрезмерной рвоты беременных, что может объясняться многоплодием. При анализе генеалогических данных, установлено, что частота ВПР при многоплодной и одноплодной беременности оставила 0,7% и не различалась. По нозологическим формам преобладали ВПС (39%) и ВПР опорно-двигательного аппарата (23%).

Литература

1. Харкевич О.Н., Семенчук В.Л.: Многоплодная беременность: Современные подходы к тактике оказания медицинской помощи. Весці нац акадэміі навук Беларусі 2012;2:28–37.
2. Цивцивадзе Е.Б., Новикова С.В.: Многоплодная беременность: Современный взгляд на проблему ведения беременности и родов (обзор литературы). РМЖ 2014;1:16–20.
3. Краснопольский В.И., Новикова С.В., Цивцивадзе Е.Б., Жарова А.А.: Ведение беременности и родов при многоплодной беременности. Алманах клин мед 2015;Март (37):32–40.
4. Newman R.B., Unal E.R.: Multiple gestations: Timing of indicated late preterm and early-term births in uncomplicated dichorionic, monochorionic, and monoamniotic twins. Seminars in perinatology 2011;35:277–285.
5. Panelli D.M., Easter S.R., Bibbo C, Robinson J.N., Carusi D.A.: Clinical factors associated with presentation change of the second twin after vaginal delivery of the first twin. Obstet Gynecol 2017;130:1104–1111.
6. Фаткулин И.Ф., Ахмадеев Н.Р.: Многоплодная беременность: Как улучшить исходы. STATUSPRAESENS ГИНЕКОЛОГИЯ, АКУШЕРСТВО, БЕСПЛОДНЫЙ БРАК 2013;1(12):82–88.
7. Glanc P, Nyberg DA, Khati NJ, Deshmukh SP, Dudiak KM, Henrichsen TL, Poder L, Shipp TD, Simpson L, Weber TM, Zelop CM: Acr appropriateness criteria(r) multiple gestations. Journal of the American College of Radiology : JACR 2017;14:S476–S489.
8. Canick J: Prenatal screening for trisomy 21: Recent advances and guidelines. Clinical chemistry and laboratory medicine : CCLM / FESCC 2012;50:1003–1008.
9. Гусина Н.Б., Венчикова Н.А., Савенко Л.А., Шепелевич Е.В., Пищик Н.В., Прибушеня О.В., Головатая Е.И., Егорова Т.М., Зацепин И.О., Наумчик И.В.: Массовый пренатальный скрининг в первом триместре беременности и его влияние на популяционную частоту синдрома дауна: Медицинская генетика Специальный выпуск: Материалы VI Съезда Российского общества медицинских генетиков, . Ростов-на-Дону, 2010, pp 49.
10. Гусина Н.Б., Венчикова Н.А., Савенко Л.А., Шепелевич Е.В., Плевако Т.А., Егорова Т.М., Головатая Е.И., Гончарова Е.Г., Подлешук Л.В., Требка Е.Г., Серикова Н.А., Кошкина В.Н., Ярошевич Е.Ю., Дроздовска Н.А., Шалепина В.А.: Комбинированный скрининг в первом триместре в г.Минске: Анализ первых 100000 скринированных. Материалы V всерос конференции с международным участием: "Пренатальная диагностика и генетический паспорт основа профилактической медицины" 2012;Под ред. чл.-корр. РАМН В.С. Баранова. :35.
11. Cuckle H, Maymon R: Down syndrome risk calculation for a twin fetus taking account of the nuchal translucency in the co-twin. Prenatal diagnosis 2010;30:827–833.
12. Audibert F, Gagnon A: No. 262–prenatal screening for and diagnosis of aneuploidy in twin pregnancies. Journal of obstetrics and gynaecology Canada : JOGC = Journal d'obstetrique et gynecologie du Canada : JOGC 2017;39:e347–e361.
13. Caldas R, Rodrigues C, Pina C, Nogueira R: Dichorionic twins discordant for body-stalk anomaly: A management challenge. BMJ case reports 2018;2018.

CLINICAL CHARACTERISTICS OF PREGNANT WOMEN IN MINSK PERFORMED DURING THE QUESTIONNAIRE IN THE FRAMEWORK OF THE COMBINED SCREENING OF THE FIRST TRIMESTER

Pribushenya O.V.

*State Scientific Practical Center «Mother and child»,
Minsk, Belarus*

Summary. We have carried out a retrospective assessment of the obstetric and gynecological history, the number of pregnancies and complications of the current pregnancy in women in the city of Minsk during combined screening to identify high-risk groups for Down syndrome (DS). In addition, we presented the main extragenital diseases in patients with multiple and singleton pregnancies, as well as an assessment of the frequency and structure of hereditary and congenital pathology in these women.

Keywords: multiple pregnancy, combined screening, extragenital diseases, complicated obstetric and gynecological history, congenital malformations.

Поступила 25.09.2020

ВЕДЕНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ И РОДОВ ПРИ ПРЕНАТАЛЬНОЙ ДИАГНОСТИКЕ ОПУХОЛИ ШЕИ У ОДНОГО ПЛОДА ИЗ ДВОЙНИ

Прибушения О.В., Лемешевская Т.В., Наумчик И.В.,
Бучель Ю.Ю., Юркевич Т.Ю.

*ГУ «Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя»,
г. Минск, Республика Беларусь*

Резюме. Тератомы шеи плода возникают спорадически, содержат производные всех слоев зародышевых клеток и представлены в виде большой опухолевидной массы, которая часто вовлекает щитовидную железу. Сопутствующая патология включает: сердечную недостаточность, водянку, изменение анатомии дыхательных путей со сдавлением гортани, трахеи, глотки и многоводие у беременной (из-за непроходимости пищевода у плода в результате сдавления). Тератомы шеи имеют плохой прогноз для жизни в случаях обструкции дыхательных путей. Смертность новорожденного может быть снижена путем применения мультидисциплинарного подхода и проведения процедуры обеспечения оксигенации новорожденного при сохраняющемся маточно-плодовом кровообращении (EXIT). Мы представляем клинический случай тератомы шеи плода, диагностированной в 22 недели беременности у одного плода из дихориальной диамниотической двойни (ДХДА). Магнитно-резонансная томография (МРТ) была выполнена после лечебного амниодренирования в сроке беременности 34 недели. Родоразрешение проведено в сроке гестации 36–37 недель (253 дня) путем операции кесарева сечения. Новорожденные девочки массой 3370 г и 2850 г с оценкой по шкале Апгар 8/8 баллов.

Ключевые слова: тератома, опухоль плода, магнитно-резонансная томография (МРТ), ex-utero intrapartum treatment (EXIT), прогноз, медико-генетическое консультирование (МГК).

Введение. Опухоли относятся к редкой патологии, диагностируемой у плода в пренатальном периоде, и чаще всего они представлены крестцово-копчиковой тератомой. Как правило диагностика опухолей у плода не вызывает затруднений, однако оценка прогноза для жизни и здоровья плода и новорожденного, рисков акушерских осложнений, и, как следствие, выбор тактики ведения беременности и родоразрешения не всегда очевидны.

Мы представляем клиническое наблюдение опухоли шеи плода, выявленной в 22 недели гестации у одного из плодов при ДХДА двойне.

Материалы и методы. Ультразвуковые (УЗ) исследования выполнены на аппаратах VOLUSON E8 с использованием трансабдоминального конвексного датчика 5 МГц и трансвагинального датчика 7 МГц.

Магнитно-резонансное томографическое (МРТ) исследование выполнено на аппарате Philips Ingenia 1.5T.

Результаты. Пациентка К., 31 год, была направлена для консультации в Республиканский научно-практический центр (РНПЦ) «Мать и дитя» в связи с выявлением опухоли шеи у одного плода из двойни при плановом УЗ осмотре в сроке гестации 21–22 недели. Беременность вторая. Первая завершилась родами в сроке 39 недель девочкой массой 4150 г. Ребенок здоров. Вторая беременность наступила самопроизвольно. Семейный анамнез не отягощен. Течение второй беременности осложнилось перенесенной COVID-19 инфекцией. В 21–22 недели гестации проведен плановый диагностический УЗ осмотр и установлен диагноз: двойня ДХДА, гигрома шеи одного плода.

При осмотре в РНПЦ «Мать и дитя» срок беременности по первому дню последней менструации составил 21 неделя 2 дня, по фетометрии 1 плод – 22 недели

1 день, 2-й плод с гигромой шеи – 22 недели 3 дня. Масса обоих плодов превышала 500 г. В области шеи 2-го плода определялось округлое эхогенное образование размерами 44x34x30 мм, без активного кровотока (рисунок 1). Образование располагалось по передней поверхности шеи симметрично, ниже подбородка. Выставлен диагноз: беременность 22 недели 2 дня. Двойня. ДХДА. Тератома шеи 2-го плода. Учитывая предполагаемую массу плодов и срок гестации по фетометрии, селективная редукция плода как вариант акушерской тактики ведения не рассматривалась.

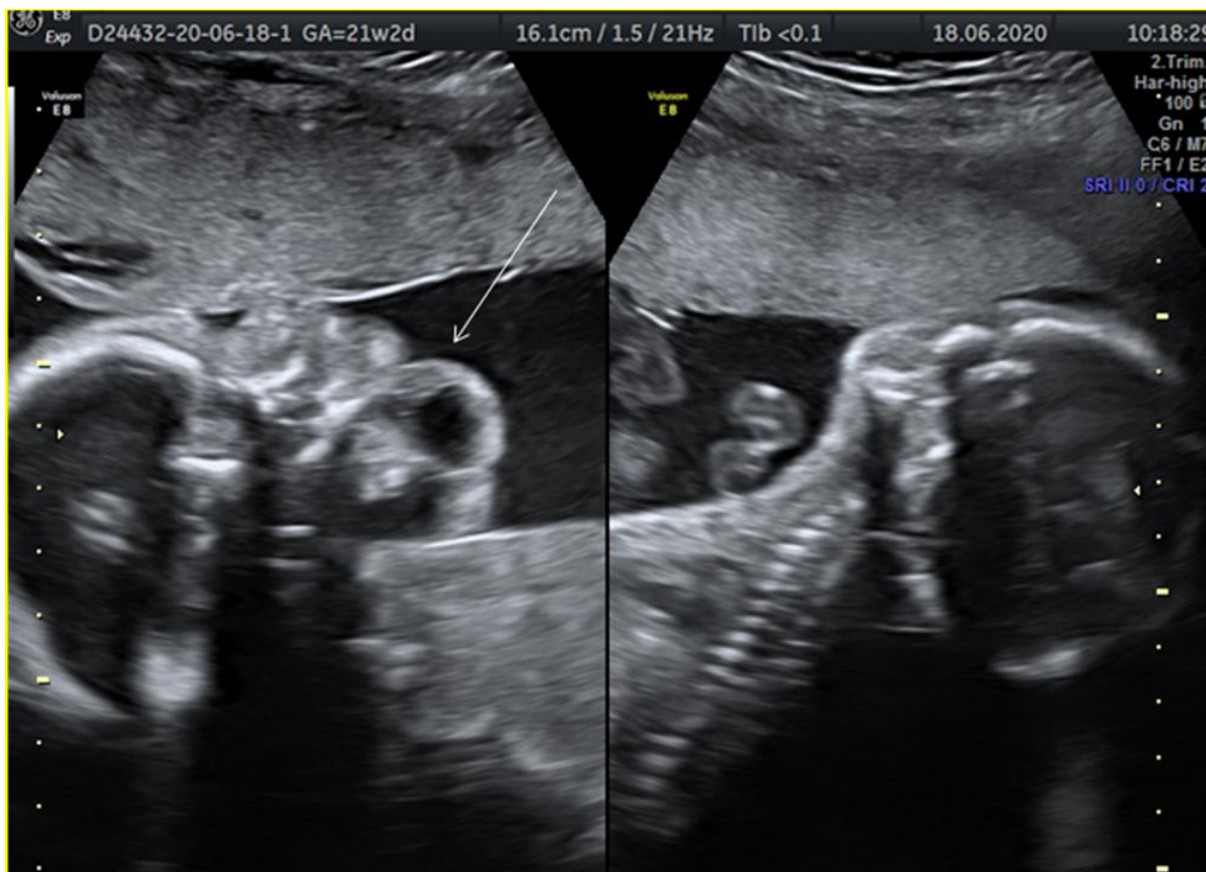


Рисунок 1 – УЗ изображение сагиттального среза шеи двух плода в сроке беременности 21 неделя (стрелкой указана тератома шеи у одного из плодов)

Повторное УЗ исследование выполнено через 21 день, поскольку оказалось, что пациентка инфицирована SARS CoV-2 и находилась на изоляции. При осмотре срок беременности по первому дню последней менструации составил 24 недели 2 дня, по фетометрии 1 плод – 24 недели 5 дней, 2-й плод с тератомой шеи – 25 недель 4 дня. Диагноз тератомы шеи плода подтвержден. Размер опухоли был 67x51x46 мм с множественными гиперэхогенными включениями диаметром 4–11 мм. Образование включало кистозный компонент размерами 23x33x30мм и захватывало нижнюю челюсть и мягкие ткани щек плода (рисунок 2). Воды в обоих амниотических мешках были в пределах нормы. Четко определялась эхотень желудка.



Рисунок 2 – УЗ изображение поперечного среза в области шеи плода с тератомой в сроке беременности 24 недели

Проведено МГК, в ходе которого определены риски и прогноз для жизни и здоровья плода. Так, риск по множественным врожденным порокам составил 1–2% (низкий), риск обструкции верхних дыхательных путей за счет сдавления трахеи опухолью – 80% (высокий), нормально расположенной плаценты – 20–25% в связи с многоплодной беременностью. В целом прогноз для жизни плода оценен как неблагоприятный (как правило, в связи с интранатальной гибелью), для здоровья – сомнительный. Рекомендовано пролонгирование беременности до доношенного срока с проведением динамического контроля за состоянием плода и проведением УЗ мониторинга и лечебными амниодренированиями в третьем триместре при развитии многоводия. В сроке беременности 34–35 недель рекомендовано выполнить МРТ для оценки состояния верхних дыхательных путей.

В 29 недель по первому дню последней менструации проведено контрольное УЗ исследование. По фетометрии срок беременности – 31 неделя. Размер опухоли был 69x53x48 мм с множественными гиперэхогенными включениями диаметром 4–11 мм и кистозным компонентом без отрицательной динамики по сравнению с осмотром в 24 недели. Эхотень желудка определялась. Воды по-прежнему были в норме (рисунок 3 А).

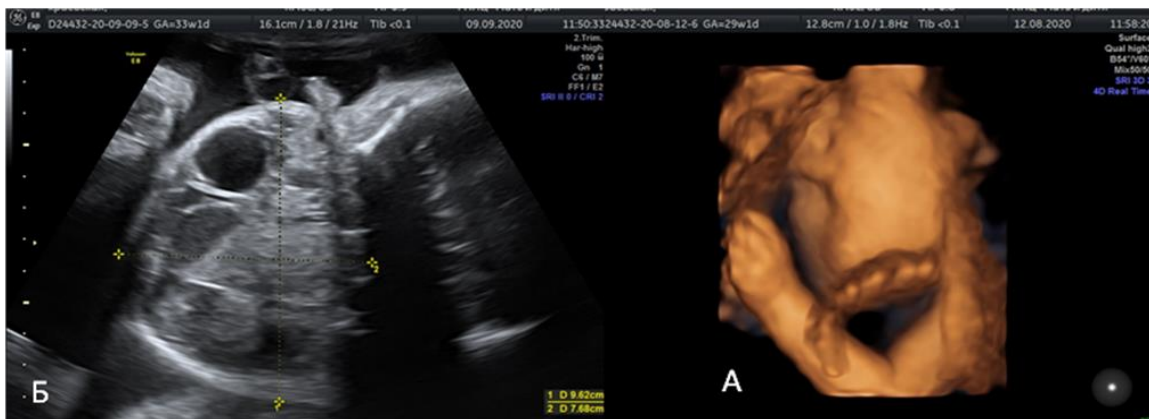


Рисунок 3 – А – УЗ изображение в трехмерной реконструкции лица и шеи плода в сроке беременности 29 недель; Б – УЗ изображение поперечного среза в области шеи плода с тератомой в сроке беременности 33 недели

При осмотре в 33 недели 2 дня, срок беременности по фетометрии 1-го плода составил 34 недели 4 дня, 2-го плода с тератомой шеи – 35 недель 5 дней. Размер опухоли шеи составил 95x89x76 мм. Локализация ее – по передней поверхности шеи симметрично, захватывая подбородок и мягкие ткани лица. Значительное увеличение размера опухоли обусловлено ее преимущественным экзофитным ростом (рисунок 3 Б). Установлено выраженное многоводие у 2-го плода. Максимальный вертикальный пакет околоплодных вод составил 140 мм. Эхотень желудка определялась.

Пациентка экстренно госпитализирована в отделение патологии беременности, где на следующие сутки выполнен лечебный амниоцентез, в ходе которого эвакуировано 2500 мл светлых амниотических вод. Проведено цитогенетическое и бактериологическое исследование околоплодных вод. При цитогенетическом исследовании установлен кариотип плода 46 XX, бактериологический посев роста не дал. В последующем в ходе динамического наблюдения отмечалось медленное нарастание максимального вертикального пакета околоплодных вод, при доплерометрическом мониторинговании состояния плодов фетоплацентарный кровоток не был нарушен.

В 35 недель беременности проведено МРТ плода. При анализе результатов МРТ исследования установлено, что просвет трахеи визуализируется на всем протяжении.



Рисунок 4 – МРТ изображение плода в 35 недель гестации. Сагиттальный срез плода, на котором видно, что просвет трахеи визуализируется на всем протяжении (указано стрелкой)

Родоразрешение проведено в сроке гестации 36–37 недель (253 дня) путем операции кесарева сечения с учетом наличия у первого плода тератомы шеи больших размеров, разгибательного положения головки и нарастающего многоводия. В связи с возможностью возникновения ургентной ситуации в неонатальном периоде, связанной с трудностями обеспечения адекватной дыхательной вентиляции новорожденного с тератомой, была предусмотрена возможность бронхоскопического контроля при интубации трахеи новорожденного на фоне сохраненного плацентарного кровообращения через пуповину – процедура EXIT.

Операция кесарева сечения выполнена типично в нижнем сегменте матки ниже края плаценты. При бережном извлечении за головку родилась живая недоношенная девочка с тератомой шеи массой 3370 г, длиной 53 см, которая закричала сразу и была оценена по шкале Апгар в 8/8 баллов. Отделена от пуповины, передана неонатологу, бригаде детских реаниматологов. На следующей минуте в целом плодном пузыре за головку извлечена вторая живая недоношенная девочка массой 2850 г, длиной 50 см, с оценкой по шкале Апгар 8/8 баллов. Передана неонатологу.

Состояние при рождении ребенка с тератомой оценено как очень тяжелое и обусловлено наличием опухолевидного образования в области шеи, дыхательной недостаточностью третьей степени. Кожные покровы – бледные, цианотичные. После рождения ребенка выполнена экстренная интубация трахеи и перевод ребёнка на ИВЛ (дыхание проводилось симметрично по всем легочным полям). Поставлен желудочный зонд, катетеризирована периферическая вена, начата интенсивная терапия.

При осмотре в 1-е сутки жизни: голова в вынужденном положении – отклонена назад; в области шеи определяется обширное мягкотканное образование, расположенное по передней поверхности с распространением на боковые поверхности шеи, нижнюю челюсть и верхнюю часть грудины (рисунок 5А). Телосложение пропорциональное, другие видимые пороки развития не выявлены.

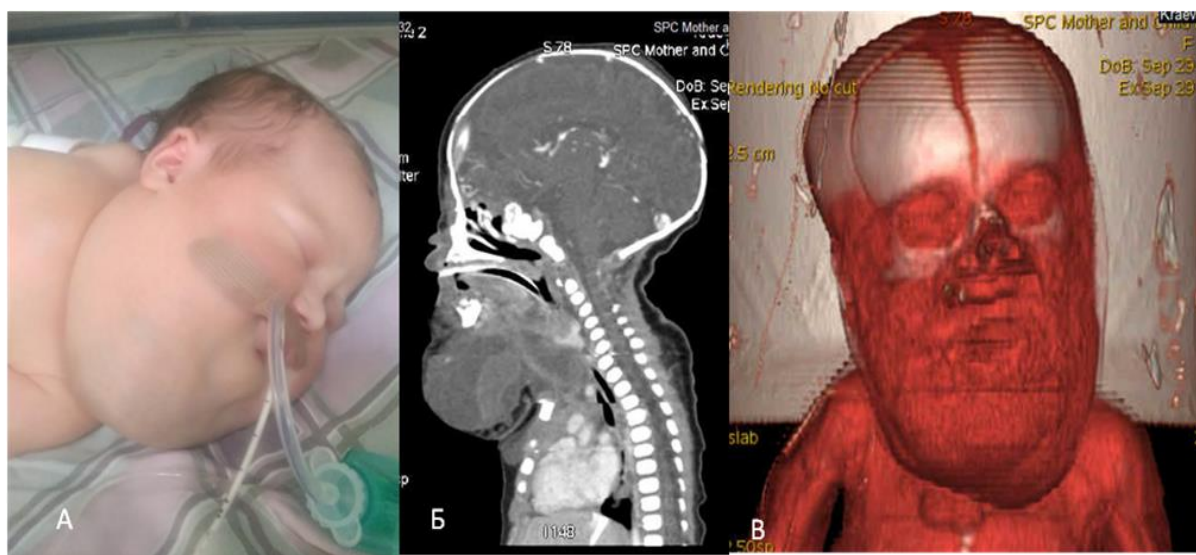


Рисунок 5 – А – новорожденный первых суток жизни, Б – томографическое изображение новорожденного в профиль, В – томографическое изображение (трехмерная реконструкция) в анфас

При рентгенографии органов грудной клетки – интерстициальный отек легких, небольшой выпот в плевральную полость справа, объемное образование шеи. В динамике – повышение пневмотизации легочной ткани.

При спиральной компьютерной томографии – по передней поверхности шеи до уровня Th6 определяется образование неправильной формы, размер 101x116x81мм, плотность от +8 до 44 НУ. Структура неоднородная с наличием кистозных, мягкотканых элементов и кальцинатов, некоторые элементы имеют горизонтальные уровни жидкости. Образование распространяется в подбородочную область, мягкие ткани лица, височную и околоушную области, в супраортальную часть средостения. Трахея на этом уровне несколько смещена влево (рисунок 5 Б, В). Патологическое образование компремирует левое глазное яблоко влево и кзади. В околоушной области с обеих сторон определяются клубки патологически извитых и расширенных сосудов. После внутривенного контрастирования определяется неравномерное накопление контрастного вещества. Определяется расширение синусного стока, сагиттального, прямого, левого синуса, вены Галена.

Уровень альфо-фетопroteина в крови ребенка – 108 000 U/ml. На 2 сутки жизни девочка переведена в РНПЦ детской хирургии для определения тактики лечения.

Обсуждение. Опухоли плода встречаются в практике пренатального консультирования редко. Чаще всего они представлены доброкачественными образованиями, однако описаны и злокачественные опухоли плода, метастазирующие в другие органы плода и плаценту. Однако в доступной литературе мы не встретили информации об отдаленных метастазах у матери в связи со злокачественной опухолью плода. Наличие опухоли часто сопровождается таким осложнением беременности как многоводие, и, как правило, многоводие, резко выраженное и агрессивное, что в свою очередь может привести к преждевременной отслойке нормально расположенной плаценты. Поэтому особое значение приобретает МГК с оценкой не только прогнозов для жизни и здоровья плода, но и с оценкой рисков акушерских осложнений и выбор тактики ведения беременности.

Опухоли в области шеи представлены тератомами, лимфангиомами, кистозными гигромами, опухолью щитовидной железы, гемангиомами, кистами протока щитовидной железы, кистами жаберной щели, нейробластомами шеи.

Для тератом шея является вторым по частоте регионом локализации. При УЗ исследовании описывается как образование эхонеоднородной структуры чаще расположенное на передней поверхности шеи. В состав опухоли может вовлекаться щитовидная железа, и рост опухоли может идти в сторону средостения. При МРТ исследовании за счет солидного и кистозного компонентов опухоли регистрируются сигналы различной интенсивности, что демонстрирует рисунок 3. Практически в половине случаев в составе тератомы есть кальцификаты, однако при проведении МРТ у плода внутриопухолевые кальцификаты определить сложно. Считается, что проведение МРТ в подобных ситуациях целесообразно для детальной характеристики опухолевого образования шеи, оценки смещения и компрессии органов дыхания и планирования мультидисциплинарного подхода при родоразрешении и оказании помощи новорожденному [1].

Тератома шеи плода ассоциируется с многоводием, которое возникает за счет обструкции пищевода, что не позволяет плоду проглатывать околоплодные воды и, при УЗ исследовании, эхотень желудка становится не видна. Кроме того тератома шеи может приводить к вычурному положению головки плода, сердечной недостаточности, водянке плода, а также смещению и/или компрессии гортани, трахеи, глотки. В нашем случае у плода имело место медленно нарастающее многоводие, эхотень желудка определялась в течение всей беременности, головка плода находилась в вынужденном разгибательном положении.

Как правило, тератома шеи при выявлении обструкции дыхательных путей имеет плохой витальный прогноз. Снизить смертность новорожденных можно при применении ex-utero intrapartum treatment (EXIT), процедуры позволяющей провести интубацию или трахеостомию новорожденному при продолжающем кровоснабжении последнего через не лигированную пуповину.

Первоначально EXIT была предложена при окклюзии трахеи у пациентов с диафрагмальной грыжей, а затем данная процедура стала использоваться и при других состояниях сопровождающихся обструкцией дыхательных путей. Lazar D.A. et al, 2011 описали проведение EXIT у 12 беременных при выявлении компрессии трахеи опухолями шеи у плода. Во всех 12 случаях процедура прошла успешно и в 10 была выполнена интубация с жестким бронхоскопом, в 1 – ларингоскопия и только в 1 понадобилось проведение трахеостомии [2]. Laje P. et al, 2015 показали опыт ведения и родоразрешения 112 беременных за период 1995–2013 гг. при выявлении опухолей шеи. EXIT применили у 13 (11%) пациенток. Критериями отбора для проведения EXIT были: девиация, компрессия, обструкция дыхательных путей и вовлечение ротовой полости в процесс. Многоводие было в 5 случаях, водянка плода в 2. Родоразрешение провели в 37–38 недель у 8 (62%), у 5 в сроке 33–36 недель. В том числе авторы указали на необходимость проведения экстренной EXIT в 33 и 38 недель. В 12 из 13 случаев удалось провести EXIT: ларингоскопия (7), бронхоскопия (4), трахеостомия (1). В одном случае из-за большого размера опухоли провести трахеостомию не удалось. Из 12 пациентов успешно прошедших EXIT в 5 случаях в последующем пришлось выполнять трахеостомию [3].

При обсуждении EXIT важным моментом является время и сопряженные с продолжительностью медицинских манипуляций акушерские осложнения. Так Laje P. et al, 2015 указали, что среднее время, затраченное на интубацию новорожденного, составило 8 минут при средней кровопотери со стороны матери 800 (300–1000) мл. Другие авторы указали среднее время от момента вскрытия матки до момента клемирования пуповины 7–9 минут. Процедуры по обеспечению оксигенации новорожденного включали ларинго-трахео-бронхоскопию или ларингоскопию и интубацию, ларингоскопию-дренирование лимфангиом и интубацию [4]. Продолжительность операции может быть больше и достигать $30,3 \pm 14,7$ минут (8–66) при сочетании EXIT с экстракорпоральной мембранной оксигенацией (ЭКМО), которая применялась у новорожденных с пренатально установленными диагнозами: кистозно-аденоматозный порок легких, односторонняя агенезия легкого, диафрагмальная грыжа в сочетании с врожденными пороками сердца и при врожденной обструкции верхних дыхательных путей. Средняя кровопотеря при кесаревом сечении в данной ситуации составила $858,3 \pm 574,1$ мл [5].

Заключение. Таким образом, при пренатальном выявлении опухоли шеи плода необходимо проведение дополнительного МРТ исследования, которое позволяет определить степень смещения и/или обструкции дыхательных путей и запланировать родоразрешение с привлечением специалистов для оказания помощи новорожденному. Оценка типа опухоли, ее анатомической локализации позволяет планировать этапы операции, выделять наиболее критические ее моменты и тем самым предотвратить смерть новорожденного в родах и избежать массивной кровопотери со стороны матери. Только мультидисциплинарный подход и работа команды специалистов может обеспечить хороший перинатальный исход.

Литература

1. Mota R., Ramalho C., Monteiro J., Correia-Pinto J., Rodrigues M., Guimaraes H., Spratley J., Macedo F., Matias A., Montenegro N. Evolving indications for the exit procedure: The usefulness of combining ultrasound and fetal mr // Fetal diagnosis and therapy 200. V. 22. P. 107–111.

2. Lazar D.A., Olutoye O.O., Moise K.J., Jr., Ivey R.T., Johnson A., Ayres N., Olutoye O.A., Rodriguez M.A., Cass D.L. Ex-utero intrapartum treatment procedure for giant neck masses--fetal and maternal outcomes // Journal of pediatric surgery. 2011. V. 46. P. 817–822.

3. Laje P., Peranteau W.H., Hedrick H.L., Flake A.W., Johnson M.P., Moldenhauer J.S., Adzick N.S. Ex utero intrapartum treatment (exit) in the management of cervical lymphatic malformation // Journal of pediatric surgery. 2015. V. 50. P. 311–314.

4. Stefani S., Bazzana T., Smussi C., Piccioni M., Frusca T., Taddei F., Tomasoni G., Recupero D., Cavazza A., Villani P., Nicolai P., Eivazi B., Wiegand S., Werner J.A., Schmidt S., Maier R.F., Torossian A. Exit (ex utero intrapartum treatment) in lymphatic malformations of the head and neck: Discussion of three cases and proposal of an exit-ttp (team time procedure) list // International journal of pediatric otorhinolaryngology. 2012. V. 76. P. 20–27.

5. Bouchard S., Johnson M.P., Flake A.W., Howell L.J., Myers L.B., Adzick N.S., Crombleholme T.M. The exit procedure: Experience and outcome in 31 cases // Journal of pediatric surgery. 2002. V. 37. P. 418–426.

MANAGEMENT OF PREGNANCY AND CHILDBIRTH IN PRENATAL DIAGNOSIS OF NECK TUMOR IN ONE FETUS OF TWIN

**Pribushenya O.V., Lemeshevskaya T.V., Naumchik I.V.,
Buchel Yu.Yu., Yurkevich T.Yu.**

*Republican Scientific and Practical Center "Mother and Child",
Minsk, Republic of Belarus*

Summary. The neck is the second most common site for teratomas after the sacrococcygeal region. Cervical teratomas occur sporadically and contain derivatives of all germ cell layers. Cervical teratomas present as large anterior mass that frequently involves the thyroid gland. It has solid and cystic component. Associated findings include polyhydramnios (due to esophageal obstruction), cardiac failure, hydrops, distorted anatomy with displacement and compression of the larynx, trachea, pharynx. Cervical teratomas have poor prognosis in cases of airway obstruction. Mortality can be lowered by the ex-utero intrapartum treatment (EXIT). We present a clinical case of fetal neck teratoma diagnosed at 22 weeks of gestation in one fetus from dichorionic diamniotic twins (DHDA). Magnetic resonance imaging (MRI) was performed after therapeutic amniocentesis at 34 weeks of gestation. Delivery was performed at 36–37 weeks of gestation (253 days) by caesarean section. Newborn girls weighing 3370 g and 2850 g with an Apgar score of 8/8 points.

Key words: teratoma, fetal tumor, MRI, dichorionic diamniotic twins pregnancy complications, maternal mortality.

Поступила 09.10.2020

СЕМЕЙНОЕ НАБЛЮДЕНИЕ ИНСЕРЦИИ $INS(10;4)(P13;Q21.3Q12)$: КЛИНИКО-ЦИТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ УНАСЛЕДОВАННЫХ СЕГМЕНТНЫХ АНЕУСОМИЙ

Румянцева Н.В.¹, Хурс О.М.¹, Наумчик И.В.¹,
Шорох Н.Г.², Мальчук Л.В.²

¹ ГУ «Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя»,
г. Минск, Республика Беларусь

² УЗ «Брестский областной родильный дом»,
г. Брест, Республика Беларусь

Резюме. Межхромосомная инсерция – редкая сбалансированная перестройка. Представлено семейное наблюдение ранее не описанной в мировой литературе инвертированной инсерции $inv\ ins(10;4)(p13;q21.3q12)$. Продемонстрирована возможность наследования потомством носителя перестройки двух форм сегментных анеусомий. Описан фенотип sibсов с моносомией и трисомией $4q12q21.3$, проведен сравнительный анализ с опубликованными случаями. Показано, что клинические проявления данных форм дисбаланса неспецифичны, грубые пороки развития и ранняя летальность не характерны. Умственная отсталость является ведущим признаком, обуславливающим инвалидность пациентов. Ввиду высокого риска рождения потомства с унаследованным хромосомным дисбалансом в семьях носителей инсерций с вовлечением проксимальных сегментов $4q12q21$ необходимо проведение пренатальной инвазивной диагностики с целью определения цитогенетического статуса плода.

Ключевые слова: инсерция, сегментная моносомия, сегментная трисомия, хромосомная болезнь.

Введение. Межхромосомная инсерция – редкая сбалансированная перестройка, при которой интерстициальный сегмент одной хромосомы встраивается в короткое или длинное плечо негомологичной хромосомы. У носителя такой перестройки повышена вероятность формирования гамет с несбалансированным набором хромосом, поскольку в его кариотипе присутствует хромосома с интерстициальной делецией и хромосома с инсерцией. Наследование деривативной хромосомы обуславливает соответствующую форму анеусомии у потомства: сегментную моносомию или трисомию. В репродуктивном анамнезе носителей отмечаются спонтанные аборт и рождение детей с унаследованной хромосомной патологией [1].

Представляем семейное наблюдение межхромосомной инвертированной инсерции $inv\ ins(10;4)(p13;q21.3q12)$, ранее не описанной в мировой литературе.

Цель исследования: проанализировать цитогенетические характеристики структурной перестройки и фенотипические признаки 2 sibсов с разными формами унаследованного хромосомного дисбаланса для повышения качества ранней диагностики и профилактики хромосомных болезней.

Материал и методы. Объектом исследования являлась семья, имеющая потомство с врожденными пороками и задержкой развития. Проведено медико-генетическое консультирование, использован клиничко-генеалогический метод. Проанализированы данные медицинской документации. Выполнено стандартное цитогенетическое (GTG-banding) исследование кариотипа членов семьи.

Результаты исследования и обсуждение. Первичная медико-генетическая консультация семьи проведена при 4 беременности в связи с выявлением у плода врожденных пороков развития (ВПР). Родословная представлена на рисунке.

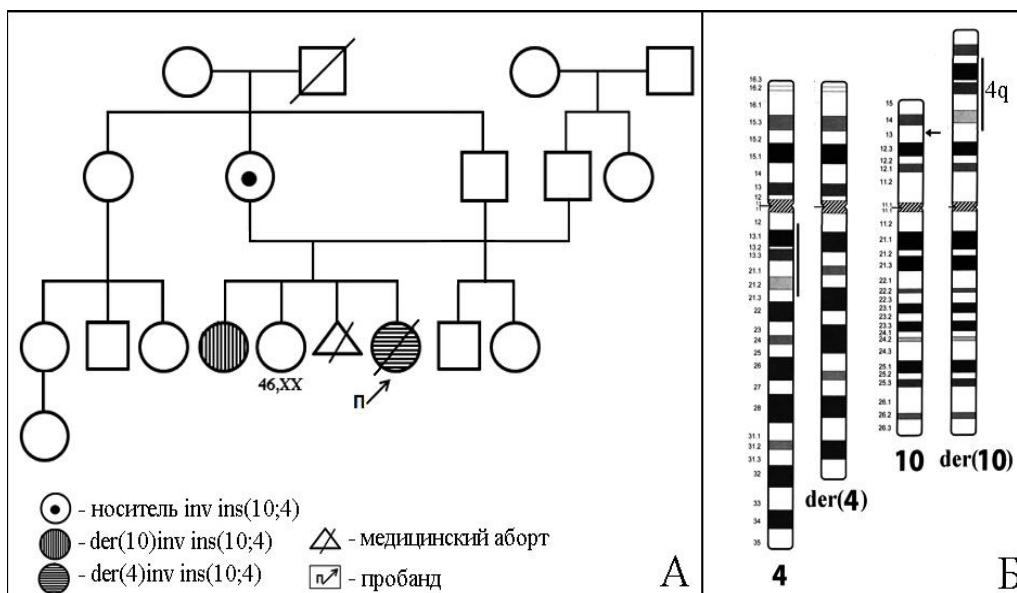


Рисунок – Родословная семьи (А) и схематическое изображение инсерции $inv\ ins(10;4)(p13;q21.3q12)$ (Б)

У супругов зарегистрировано 4 беременности: первая завершилась рождением дочери с умственной отсталостью, ребенок от 2 беременности здоров (кариотип 46,XX – нормальный), 3 – медицинский аборт, 4 – ребенок с ВПР и задержкой развития.

Пациент 1 (пробанд). При проведении пренатального ультразвукового (УЗ) скрининга в сроке 11 и 17 недель гестации показатели находились в пределах нормальных значений, в 29 недель у плода была обнаружена вентрикуломегалия и гиперэхогенность паренхимы обеих почек (заподозрены кисты почек). Девочка родилась в срок с массой 3 000 г, длиной тела 50 см, окружностью головы 37 см, оценкой по шкале Апгар 8/8 баллов. При рождении отмечены неврологические нарушения (мышечная гипотония, гипорефлексия, снижение спонтанной активности) и черепно-лицевые дисморфии (ЧЛД): выступающий лоб, блефарофимоз, плоский фильтр, клювовидный нос, микроретрогения, тонкая красная кайма губ. В динамике установлена задержка физического, моторного и нейропсихического развития, отмечены судороги. При проведении УЗ исследований выявлены агенезия мозолистого тела, внутренняя гидроцефалия, множественные субэпендимальные кисты, функционирующее овальное окно (ФОО), аномальная хорда в полости левого желудочка сердца, повышение кортикальной эхогенности обеих почек.

По данным анализа кариотипа у младенца была обнаружена делеция длинного плеча хромосомы 4 – 46,XX,del(4)(q12q21.3). У матери, имеющей нормальный фенотип, установлена инсерция материала хромосомы 4 в хромосому 10 – 46,XX,inv ins(10;4)(q13;q21.3q12). Схематичное изображение выявленной структурной перестройки представлено на рисунке. Таким образом, кариотип пробанда был интерпретирован как 46,XX,der(4)inv ins(10;4)(q13;q21.3q12)mat. Диагноз: хромосомное заболевание, сегментная моносомия 4q12q21.3 унаследованная. Ребенок умер в возрасте 5 месяцев (пневмония). По данным аутопсии дополнительно выявлен субаортальный дефект межжелудочковой перегородки (ДМЖП), гипоплазия поджелудочной железы.

Пациент 2 (сибс пробанда). Девочка родилась от первой беременности в срок с массой 2800 г без видимых пороков развития. В динамике выявлены задержка моторного и психоречевого развития. Проводилось обучение на дому (образовательная программа не усвоена). В подростковом возрасте отмечен сколиоз. В настоящее время пациентке 26 лет, имеет место умеренная умственная отсталость (2 группа

инвалидности), находится дома под наблюдением родственников. Физическое (рост 169 см, масса 55 кг) и половое (menses+) развитие нормальное. Патологии зрительного анализатора и нарушения слуха не отмечено. По данным УЗ исследования аномалий развития мочевыделительной системы не выявлено.

При исследовании кариотипа идентифицирована деривативная хромосома 10: 46,XX,der(10)inv ins(10;4)(q13;q21.3q12)mat. Диагноз: хромосомное заболевание, сегментная трисомия 4q12q21.3 унаследованная.

Таким образом, в потомстве носителя инсерции ins(10;4) выявлены оба варианта структурного хромосомного дисбаланса – моносомия и трисомия 4q12q21.3. Протяженность инсертированного сегмента составляет 1,23% от длины гаплоидного набора аутосом (инсерция среднего размера), что обуславливает высокий риск рождения детей с унаследованным хромосомным заболеванием у пациентов с такой сбалансированной перестройкой в кариотипе [1].

В мировой литературе нами не найдено описаний случаев инсерций с аналогичным инсертированным сегментом и, соответственно, с представленными формами хромосомной патологии. По опубликованным данным делеции и дупликации проксимальных участков длинного плеча хромосомы 4q (без сопутствующего дисбаланса) являются исключительно редкими и имеют неспецифичный фенотип. Проанализированы ранее опубликованные наблюдения проксимальных анеусомий 4q12~13q21~22 со сходным размером aberrантного сегмента: 15 случаев делеций [2–4], 4 – дупликаций [5–7].

Клинико-цитогенетические данные представлены в таблице.

Общими признаками, описанными у пациентов с моно- и трисомией 4q12~13q21~22, являются задержка моторного и психоречевого развития, мышечная гипотония, дисморфичные ушные раковины. Лицевые дисморфии (гипертелоризм, эпикант, монголоидный разрез глазных щелей, микрогения), наблюдаемые в разных сочетаниях у всех пациентов, относятся к общим проявлениям аутосомного дисбаланса. Патология скелета представлена «малыми» аномалиями развития кистей и стоп: брахидактилия, клинодактилия, перекрещенная позиция пальцев. Тяжелые пороки внутренних органов, ранняя летальность не характерны. В то же время можно отметить ряд различий: при моносомии описаны макроцефалия, выступающий лоб, плоское переносье, при трисомии – микроцефалия, высокая спинка носа.

Известно, что при идентичном aberrантном сегменте частичная моносомия манифестирует более тяжелыми проявлениями, чем соответствующая трисомия. Результаты сравнительного анализа клинических проявлений анеусомий 4q12~13q21~22 по представленным и опубликованным данным подтверждают данный феномен.

У пациентов с моносомией проксимальных сегментов 4q описаны тяжелая умственная отсталость (у части больных отсутствие речи), низкорослость, судорожный синдром, тугоухость. Следует отметить более широкий спектр пороков развития, хотя частота регистрации отдельных нарушений невелика. Так, в 2 публикациях приведены результаты исследования головного мозга (МРТ): в одном случае [2] у пациента обнаружены кортикальная дисплазия, задержка миелинизации, расширение субарахноидального пространства, желудочков и полости прозрачной перегородки, атрофия мозжечка; в другом наблюдении [3] гипоплазия коры головного мозга в лобных областях, вентрикуломегалия. Пороки сердца зарегистрированы у 5 больных, причем в 2 случаях комбинированные (тетрада Фалло и ассоциация ДМПП, ОАП с кардиомиопатией) [2, 4]. Среди 11 пациентов с моносомией 4q12q21, представленных в обзоре Nemati P. с соавторами [4], в трех случаях выявлены различные аномалии зрительного анализатора: сочетание микрофтальма и колобомы (1), катаракта (1), гетерохромия радужки (1); в двух – паховая грыжа, по одному наблюдению гипоспадии и гипоплазии почек.

Таблица – Фенотипические характеристики пациентов с анеусомиями проксимальных сегментов длинного плеча хромосомы 4

Клинические признаки	Моносомия 4q12~13q21~22						Трисомия 4q12~13q21~22				
	пробанд	[2]		[3]		[4] ¹	сибс	[10]	[11]	[12]	[13]
		П 1	П 2	П 1	П 2						
Сегмент	q12 q21.3	q12 q21	q12 q21	q13.3 21.21	q13.3 21.23	q12 q21	q12 q21.3	q12 q13	q12 q13	q13.lq 22.2	q12 q21
Пол	ж	м	м	м	м	4ж/6м	ж	ж	м	ж	ж
Микроцефалия	-	+		-	-	-	-	+	+	-	+
Гидроцефалия/ макроцефалия	+/-		-/+	-	-	1	-		-	-	
Задержка физического развития	+	+		+	+	7	-	+	-	-	
Задержка психоречевого развития	+			+	+	8	+		+	+	+
Гипотония	+		+	+	+	6			+		+
Судороги	-	+	+	+		2	-	-	-	-	
Тугоухость		-				2	-		-	-	
Дисморфичные ушные раковины	+		+			8		+	+	-	
ЧЛД	+	+	+	+	+	11	+	+	+	+	+
Микрофтальм	-					1	-		-		
Колобома	-					1	-		-		
Катаракта	-					1	-		-		
Гетерохромия радужки						1					
Аномалии зубов				+		3					
Аномалии кистей/стоп				+	+	7		+	+	+	+
Аномалии мозга (МРТ)	+		+	-	+				-	-	
Порок сердца	+	+	+			3	-	-		-	+
Пороки почек	?					1	-	-		-	+
Гипоплазия поджелудочной железы	+										
Гипоспадия						1					
Паховая грыжа		+				2	-				
Нарушение пигментации						5					
Редкие волосы						3					
Гипертрихоз									+	+	+
Инвертирован- ные соски						4					

Примечание: 1 – обзор, выбраны 11 пациентов (в том числе 1 плод, пол не указан) [Chen et al., 2011]; [Lech et al., 1982]; [Thiel et al., 2000]; [Beall et al., 1988]; [Curtis et al., 1990]; [Fujimoto et al., 1998]; [Hoo et al., 1986]; [Hsu et al., 1998]; [Sijmons et al., 1993]; [Yamamoto et al., 1989], указано число пациентов, у которых отмечен признак

В наблюдаемой семье у пробанда с моносомией 4q12q21.3, умершего на первом году жизни, обнаружены задержка психо-моторного развития, ЧЛД, множественные ВПР (агенезия мозолистого тела, внутренняя гидроцефалия, ФОО, ДМЖП, гипоплазия поджелудочной железы, изменение эхогенности почек).

Фенотип ранее описанных лиц с дупликациями 4q12~13q21~22 разной протяженности характеризуется умеренной умственной отсталостью и вариабельностью клинических проявлений [5–7]. Сестра пробанда – 26-летняя женщина с трисомией

4q12q21.3 имеет умеренную олигофрению без пороков развития, нарушения слуха и зрения не отмечается, владеет навыками самообслуживания и адаптирована в быту. Число представленных в мире наблюдений с трисомией проксимальных сегментов 4q незначительно, ввиду этого для оценки фенотипического спектра данной анеусомии необходимо дальнейшее накопление информации о пациентах.

Заключение. Представленное наблюдение инсерции inv ins(10;4)(q13;q21.3q12) демонстрирует возможность рождения жизнеспособного потомства как с моно-, так и с трисомией 4q12q21. Фенотип данных форм хромосомного дисбаланса неспецифичен. Умственная отсталость является ведущим признаком, обуславливающим инвалидность пациентов. Отсутствие грубых пороков развития, которые могут быть выявлены при пренатальном УЗ скрининге в ранние сроки гестации, требует установления цитогенетического статуса плода в семьях носителей инсерций с вовлечением проксимальных сегментов 4q12q21.

Литература

1. Gardner R.J.M., Amor D.J. Gardner and Sutherland's chromosome abnormalities and genetic counseling. New York: Oxford University Press: 5th ed.: 2018. – 715 p.
2. The 4q-Syndrome / Strehle E-M [et al.] // Genet. Couns. – 2001 – Vol. 12, № 4. – P. 327–339.
3. Microdeletion at chromosome 4q21 defines a new emerging syndrome with marked growth restriction, mental retardation and absent or severely delayed speech / Bonnet C. [et al.] // J.Med.Genet. – 2010. – Vol. 47. – P. 377–384, doi:10.1136/jmg.2009.071902.
4. Hemati P., du Souich C., Boerkoel C.F. 4q12–4q21.21 deletion genotype-phenotype correlation and the absence of piebaldism in presence of KIT haploinsufficiency / Hemati P. [et al.] // Am.J.Med.Genet. – 2015. – Vol. 167A. – P. 231–237, doi: 10.1002/ajmg.a.36821.
5. Mattei M-G., Mattei J-F., Bernard R. Partial trisomy 4 resulting from a complex maternal rearrangement of chromosomes 2, 4, and 18 with interstitial translocation / Mattei M-G. [et al.] // Hum.Genet. – 1979. – Vol. 51. – P. 55–61.
6. Further contribution to the description of phenotypes associated with partial 4q duplication / Zollino M. [et al.] // Am.J.Med.Genet. – 1995. – Vol. 57. – P. 69–73.
7. Partial duplication of 4q12q13 leads to a mild phenotype / Shashi V. [et al.] // Am.J.Med.Genet. – 1999. – № 86. – P. 51–53.

FAMILIAL CASE OF INSERTION INS(10;4)(P13;Q21.3Q12): CLINICAL AND CYTOGENETICAL CHARACTERISTICS OF INHERITED SEGMENT ANEUSOMIES

Rumiantseva N.V.¹, Khurs O.M.¹, Naumchik I.V.¹,
Shoroch N.G.², Malchuk L.V.²

¹ Republican medical centre «Mother and Child»,
Minsk, Republic of Belarus

² Brest regional maternity hospital,
Brest, Republic of Belarus

Summary. Interchromosomal insertion – a rare chromosomal balanced rearrangement. We present a family with inv ins(10;4)(p13;q21.3q12). A possibility of live-bone affected offspring with two forms of segmental aneusomies has been demonstrated. The clinical features detected in sibs with monosomy and trisomy 4q12q21.3 were compared with previous reports of similar cases. Phenotype spectrum is unspecific, severe malformations and earlier lethality are uncommon. Mental delay is a constant feature and a main reason of disability. The carriers of proximal chromosomal segments 4q12q21 insertions display a high genetic risk. Therefore, the fetus karyotype investigation is a necessary preventive measure.

Keywords: insertion, segmental monosomy, segmental trisomy, chromosomal disorder.

Поступила 07.10.2020

miРНК В ПАТОГЕНЕЗЕ СПИНАЛЬНОЙ МЫШЕЧНОЙ АТРОФИИ

Сокольник В.П.

*ГУ «Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя»,
г. Минск, Республика Беларусь*

Резюме. Спинальная мышечная атрофия – тяжёлое нейродегенеративное заболевание с аутосомно-рецессивным наследованием. miРНК представляют собой класс малых некодирующих РНК, имеющих отношение к регуляции генной экспрессии. Многие miРНК имеют специфические функции в клетках, основанные на их дифференциальной экспрессии. В центральной нервной системе они играют существенную роль в развитии нейронов. В настоящем обзоре мы приводим данные о некоторых miРНК, которые могут иметь отношение к патогенезу спинальной мышечной атрофии.

Ключевые слова: спинальная мышечная атрофия, miРНК, SMN.

Введение. SMN-ген идентифицирован группой французских исследователей, возглавляемой J. Melki и A. Munnich, в 1995 г. как детерминирующий ген для спинальной мышечной атрофии (СМА) – патологии, при которой клеточная гибель, возможно по механизму апоптоза, приводит к недостатку моторных нейронов в спинном мозге и стволовых структурах [1, 2]. В геноме человека SMN локализован в локусе q13 пятой хромосомы и представлен двумя почти одинаковыми по нуклеотидной последовательности паралогичными копиям – SMN1 (SMNt) и SMN2 (SMNc). В настоящее время оба гена хорошо изучены, и результаты этих исследований обобщены в многочисленных обзорных публикациях [3–5]. Три года назад в США было одобрено применение лекарства “nusinersen” (известного также под названием “spinraza”) для больных со СМА. Этот препарат основан на использовании антисмысловых олигонуклеотидов, направляющих сплайсинг SMN2 на увеличение количества полноразмерного транскрипта. Разрабатываются и другие экспериментальные терапевтические подходы, включая генную терапию и малые молекулы, модифицирующие сплайсинг SMN2. Однако, врачи отмечают сложности, связанные с оценкой эффективности этих препаратов на разных этапах генеза заболевания, и указывается на необходимость поиска новых биомаркёров для оценки его течения. Среди таких маркёров особое место занимают miРНК [6–9].

Детерминирующие СМА SMN-гены относят к так называемому семейству ‘Royal Family’ (подсемейство tudor-домен содержащих белков). В норме tudor-белки входят в состав разнообразных мультибелковых образований, имеющих отношение к множеству клеточных функций, в том числе и к биогенезу и метаболизму некодирующих РНК, включая miРНК. Так, показано, что SMN взаимодействует с белками, участвующими в образовании и функционировании miРНК, например, с FMRP (fragile X mental retardation protein), с KSRP (KH-type splicing regulatory protein) и с FUS/TLS (fused in sarcoma/translocated in liposarcoma). Изменения в экспрессии белков, содержащих домен tudor, обнаружены при многих патологических процессах, приводящих к болезням развития, злокачественным новообразованиям, нейродегенерации [10–13]. В частности предполагается, что aberrantная экспрессия miРНК, вызванная дефицитом SMN, может способствовать патофизиологии СМА [7, 14].

В настоящей работе мы приводим данные о некоторых miРНК, предположительно имеющих отношение к патогенезу СМА.

Результаты исследования и их обсуждение. Транскрипция miРНК осуществляется с помощью РНК-полимеразы II. Обычно pri-miРНК процессируются в pre-miРНК, размер которых варьирует от 60 до 110 нуклеотидов. После этого pre-miРНК экспортируются в цитоплазму, где разрезаются на 22-х нуклеотидные

дуплексные предшественники, одна из цепей которых помещается на комплекс RISC (miRNA-induced silencing complex). Затем этот комплекс рекрутируется на 3'-нетранслируемую область мРНК с комплементарной к miРНК последовательностью и вызывает деградацию этой мРНК либо подавление трансляции. MiРНК могут транскрибироваться с отдельных генов либо в виде кластеров, где гены, включающие отдельные miРНК, прилежат друг к другу [15, 16]. MiРНК в кластере часто паралогичны с высокой гомологией последовательностей, что позволило предположить их возникновение как результат геномной дупликации [16]. Большинство miРНК локализуется внутри интронов генов, кодирующих белки, и только незначительное количество образуется из длинных некодирующих РНК, процессинг которых отличается от обычного. С примером такого образования miРНК можно ознакомиться в работе Ashish Dhir с соавт. [17].

Считается, что miРНК являются важными регуляторами генной экспрессии, главным образом на транскрипционном и посттранскрипционном уровнях. В моторных нейронах miРНК существенны для пролиферации, дифференцировки, аксонального роста, образования цитоскелета, формирования синапсов и дальнейшего функционирования этих клеток [6]. В таблице 1 перечислены miРНК, экспрессия которых изменена у СМА-модельных животных и пациентов со СМА.

Таблица 1 – miРНК, экспрессия которых изменена при СМА

Сокращённое название miРНК	HGNC ID	Хромосомная локализация
mir-9	31641	1q22;
	31642	5q14.3
	31846	15q26.1
mir-23a	31605	19p13.12
mir 23b	31606	9q22.32
mir-100–5p	39522	11q24.1
mir-132	31516	17p13.3
mir-146a	31533	5q33.3
mir-146b	32079	10q24.32
mir-183	31554	7q32.2
mir-206	31584	6p12.2
mir-335–5p	31773	7q32.2
mir-375	31868	2q35
mir-431	32027	14q32.2

Ниже мы приведём краткую характеристику этих РНК.

Mir-9 в норме широко экспрессируется в мозге и задействована в регуляции пролиферации нейрональных предшественников, в дифференцировке постмитотических нейронов, в синоптической функции [7, 8]. На СМА-модельных животных показана дифференциальная экспрессия mir-9 в спинном мозге, скелетных мышцах и сыворотке. Так содержание mir-9 было уменьшено в спинном мозге, и увеличено в скелетных мышцах и сыворотке. Имеются также данные, указывающие на

то, что *mir-9* негативно коррелировала с экспрессией SMN в фибробластах пациентов со СМА [14]. Уровень *mir-9* был также увеличен в сыворотке пациентов со СМА [18].

Mir-23a обладает нейропротекторными свойствами, регулирует образование аксонов. Показано, что экспрессия её значительно редуцирована в моторных нейронах, полученных из iPSC (induced pluripotent stem cells) пациентов со СМА [8].

Mir-100-5p имеет редуцированный уровень экспрессии в стволовых клетках спинного мозга СМА-модельных животных. Показано, что она регулирует экспрессию IGF1R (insulin-like growth factor one receptor), и при недостаточном количестве этой *mir* имеет место аномально высокий уровень IGF1R, что в свою очередь может приводить к повышенной пролиферации неврональных стволовых клеток, имеющей место при этом заболевании [19].

В норме **mir-132** обеспечивает рост дендритов, функционирование синапсов, а также способствует формированию сосудов. Отмечена редукция уровня этой *mir* в ткани спинного мозга, в то время как её уровень в скелетных мышцах и сыворотке СМАI-модельных животных был значительно увеличен. Повышенный уровень экспрессии *mir-132* наблюдали и в сыворотке пациентов со СМА [18].

Mir-146 не экспрессируется в нейронах в норме, но несёт существенную роль в регуляции ответа иммунной системы на интерлейкины, TNF- α и активацию глии. Предполагается, что уровень *mir-146* регулируется SMN. При СМА отмечено увеличение этой *mir* в астроцитах [7].

Pri-mir-183 экспрессируется как кластер, включающий в себя *mir-183*, -96, и -182. Эти *mir* выявляются в эмбриональных стволовых клетках и играют существенную роль в развитии сенсорных органов, плаценты, а также вовлечены в физиологию простаты [16]. Показано, что в нейронах *mir-183* регулирует трансляцию mTOR (mechanistic target of rapamycin). mTOR – это серин/треонин киназа, которая участвует в формировании двух различных комплексов – mTORC1 и mTORC2. Эти комплексы регулируют регенерацию аксонов, стабильность клеточного цитоскелета, биогенез и деградацию митохондрий [7]. В настоящее время имеются данные, указывающие на то, что редуцированный уровень SMN-белка изменяет экспрессию и локализацию *mir-183* в нейронах, приводя к увеличению её уровня в аксонах, что в свою очередь изменяет активность mTOR. Подавление экспрессии *mir-183* в спинном мозге СМА-модельных животных увеличивало продолжительность их жизни и улучшало моторную функцию [20].

Нарушение функционирования комплексов mTOR может приводить также к метаболическим заболеваниям и канцерогенезу. В частности, имеется большое количество модельных животных с aberrантным mTOR сигналингом и нарушенным метаболизмом глюкозы, напоминающим предиабетическое состояние [21]. Ранее было показано, что у мышей с генотипом *Smn*^{2B/-} имеет место драматическое изменение судьбы клеток в поджелудочной железе – преобладание продуцирующих глюкагон α клеток и уменьшение количества β клеток. Отмечена также гипергликемия, гиперглюкагонемия и резистентность к глюкозе, при этом существенного снижения уровня инсулина не наблюдалось. Сходные изменения в поджелудочной железе были обнаружены у детей, умерших от тяжелой формы СМА. Авторы статьи считают, что изменения метаболизма глюкозы, связанные с дефектами развития поджелудочной железы, вносят существенный вклад в патогенез заболевания [22].

Mir-206 преимущественно экспрессируется в скелетных мышцах, некоторое количество её выявляется также в моторных нейронах, где она задействована в регенерации невро-мышечных синапсов после повреждений. *Mir-206* регулирует экспрессию ключевых элементов регенерации моторных нейронов – FGFs (fibroblast growth factors) и BDNF (brain-derived neurotrophic factor) [7]. Эта *mir* также имеет отношение к образованию миофибрилл и дифференцировке сателлитных клеток.

Изучение экспрессии *mir-206* у СМА-модельных животных выявило увеличение её уровня в спинном мозге, скелетных мышцах и сыворотке [18].

Изучение iPSC в процессе дифференцировки в моторные нейроны показало, что до её начала различия в количественном содержании ***mir-335-5p*** в клетках от пациентов со СМА и в клетках контрольных индивидуумов отсутствовали. Однако, эти различия стали очевидными по ходу дифференцировки – наблюдалась редукция *mir-335-5p* на ранних этапах дифференцировки в моторные нейроны в сравнении с её содержанием у контрольных индивидуумов. При этом iPSC от пациентов со СМА показали повышенную пролиферацию и высокий уровень экспрессии маркёров стволовых клеток [23]. Сходные изменения обнаружены и при изучении неврональных стволовых клеток от СМА-модельных животных. На основании этих данных предполагается, что *mir-335-5p* может быть вовлечена в молекулярные механизмы патогенеза СМА [19].

Mir-375 способствует неврoгенезу в спинном мозге и защищает моторные нейроны от апоптоза. Так, используя *in vitro* модель, исследователи показали, что *mir-375* активируется в процессе неврoгенеза в норме и её экспрессия специфична для моторных нейронов. Кроме того, показано, что эта *mir* ингибирует p-53 на уровне белка. При СМА апоптоз моторных нейронов, опосредованный p-53, может являться ключевым звеном патогенеза. Предполагается, что супрессия *mir-375* при этом заболевании приводит к увеличенному содержанию p-53 в моторных нейронах, что может указывать на их повышенную предрасположенность к апоптозу [24].

Mir-431 широко экспрессируется во время эмбрионального развития центральной нервной системы. На экспериментальной клеточной модели показано, что при отсутствии SMN увеличение количества именно этой РНК наиболее выражено, а экспрессия некоторых из её мРНК-мишеней подавляется значительно. Кроме этого показано, что моторные нейроны, полученные из iPSC пациентов с тяжелой формой СМА, экспрессировали увеличенный уровень *mir-431*. Эта закономерность не является характерной для фибробластов тех же пациентов. Исследователи полагают, что при СМА специфическая для моторных нейронов дезрегуляция *mir-431* играет определенную роль в детерминации их экспрессионных особенностей и цитологического фенотипа [25].

Заключение. Таким образом, приведенные данные указывают на то, что при СМА некоторые из miРНК имеют дифференциальную экспрессию в нейронах и других клетках в зависимости от места их локализации и стадии дифференцировки. Многие из них вовлечены в регуляцию экспрессии генов, имеющих отношение к фундаментальным клеточным процессам, нарушение которых выявлено ранее при СМА. Возможно, в будущем экспрессионные особенности отдельных miРНК можно будет использовать в качестве биологических маркёров для более эффективного терапевтического воздействия на течение этого всё ещё тяжёлого заболевания.

Литература

1. Lefebvre S., Burglen L., Reboullet S. et al. Identification and characterization of a spinal muscular atrophy-determining gene // *Cell*. –1995. –Vol. 80, N 1. – P. 155–165.
2. Crawford T.O., Pardo C.A. The neurobiology of childhood spinal muscular atrophy // *Neurobiol. Dis.* –1996. – Vol. 3, N 2. – P. 97–110.
3. Singh R.N., Howell M.D., Ottesen E.W., Singh N.N. Diverse role of survival motor neuron protein // *BBA*. 1860. *Gene Regulatory Mechanisms*. –2017. – P. 299–315.
4. Tisdale S., Pellizzoni L. Disease mechanisms and therapeutic approaches in spinal muscular atrophy // *J. Neurosci.* – 2015. – Vol. 35, No 23. – P. 8691–8700.
5. Chaytow H., Huang Y.T., Gillingwater T.H., Faller K.M.E. The role of motor neuron protein (SMN) in protein homeostasis // *Cell. Mol. Life Sci.* – 2018. –doi.org/10.1007/s00018-018-2849-1.
6. De Paola E., Verdile V., Paronetto M.P. Dysregulation of microRNA metabolism in motor neuron diseases: Novel biomarkers and potential therapeutics // *Non-coding RNA Research*. – 2019. – Vol. 4. – P. 15–22.

7. Magri F., Vanoli F., Corti S. miRNA in spinal muscular atrophy pathogenesis and therapy // *J. Cell. Mol. Med.* – 2018. – Vol. 22, No 2. – P. 755–767.
8. Chen T.H., Chen J.A. Multifaceted roles of microRNAs: From motor neuron generation in embryos to degeneration in spinal muscular atrophy // *Dev. Biol.* – 2019. – DOI: <https://doi.org/10.7554/eLife.50848>.
9. Ku H.Y., Lin H. PIWI proteins and their interactors in piRNA biogenesis, germline development and gene expression // *Nat. Sci. Rev.* – 2014. – Vol. 1. – P. 205–218.
10. Pek J.W., Anand A., Kai T. Tudor domain proteins in development // *Development.* –2012. – Vol. 139, No 13. – P. 2255–2266.
11. Lachke S.A., Alkuraya F.S., Kneeland S.C. et al. Mutations in the RNA granule component TDRD7 cause cataract and glaucoma // *Science.* –2011. – Vol. 331. – P. 1571–1576.
12. Kotani T., Sutomo R., Sasongko T. H. et al. A novel mutation at the N-terminal of SMN Tudor domain inhibits its interaction with target proteins. // *J. Neurol.* – 2007. – Vol. 254. – P.624630.
13. Li W. How do SMA-linked mutations of SMN1 lead to structural/functional deficiency of the SMA protein? // *PLoS ONE.* – 2017. – Vol. 12, No 6:e0178519.
14. Wang L.T., Chiou S.S., Liao Y.M. et al. Survival of motor neuron protein downregulates miR-9 expression in patients with spinal muscular atrophy // *Kaohsiung J. Med. Sci.* – 2014. – Vol. 30, No. 5. – P. 229–234.
15. Mourelatos Z., Dostie J., Paushkin S. et al. miRNAs: a novel class of ribonucleoproteins containing numerous microRNAs // *Gene Dev.* – 2002. – Vol. 15. – P. 720–728.
16. Dambal S., Shah M., Mihelich B., Nonn L. The microRNA cluster: the family that plays together stays together // *Nucleic Acids Res.* – 2015. – Vol. 43, No 15. – P. 7173–7188.
17. Dhir A., Dhir S., Proudfoot N.J. et al. Microprocessor mediates transcriptional termination in long noncoding microRNA genes // *Nat. Struct. Mol. Biol.* – 2015. – Vol. 22, No 4. – P. 319–327.
18. Catapano F., Zaharieva I., Scoto M. et al // Altered levels of microRNA-9, -206, and -132 in spinal muscular atrophy and their response to antisense oligonucleotide therapy // *Molecular Therapy–Nucleic Acids.* – 2016. – Vol. 5, e331.
19. Luchetti A., Ciafrè S.A., Murdocca M. et al. A perturbed microRNA expression pattern characterizes embryonic neural stem cells derived from a severe mouse model of spinal muscular atrophy (SMA) // *Int. J. Mol. Sci.* – 2015.– Vol. 16. – P. 18312–18327.
20. Kye M.J., Niederst E.D., Wertz M.H. et al. SMN regulates axonal local translation via miR-183/mTOR pathway // *Human Mol. Genet.* – 2014. – Vol. 23, No 23. – P. 6318–6331.
21. Liko D., Rzepiela A., Vukojevic V. et al. Loss of TSC complex enhances gluconeogenesis via upregulation of Dlk1–Dio3 locus miRNAs // *PNAS.* – 2020. – Vol. 117, No 3. – P. 1525–1532.
22. Bowerrman M., Swoboda K., Michalski J.P. et al. Glucose metabolism and pancreatic defects in spinal muscular atrophy // *Annals Neurol.* – 2012. –Vol. 72. – P. 256–268.
23. Murdocca M., Ciafrè S.A., Spitalieri P. et al. SMA human iPSC-derived motor neurons show perturbed differentiation and reduced miR-335–5p expression // *Int. J. Mol. Sci.* – 2016. – Vol. 17, 1231. – doi:10.3390/ijms17081231.
24. Bhinge A., Namboori S.C., Bithell A. et al. MiR-375 is essential for human spinal motor neuron development and may be involved in motor neuron degeneration // *Stem Cells.* – 2016. – Vol. 34. – P. 124–134.
25. Wertz M.H., Winden K., Neveu P. Cell-type-specific miR-431 dysregulation in a motor neuron model of spinal muscular atrophy // *Human Mol. Genet.* – 2016. – Vol. 25, No 11. – P. 2168–2181.

MiRNA IN SPINAL MUSCULAR ATROPHY PATHOGENESIS

Sokolnik V.P.

*Republican Scientific and Practical Centre «Mother and Child»,
Minsk, Belarus*

Summary. Spinal muscular atrophy (SMA) is a severe neurodegenerative disease with autosomal recessive transmission. SMA is caused by mutations in the survival motor neuron 1 gene (SMN1). MiRNAs are also involved in the pathogenesis of several human diseases, including SMA. MicroRNAs (miRNAs) are a class of small non-coding RNAs that are involved in gene silencing. Many miRNAs are specifically expressed in the central nervous system, where they play roles in neuronal development. Here we present data about several of these specific miRNAs involved in SMA pathogenesis.

Key words: spinal muscular atrophy, microRNA, SMN.

Поступила 18.08.2020

ИНСЕРЦИИ ХРОМОСОМ: ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ И ХАРАКТЕРИСТИКА ПЕРЕСТРОЕК У ПАЦИЕНТОВ В БЕЛАРУСИ

Хурс О.М.¹, Румянцева Н.В.¹, Наумчик И.В.¹,
Фролова А.В.², Ярошевич Е.Ю.¹

¹ ГУ «Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя»,
г. Минск, Республика Беларусь

² УЗ «Гомельский областной диагностический медико-генетический центр с
консультацией «Брак и семья»,
г. Гомель, Республика Беларусь

Резюме. Инсерции являются редкими сбалансированными хромосомными перестройками, при которых интерстициальный сегмент одной хромосомы встраивается в другую негомологичную хромосому (межхромосомные) либо в другую область той же хромосомы (внутрихромосомные). Среди пациентов Беларуси выявлено 10 семей носителей межхромосомных инсерций. Представлены результаты анализа цитогенетических характеристик установленных инсерций. Показано, что в 50% случаев были вовлечены хромосомы 2q, 4q и 5q. В 7 наблюдениях размер инsertированных сегментов составил <1,5% от длины гаплоидного набора аутосом. Проведен анализ исходов беременностей в семьях носителей. Во всех случаях риск повторного рождения ребенка с унаследованным хромосомным дисбалансом оценивается как высокий.

Ключевые слова: инсерция, деривативная хромосома, хромосомная патология, генетический риск.

Введение. Инсерции представляют собой один из типов транслокаций. Иногда для обозначения этих перестроек используют термины «инсерционная транслокация» («insertional translocation»), интерстициальная транслокация («interstitial translocation»), нереципрокая транслокация («nonreciprocal translocation») [1].

Описано несколько вариантов инсерций [1, 2]:

- Межхромосомная инсерция нереципрокая – наиболее частая перестройка, которая образуется в результате трех разрывов в двух негомологичных хромосомах. Интерстициальный сегмент одной хромосомы («донор») встраивается в интерстициальную область другой негомологичной хромосомы («реципиент»). Как следствие в кариотипе присутствуют две деривативные хромосомы: одна с интерстициальной делецией и вторая со вставкой – инсерцией.
- Внутрихромосомная инсерция образуется в результате трех разрывов в одной хромосоме. Интерстициальный сегмент хромосомы встраивается в другую область этой же хромосомы. Такое перемещение может происходить как в пределах одного плеча, так и между плечами хромосомы.
- Межхромосомная инсерция реципрокая – крайне редкая aberrация, образуется в результате четырех разрывов в двух негомологичных хромосомах и обмена образовавшимися интерстициальными сегментами.

По размеру инсерции разделяются на три группы: (1) малой протяженности, когда длина инsertированного сегмента менее 1% от длины гаплоидного набора аутосом (ГНА), (2) с длиной сегмента 1–1,5% от длины ГНА, (3) с длиной сегмента более 1,5% от длины ГНА [1, 3].

Частота встречаемости межхромосомных инсерций, которые выявляются при стандартном анализе кариотипа, оценена Van Hemel J.O. и Eussen H.J. [3] как 1:80 000 новорожденных. В дальнейшем, в результате применения методов FISH и микроматричной сравнительной геномной гибридизации (array CGH) было показано,

что частота этих перестроек значительно выше за счет аберраций небольшого размера. Так, по данным, представленным Nowakowska В.А. и соавт., частота унаследованных несбалансированных микроинсерций составила ~1:1 400 в группе из 14 293 обследованных пробандов [4].

Внутрихромосомные инсерции в популяции человека выявляются крайне редко, и до сегодняшнего времени точной информации о частоте встречаемости этих перестроек нет. Наиболее широкий анализ внутрихромосомных инсерций на группе из 27 семей был сделан Madan К. и Menko F.H. [5]. В последующие годы опубликованы наблюдения отдельных случаев.

Носители сбалансированных межхромосомных инсерций имеют нормальный фенотип. По результатам крупного исследования, нарушений и различий в фертильности между носителями женщинами и мужчинами не отмечено [1, 3]. Однако, для них характерен высокий риск повторного рождения ребенка с хромосомным заболеванием, который обусловлен образованием несбалансированных по хромосомному набору гамет [1, 3, 6].

Основным механизмом возникновения дисбаланса является независимая сегрегация в мейозе каждого из бивалентов хромосом-участников в инсерции: хромосома-«донор» и ее гомолог, хромосома-«реципиент» и ее гомолог. Такой процесс имеет место в случаях инсерций небольшого размера (менее 1% от длины ГНА) [1, 3, 6]. Наблюдаемый хромосомный дисбаланс в зиготах в этих случаях: вариант 1 – частичная моносомия, вариант 2 – частичная трисомия по инсертированному сегменту. Теоретически 50% образующихся гамет будут несбалансированными [1, 6].

В случаях, когда инсертированный сегмент большого размера (более 1,5% от длины ГНА), в мейозе возможно формирование квадριвалента. При прямой инсерции в результате кроссинговера образуются моноцентрические рекомбинантные хромосомы от инсерции. Гаметы, несущие такие хромосомы, могут участвовать в оплодотворении. Однако, хромосомный дисбаланс в таких случаях очень велик и, как правило, зиготы нежизнеспособны. В мировой литературе описаны единичные случаи рекомбинантных хромосом от инсерций у живорожденных пациентов [1]. При инвертированной инсерции в результате кроссинговера образуются дицентрическая и ацентрическая рекомбинантные хромосомы, и соответственно нежизнеспособные гаметы. При независимой сегрегации хромосом-участников в инсерции большого размера объем хромосомного дисбаланса, образующегося в зиготе, может быть очень велик и несовместим с жизнеспособностью [1].

По результатам анализа исходов беременностей большой группы носителей цитогенетически видимых межхромосомных инсерций, представленных в литературе, показано, что вероятность иметь потомство с несбалансированным хромосомным набором в среднем составляет 32% для мужчин и 36% для женщин [3]. Однако, цифра риска требует коррекции в каждом конкретном случае с учетом размера инсертированного сегмента, и его принадлежности конкретной хромосоме.

Цель исследования: оценить частоту выявления инсерций у пациентов Беларуси, проанализировать цитогенетические характеристики установленных перестроек и исходы беременностей у носителей для совершенствования медико-генетического консультирования семей.

Материал и методы. Объектом исследования являлись семьи носителей инсерций хромосом. Частота выявления перестроек оценивалась по данным результатов постнатального и пренатального кариотипирования, выполненного в ГУ РНПЦ «Мать и дитя» за период с 1983 по 2018 годы, в УЗ Гомельского областного диагностического медико-генетического центра с консультацией «Брак и семья» за период с 1993 по 2018 годы, в УЗ «Брестский областной родильный дом» за период с 2000 по 2018 годы.

Цитогенетические исследования выполнялись на препаратах дифференциально окрашенных (GTG-banding) хромосом, полученных из культуры лимфоцитов периферической крови и культуры амниоцитов.

Оценка исходов беременностей проводилась по данным медицинской документации и результатам повторного консультирования супружеских пар.

Выполнен анализ цитогенетических характеристик инсерций, рассчитаны доля длины инсертрованного сегмента (в %) по отношению к длине гаплоидного набора аутосом (ГНА), и доля длины инсертрованного сегмента (в %) по отношению к длине всей хромосомы. Размер (протяженность) инсертрованного сегмента оценивался как сумма длин всех сегментов, входящих в его состав. Размер сегментов хромосом устанавливался согласно последней версии референсной сборки генома человека GRCh38/hg38 [7].

Результаты исследования и обсуждение. По результатам цитогенетических исследований в Беларуси было выявлено 10 семей с носительством инсерций аутосом. Формулы кариотипов представлены в таблице 1. В качестве «доноров» установлены хромосомы 2, 3, 4, 5, 6, 8, 13.

Таблица 1 – Цитогенетические характеристики инсерций, установленных у пациентов Беларуси

№ случая	Хромосома-«донор» (плечо)	Кариотип	Размер инсертрованного сегмента	
			% от длины ГНА	% от длины хромосомы
1	2(p)	46,XY,ins(4;2)(q21;p21p23)	0,82	9,8
2	2(q)	46,XY,ins(11;2)(q21;q31.1q32.2)	0,77	9,2
3	3(q)	46,XY,ins(10;3)(q11.2;q21q13.2)dn	0,62	9,0
4	4(q)	46,XX,inv ins(10;4)(p13;q21.3q12)	1,23	18,6
5	4(q)	46,XX,ins(5;4)(q31;q23q31)	1,45–1,75	22,0–27,0
6	5(q)	46,XX,ins(8;5)(q22.3;q13q22)	1,35–1,55	21,0–25,0
7	5(q)	46,XY,ins(16;5)(p13.1;q13.2q22)	1,35–1,55	21,0–25,0
8	6(q)	46,XY,ins(7;6)(p12;q24q27)	1,13	19,0
9	8(q)	46,XY,ins(14;8)(q11.2;q13q22) inv(14)(q11.2q32.1)	1,39	24,4
10	13(q)	46,XY,ins(15;13)(q15;q14.1q21.2)	0,78	19,5

В 4 наблюдениях зарегистрированы инсерции небольшого размера (<1% от ГНА), у 3 пациентов размер инсертрованного сегмента находился в пределах 1–1,5% от ГНА.

В 3 случаях одна из точек разрыва при образовании перестроек была локализована в сегментах большого размера: 4q31 – 16,1Mb (инсерция ins(5;4)(q31;q23q31)), 5q13 – 10,2Mb (инсерции ins(8;5)(q22.3;q13q22) и ins(16;5)(p13.1;q13.2q22)). При стандартном цитогенетическом анализе невозможно точно определить степень вовлеченности протяженного сегмента, для точного описания размера перестройки в таких случаях требуется применение методов анализа с большей разрешающей возможностью (например, arrayCGH). Поэтому, размеры инсертрованных сегментов в этих случаях можно оценить как: 1,45–1,75% от длины ГНА при ins(5;4), 1,35–1,55% при ins(8;5) и ins(16;5).

Хромосомы 2, 4 и 5 – одни из самых частых хромосом-«доноров» в инсерциях, описанных в мировой литературе [3, 8]. Так, в группе исследования, представленной Van Hemel J.O. и Eussen H.J., хромосомы 2q, 4q и 5q зарегистрированы в 23% случаев [3]. Среди инсерций, установленных у наших пациентов, эти хромосомы составили 50%.

Один пациент носитель спорадической $ins(10;3)(q11.2;q21q13.2)$ имел задержку моторного и психического развития, множественные врожденные пороки развития. В таких ситуациях необходимо дополнительное исследование с применением методов с большей разрешающей возможностью с целью подтверждения/исключения сбалансированного статуса кариотипа.

У мужчины с комплексной перестройкой в кариотипе $ins(14;8)(q11.2;q13q22)inv(14)(q11.2q32.1)$ отмечено бесплодие.

Выполнен анализ исходов беременностей в 7 семьях, где обнаружены носители инсерций хромосом. Результаты представлены в таблице 2.

Таблица 2 – Исходы беременностей в семьях носителей инсерций

Кариотип носителя	Кол-во беременностей	Фенотип потомства						СА	
		нормальный			аномальный				
		кариотип			кариотип				
		N	in s	н.и .	der 1	der 2	in s		н. и.
размер инсерции <1% от длины ГНА									
$ins(11;2)(q21;q31.1q32.2)^1$	16 ²	2	7		1	2			4 ³
46,XY, $ins(15;13)(q15;q14.1q21.2)$	3		1						2
46,XY, $ins(4;2)(q21;p21p23)$	3				2			1	
размер инсерции 1–1,5% от длины ГНА									
46,XX, $inv\ ins(10;4)(p13;q21.3q12)$	3	1			1	1			
размер инсерции ~1,5% или >1,5% от длины ГНА									
46,XX, $ins(8;5)(q22.3;q13q22)$	2			1	1				
46,XY, $ins(16;5)(p13.1;q13.2q22)$	2						1		1
46,XX, $ins(5;4)(q31;q23q31)$	7	1	1		3				2

Примечание: 1 – семья из 4 поколений, 5 носителей с репродуктивным анамнезом; 2 – в том числе 1 двойня; 3 – в том числе 1 плод с кариотипом 46,XY; der1 – деривативная хромосома, несущая вставку – инсерцию; der2 – деривативная хромосома с делецией; СА – спонтанный аборт.; N – хромосомный набор 46,XX или 46,XY, н.и. – не исследован

Согласно современным представлениям о поведении хромосом с инсерцией в мейозе, выявление в кариотипе инсерций малого (<1%) и промежуточного (1–1,5%) размера предполагает наличие у носителя высокого риска зачатия потомства с унаследованным хромосомным дисбалансом, в том числе риска рождения ребенка с хромосомной патологией. В нашей группе 4 инсерции имеют размер менее 1,5% от длины ГНА.

В 3 из 4 семей в потомстве зарегистрированы случаи унаследованного хромосомного дисбаланса. У носителей $ins(15;13)$, $ins(4;2)$ и $ins(10;4)$ ввиду малого количества беременностей скорректировать индивидуальную цифру риска повторного рождения потомства с хромосомным заболеванием не представляется возможным.

В этих случаях в соответствии с мировыми данными риск может быть оценен как высокий – 32% для мужчин носителей и 36% для женщин [3].

В семье носителей $ins(11;2)$ расчетный риск повторного рождения больного потомства составляет 18% (распределение кариотипов нормальный : сбалансированная инсерция : хромосомный дисбаланс 3:6:2 соответственно). Однако, учитывая данные описанных в мировой литературе близких по размеру инсерций $ins(6;2)$ [9] и $ins(7;2)$ [10], в этой семье риск повторного рождения потомства с унаследованной хромосомной патологией может быть оценен порядка 40%.

В 3 семьях размер инсертрованного сегмента составляет порядка 1,5% или несколько больше. Тем не менее, в 2 семьях зарегистрировано потомство с унаследованным хромосомным дисбалансом: 3 плода с $der(5)ins(5;4)$ и рожденный ребенок с $der(8)ins(8;5)$. Таким образом, можно констатировать, что в этих семьях риск повторного рождения больного ребенка также высокий.

Заключение. Инсерции являются редкими хромосомными перестройками. В Беларуси зарегистрировано 10 семей с носительством межхромосомных инсерций. В 50% наблюдений инсертрованный сегмент был образован из длинных плеч хромосом 2, 4 и 5. В 7 наблюдениях размер инсертрованных сегментов составил <1,5% от длины ГНА. У одного пациента с $ins(10;3)(q11.2;q21q13.2)$ определялись задержка развития и множественные врожденные пороки развития, в остальных случаях носители имели нормальный фенотип. Во всех семьях, имеющих потомство, основываясь на цитогенетических характеристиках перестроек и результатах анализа репродуктивного анамнеза, риск повторного рождения ребенка с унаследованной хромосомной патологией оценивается как высокий. Ввиду этого, для них показана пренатальная диагностика с целью определения кариотипа плода и тактики ведения беременности.

Благодарность. Авторы выражают благодарность врачам лабораторной диагностики цитогенетикам ГУ РНПЦ «Мать и дитя», УЗ «Гомельский областной диагностический медико-генетический центр с консультацией «Брак и семья», УЗ «Брестский областной родильный дом», выполнявшим исследования кариотипов пациентов, а также лично заведующему лабораторией Ивановой В.В. и врачу цитогенетику Шорох Н.Г. за помощь в подборе информации о результатах цитогенетических исследований.

Литература

1. Gardner R.J.M., Amor D.J. Gardner and Sutherland's chromosome abnormalities and genetic counseling. New York: Oxford University Press: 5th ed.: 2018. – 715 p.
2. Mechanisms for complex chromosomal insertions / Gu S. [et al.] // PLoS.Genet. – 2016. – Vol. 12, № 11. – e1006446.
3. VanHemel J.O., Eussen H.J. Interchromosomal insertions. Identification of five cases and a review / Hum.Genet. – 2000 – Vol. 107. № 5. – P. 415–432.
4. Parental insertional balanced translocations are an important cause of apparently de novo CNVs in patients with developmental anomalies / Nowakowska B.A. [et al.] // Eur.J.Hum.Genet. – 2012. – Vol. 20, №2. – P. 166–170.
5. Madan K., Menko F.H. Intrachromosomal insertions: a case report and a review / Madan K. [et al.] // Hum.Genet. – 1992. – № 89. – P. 1–9.
6. Миньженкова М.Е., Маркова Ж.Г., Дадали Е.Л., Шилова Н.В. Интерхромосомная и интрахромосомная инсерции с участием хромосомы 2 / Миньженкова М.Е. [и соавт.] // Мед.генетика. – 2018. – №2. – С. 12–17.
7. UCSC Genome Bioinformatics Site: Human (Homo sapiens) Genome Browser Gateway [Electronic resource]. – Mode of access: <http://genome.ucsc.edu/cgi-bin/hgGateway>. – Date of access: 20.05.2020.
8. Behrend C., Karimzad J., Mehdipour H.P., Schwanitz G. Human Chromosome Atlas Introduction to Diagnostics of Structural Aberrations. Springer International Publishing Switzerland: 2017. – P. 207.
9. Five children with $del(2)(q31q33)$ and one individual with $dup(2)(q31q33)$ from a single family: review of brain, cardiac, and limb malformations / Ramer J.C. [et al.] // Am.J.Med.Genet. – 1990. – № 37. – P. 392–400.
10. Pure monosomy and trisomy $2q24.2 \rightarrow q3105$ due to an $inv\ ins(7;2)(q21.2;q3105q24.2)$ segregating in four generations / Moller M. [et al.] // Hum.Genet. – 1984. – № 68. – P. 77–86.

**CHROMOSOMAL INSERTIONS:
REVIEW OF THE LITERATURE AND CHARACTERISTICS OF THE
REARRANGEMENTS IN PATIENS OF BELARUS**

**Khurs O.M.¹, Rumiantzava N.V.¹, Naumchik I.V.¹,
Yaroshevich E.Y.¹, Frolova A.V.²**

¹ *Republican medical centre «Mother and Child»,
Minsk, Republic of Belarus*

² *Gomel regional diagnostic medical and genetic center with consultation
«Marriage and Family»,
Gomel, Republic of Belarus*

Summary. Insertions are the rare chromosomal balanced rearrangements that occur when a segment of one chromosome is intercalated into another non-homologous chromosome (interchromosomal), or into a different region of the same chromosome (interchromosomal). 10 families with interchromosomal insertions were identified in Belarus. The cytogenetic characteristics of the revealed chromosome insertions are presented. Chromosomes 2q, 4q and 5q were involved in 50% of the cases. In 7 cases the size of inserted segments was <1.5% of the haploid autosomal length (HAL). The analysis of pregnancy outcomes was carried out in families of carriers. In all cases the risk for viable imbalance in offspring is estimated as high.

Key words: insertion, derivative chromosome, chromosome diseases, genetic risk.

Поступила 07.10.2020

ПРАВИЛА ДЛЯ АВТОРОВ

1. Статья должна быть написана на высоком научном и методическом уровне, соответствовать тематике сборника и содержать новую научную информацию, рекомендации практического характера.

2. Статья должна быть напечатана на одной стороне листа с одинарным межстрочным интервалом в 1-м экземпляре. Для всего текста публикации использовать шрифт Times New Roman размером 12 пунктов, абзацный отступ (красная строка) 1 см, с выравниванием по ширине, межстрочный интервал одинарный, без установки автоматического переноса, все поля по 25 мм.

3. Объем статьи, включая рисунки, таблицы, библиографический список литературы до 5 страниц формата А4.

4. Статья должна быть изложена на русском, белорусском или английском языке.

5. Направление в редакцию ранее опубликованных или уже принятых в печать в других изданиях работ не допускается.

6. Заглавие статьи печатается с выравниванием по центру без точек в конце и включает:

НАЗВАНИЕ СТАТЬИ – ПЕЧАТАЕТСЯ ПРОПИСНЫМИ БУКВАМИ БЕЗ СОКРАЩЕНИЙ ЖИРНЫМ ШРИФТОМ

**фамилии и инициалы авторов – указываются ниже строчными буквами
жирным шрифтом**

название учреждения,

город, страна – указываются на следующей строке курсивом нежирным шрифтом

7. После заглавия приводится резюме на русском, белорусском или английском языке. Текст резюме должен содержать краткую информацию (до 10 строк) о результатах публикуемой работы, отражать, что нового несет в себе работа в сравнении с другими известными по тематике публикациями. После резюме печатаются ключевые слова (не более 5).

8. Текст статьи печатается с обязательным выделением следующих разделов: **введение**, содержащее краткий обзор литературы по данной проблеме, с указанием нерешенных ранее вопросов, сформулированную и обоснованную **цель** работы; основная часть: **материалы и методы исследования результаты исследования и обсуждение, заключение или выводы**; библиографический список (**литература**). В разделе «материал и методы исследований» обязательно сообщать о соблюдении правил работ с использованием экспериментальных животных (для экспериментальных исследований), а также указать использованные методы статистической обработки данных.

9. Сокращение слов не допускается, кроме общепринятых сокращений химических и математических величин, мер, терминов. В статьях должна быть использована система единиц СИ.

10. Таблицы, графики и диаграммы располагаются после их первого упоминания. Их содержание должно соответствовать цифрам, приведенным в тексте. Все таблицы, графики и диаграммы должны иметь названия. Оформление таблиц, графиков и диаграмм должно соответствовать требованиям ВАК Республики Беларусь. Каждая таблица должна иметь краткий заголовок, который состоит из слова «Таблица», ее

порядкового номера и названия, отделенного от номера знаком тире. Заголовок следует помещать над таблицей слева, без абзацного отступа.

11. Иллюстрации (фотографии, графики, рисунки, схемы) должны быть высокого качества и выполнены в цветах, хорошо различимых при черно-белой печати. Количество графического материала должно быть минимальным и пронумеровано последовательно арабскими цифрами. В подписях к микрофотографиям указываются увеличение (окуляр, объектив) и метод окраски материала. Графики и диаграммы, выполненные в табличном редакторе Excel, должны быть внедрены в текст статьи с возможностью их дальнейшего редактирования, не следует удалять из файла Excel страницы с исходными данными для графика или диаграммы. Графики должны быть выполнены на белом фоне. Пояснительные данные помещают под фотографией, графиком, рисунком, схемой, а со следующей строки – слово "Рисунок", номер и наименование иллюстрации, отделяя знаком тире номер от наименования. Точку в конце нумерации и наименований иллюстраций не ставят. Не допускается перенос слов в наименовании рисунка. Использование страниц альбомного формата не допускается.

12. В конце каждой оригинальной статьи должен быть приложен библиографический список литературы (не более 10), оформленный в соответствии с ГОСТ 7.1.-2003 «Библиографическое описание документа», для обзорной статьи (не более 25), ссылки нумеруются согласно порядку цитирования в тексте и приводятся в квадратных скобках (например: [1] или [1, 2]).

13. После «библиографического списка» печатается название статьи, фамилии авторов, название учреждения с указанием города и страны, резюме (100–150 слов) и ключевые слова на английском языке. Буквального соответствия русского и английского рефератов не требуется.

14. Статья должна быть тщательно отредактирована и выверена авторами. В конце статьи должны быть подписи всех авторов.

15. К статье прилагаются сведения об авторах (Ф.И.О., звание, ученая степень, должность, учреждение, город, адрес электронной почты и контактный телефон).

16. Обязательно предоставление материалов в электронном виде с соблюдением вышеуказанных правил. Файл должен иметь формат MS Word (*.DOC). Название файла должно содержать фамилию и инициалы первого автора и первые два слова названия статьи на русском языке (например, Сидоров ИИ_Способ получения.сбс). Иллюстрации предоставляются дополнительно на отдельных файлах: графики и диаграммы – в табличном редакторе Excel с исходными данными и возможностью их дальнейшего редактирования, фотографии и рисунки – в формате файлов JPG или TIF с разрешением 300 dpi (8-бит, оттенки серого).

17. Поступившие в редакцию статьи направляются на рецензирование профильным специалистам. Основным критерием целесообразности публикации является новизна и информативность статьи. Если по рекомендации рецензента статья возвращается на доработку, то переработанная рукопись вновь рассматривается редакционной коллегией, при этом датой поступления считается день получения редакцией ее окончательного варианта.

18. Редакция оставляет за собой право сокращать и редактировать статьи без искажения основного содержания статьи.

19. Редакция оставляет за собой право отклонить статью без указания причин.

20. При нарушении указанных правил статьи не рассматриваются. Рукописи не возвращаются.

Научное издание

СОВРЕМЕННЫЕ ПЕРИНАТАЛЬНЫЕ МЕДИЦИНСКИЕ
ТЕХНОЛОГИИ В РЕШЕНИИ ПРОБЛЕМ
ДЕМОГРАФИЧЕСКОЙ БЕЗОПАСНОСТИ

Сборник научных трудов
Основан в 2008 году

Выпуск 13

В авторской редакции

Ответственный редактор *Д. В. Бурьяк*
Компьютерная верстка *Д. П. Синявский*
Автор фото на обложке *О. И. Гошко*

Подписано в печать 23.12.2020. Формат 60x84/8.
Бумага офсетная. Печать офсетная.
Усл. печ. л. 58,8. Уч.-изд. л. 43,15.

Тираж 115 экз. Заказ 14209.
Выпущено по заказу ГУ РНПЦ «Мать и дитя».

Полиграфическое исполнение:
общество с ограниченной ответственностью «Медисонт».
Свидетельство о государственной регистрации издателя, изготовителя,
распространителя печатных изданий
№ 1/142 от 09.01.2014. №2/34 от 23.12.2013.
ЛП № 02330/20 от 18.12.2013.
ул. Тимирязева, 9, 220004, Минск.
www.medisont.by